

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4338192号
(P4338192)

(45) 発行日 平成21年10月7日(2009.10.7)

(24) 登録日 平成21年7月10日(2009.7.10)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/341 (2006.01) A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/351 (2006.01) A 6 1 K 31/351
A 6 1 K 31/353 (2006.01) A 6 1 K 31/353
A 6 1 K 31/4025 (2006.01) A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/4155 (2006.01) A 6 1 K 31/4155

請求項の数 9 (全 452 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-521202 (P2003-521202)
(86) (22) 出願日 平成14年8月8日(2002.8.8)
(86) 国際出願番号 PCT/JP2002/008108
(87) 国際公開番号 W02003/016275
(87) 国際公開日 平成15年2月27日(2003.2.27)
審査請求日 平成17年5月10日(2005.5.10)
(31) 優先権主張番号 特願2001-245071 (P2001-245071)
(32) 優先日 平成13年8月10日(2001.8.10)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)
(31) 優先権主張番号 特願2001-370860 (P2001-370860)
(32) 優先日 平成13年12月5日(2001.12.5)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)
(31) 優先権主張番号 特願2002-191483 (P2002-191483)
(32) 優先日 平成14年6月28日(2002.6.28)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000001926
塩野義製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(74) 代理人 100108970
弁理士 山内 秀晃
(74) 代理人 100113789
弁理士 杉田 健一
(72) 発明者 木山 竜一
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
塩野義製薬株式会社内
(72) 発明者 神田 泰彦
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
塩野義製薬株式会社内

最終頁に続く

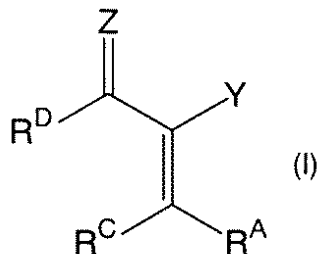
(54) 【発明の名称】 抗ウイルス剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

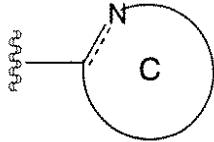
【化1】



(式中、 R^C 及び R^D は一緒になって隣接する炭素原子と共に5員又は6員のヘテロ原子を含んでいてもよい環を形成し、該環はベンゼン環との縮合環であってもよい； Y はヒドロキシ； Z は酸素原子；

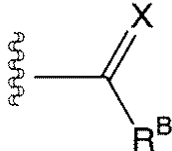
 R^A は式：

【化 2】



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である5または6員の含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基又は式：

【化 3】



(式中、Xは酸素原子；R^Bはアリールまたはヘテロアリールである。)で示される基であり；

C環およびR^Bは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、Z¹及びZ³はそれぞれ独立して単結合又は炭素数1～6の直鎖状または分枝状のアルキレン；Z²は単結合、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-O-$ 、または $-NHCO-$ ；R¹は置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～8員の芳香族複素環式基、置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル、又は置換されていてもよいヘテロサイクル(「置換されていてもよい」の各置換基は、それぞれ独立して、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンおよびアルコキシから選択される))で示される基で置換されており；

R^C及びR^Dが形成する環は、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、Z¹、Z²、Z³及びR¹は前記と同意義である)で示される基で置換されていてもよく；

さらに、C環、R^B、又はR^C及びR^Dが形成する環は、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、Z¹、Z²、Z³及びR¹は前記と同意義である)で示される基で置換されている以外の位置で、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、およびアルケニルからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい。)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

【請求項 2】

R^C及びR^Dが形成する環が、5員又は6員の酸素原子及び/又は窒素原子を含んでいてもよい環である式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第1項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

【請求項 3】

R^C及びR^Dが形成する環が、5員又は6員の酸素原子及び/又は窒素原子を含んだ、ベンゼン環が縮合していてもよい複素環である式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第2項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

【請求項 4】

R^C及びR^Dが形成する環が、5員の窒素原子を含んだ複素環である式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第3項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

【請求項 5】

R^C及びR^Dが形成する環が、6員の酸素原子を含んだ、ベンゼン環が縮合した複素環である式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第3項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成

10

20

30

40

50

物。

【請求項6】

R^C及びR^Dが形成する環が、6員の窒素原子を含んだ、ベンゼン環が縮合した複素環である式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第3項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

【請求項7】

R^C及びR^Dが形成する環が、6員の酸素原子を含んだ複素環である式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第3項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

10

【請求項8】

R^C及びR^Dが形成する環が、6員の窒素原子を含んだ複素環である式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第3項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

【請求項9】

R^C及びR^Dが形成する環が、6員の炭素環である式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第1項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

20

本発明は、抗ウイルス剤に関する。特に、 -ヒドロキシ- 、不飽和ケトンを部分構造として有する化合物、及びそれらを含むインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物に関する。

背景技術

ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency virus, 以下HIVと略す)は、後天性免疫不全症候群(Acquired immunodeficiency syndrome, 以下エイズと略す)の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤(AZT、3TC等)とプロテアーゼ阻害剤(インディナビル等)が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬の開発が期待されている。また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている(Balzarini, J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, p13152-13157.)。現在、抗HIV薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の2種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗HIV薬の開発が要望されている。

30

インテグラーゼ阻害剤としては、例えば、WO99/50245、WO99/62520、WO99/62897、WO99/62513、WO00/39086、WO01/00578に記載の1,3-ジオキソブタン酸類、1,3-プロパンジオン類等がある。また別のインテグラーゼ阻害剤としては、WO01/17968に記載のアクリル酸誘導体がある。

40

最近報告されたインテグラーゼ阻害剤としては、例えば、WO2002/30426、WO2002/30930、WO2002/30931、WO2002/36734に記載のアザまたはポリアザナフタレニルカルボキサミド誘導体等がある。

なお、本発明化合物に近い構造の化合物としては、Eur. J. Med. Chemical-Chim. Ther. (1979), 14(2), 189-190に、抗炎症作用を有するN-置換-3-カルボキサミド-4-ヒドロキシ-5-オキソ-3-ピロリン誘導体が開示されている。また、Pharmazie (1997), 52(4), 276-2

50

78に、1-メチル-4-アリールカルバミド-2,3-ジオキソピロリジン誘導体が合成中間体として開示されている。WO92/06954に、アルドース還元酵素の阻害作用を有するピロリジンジオン誘導体が開示されている。J. Med. Chemical (1976), 19(1), 172-173には、抗炎症作用を有するN-置換-4,5-ジオキソピロリジン-3-カルボキシアニリド誘導体が開示されている。

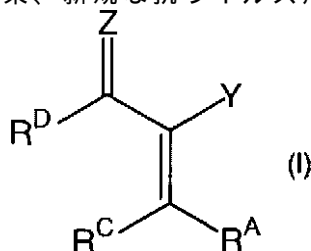
また、Journal of Physical Chemistry A (2002), 106(11), 2497-2504には、ピリミジン誘導体が開示されているが、医薬用途に関しては記載がない。

一方、T' ai - wan K' o Hsueh (1997), 31(3-4), 130-135に、3-ヒドロキシ-7-(フェニルメトキシ)-2-(2-キノリニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オンが開示されている。また、4H-1-ベンゾピラン-4-オン構造を有する化合物として、1 J. Nat. Prod. (2001), 64(4), 546-548, 2 Anticancer Res. (2000), 20(4), 2525-2536, 3 WO98/11889, 4 Pharmazie (1998), 53(8), 512-517に、抗HIV活性を有するフラボノイド誘導体が開示されているが、作用メカニズムについては記載されていない。

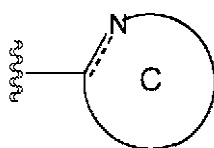
発明の開示

上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

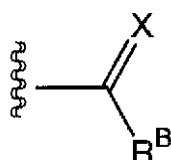
本発明者らは鋭意、研究した結果、新規な抗ウイルス剤を見出した。すなわち式(I)：



(式中、 R^C 及び R^D は一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成し、該環は縮合環であってもよい。Yはヒドロキシ、メルカプト又はアミノであり；Zは酸素原子、硫黄原子又はNHであり； R^A は式：



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基又は式：



(式中、Xは酸素原子、硫黄原子又はNH； R^B は置換基群Aから選択される置換基である。)で示される基であり；

R^C 及び R^D が形成する環、C環又は R^B の少なくとも一つが、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 及び Z^3 はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン； Z^2 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-CONR^2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$ ； R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール； R^1 は置換されていてもよいアリ

10

20

30

40

50

ール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル)で示される基で置換されており;さらに、

R^C 及び R^D が形成する環、C環又は R^B が、上記式: $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義である)で示される基で置換されている以外の位置で、非妨害性置換基により置換されていてもよい。

置換基群A:水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群。)で示される化合物(以下、「本発明化合物」という)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物が、インテグラーゼの阻害活性を有することを見出した。

さらに、本発明化合物及びそれらを含む医薬が、抗ウイルス薬、抗レトロウイルス薬、抗HIV薬、抗HTLV-1(Human T cell leukemia virus type 1:ヒトT細胞白血病ウイルス1型)薬、抗FIV(Feline immunodeficiency virus:ネコエイズウイルス)薬、抗SIV(Simian immunodeficiency virus:サルエイズウイルス)薬、特に抗HIV薬、インテグラーゼ阻害剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、本発明化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、それらを有効成分として含む医薬組成物、抗ウイルス薬、抗HIV薬、インテグラーゼ阻害剤、抗HIV用合剤を提供するものであるが、これらは、抗HIV薬としてのみならず、抗AIDS薬、すなわち、エイズ及びその関連臨床的症状、例えばエイズ関連合併症(ARC)、進行性全身化リンパ節症(PGL)、カポジ肉種、カリニ肺炎、突発性血小板減少性紫斑病、エイズ関連神経学的症状、例えば、エイズ痴呆症合併症、エイズ脳症、多発性硬化症又は熱帯性不全対麻痺、並びにまた無症候患者におけるものを含めた抗HIV抗体陽性及びHIV陽性症状の治療に特に有用である。

即ち、本発明は、

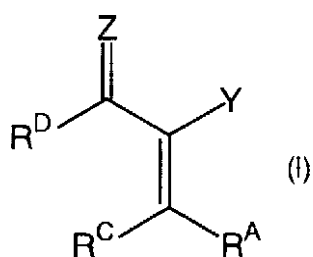
(1) 式(I):

10

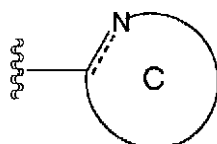
20

30

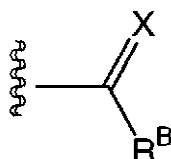
40



(式中、 R^C 及び R^D は一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成し、該環は縮合環であってもよい。Y はヒドロキシ、メルカプト又はアミノであり；Z は酸素原子、硫黄原子又は NH であり； R^A は式：



(式中、C 環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。) で示される基又は式：



(式中、X は酸素原子、硫黄原子又は NH； R^B は置換基群 A から選択される置換基である。) で示される基であり；

R^C 及び R^D が形成する環、C 環又は R^B の少なくとも一つが、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 及び Z^3 はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン； Z^2 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)CO-$ 、 $-CON(R^2)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$ ； R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリーール又は置換されていてもよいヘテロアリーール； R^1 は置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル) で示される基で置換されており；さらに、

R^C 及び R^D が形成する環、C 環又は R^B が、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義である) で示される基で置換されている以外の位置で、非妨害性置換基により置換されていてもよい。

置換基群 A：水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリーールアルキル、置換されていてもよいアリーールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリーールオキシ、置換されていてもよいアリーールチオ、置換されていてもよいヘテロアリーールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリーールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されて

10

20

30

40

50

いてもよいヘテロアリーールアルキルチオ、置換されていてもよいアリーールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリーールオキシアルキル、置換されていてもよいアリーールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリーールチオアルキル、置換されていてもよいアリーールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリーールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリーールアルキルスルホニルからなる群。)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物、に関する。さらに詳しくは、以下の(2)~(120)に関する。

(2) R^C 及び R^D が形成する環が、5員又は6員のヘテロ原子を含んでいてもよい、縮合していてもよい環である式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(1)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

10

(3) R^C 及び R^D が形成する環が、5員又は6員の酸素原子及び/又は窒素原子を含んだ、ベンゼン環が縮合していてもよい複素環である式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(2)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(4) R^C 及び R^D が形成する環が、5員の窒素原子を含んだ複素環である式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

20

(5) R^C 及び R^D が形成する環が、6員の酸素原子を含んだ、ベンゼン環が縮合した複素環である式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(6) R^C 及び R^D が形成する環が、6員の窒素原子を含んだ、ベンゼン環が縮合した複素環である式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(7) R^C 及び R^D が形成する環が、6員の酸素原子を含んだ複素環である式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

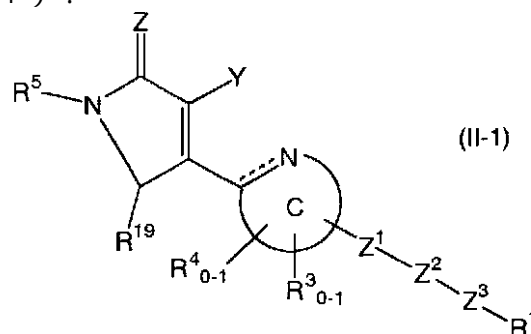
30

(8) R^C 及び R^D が形成する環が、6員の窒素原子を含んだ複素環である式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(9) R^C 及び R^D が形成する環が、6員の炭素環である式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(1)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(10) 式(II-1) :

40

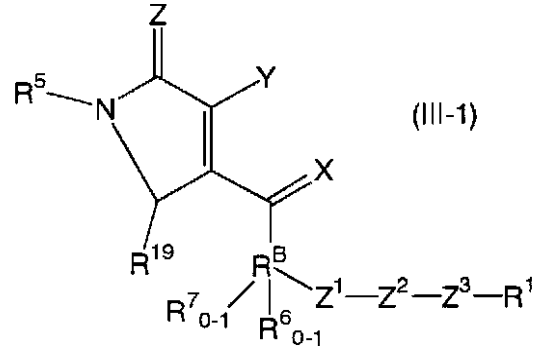


(式中、Y、Z、C環、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 及び破線は(1)と同意義であり； R^3

50

、 R^4 、 R^5 及び R^{19} はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(4)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

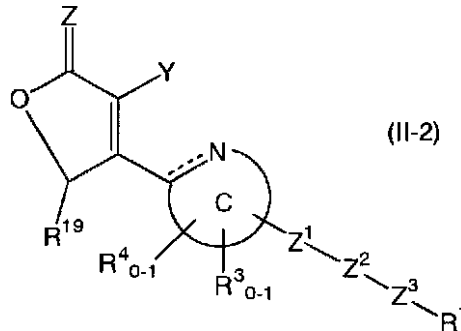
(11) 式(III-1):



10

(式中、 X 、 Y 、 Z 、 R^B 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は(1)と同意義であり； R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^{19} はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(4)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(12) 式(II-2):

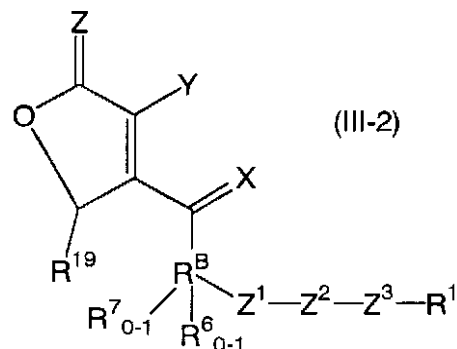


20

(式中、 Y 、 Z 、 C 環、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 及び破線は(1)と同意義であり； R^3 、 R^4 及び R^{19} はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

30

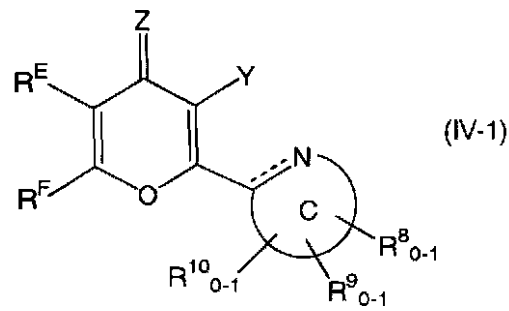
(13) 式(III-2):



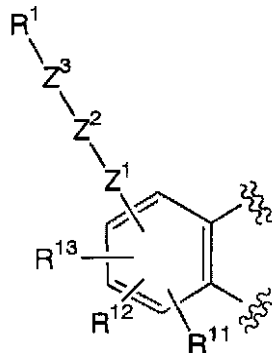
40

(式中、 X 、 Y 、 Z 、 R^B 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は(1)と同意義であり； R^6 、 R^7 及び R^{19} はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(14) 式(IV-1):

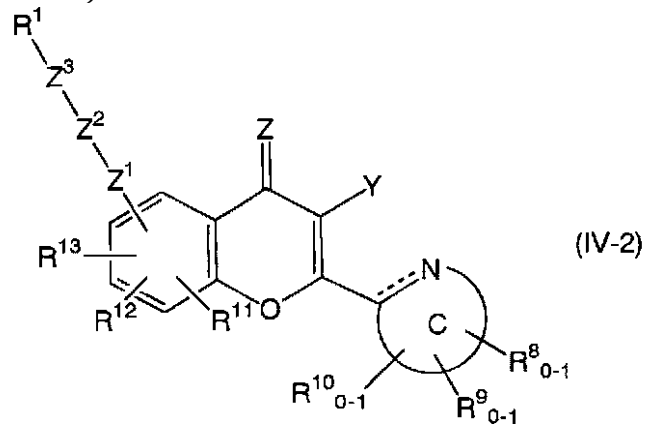


(式中、Y、Z、C環及び破線は(1)と同意義であり；R⁸、R⁹及びR¹⁰はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり；R^E及びR^Fは、少なくとも一方が式：-Z¹-Z²-Z³-R¹(式中、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義である)で示される基であり、残りの基が非妨害性置換基であるか、又は一緒になって隣接する炭素原子と共に、式：



(式中、R¹¹~R¹³はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義である)で示される環を形成する)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(15) 式(IV-2)：



(式中、Y、Z、C環、Z¹、Z²、Z³、R¹及び破線は(1)と同意義であり；R⁸~R¹³はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(5)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

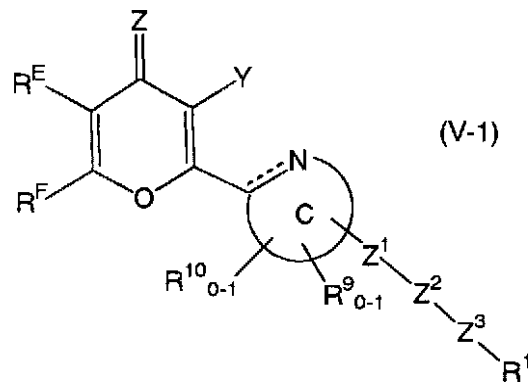
(16) 式(V-1)：

10

20

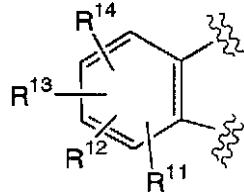
30

40



10

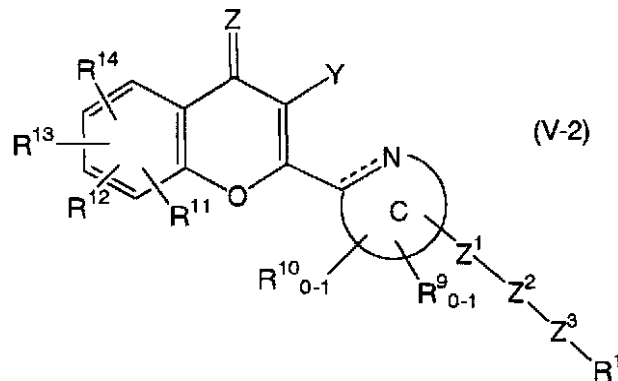
(式中、Y、Z、C環、Z¹、Z²、Z³、R¹及び破線は(1)と同意義であり；R⁹及びR¹⁰はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり；R^E及びR^Fは、それぞれ独立して非妨害性置換基であるか、又は一緒になって隣接する炭素原子と共に、式：



(式中、R¹¹～R¹⁴はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される環を形成する)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

20

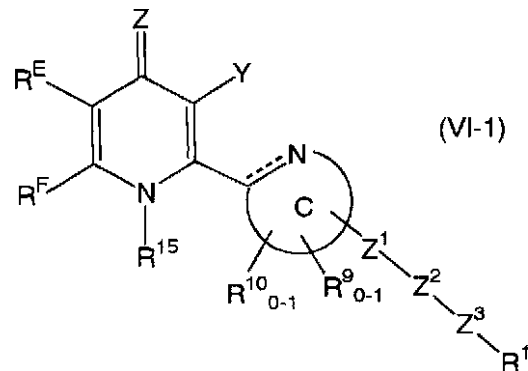
(17) 式(V-2)：



30

(式中、Y、Z、C環、Z¹、Z²、Z³、R¹及び破線は(1)と同意義であり；R⁹～R¹⁴はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(5)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(18) 式(VI-1)：

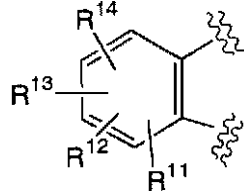


40

(式中、Y、Z、C環、Z¹、Z²、Z³、R¹及び破線は(1)と同意義であり；R⁹、R¹⁰及びR¹⁵はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり；R^E及びR^Fは、それぞ

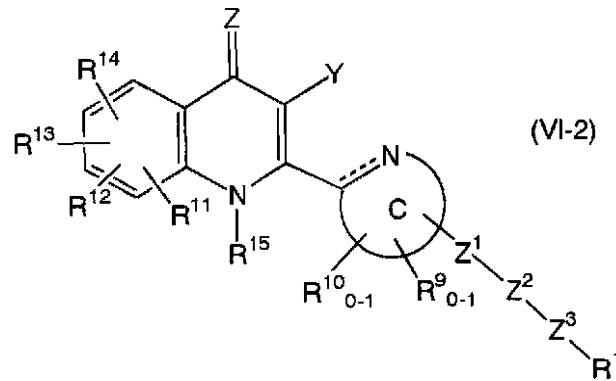
50

れ独立して非妨害性置換基であるか、又は一緒になって隣接する炭素原子と共に、式：



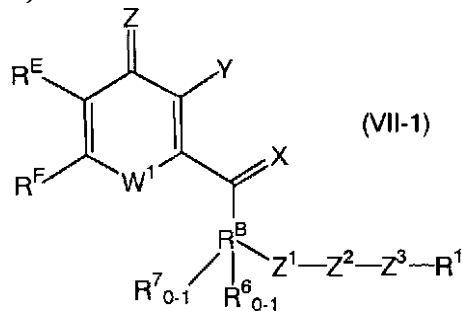
(式中、 $R^{11} \sim R^{14}$ はそれぞれ独立して非妨害性置換基である) で示される環を形成する) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(19) 式(VI-2)：

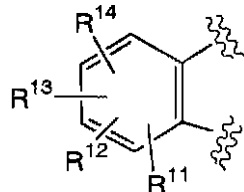


(式中、 Y 、 Z 、 C 環、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 及び破線は(1)と同意義であり； $R^9 \sim R^{15}$ はそれぞれ独立して非妨害性置換基である) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(6)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(20) 式(VII-1)：



(式中、 X 、 Y 、 Z 、 R^B 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は(1)と同意義であり； W^1 は $-O-$ 又は $-N(-R^G)-$ であり； R^G は非妨害性置換基であり； R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり； R^E 及び R^F は、それぞれ独立して非妨害性置換基であるか、又は一緒になって隣接する炭素原子と共に、式：



(式中、 $R^{11} \sim R^{14}$ はそれぞれ独立して非妨害性置換基である) で示される環を形成する) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

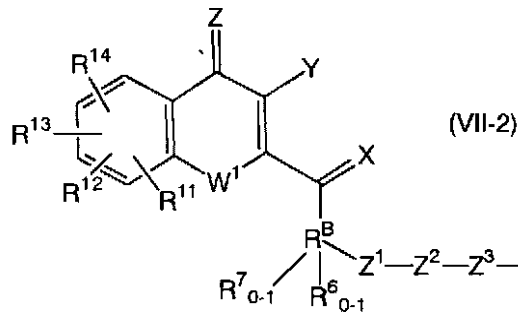
(21) 式(VII-2)：

10

20

30

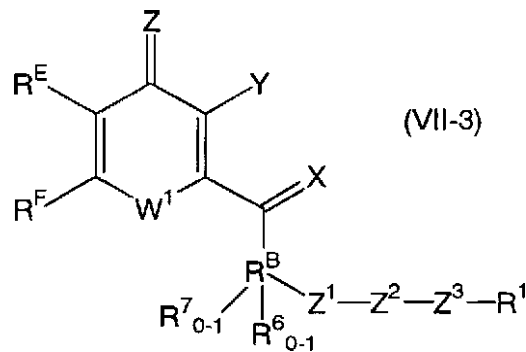
40



(式中、X、Y、Z、R^B、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；W¹は-O-又は-N(-R^G)-であり；R^Gは非妨害性置換基であり；R⁶、R⁷、R¹¹~R¹⁴はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

10

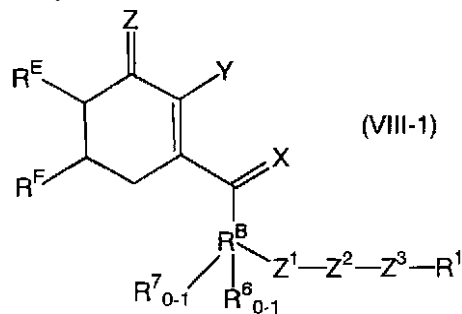
(22) 式(VII-3)：



(式中、X、Y、Z、R^B、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；W¹は-O-又は-N(-R^G)-であり；R^Gは非妨害性置換基であり；R⁶及びR⁷はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり；R^E及びR^Fは、それぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(3)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

20

(23) 式(VIII-1)：

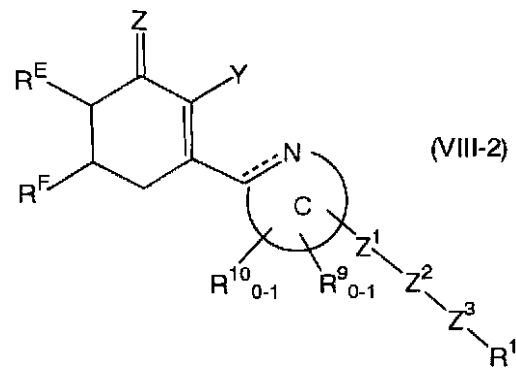


(式中、X、Y、Z、R^B、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁶及びR⁷はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり；R^E及びR^Fは、それぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(9)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

30

40

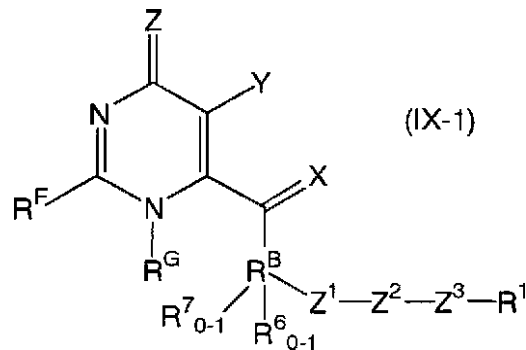
(24) 式(VIII-2)：



10

(式中、Y、Z、C環、Z¹、Z²、Z³、R¹及び破線は(1)と同意義であり；R^E及びR^Fは、それぞれ独立して非妨害性置換基であり；R⁹及びR¹⁰はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(9)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(25) 式(IX-1)：

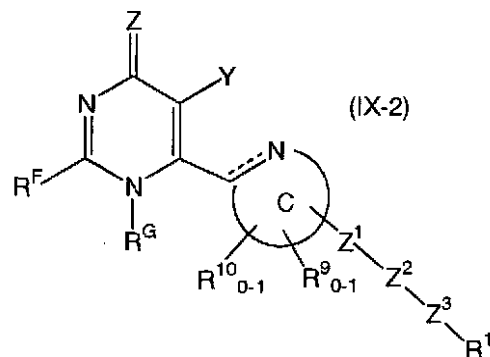


20

(式中、X、Y、Z、R^B、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁶及びR⁷はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり；R^F及びR^Gは、それぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(8)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

30

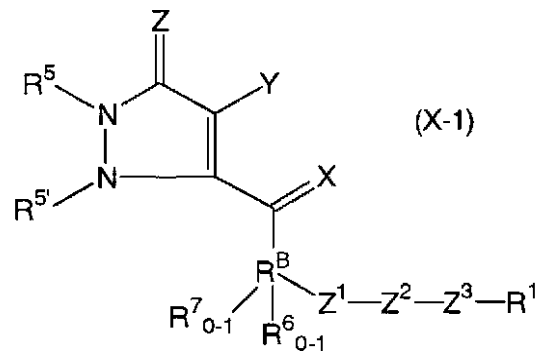
(26) 式(IX-2)：



40

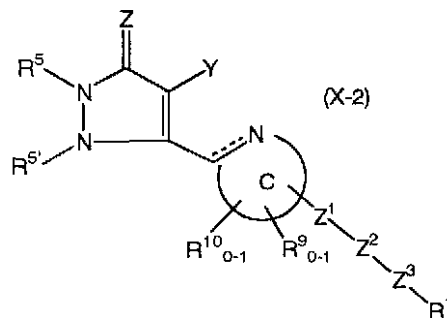
(式中、Y、Z、C環、Z¹、Z²、Z³、R¹及び破線は(1)と同意義であり；R⁹及びR¹⁰はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり；R^F及びR^Gは、それぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(8)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(27) 式(X-1)：



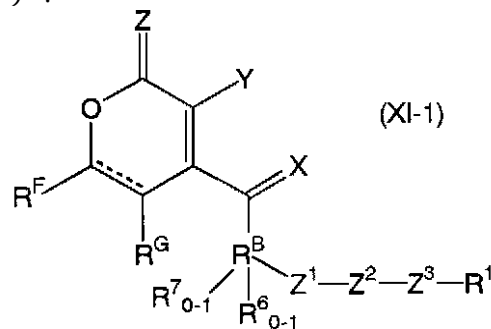
(式中、X、Y、Z、R^B、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁵、R^{5'}、R⁶及びR⁷はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(4)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(28) 式(X-2)：



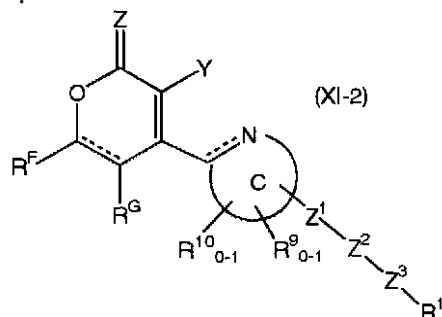
(式中、Y、Z、C環、Z¹、Z²、Z³、R¹及び破線は(1)と同意義であり；R⁵、R^{5'}、R⁹及びR¹⁰はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(4)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(29) 式(XI-1)：



(式中、X、Y、Z、R^B、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁶、R⁷、R^F及びR^Gは、それぞれ独立して非妨害性置換基であり；破線(---)は結合の存在又は不存在を表す)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(7)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(30) 式(XI-2)：



10

20

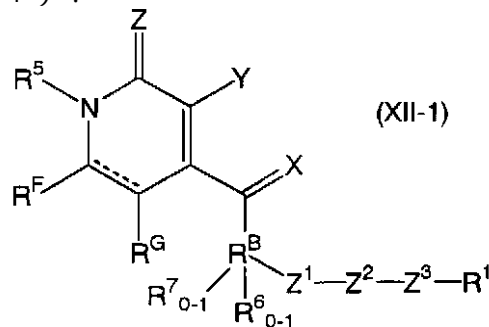
30

40

50

(式中、Y、Z、C環、Z¹、Z²、Z³、R¹及び破線は(1)と同意義であり；R⁹、R¹⁰、R^F及びR^Gは、それぞれ独立して非妨害性置換基であり；破線(---)は結合の存在又は不存在を表す)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(7)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(31) 式(XII-1)：

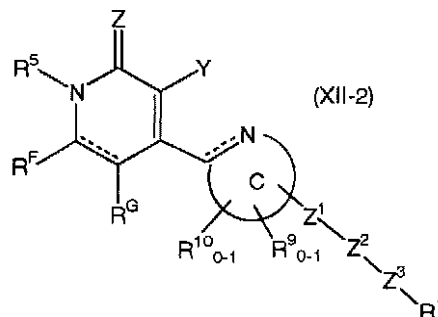


10

(式中、X、Y、Z、R^B、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁵、R⁶、R⁷、R^F及びR^Gは、それぞれ独立して非妨害性置換基であり；破線(---)は結合の存在又は不存在を表す)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(8)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

20

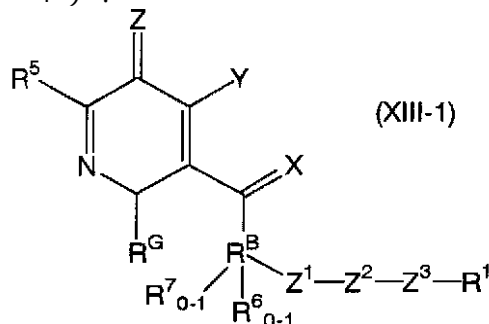
(32) 式(XII-2)：



(式中、Y、Z、C環、Z¹、Z²、Z³、R¹及び破線は(1)と同意義であり；R⁵、R⁹、R¹⁰、R^F及びR^Gは、それぞれ独立して非妨害性置換基であり；破線(---)は結合の存在又は不存在を表す)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(8)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

30

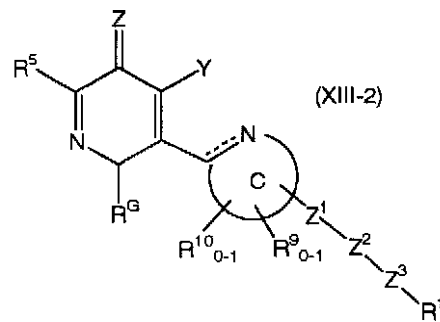
(33) 式(XIII-1)：



40

(式中、X、Y、Z、R^B、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁵、R⁶、R⁷及びR^Gはそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(8)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(34) 式(XIII-2)：



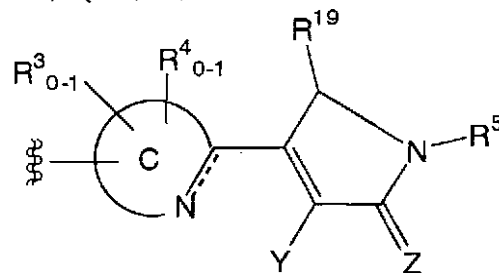
(式中、Y、Z、C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁵、R⁹、R¹⁰及びR⁶は、それぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(8)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(35) 非妨害性置換基がそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、オキソ、チオキソ、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群から選択されるものである(1)~(34)のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(36) (1)~(35)のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法。

(37) インテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物を製造するための(1)~(35)のいずれかに記載の化合物の使用。

(38) 式(I-Q)：Q-Z¹-Z²-Z³-R¹(式中、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；Qは、式：



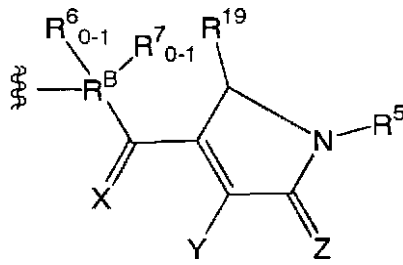
(式中、C環は(1)と同意義であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；R³、R⁴、R⁵及びR¹⁹は(10)と同意義である)で示される基、式：

10

20

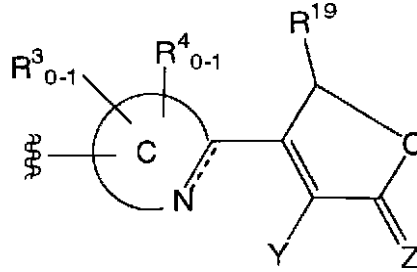
30

40



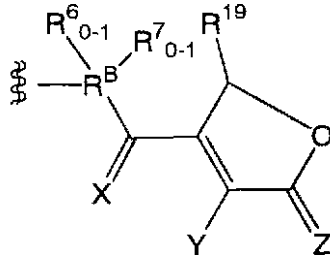
(式中、Xは酸素原子であり；Y及びZは前記と同意義であり； R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^{1-9} は(11)と同意義であり； R^B は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルである)で示される基、式：

10



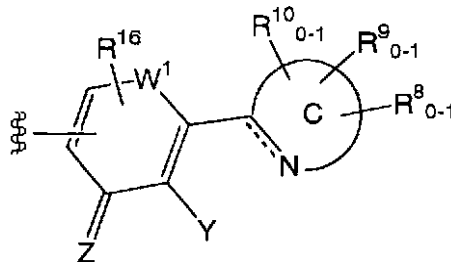
(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり； R^3 、 R^4 及び R^{1-9} は(10)と同意義である)で示される基、式：

20



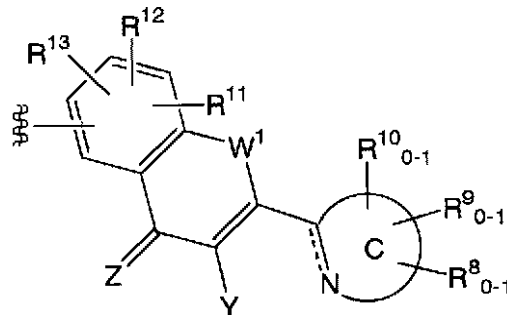
(式中、X、Y、Z及び R^B は前記と同意義であり； R^6 、 R^7 及び R^{1-9} は(11)と同意義である)で示される基、式：

30

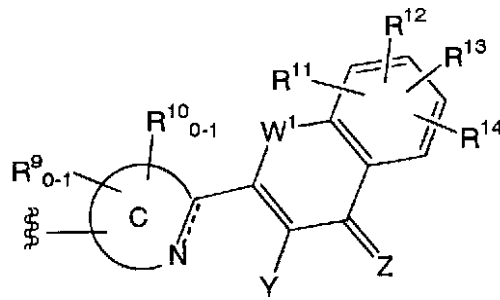


(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり； $R^8 \sim R^{10}$ は(14)と同意義であり； W^1 は(20)と同意義であり； R^{16} は非妨害性置換基である)で示される基、式：

40

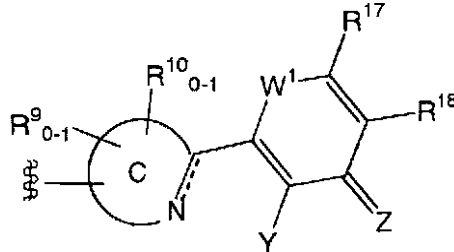


(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり； $R^8 \sim R^{13}$ は(14)と同意義であり； W^1 は(20)と同意義である)で示される基、式：



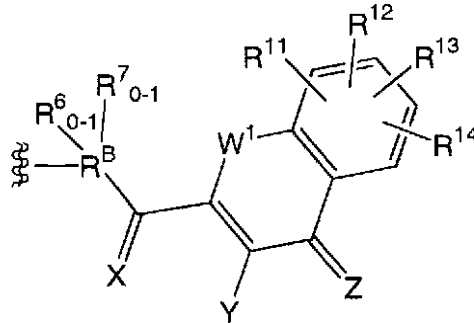
(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり； $R^9 \sim R^{14}$ は(16)と同意義であり； W^1 は(20)と同意義である)で示される基、式：

10



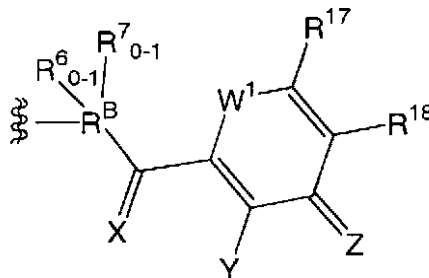
(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり； W^1 は(20)と同意義であり； R^9 及び R^{10} は(14)と同意義であり； R^{17} 及び R^{18} はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される基、式：

20



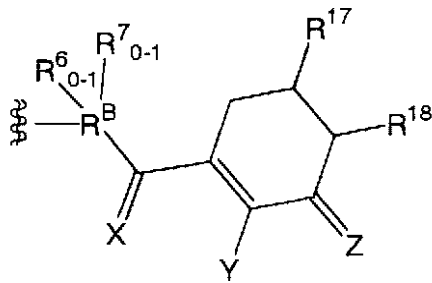
(式中、X、Y、Z及び R^B は前記と同意義であり； W^1 は(20)と同意義であり； R^6 及び R^7 は(11)と同意義であり； $R^{11} \sim R^{14}$ は(16)と同意義である)で示される基、式：

30



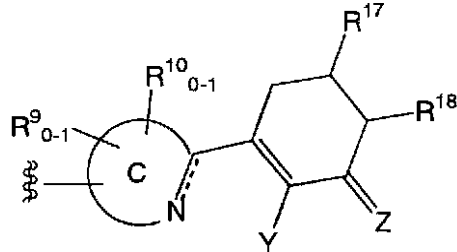
(式中、X、Y、Z及び R^B は前記と同意義であり； W^1 は(20)と同意義であり； R^6 及び R^7 は(11)と同意義であり； R^{17} 及び R^{18} はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される基、式：

40



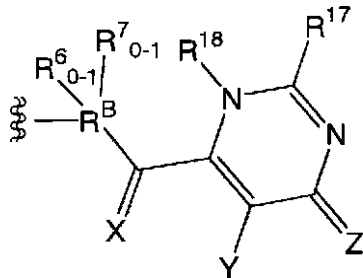
(式中、X、Y、Z及びR^Bは前記と同意義であり；R⁶及びR⁷は(11)と同意義であり；R¹⁷及びR¹⁸はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される基、式：

10



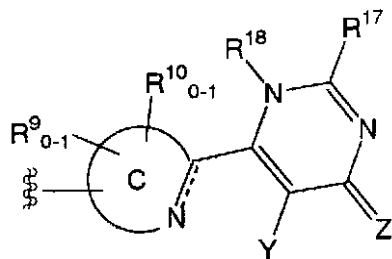
(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり；R⁹及びR¹⁰は(14)と同意義であり；R¹⁷及びR¹⁸は前記と同意義である)で示される基、式：

20



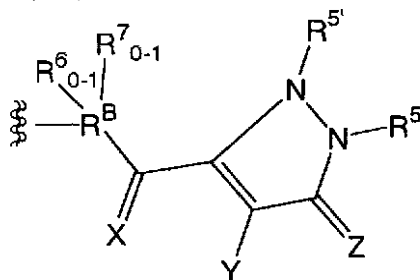
(式中、X、Y、Z及びR^Bは前記と同意義であり；R⁵は(10)と同意義であり；R⁶及びR⁷は(11)と同意義であり；R¹⁷及びR¹⁸は前記と同意義である)で示される基、式：

30



(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり；R⁵は(10)と同意義であり；R⁹及びR¹⁰は(14)と同意義であり；R¹⁷及びR¹⁸は前記と同意義である)で示される基、式：

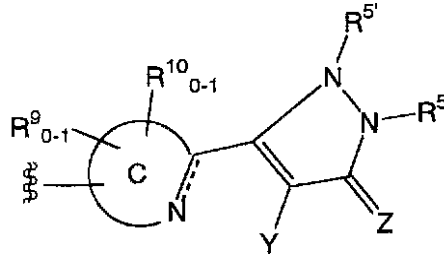
40



(式中、X、Y、Z及びR^Bは前記と同意義であり；R⁵及びR^{5'}は(27)と同意義

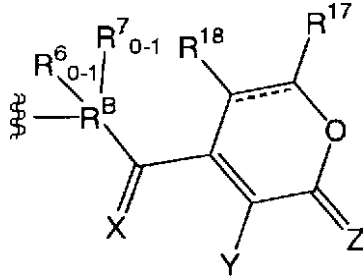
50

であり； R^6 及び R^7 は (11) と同意義である) で示される基、式：



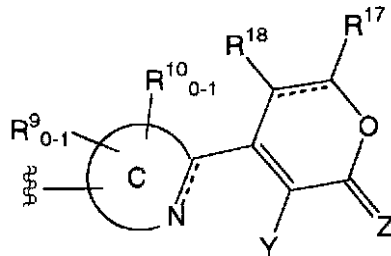
(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり； R^5 及び $R^{5'}$ は(27)と同意義であり； R^9 及び R^{10} は(14)と同意義である) で示される基、式：

10



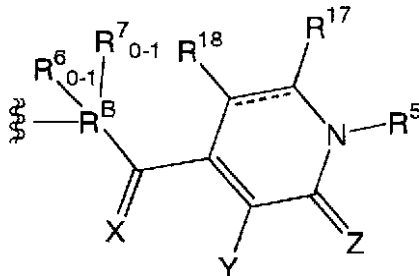
(式中、X、Y、Z及び R^B は前記と同意義であり； R^6 及び R^7 は(11)と同意義； R^{17} 及び R^{18} は前記と同意義であり、破線(---)は結合の存在又は不存在を表す) で示される基、式：

20



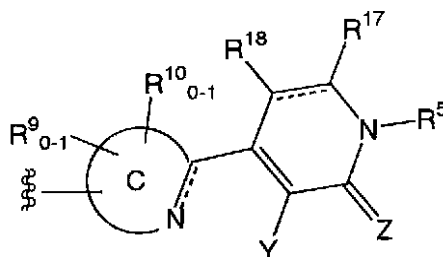
(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり； R^9 及び R^{10} は(14)と同意義であり； R^{17} 及び R^{18} は前記と同意義であり、破線(---)は結合の存在又は不存在を表し、式：

30



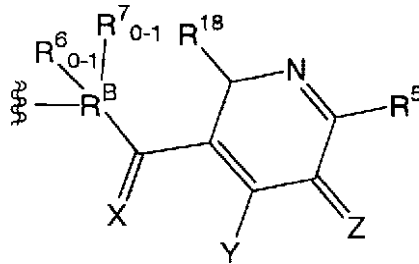
(式中、X、Y、Z及び R^B は前記と同意義であり； R^5 、 R^6 及び R^7 は(11)と同意義； R^{17} 及び R^{18} は前記と同意義であり、破線(---)は結合の存在又は不存在を表す) で示される基、式：

40



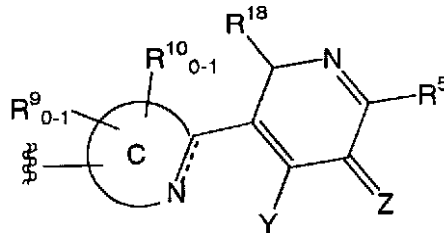
50

(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり；R⁵は(10)と同意義であり；R⁹及びR¹⁰は(14)と同意義であり；R¹⁷及びR¹⁸は前記と同意義であり、破線(---)は結合の存在又は不存在を表す)で示される基、式：



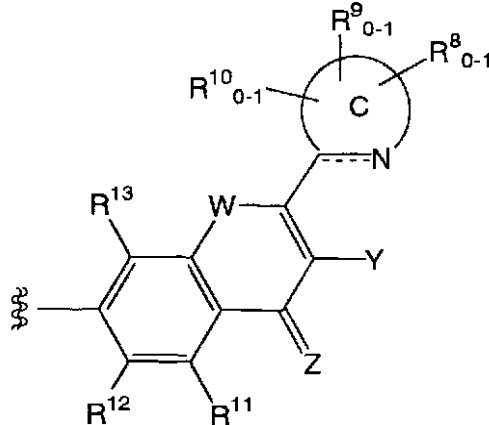
10

(式中、X、Y、Z及びR^Bは前記と同意義であり；R⁵、R⁶及びR⁷は(11)と同意義；R¹⁸は前記と同意義である)で示される基、式：



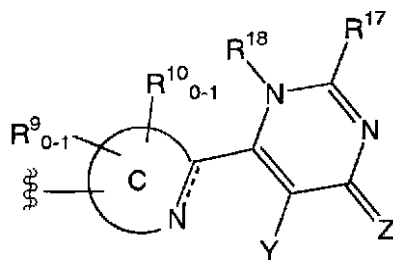
(式中、C環は(1)と同意義であり；Y及びZは前記と同意義であり；R⁵は(10)と同意義であり；R⁹及びR¹⁰は(14)と同意義であり；R¹⁸は前記と同意義である)で示される基である。但し、Z¹が単結合であり、Z²が-O-であり、Z³がメチレンであり、R¹がフェニルであり、かつQが式：

20



30

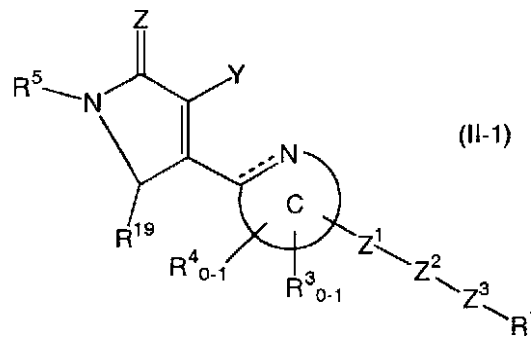
(式中、R⁸~R¹³が水素であり、Yがヒドロキシであり、Zが酸素原子であり、Wが-O-であり、C環がキノリン-2イルである)で示される基である化合物；およびQが式：



40

式中、R⁹およびR¹⁰は前記と同意義であり、R¹⁷はアルキルであり、R¹⁸は水素であり、Yがヒドロキシであり、Zが酸素原子であり、C環がジヒドロピリミジンである)化合物を除く。)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(39) 式(II-1)：



(式中、Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R³、R⁴、R⁵及びR¹⁹はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

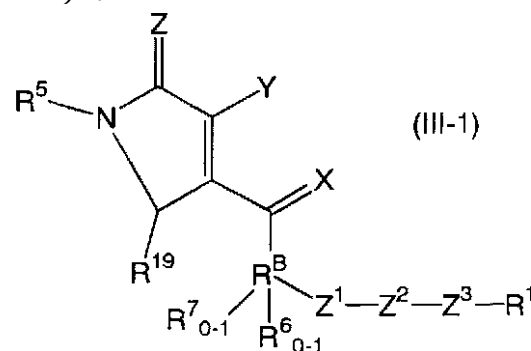
10

(40) Z¹及びZ³がそれぞれ独立して単結合又はアルキレンであり；Z²が単結合又は-O-であり；R¹が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである(39)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(41) C環がピリミジン-4-イル又は1,3,4-オキサジアゾール-2-イルであり；Z¹が単結合であり；Z²が-O-又はアルキレンであり；Z³が単結合又はアルキレンであり；R¹はハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R³、R⁴及びR¹⁹は水素であり；R⁵はアルキル、アラルキル、シクロアルキル、アリール又はアルコキシである(39)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

20

(42) 式(III-1)：



30

(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルであり；Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁵、R⁶、R⁷及びR¹⁹はそれぞれ独立して非妨害性置換基である。)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(43) R⁵が水素、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル又はヘテロアリールアルキルである(39)又は(42)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

40

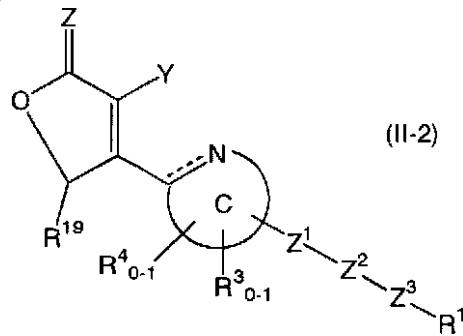
(44) R^Bがフラン-2-イルである(42)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(45) R^Bがアリール又はフラン-2-イルであり；Z¹及びZ³は単結合であり；Z²はアルキレンであり；R¹はハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁶、R⁷及びR¹⁹は水素であり；R⁵がアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシで置換されていてもよいアリール、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アラルキル、

50

アルコキシカルボニルアルキル、ピリジン - 2 - イルメチルである (42) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(46) 式 (II - 2) :



10

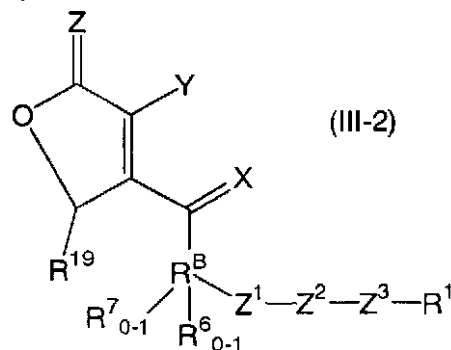
(式中、Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R³、R⁴及びR¹⁹はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(47) Z¹及びZ³がそれぞれ独立して単結合又はアルキレンであり；Z²が単結合又は-O-であり；R¹が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである(46)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

20

(48) C環がピリジン - 4 - イル又は1,3,4-オキサジアゾール - 2 - イルであり；Z¹が単結合であり；Z²が-O-又はアルキレンであり；Z³が単結合又はアルキレンであり；R¹はハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R³、R⁴及びR¹⁹は水素である(46)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(49) 式 (III - 2) :



30

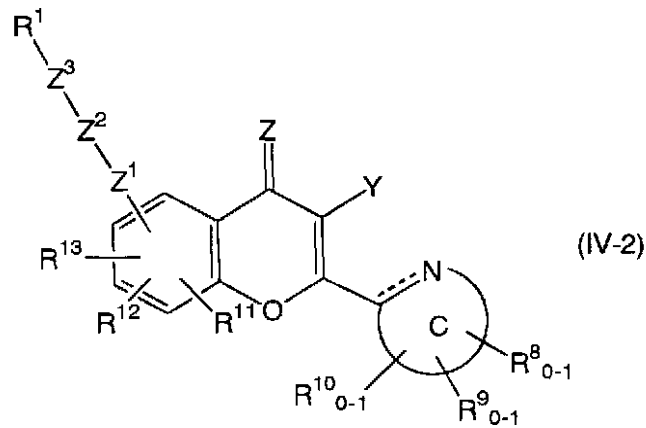
(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルであり；Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁶、R⁷及びR¹⁹はそれぞれ独立して非妨害性置換基である。)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

40

(50) R^Bがフラン - 2 - イルである(49)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(51) R^Bがアリール又はフラン - 2 - イルであり；Z¹及びZ³は単結合であり；Z²はアルキレンであり；R¹はハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁶、R⁷及びR¹⁹は水素である(49)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(52) 式 (IV - 2) :



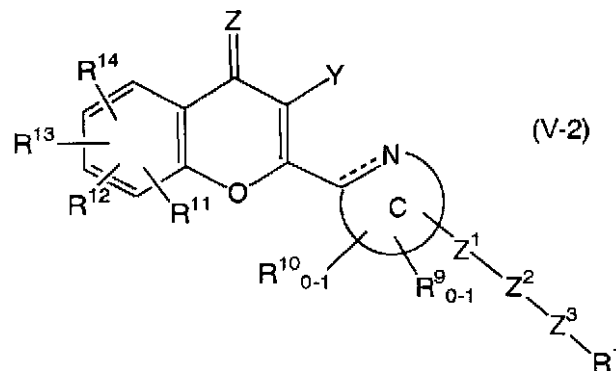
10

(式中、Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁸～R¹³はそれぞれ独立して非妨害性置換基である。)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(53) C環がピリジン-2-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル又はアルキルで置換されていてもよいイミダゾール-2-イルであり；Z¹が単結合であり；Z²が-O-であり；Z³がアルキレンであり；R¹がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁸～R¹³が水素である(52)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

20

(54) 式(V-2)：



30

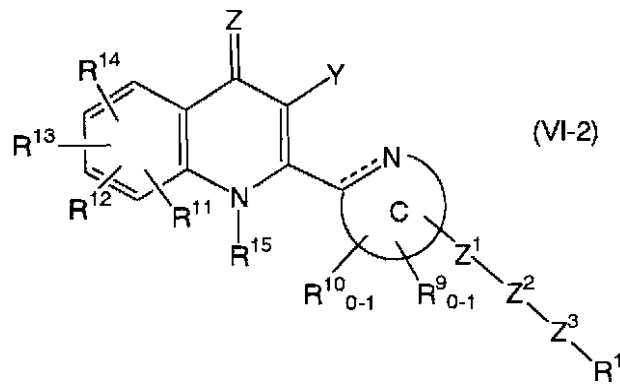
(式中、Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁹～R¹⁴はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(55) Z¹及びZ³がそれぞれ独立して単結合又はアルキレンであり；Z²が単結合又は-O-であり；R¹が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである(52)又は(54)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(56) C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イルであり；Z¹及びZ³が単結合であり；Z²がアルキレンであり；R¹がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁹～R¹⁴は水素である(54)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

40

(57) 式(VI-2)：



10

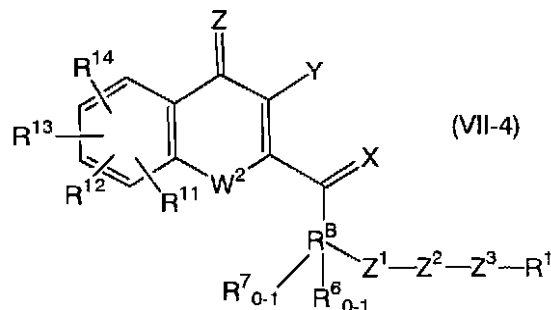
(式中、Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁹～R¹⁵はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(58) R¹⁵が水素又はアルキルである(57)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(59) C環が1,3,4-オキサジアゾール-2-イルであり；Z¹及びZ³が単結合であり；Z²がアルキレンであり；R¹がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁹～R¹⁴が水素であり；R¹⁵が水素又はアルキルである(57)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

20

(60) 式(VII-4)：



(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；W²は-O-又は-NH-であり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルであり；Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁶、R⁷、R¹¹～R¹⁴はそれぞれ独立して非妨害性置換基である。)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

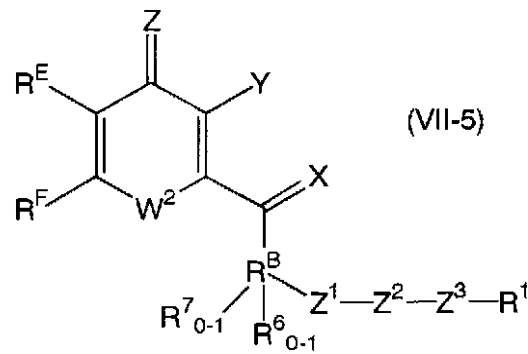
30

(61) R^Bがフラン-2-イルである(60)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(62) R^Bはフラン-2-イルであり；Z¹及びZ³が単結合であり；Z²がアルキレンであり；R¹がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁶、R⁷、R¹¹～R¹⁴が水素である(60)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

40

(63) 式(VII-5)：

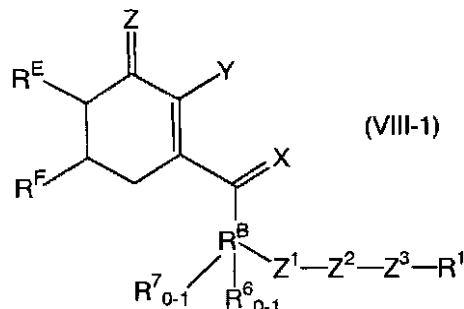


(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；W²は-O-又は-NH-であり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルであり；Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁶、R⁷、R^E及びR^Fはそれぞれ独立して非妨害性置換基である。)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。 10

(64) R^Bがフラン-2-イルである(63)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(65) R^Bがフラン-2-イルであり；Z¹及びZ³が単結合であり；Z²がアルキレンであり；R¹がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁶、R⁷、R^E及びR^Fが水素である(63)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。 20

(66) 式(VIII-1)：

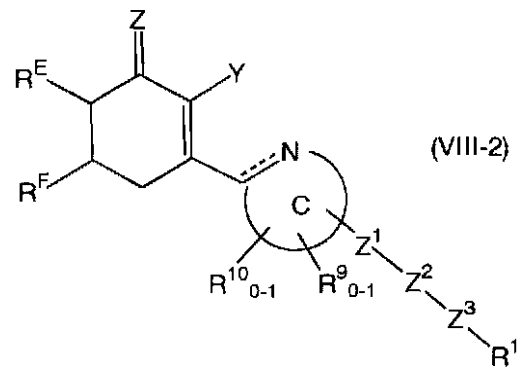


(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルであり；Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁶、R⁷、R^E及びR^Fはそれぞれ独立して非妨害性置換基である。)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。 30

(67) R^Bがフラン-2-イルである(66)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(68) R^Bがフラン-2-イルであり；Z¹及びZ³が単結合であり；Z²がアルキレンであり；R¹がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁶、R⁷、R^E及びR^Fが水素である(66)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。 40

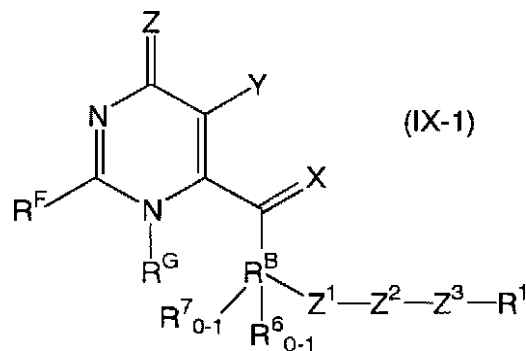
(69) 式(VIII-2)：



10

(式中、Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁹、R¹⁰、R^E及びR^Fはそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(70) 式(IX-1)：



20

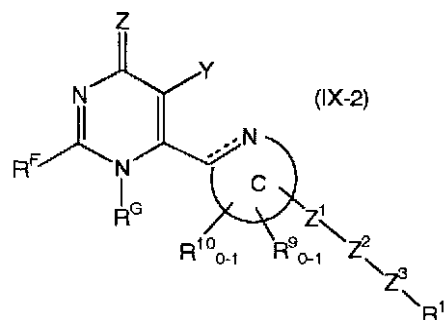
(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルであり；Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁶、R⁷、R^F及びR^Gはそれぞれ独立して非妨害性置換基である。)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

30

(71) R^Bがフラン-2-イルである(70)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(72) R^Bがフラン-2-イルであり；Z¹及びZ³が単結合であり；Z²がアルキレンであり；R¹がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁶、R⁷、R^F及びR^Gが水素である(70)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(73) 式(IX-2)：

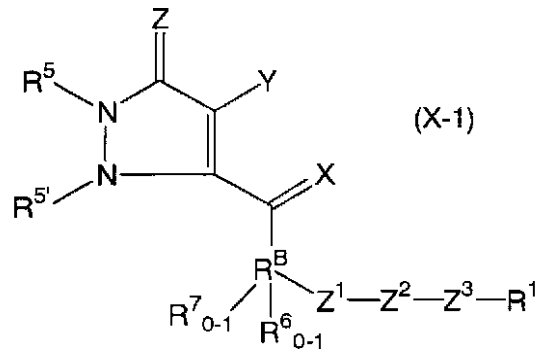


40

(式中、Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁹、R¹⁰、R^F及びR^Gはそれぞれ独立して非妨害性置換基である。ただし、R^Gが水素であり、R^Fがアルキルである場合、C環はジヒドロピリミジンではない)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

50

(74) 式(X-1):

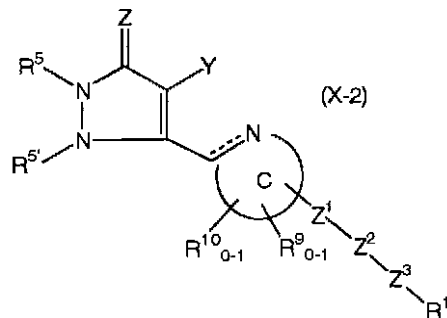


(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルであり；Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁵、R^{5'}、R⁶及びR⁷はそれぞれ独立して非妨害性置換基である。)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(75) R^Bがフラン-2-イルである(74)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

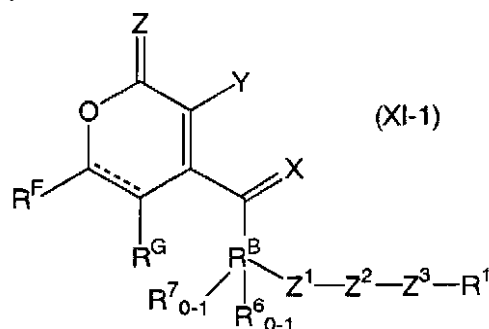
(76) R^Bがフラン-2-イルであり；Z¹及びZ³が単結合であり；Z²がアルキレンであり；R¹がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁶、R⁷、R⁵及びR^{5'}が水素である(74)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(77) 式(X-2):



(式中、Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁵、R^{5'}、R⁹及びR¹⁰はそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(78) 式(XI-1):



(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルであり；Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁶、R⁷、R^F及びR^Gはそれぞれ独立して非妨害性置換基であり、破線(- - -)は結合の存在又

10

20

30

40

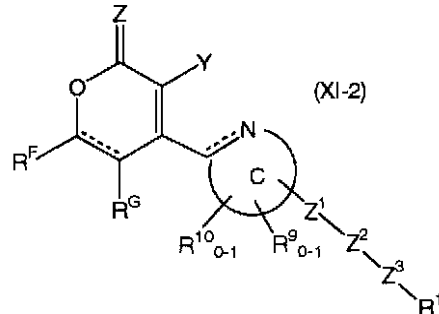
50

は不存在を表す)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(79) R^B がフラン-2-イルである(78)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(80) R^B がフラン-2-イルであり; Z^1 及び Z^3 が単結合であり; Z^2 がアルキレンであり; R^1 がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり; R^6 、 R^7 、 R^F 及び R^G が水素である(78)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(81) 式(XI-2):

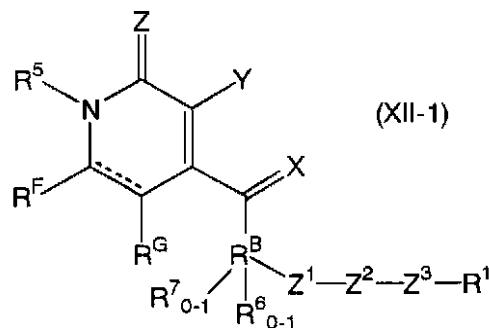


10

(式中、Yはヒドロキシであり; Zは酸素原子であり; C環、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は(1)と同意義であり; R^9 、 R^{10} 、 R^F 及び R^G はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり、破線(- - -)は結合の存在又は不存在を表す)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

20

(82) 式(XII-1):



30

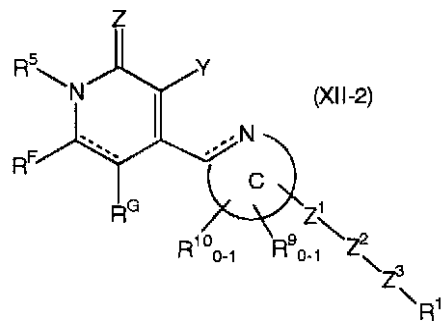
(式中、Xは酸素原子であり; Yはヒドロキシであり; Zは酸素原子であり; R^B は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルであり; Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は(1)と同意義であり; R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^F 及び R^G はそれぞれ独立して非妨害性置換基であり、破線(- - -)は結合の存在又は不存在を表す)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(83) R^B がフラン-2-イルである(82)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

40

(84) R^B がフラン-2-イルであり; Z^1 及び Z^3 が単結合であり; Z^2 がアルキレンであり; R^1 がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり; R^6 、 R^7 、 R^F 及び R^G が水素である(82)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

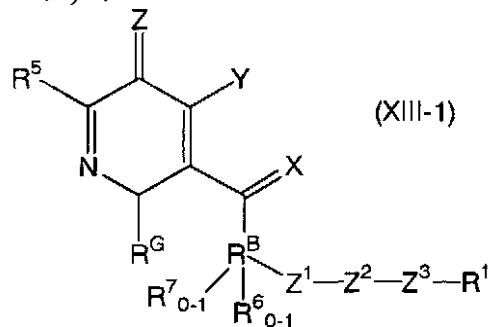
(85) 式(XII-2):



(式中、Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁵、R⁹、R¹⁰、R^F及びR^Gはそれぞれ独立して非妨害性置換基であり、破線(---)は結合の存在又は不存在を表す)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10

(86) 式(XIII-1)：



20

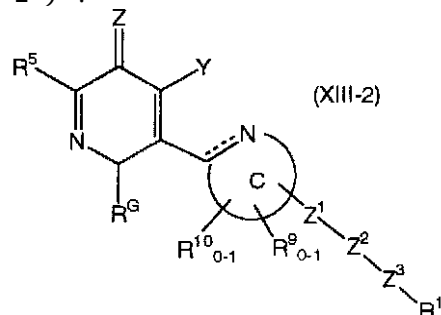
(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルであり；Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁵、R⁶、R⁷及びR^Gはそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(87) R^Bがフラン-2-イルである(86)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

30

(88) R^Bがフラン-2-イルであり；Z¹及びZ³が単結合であり；Z²がアルキレンであり；R¹がハロゲンで置換されていてもよいアリールであり；R⁶、R⁷及びR^Gが水素である(86)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(89) 式(XIII-2)：



40

(式中、Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；C環、Z¹、Z²、Z³及びR¹は(1)と同意義であり；R⁵、R⁹、R¹⁰及びR^Gはそれぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される(38)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(90) C環が置換されていてもよいピリジン-2-イル、置換されていてもよいピリミジン-4-イル、置換されていてもよい1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、置換されていてもよい1,2,4-トリアゾール-3-イル又は置換されていてもよいイミ

50

ダゾール - 2 - イルである (38)、(39)、(46)、(52)、(54)、(57)、(69)、(73)、(77)、(81)、(85) 又は (89) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(91) Z^1 及び Z^3 がそれぞれ独立して単結合又はアルキレンであり; Z^2 が単結合又は - O - であり; R^1 が置換されていてもよいアリーール又は置換されていてもよいヘテロアリーールである (38)、(39)、(46)、(52)、(54)、(57)、(69)、(73)、(77)、(81)、(85) 又は (89) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(92) C環がピリミジン - 4 - イル又は 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イルであり; Z^1 が単結合であり; Z^2 が - O - 又はアルキレンであり; Z^3 が単結合又はアルキレンであり; R^1 はハロゲンで置換されていてもよいアリーールであり; R^3 、 R^4 及び R^1-9 は水素である (38)、(39)、(46)、(52)、(54)、(57)、(69)、(73)、(77)、(81)、(85) 又は (89) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(93) 非妨害性置換基がそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、オキソ、チオキソ、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリーールアルキル、置換されていてもよいアリーールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリーールオキシ、置換されていてもよいアリーールチオ、置換されていてもよいヘテロアリーールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリーールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリーールアルキルチオ、置換されていてもよいアリーールオシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリーールオシアルキル、置換されていてもよいアリーールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリーールチオアルキル、置換されていてもよいアリーールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリーールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリーールアルキルスルホニルからなる群から選択されるものである (38)、(39)、(42)、(46)、(49)、(52)、(54)、(57)、(60)、(63)、(66)、(69)、(70)、(73)、(74)、(77)、(78)、(81)、(82)、(85)、(86) 又は (89) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(94) Z^1 、 Z^2 及び Z^3 が同時に単結合ではない (38)、(39)、(42)、(46)、(49)、(52)、(54)、(57)、(60)、(63)、(66)、(69)、(70)、(73)、(74)、(77)、(78)、(81)、(82)、(85)、(86) 又は (89) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(95) R^1 がハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり、 Z^1 が単結合であり、 Z^2 がアルキレン又は - O - であり、 Z^3 が単結合又はアルキレンである (94) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(96) R^1 が 4 - フルオロフェニルである (95) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

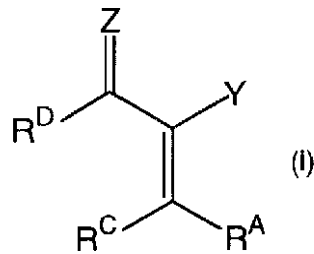
(97) 式 (I) :

10

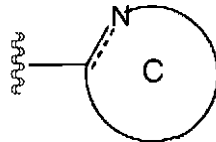
20

30

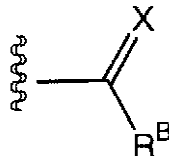
40



(式中、 R^C 及び R^D は一緒になって隣接する炭素原子と共に 5 員又は 6 員の酸素原子及び / 又は窒素原子を含んでいてもよい、ベンゼン環が縮合していてもよい複素環を形成し ; Y はヒドロキシ、メルカプト又はアミノであり ; Z は酸素原子、硫黄原子又は NH であり ; R^A は式 :



(式中、 C 環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。) で示される基又は式 :



(式中、 X は酸素原子、硫黄原子又は NH ; R^B は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルである。) で示される基であり ;

R^C 及び R^D が形成する環、 C 環又は R^B の少なくとも一つが、式 : $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^1$ (式中、 Z^1 及び Z^3 はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン ; Z^2 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)CO-$ 、 $-CON(R^2)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$; R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール ; R^1 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル) で示される基で置換されており ; さらに、

R^C 及び R^D が形成する環、 C 環又は R^B が、上記式 : $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義である) で示される基で置換されている以外の位置で、水素、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキル及びヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよい。) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(98) R^C 及び R^D が形成する環が、5 員又は 6 員の酸素原子及び / 又は窒素原子を含んだ、ベンゼン環が縮合していてもよい複素環であり ; Y がヒドロキシであり ; Z が酸素原子であり ; X が酸素原子であり ; 式 : $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は (1) と同意義である) で示される基で置換されている以外の位置で、 R^C 及び R^D が形成する環が、水素、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ

10

20

30

40

50

、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコシカルボニルアルキル及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよく、C 環及び R^B がそれぞれ独立してアルキル、アミノ、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよい(97)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(99) R^C 及び R^D が形成する環、C 環又は R^B の少なくとも一つが、式： - Z¹ - Z² - Z³ - R¹ (式中、Z¹ は単結合又はアルキレンであり；Z² はアルキレン又は - O - であり；Z³ が単結合又はアルキレンであり；R¹ は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである) で示される基で置換されている(97)又は(98)に記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10

(100) (38) ~ (99) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

(101) 酵素阻害剤である(100)記載の医薬組成物。

(102) 核酸関連酵素阻害剤である(100)記載の医薬組成物。

(103) HIV インテグラーゼ阻害剤である(100)記載の医薬組成物。

(104) 抗 HIV 剤である(100)記載の医薬組成物。

(105) エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である(100)記載の医薬組成物。

(106) (103) 記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤及び/又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗 HIV 用合剤。

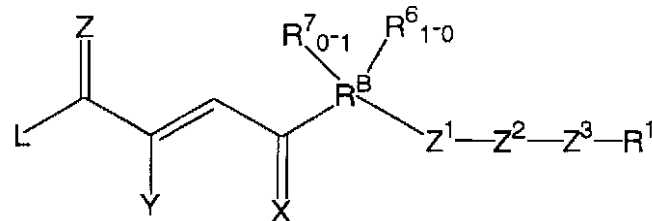
20

(107) 逆転写酵素阻害剤及び/又はプロテアーゼ阻害剤の抗 HIV 活性を上昇させる活性を有する(100)記載の医薬組成物。

(108) (38) ~ (99) のいずれかに記載の化合物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法。

(109) インテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物を製造するための(38) ~ (99) のいずれかに記載の化合物の使用。

(110) 式(K)：

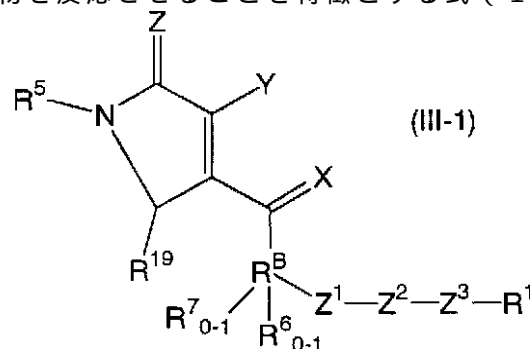


30

(K)

(式中、X は酸素原子であり；Y はヒドロキシであり；Z は酸素原子であり；L は脱離基であり；R^B、Z¹、Z²、Z³ 及び R¹ は(1)と同意義であり；R⁶ 及び R⁷ は(11)と同意義である) で示される化合物に、式：R⁵NH₂ (式中、R⁵ は非妨害性置換基である) で示される化合物及び式：R¹⁹CHO (式中、R¹⁹ は非妨害性置換基である。) で示される化合物を反応させることを特徴とする式(III-1)：

40



(III-1)

50

(式中、X、Y、Z、R^B、R⁵~R⁷、R¹⁹、Z¹~Z³及びR¹は前記と同意義である)で示される化合物の製造方法。

(111) R^Bがヘテロアリアルであり; R⁶及びR⁷はR^Bに置換しておらず; Lがアルコキシであり; Z¹及びZ³が単結合であり; Z²がアルキレンであり; R¹が置換されていてもよいフェニルである(110)記載の式(III-1)で示される化合物の製造法。

(112) Z²がメチレンであり; R¹が4-フルオロフェニルである(110)記載の式(III-1)で示される化合物の製造法。

(113) 式(K)で示される化合物が4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-プテノン酸 アルキルエステルである(112)記載の式(III-1)で示される化合物の製造法。

(114) 式: R⁵NH₂で示される化合物及び式: R¹⁹CHOで示される化合物が、それぞれ以下の化合物群から選択されるものである(110)~(113)のいずれかに記載の式(III-1)で示される化合物の製造法:

式: R⁵NH₂で示される化合物群: シクロプロピルアミン, シクロブチルアミン, シクロペンチルアミン, シクロロイシン, シクロヘキシルアミン, 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸, 1-エチルシクロヘキシルアミン, 1,2-ジアミノシクロヘキサン, 2-メチルシクロヘキシルアミン, 2,3-ジメチルシクロヘキシルアミン, 4-メチルシクロヘキシルアミン, アミノメチルシクロヘキサン, 1,3-シクロヘキサビス(メチルアミン), 1-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン, 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン, シクロオクチルアミン, 2-アミノ-1-プロペン-1,1,3-トリカルボニトリル, ジアミノマレオニトリル, S-メチル-L-システイン, L-アスパラギン酸, L-ロイシン, DL-ホモセリン, D-メチオニン, L-アリルグリシン, L-グルタミン酸, 2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール, 2-アミノ-5-メルカプト-1,3,4-チアジアゾール, 2-アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール, 3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボキサミド, 5-アミノ-3-メチルイソキサゾール, 3-アミノ-5-メチルイソキサゾール, 2-(2-アミノエチル)-1-メチルピロリジン, 1-(2-アミノエチル)ピロリジン, 1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン, フルフリルアミン, 1-アミノインダン, 5-アミノインダン, 1-ナフチルアミン, 2-ナフチルアミン, シクロヘプチルアミン, D-tert-ロイシン, DL-バリン, DL-イソロイシン, D-セリン, グアニド酢酸, クレアチン, D-アロ-トレオニン, 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール, トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン, DL-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノール, L-イソロイシノール, D-ロイシノール, L-メチオニノール, DL-ペニシルアミン, DL-システイン, DL-ホモシステイン, 1-アセチル-3-チオセミカルバジド, 1-アセチル-2-チオウレア, N-メチルチオウレア, エチルチオウレア, アリルチオウレア, ジチオオキサミド, ヒスタミン, 3-アミノ-1,2,4-トリアゾール, 3-アミノ-5-メルカプト-1,2,4-トリアゾール, 3-アミノ-5-メチルチオ-1,2,4-トリアゾール, 3,5-ジアミノ-1,2,4-トリアゾール, 3-アミノピラゾール, 3-アミノ-4-シアノピラゾール, 3-アミノピラゾール-4-カルボン酸, L-プロリンアミド, 2-アミノ-2-チアゾリン, 2-アミノチアゾール, 2-アミノ-5-ニトロチアゾール, 2-アミノ-4-メチルチアゾール, D-シクロセリン, テトラヒドロフルフリルアミン, 2-アミノプリン, 2-アミノベンズイミダゾール, 5-アミノインドール, 4-アミノピラゾロ[3,4-D]ピリミジン, 6-アミノインダゾール, 8-アザアデニン, 3,4-メチレンジオキシアニリン, N-(2-アミノエチル)ペペラジン, ニペコタミド, 4-(アミノメチル)ペペリジン, 5-アミノウラシル, 5-アザシトシン, シトシン, 5-フルオロシトシン, 4-アミノ-2,6-ジヒドロキシピリミジン, 2-アミノピリミジン, 2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン, 2-アミノ-4,6-ジヒドロキシピリミジン, 2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン, 4-クロロ-2,6-ジアミノピリミジン, 2,4-ジアミノ

10

20

30

40

50

- 6 - ヒドロキシピリミジン, 2, 4, 6 - トリアミノピリミジン, 2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン, 2 - アミノ - 4, 6 - ジメチルピリミジン, 2 - アミノ - 5 - ニトロピリミジン, 4 - アミノピリミジン, 4, 5 - ジアミノピリミジン, 4, 5 - ジアミノ - 6 - ヒドロキシピリミジン, プラジンアミド, アミノプラジン, 3 - アミノプラジン E - 2 - カルボン酸, 4 - (2 - アミノエチル) モルホリン, N - (3 - アミノプロピル) モルホリン, ニコチンアミド N - オキシド, 3 - アミノ - 2 - クロロピリジン, 5 - アミノ - 2 - クロロピリジン, 5 - アミノ - 2 - メトキシピリジン, 3 - ヒドロキシピコリンアミド, 2 - アミノピリジン, 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン, 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシピリジン, 2 - アミノニコチン酸, 2, 3 - ジアミノピリジン, 2 - アミノ - 3 - メチルピリジン, 2 - アミノ - 4 - メチルピリジン, 2 - アミノ - 4, 6 - ジメチルピリジン, 2 - アミノ - 5 - クロロピリジン, 2 - アミノ - 5 - ニトロピリジン, 6 - アミノニコチン酸, 6 - アミノニコチンアミド, 2 - アミノ - 5 - メチルピリジン, 2, 6 - ジアミノピリジン, 2 - アミノ - 6 - メチルピリジン, 6 - メチルニコチンアミド, 2 - (アミノメチル)ピリジン, 2 - (2 - アミノエチル)ピリジン, ニコチンアミド, チオニコチンアミド, 3 - アミノピリジン, 3, 4 - ジアミノピリジン, 3 - (アミノメチル)ピリジン, イソニコチンアミド, 4 - アミノピリジン, 4 - (アミノメチル)ピリジン, 3 - アミノ - 1, 2, 4 - トリアジン, 3 - アミノ - 5, 6 - ジメチル - 1, 2, 4 - トリアジン, 1 - (2 - アミノエチル)ピペリジン, 3 - アミノキノリン, 5 - アミノキノリン, 6 - アミノキノリン, 8 - アミノキノリン, 5 - アミノイソキノリン, ニトログアニジン, シアナミド, チオセミカルバジド, アニリン, 2 - アミノベンゾニトリル, 2 - フルオロアニリン, 2, 4 - ジフルオロアニリン, 2, 4, 5 - トリフルオロアニリン, 2, 4, 6 - トリフルオロアニリン, 2, 5 - ジフルオロアニリン, 2 - フルオロ - 5 - メチルアニリン, 2, 6 - ジフルオロアニリン, 2 - クロロアニリン, 2 - クロロ - 4 - メチルアニリン, 2 - クロロ - 5 - メチルアニリン, 2 - クロロ - 6 - メチルアニリン, 0 - ニトロアニリン, 0 - アニシジン, 0 - フェネチジン, 2 - アミノフェノール, 6 - アミノ - m - クレゾール, 2 - アミノ - 4 - クロロフェノール, 2 - アミノ - 4 - メチルフェノール, 2 - アミノチオフェノール, 2 - (メチルチオ)アニリン, アントラニル酸, 2' - アミノアセトフェノン, 2 - イソプロペニルアニリン, 2 - イソプロピルアニリン, o - フェニレンジアミン, 3, 4 - ジアミノトルエン, 4, 5 - ジメチル - 1, 2 - フェニレンジアミン, o - トルイジン, 2, 3 - ジメチルアニリン, 4 - メトキシ - 2 - メチルアニリン, 2, 4 - ジメチルアニリン, 2, 4, 6 - トリメチルアニリン, 2, 5 - ジメチルアニリン, 2 - イソプロピル - 6 - メチルアニリン, 2, 6 - ジメチルアニリン, 2 - アミノベンジルアルコール, 2 - エチルアニリン, 2 - エチル - 6 - メチルアニリン, 2, 6 - ジエチルアニリン, 2 - アミノフェネチルアルコール, 3 - アミノベンゾニトリル, 3 - フルオロアニリン, 3 - フルオロ - o - アニシジン, 3 - フルオロ - 2 - メチルアニリン, 3, 4 - ジフルオロアニリン, 3 - フルオロ - 4 - メチルアニリン, 3, 5 - ジフルオロアニリン, 5 - フルオロ - 2 - メチルアニリン, 3 - クロロアニリン, 3 - クロロ - 2 - メチルアニリン, 3 - クロロ - 4 - フルオロアニリン, 3 - クロロ - 4 - メチルアニリン, 5 - クロロ - 2 - メチルアニリン, m - ニトロアニリン, m - アニシジン, m - フェネチジン, 3 - アミノフェノール, 3 - アミノ - o - クレゾール, 3 - アミノチオフェノール, 3 - (メチルチオ)アニリン, 3 - アミノ安息香酸, 3 - アミノアセトフェノン, 3 - (1 - ヒドロキシエチル)アニリン, m - フェニレンジアミン, 2, 6 - ジアミノトルエン, 2, 4 - ジアミノトルエン, m - トルイジン, 3, 4 - ジメチルアニリン, 3, 5 - ジメチルアニリン, 2 - メトキシ - 5 - メチルアニリン, 3 - アミノベンジルアルコール, 3 - エチルアニリン, 4 - アミノベンゾニトリル, 4 - フルオロアニリン, 4 - フルオロ - 2 - メチルアニリン, 4 - クロロアニリン, 4 - クロロ - 2 - メチルアニリン, p - ニトロアニリン, N, N - ジメチル - p - フェニレンジアミン, p - アニシジン, p - フェネチジン, 4 - アミノフェノール, 4 - アミノ - m - クレゾール, 4 - アミノ - 2, 5 - ジメチルフェノール, 4 - アミノ - o - クレゾール, 4 - アミノチオフェノール, 4 - (メチルチオ)アニリン, 4 - アミノ安息香酸, 4 - アミノアセト

10

20

30

40

50

フェノン, 4 - tert - ブチルアニリン, 4 - イソプロピルアニリン, p - フェニレン
 ジアミン, p - トルイジン, 4 - アミノフェニルアセトニトリル, 4 - エチルアニリン,
 4 - アミノフェネチル アルコール, 4 - プロピルアニリン, 4 - N - ブチルアニリン,
 ホルムアミド, ヒドロキシウレア, フェニルウレア, シアノアセチルウレア, メチルウレ
 ア, エチルウレア, アリルウレア, N - ブチルウレア, N, N - ジメチルウレア, 1, 1
 - ジエチルウレア, フェニルカーバメート, tert - ブチルカーバメート, メチルカー
 バメート, エチルカーバメート, ブチルカーバメート, ベンズアミド, 2 - フルオロベン
 ズアミド, サリチルアミド, 2 - アミノベンズアミド, O - トルアミド, 3 - フルオロベン
 ズアミド, 3 - アミノベンズアミド, m - トルアミド, 4 - フルオロベンズアミド, 4
 - ヒドロキシベンズアミド, 4 - アミノベンズアミド, p - トルアミド, エチル オキサ
 メート, オキサミド, 2, 2, 2 - トリフルオロアセタミド, トリメチルアセタミド, 2
 , 2 - ジクロロアセタミド, 2 - クロロプロピオンアミド, ラクタミド, メタクリルLア
 ミド, イソブチルアミド, ウレア, アセタミド, シアノアセタミド, 2 - プロモアセタミ
 ド, フルオロアセタミド, 2 - クロロアセタミド, N - アセチルグリシン アミド, アク
 リルアミド, シンナムアミド, マロナミド, プロピオンアミド, 3 - クロロプロピオンア
 ミド, 2 - アミノイソブタン酸, tert - ブチルアミン, 2 - アミノ - 2 - メチル - 1
 - プロパノール, tert - オクチルアミン, 1, 2 - ジアミノ - 2 - メチルプロパン,
 tert - アミルアミン, 1, 1 - ジエチルプロパルギルアミン, チオベンズアミド, (R)
 - (-) - 2 - フェニルグリシノール, チオウレア, DL - - - メチルベンジルアミ
 ン, チオアセタミド, 3 - アミノクロトニトリル, メチル 3 - アミノクロトネート,
 エチル 3 - アミノクロトネート, D - アラニン, 1, 2 - ジメチルプロピルアミン, イ
 ソプロピルアミン, 2 - アミノ - 1 - メトキシプロパン, DL - 2 - アミノ - 1 - プロパ
 ノール, エチル 3 - アミノブチレート, DL - - - アミノ - n - ブタン酸, 1, 3 - ジ
 メチルブチルアミン, 1, 2 - ジアミノプロパン, 1 - メチル - 3 - フェニルプロピルア
 ミン, 2 - アミノ - 6 - メチルヘプタン, DL - 2 - アミノブタン酸, sec - ブチルア
 ミン, (+ / -) - 2 - アミノ - 1 - ブタノール, 3 - アミノペンタン, D - ノルバリン
 , D - ノルロイシン, 2 - アミノヘプタン, 2 - アミノオクタン, メチルアミン, ベンジ
 ルアミン, 2 - フルオロベンジルアミン, 2 - クロロベンジルアミン, 2 - メトキシベン
 ジルアミン, 2 - メチルベンジルアミン, 3 - フルオロベンジルアミン, 3 - メトキシベン
 ジルアミン, 3 - メチルベンジルアミン, m - キシリレンジアミン, 4 - フルオロベン
 ジルアミン, 4 - クロロベンジルアミン, 4 - メトキシベンジルアミン, 4 - メチルベン
 ジルアミン, グリシン, 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン, アミノアセトアルデヒ
 ド ジメチルアセタール, アミノアセトアルデヒド ジエチルアセタール, 2 - アミノ -
 1 - フェニルエタノール, DL - イソセリン, 1 - アミノ - 2 - プロパノール, 3 - アミ
 ノ - 1, 2 - プロパンジオール, DL - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸, 1, 3 -
 ジアミノ - 2 - ヒドロキシプロパン, 2 - フェニル - プロピルアミン, DL - 3 - アミノ
 イソブタン酸, イソブチルアミン, 2 - メチルブチルアミン, 2 - エチルヘキシルアミン
 , エチルアミン, N - フェニルエチレンジアミン, N - アセチルエチレンジアミン, N -
 イソプロピルエチレンジアミン, N - メチルエチレンジアミン, N - エチルエチレンジア
 ミン, 2 - (2 - アミノエチルアミノ) エタノール, ジエチレンジアミン, N - (n - プ
 ロピル) エチレンジアミン, N, N - ジメチルエチレンジアミン, N, N - ジエチルエチ
 レンジアミン, トリス (2 - アミノエチル) アミン, 2 - メトキシエチルアミン, 2 - (2
 - アミノエトキシ) エタノール, エタノールアミン, フェネチルアミン, チラミン, 2
 - (4 - アミノフェニル) エチルアミン, 2 - (p - トリル) エチルアミン, タウリン,
 プロパルギルアミン, アリルアミン, - アラニン, 3, 3 - ジメチルブチルアミン, イ
 ソアミルアミン, エチレンジアミン, プロピルアミン, N - イソプロピル - 1, 3 - プロ
 パンジアミン, N - メチル - 1, 3 - プロパンジアミン, N - (2 - アミノエチル) - 1
 , 3 - プロパンジアミン, N - プロピル - 1, 3 - プロパンジアミン, 3, 3 ' - ジアミ
 ノジプロピルアミン, N, N - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン, N, N - ビス (3
 - アミノプロピル) メチルアミン, N, N - ジエチル - 1, 3 - プロパンジアミン, 3 -

10

20

30

40

50

イソプロポキシプロピルアミン, 3 - エトキシプロピルアミン, 3 - アミノ - 1 - プロパ
 ノール, 3 - フェニルプロピルアミン, 4 - アミノブタン酸, 1, 3 - ジアミノプロパン
 , 4 - アミノ - 1 - ブタノール, 4 - フェニルブチルアミン, 5 - アミノ吉草酸, 1, 4
 - ジアミノブタン, N - アミルアミン, 5 - アミノ - 1 - ペタノール, 6 - アミノカプ
 ロン酸, 1, 5 - ジアミノペンタン, ヘキシルアミン, 6 - アミノ - 1 - ヘキサノール,
 7 - アミノヘブタン酸, 1, 6 - ヘキサンジアミン, n - ヘブチルアミン, 1, 7 - ジア
 ミノヘブタン, オクチルアミン, 1, 8 - ジアミノオクタン, ノニルアミン, シクロヘキ
 サンカルボキサミド, 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン, 2 - n - プロピル
 アニリン, DL - 2 - アミノ - 1 - ペタノール, DL - 2 - アミノ - 1 - ヘキサノール
 , 1 - (3 - アミノプロピル) イミダゾール, p - キシリレンジアミン, 1 - アミノシク
 ロプロパン - 1 - カルボン酸, シアノチオアセタミド, 2, 4 - ジフルオロベンジルアミ
 ン, 2, 5 - ジフルオロベンジルアミン, 2, 6 - ジフルオロベンジルアミン, 3, 4 -
 ジフルオロベンジルアミン, 2 - メチル - 3 - チオセミカルバジド, 5 - アミノ - 2 - メ
 トキシフェノール, 4 - s e c - ブチルアニリン, 2, 3 - ジフルオロアニリン, チオフ
 ェン - 2 - カルボキサミド, 1 - アミノ - 1 - シクロペンタンメタノール, 3 - メチルア
 デニン, 1 - メチルアデニン, 4 - クロロ - 2 - フルオロアニリン, 5 - アミノ - 1 - エ
 チルピラゾール, 2, 3 - ジアミノトルエン, ブチルアミン, 4 - クロロ - o - フェニレ
 ンジアミン, 1 - (トリメチルシリルメチル) ウレア, 2, 3, 4 - トリフルオロアニリ
 ン, 2 - (1 - シクロヘキセニル) エチルアミン, 3 - アミノ - 2 - プテンチオアミド,
 2, 3, 6 - トリフルオロアニリン, 1, 5 - ジアミノ - 2 - メチルペンタン, アミジノ
 チオウレア, 3 - エチルアニリン, N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) エチレンジ
 アミン, 3 - メトキシプロピルアミン, 4 - アミノスチレン, 2 - アミノ - 6 - フルオロ
 ベンゾニトリル, 3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピラゾール, 2, 4 - ジアミノ - 6 - メチ
 ル - 1, 3, 5 - トリアジン, ピリジン - 2 - カルボキサミド, 1 - アミノイソキノリン
 , 4 - クロロ - 1, 3 - フェニレンジアミン, 2 - クロロエチルカーバメート, フマルア
 ミド, アセトアセタミド, N - N - ブチルエチレンジアミン, 3 - ブトキシプロピルアミ
 ン, シクロプロパンメチルアミン, 5 - アミノインダゾール, 2, 4 - ジアミノピリミジ
 ン, - エチルベンジルアミン, 3 - アミノイソキサゾール, クロロジフルオロアセタミ
 ド, 1, 8 - ジアミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン, 2 - s e c - ブチルアニリン, 3 -
 クロロベンジルアミン, 2 - フルオロ - 4 - メチルアニリン, 1 - (4 - フルオロフェニ
 ル) エチルアミン, 4 - アミノフタロニトリル, アデニン, 2 - クロロ - 4 - フルオロア
 ニリン, セミカルバジド, (R) - (-) - 1 - シクロヘキシルエチルアミン, 5 - アミ
 ノ - o - クレゾール, N, N, 2, 2 - テトラメチル - 1, 3 - プロパンジアミン, 2,
 2 - ジエトキシアセタミド, 3 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 -
 オン, プロピルカーバメート, グリコールアミド, 2 - アミノ - 1, 3 - プロパンジオー
 ル, チオフエン - 2 - エチルアミン, 2, 5 - ジメチル - 1, 4 - フェニレンジアミン,
 2 - アミノ - 4 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン, 2 - フェノキシエチ
 ルアミン, 4 - アミノ - 2 - メルカプトピリミジン, クレアチニン, 2 - アミノ - 4 - メ
 トキシ - 6 - メチルピリミジン, 3, 5 - ジフルオロベンジルアミン, (1 R, 2 R) -
 (-) - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン, (1 S, 2 S) - (+) - 1, 2 - ジアミノ
 シクロヘキサン, D - アスパラギン酸, DL - アスパラギン酸, DL - ロイシン, D - ロ
 イシン, L - ホモセリン, DL - メチオニン, L - メチオニン, DL - アリルグリシン,
 D - グルタミン酸, L - ロイシノール, DL - トレオニン, c i s - 1, 2 - ジアミノシ
 クロヘキサン, t r a n s - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン, L - t e r t - ロイシン
 , D - バリン, L - バリン, D - イソロイシン, L - イソロイシン, DL - セリン, L -
 セリン, L - アロ - トレオニン, D - トレオニン, L - トレオニン, L - バリノール, D
 - バリノール, L - システイン, DL - シクロセリン, L - シクロセリン, L - アスパラ
 ギン, (S) - (+) - 2 - フェニルグリシノール, (R) - (+) - 1 - フェニルエチ
 ルアミン, L - (-) - - メチルベンジルアミン, DL - アラニン, L - アラニン, L
 - アラニノール, D - アラニノール, D - (-) - 2 - アミノブタン酸, L - - アミノ

10

20

30

40

50

- n - ブタン酸, (R) - (-) - 2 - アミノブタン, (S) - (+) - 2 - アミノブタン, (S) - (+) - 2 - アミノ - 1 - ブタノール, (R) - (-) - 2 - アミノ - 1 - ブタノール, DL - ノルバリン, L - ノルバリン, DL - ノルロイシン, L - ノルロイシン, (R) - (-) - 1 - アミノ - 2 - プロパノール, (S) - (+) - 1 - アミノ - 2 - プロパノール, (S) - (-) - 2 - メチルブチルアミン, DL - リジン, L - リジン, DL - tert - ロイシン, (S) - (+) - 1 - シクロヘキシルエチルアミン, エチル チオオキサメート, 2 - アミノ - 5 - メチルベンジルアルコール, 2 - アミノ - 3 - メチルベンジルアルコール, 3 - アミノ - 2 - メチルベンジルアルコール, 3 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン, 3 - アミノ - 4 - メチルベンジルアルコール, 5 - メトキシ - 2 - メチルアニリン, 2 - アミノ - m - クレゾール, trans - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン, 3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール, 2, 3 - ジアミノフェノール, 1 - ピペリジンカルボキサミド, 6 - アミノ - 1 - メチルウラシル, 3 - フルオロフェネチルアミン, 2 - アミノベンジルアミン, 2 - メトキシ - 6 - メチルアニリン, 2 - フルオロフェネチルアミン, 4 - アミノベンジルアミン, 1 - アセチルグアニジン, D - ホモセリン, 2 - アミノ - 5 - メチルチアゾール, マレアミン酸, (S) - (+) - テトラヒドロフルフリルアミン, 2 - アミノベンジルシアニド, 4 - アミノ - 2 - クロロフェノール, 2 - アミノ - 4, 5 - ジシアノイミダゾール, 4 - アミノ - 6 - メトキシピリミジン, 2 - tert - ブチルアニリン, 2 - (4 - フルオロフェニル)エチルアミン, 1, 3 - ジアミノペンタン, 2 - アミノ - 1 - メチルベンズイミダゾール, 5 - メチルフルフリルアミン, (R) - (+) - 1 - (p - トリル)エチルアミン, (S) - (-) - 1 - (p - トリル)エチルアミン, 3 - アミノ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - カルボン酸, ムシモール, 4 - エチルアニリン, 2 - アミノ - 4 - メチルベンゾニトリル, 2 - アミノ - 5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - チアジアゾール, 1 - (アミノカルボニル) - 1 - シクロプロパンカルボン酸, cis - 4 - アミノシクロヘキサンカルボン酸, (S) - (+) - 2 - (アミノメチル)ピロリジン, 5 - アミノ - 4 - ニトロイミダゾール, 3 - アミノ - 1 - プロパノールビニルエーテル, チオエチレンジアミン, イソプロピルジエチレントリアミン, L - tert - ロイシノール, N - メチル - 1, 2 - フェレンジアミン, (R) - (-) - テトラヒドロフルフリルアミン, L - (-) - ラクタミド, (R) - (+) - ラクタミド, (S) - (+) - 2, 2 - ジメチルシクロプロパンカルボキサミド, (1S, 2R) - (-) - cis - 1 - アミノ - 2 - インダノール, (1R, 2S) - (+) - cis - 1 - アミノ - 2 - インダノール, (R) - (-) - 1 - アミノインダン, (S) - (+) - 1 - アミノインダン, (R) - 2 - フェニル - 1 - プロピルアミン, (S) - 2 - フェニル - 1 - プロピルアミン, D - メチオニノール, (R) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエタノール, 2 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - 3 - フランカルボニトリル, N - ヘキシルエチレンジアミン, (S) - (-) - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシブタン酸, (S) - 3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール, (R) - 3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール, 4 - アミノインドール, (R) - (-) - tert - ロイシノール及び 2 - アミノ - 5 - フルオロピリジンからなる群。

式: $R^{1-9}CHO$ で示される化合物: ホルムアルデヒド, エチル 2 - ホルミル - 1 - シクロプロパンカルボキシレート, シクロヘキサンカルボアルデヒド, 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロベンズアルデヒド, 1 - メチルピロール - 2 - カルボアルデヒド, フルフラール, 5 - ニトロ - 2 - フルアルデヒド, 5 - メチルフルフラール, 5 - ヒドロキシメチル - 2 - フルアルデヒド, 3 - (2 - フリル)アクロレイン, ベンズアルデヒド, 2 - フルオロベンズアルデヒド, 2 - クロロベンズアルデヒド, o - アニスアルデヒド, サリチルアルデヒド, 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド, 2, 3 - ジヒドロキシベンズアルデヒド, 2, 5 - ジヒドロキシベンズアルデヒド, o - ナフタルアルデヒド, o - トルアルデヒド, 2, 4 - ジメチルベンズアルデヒド, メシタルデヒド, 2, 5 - ジメチルベンズアルデヒド, 3 - シアノベンズアルデヒド, 3 - フルオロベンズアルデヒド, 3 - クロロベンズアルデヒド, 3 - メトキシベンズアルデヒド, 3 - ヒドロキシベンズアルデヒド, 3, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド, イソナフタルアルデヒド, m - トル

10

20

30

40

50

アルデヒド, 4 - シアノベンズアルデヒド, 4 - フルオロベンズアルデヒド, 4 - クロロ
 ベンズアルデヒド, 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒド, p - アニスアルデヒド, イミ
 ダゾール - 2 - カルボアルデヒド, ピロール - 2 - カルボアルデヒド, 2 - チオフェンカ
 ルボアルデヒド, 3 - メチルチオフェン - 2 - カルボアルデヒド, 5 - メチル - 2 - チオ
 フェンカルボアルデヒド, 3 - チオフェンカルボアルデヒド, インドール - 3 - カルボア
 ルデヒド, 2 - ピリジンカルボアルデヒド, 6 - メチル - 2 - ピリジンカルボアルデヒド
 , 3 - ピリジンカルボアルデヒド, 4 - ピリジンカルボアルデヒド, 4 - ヒドロキシベン
 ズアルデヒド, テレナフタルアルデヒド, クミンアルデヒド, p - トルアルデヒド, 4 -
 エチルベンズアルデヒド, グリオキサール, グリオキシ酸, メチルグリオキサール, トリ
 メチルアセトアルデヒド, D - (-) - エリスロース, 2 - フェニルプロピオンアルデヒド
 , メタククロレイン, 3 - エトキシメタククロレイン, alpha - メチルシンナムアルデ
 ヒド, trans - 2 - メチル - 2 - ブテナール, 2 - メチル - 2 - ペンテナール, イソ
 ブチルアルデヒド, 2, 6 - ジメチル - 5 - ヘプテン - 1 - アール, 2 - メチルブチルア
 ルデヒド, 2 - エチルブチルアルデヒド, 2 - メチルペンタナール, 2 - エチルヘキサナ
 ール, アセトアルデヒド, クロロアセトアルデヒド, フェニルアセトアルデヒド, フェニ
 ルプロパルギル アルデヒド, アクロレイン, 3 - (ジメチルアミノ)アクロレイン, t
 rans - シンナムアルデヒド, クロトンアルデヒド, 2, 4 - ヘキサジエナール, t
 rans, trans - 2, 4 - ヘプタジエナール, trans, trans - 2, 4 - ノ
 ナジエナール, trans - 2 - ヘキセナール, trans - 2, cis - 6 - ノナジエ
 ン - 1 - アール, trans - 2 - ヘプテナール, trans - 2 - オクテナール, t
 rans - 2 - ノネナール, イソパレルアルデヒド, プロピオンアルデヒド, 3 - フェニル
 プロピオンアルデヒド, 3 - (メチルチオ)プロピオンアルデヒド, ブチルアルデヒド,
 グルタルアルデヒド, パレルアルデヒド, ヘキサナール, ヘプタルデヒド, オクタナール
 , ノナナール, trans - 2 - ペンテナール, 2, 4 - ジメチル - 2, 6 - ヘプタジエ
 ナール, 2, 6 - ピリジンジカルボアルデヒド, 2 - エチルアクロレイン, 3 - メチル -
 2 - ブテナール, 2, 3 - ジフルオロベンズアルデヒド, 2, 6 - ジフルオロベンズアル
 デヒド, 2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド, 2, 5 - ジフルオロベンズアルデヒド,
 3, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド, 3, 5 - ジフルオロベンズアルデヒド, 3 - フル
 アルデヒド, 3, 5, 5 - トリメチルヘキサナール, 3 - フェニルブチルアルデヒド, 2
 , 2 - ジメチル - 4 - ペンテナール, 2, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド, シクロブ
 ロパンカルボアルデヒド, 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド, ベンゾ [b]
 フラン - 2 - カルボアルデヒド, 3, 5 - ジヒドロキシベンズアルデヒド, 3, 4 - ジメ
 チルベンズアルデヒド, 2 - シアノベンズアルデヒド, 5 - エチル - 2 - フルアルデヒド
 , 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド, 3, 3 - ジメチルブチルアルデヒド,
 5 - クロロ - 2 - チオフェンカルボアルデヒド, 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 -
 カルボアルデヒド, D - グリセロアルデヒド, DL - グリセロアルデヒド, 3 - フルオロ
 - 2 - メチルベンズアルデヒド, 3 - ジメチルアミノ - 2 - メチル - 2 - プロペナール,
 3, 5 - ジメチルベンズアルデヒド, 4, 5 - ジメチル - 2 - フランカルボアルデヒド,
 4 - ビニルベンズアルデヒド, 2, 6 - ジメチルベンズアルデヒド, 2 - オクチナール,
 ジメトキシアセトアルデヒド, 2 - デオキシ - D - リボース, 2 - ホルミルチアゾール,
 5 - エチル - 2 - チオフェンカルボアルデヒド, グリオキシル酸, 4 - ピリジンカルボア
 ルデヒド N - オキシド, 5 - ノルボルネン - 2 - カルボアルデヒド, 4 - ホルミルイミ
 ダゾール, 5 - メチルイミダゾール - 4 - カルボアルデヒド, 5 - ホルミルウラシル, 2
 , 3 - チオフェンジカルボアルデヒド, チオフェン - 2, 5 - ジカルボアルデヒド, 2,
 3 - o - イソプロピリデン - D - グリセロアルデヒド, 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベン
 ズアルデヒド, 1 - シクロヘキセン - 1 - カルボアルデヒド, 2, 3 - ジメチルベンズア
 ルデヒド, 1 - メチル - 2 - イミダゾールカルボアルデヒド, ビニルベンズアルデヒド,
 4 - フルオロ - 3 - メチルベンズアルデヒド, 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアルデヒ
 ド, テトラヒドロフラン - 3 - カルボアルデヒド, 2 - フルオロ - 5 - ホルミルベンゾニ
 トリル, インドール - 5 - カルボアルデヒド, 4 - アセチルベンズアルデヒド, 3 - ビニ

10

20

30

40

50

ルベンズアルデヒド及び2-フルオロ-5-メチルベンズアルデヒドからなる群。

(115) 式(K)で示される化合物が4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテノン酸 アルキルエステルであり、式： $R^5 NH_2$ で示される化合物及び式： $R^{19} CHO$ で示される化合物が、それぞれ(114)記載の化合物群から選択されるものである(110)記載の式(III-1)で示される化合物の製造法。

(116) (110)~(114)のいずれかに記載の方法で製造された式(III-1)で示される化合物。

(117) (115)記載の方法で製造された式(III-1)で示される化合物。

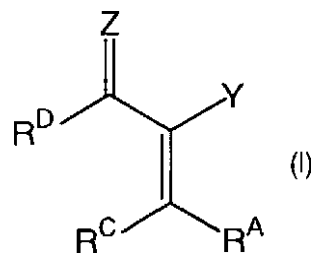
(118) (115)記載の方法で製造された式(III-1)で示される化合物のライブラリー。

(119) (117)記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

(120) (117)記載の化合物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

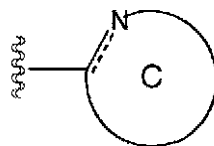
以下に本発明を詳しく説明する。

式(I)：

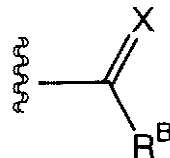


(式中、 R^C 、 R^D 、 Y 、 Z 及び R^A は前記と同意義である)で示される化合物の特徴としては、以下の点が挙げられる。

- 1) R^C 及び R^D が一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成し、該環は縮合環であってもよい点、
- 2) Y がヒドロキシ、メルカプト又はアミノである点、
- 3) Z が酸素原子、硫黄原子又はNHである点、
- 4) R^A が式：



(式中、C環は前記と同意義である)で示される基又は式：



(式中、 X 及び R^B は前記と同意義である)で示される基である点、

- 5) C環が、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である点、
- 6) X が酸素原子、硫黄原子又はNHである点、
- 7) R^B が R^B は置換基群Aから選択される置換基である点、
- 8) R^C 及び R^D が形成する環、C環又は R^B の少なくとも一つが、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 及び Z^3 はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン； Z^2 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-CONR^2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$ ； R^2 は水

10

20

30

40

50

素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール； R^1 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル)で示される基で置換されている点、

9) R^C 及び R^D が形成する環、C環又は R^B が、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義である)で示される基で置換されている以外の位置で、非妨害性置換基により置換されていてもよい点、

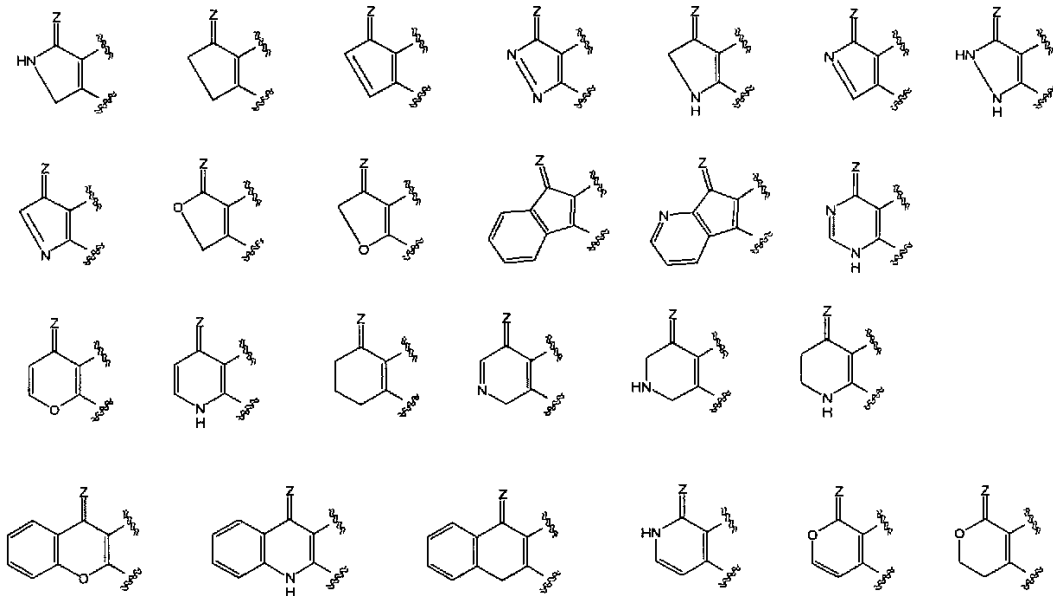
10) 置換基群Aが、水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群である点、

が挙げられる。

式(I)で示される化合物において、 R^C 及び R^D が形成する環としては、4~9員の炭素環又は複素環、又は該環に他の環(4~9員の炭素環又は複素環、又はそれらの縮合した環)が縮合した環が挙げられる。特に5~7員の炭素環又は複素環、5又は6員の炭素環又は複素環、該環に他の環(5又は6員の炭素環又は複素環)が縮合した環等が好ましい。さらには、以下の態様が好ましい。なお、複素環は、環内に1~4個のヘテロ原子(酸素原子、酸素原子又は硫黄原子)を含んだ環を意味する。

- 1) 5員又は6員のヘテロ原子を含んでいてもよい環である場合、
- 2) 5員又は6員のヘテロ原子を含んだ複素環である場合、
- 3) 5員又は6員の酸素原子及び/又は窒素原子を含んでいてもよい複素環である場合、
- 4) 5員又は6員の酸素原子及び/又は窒素原子を含んだ複素環である場合、
- 5) 5員又は6員の窒素原子を含んだ複素環である場合、
- 6) 5員又は6員の酸素原子を含んだ複素環である場合、
- 7) 5員の窒素原子を含んだ複素環である場合、
- 8) 6員の酸素原子を含んだ複素環である場合、
- 9) 6員の炭素環である場合、
- 10) 1)~9)の環に他の環が縮合した環である場合、
- 10) 1)~9)の環にベンゼン環が縮合した複素環である場合。

例えば、以下の環が例示される。



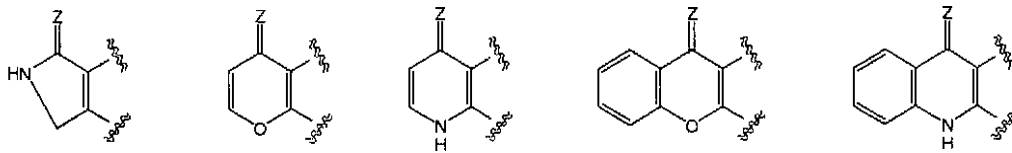
10

(式中、Zは前記(1)と同意義である)

特に、

- 1) 5員の窒素原子を含んだ複素環の場合、
 - 2) 6員の酸素原子を含んだ複素環の場合、
 - 3) 6員の窒素原子を含んだ複素環の場合、
 - 4) 6員の酸素原子を含んだ、ベンゼン環が縮合した複素環の場合、
 - 5) 6員の窒素原子を含んだ、ベンゼン環が縮合した複素環の場合、
- が好ましく、さらには、

20



で示される環が好ましい。

なお、 R^C 及び R^D が形成する環は、置換可能な任意の位置で、環を構成する炭素原子又は窒素原子上で、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義である。)で示される基又は非妨害性置換基により置換されていてもよい。

30

また、式(I)で示される化合物は、 R^C 及び R^D が形成する環、C環又は R^B の少なくとも一つが、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義である。)で示される基で置換されている点の特徴である。

式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び R^1 は前記と同意義である。)で示される基としては、例えば、式： $-R^1$ 、式： $-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH(OH)-R^1$ 、式： $-S-R^1$ 、式： $-SO-R^1$ 、式： $-SO_2-R^1$ 、式： $-SO_2NH-R^1$ 、式： $-NH-SO_2-R^1$ 、式： $-O-R^1$ 、式： $-NH-R^1$ 、式： $-NHCO-R^1$ 、式： $-CONH-R^1$ 、式： $-C(=O)-O-R^1$ 、式： $-O-C(=O)-R^1$ 、式： $-CO-R^1$ 、式： $-C_2H_4-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH(OH)-CH_2-R^1$ 、式： $-S-CH_2-R^1$ 、式： $-SO-CH_2-R^1$ 、式： $-SO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-SO_2NH-CH_2-R^1$ 、式： $-NH-SO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-O-CH_2-R^1$ 、式： $-NH-CH_2-R^1$ 、式： $-NHCO-CH_2-R^1$ 、式： $-CONH-CH_2-R^1$ 、式： $-C(=O)-O-CH_2-R^1$ 、式： $-O-C(=O)-CH_2-R^1$ 、式： $-CO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH(OH)-R^1$ 、式： $-CH=CH-S-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO_2NH-R^1$ 、式： $-CH=CH-NHSO_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-R^1$ 、式： $-CH=CH-NH-R^1$ 、式： $-CH=CH$

40

50

$-NHCO-R^1$ 、式： $-CH=CH-CONH-R^1$ 、式： $-CH=CH-C(=O)$
 $-O-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-C(=O)-R^1$ 、式： $-CH=CH-CO-R^1$
 、式： $-CH_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-R^1$ 、式： $-CH_2$
 $-S-R^1$ 、式： $-CH_2-SO-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2-R^1$ 、式： $-CH_2-$
 SO_2NH-R^1 、式： $-CH_2-NHSO_2-R^1$ 、式： $-CH_2-O-R^1$ 、式： $-$
 CH_2-NH-R^1 、式： $-CH_2-NHCO-R^1$ 、式： $-CH_2-CONH-R^1$ 、
 式： $-CH_2-C(=O)-O-R^1$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-R^1$ 、式： $-C$
 H_2-CO-R^1 、式： $-CH(OH)-CH=CH-R^1$ 、式： $-S-CH=CH-R$
 1 、式： $-SO-CH=CH-R^1$ 、式： $-SO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-SO_2N$
 $H-CH=CH-R^1$ 、式： $-NHSO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-O-CH=CH-$
 R^1 、式： $-NH-CH=CH-R^1$ 、式： $-NHCO-CH=CH-R^1$ 、式： $-CO$
 $NH-CH=CH-R^1$ 、式： $-C(=O)-O-CH=CH-R^1$ 、式： $-O-C(=$
 $O)-CH=CH-R^1$ 、式： $-CO-CH=CH-R^1$ 、式： $-C_3H_6-R^1$ 、式：
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-CH_2-R^1$ 、式：
 $-CH_2-S-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-SO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-S$
 $O_2-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-NHS$
 $O_2-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-NH-CH_2-$
 R^1 、式： $-CH_2-NHCO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-CONH-CH_2-R^1$
 、式： $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-CH$
 $_2-R^1$ 、式： $-CH_2-CO-CH_2-R^1$ 、式： $-C_2H_4-CH=CH-R^1$ 、
 $-CH_2-CH=CH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-CH=CH-R$
 1 、式： $-CH_2-S-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-SO-CH=CH-R^1$ 、式：
 $-CH_2-SO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-CH=CH-R^1$
 、式： $-CH_2-NHSO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-O-CH=CH-R^1$
 、式： $-CH_2-NH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-NHCO-CH=CH-R^1$
 、式： $-CH_2-CONH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-C(=O)-O-CH=$
 $CH-R^1$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-CO-$
 $CH=CH-R^1$ 、式： $-CH=CH-C_2H_4-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH=CH$
 $-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH(OH)-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-$
 $S-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO_2$
 $-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO_2NH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-N$
 $H SO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-N$
 $H-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-NHCO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-C$
 $ONH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-C(=O)-O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH$
 $=CH-O-C(=O)-CH_2-R^1$ 又は式： $-CH=CH-CO-CH_2-R^1$ (式
 中、 R^1 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置
 換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、又は置換
 されていてもよいヘテロサイクルである。)で示される基等が挙げられる。
 特に、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び R^1 は前記と同意
 義である。)で示される基として、
 1) Z^1 及び Z^3 が単結合である場合、
 2) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 が単結合、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2$
 $-$ 又は低級アルキレン(特に $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$)である場合、
 3) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 が単結合、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2$
 $-$ 又は低級アルキレン(特に $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$)であり、 R^1 が置換されて
 いてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールの場合、
 4) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 が $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-C_2H_4-$ であ
 り、 R^1 が置換されていてもよいアリール(特にフェニルが好ましい。)の場合、
 5) Z^1 が単結合又はアルキレンであり、 Z^3 が単結合であり、 Z^2 が置換されていても
 よいアルキレン、アルケニレン又は $-O-$ であり、 R^1 が置換されていてもよいアリール

10

20

30

40

50

、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルの場合、

6) Z^1 が単結合又はアルキレンである場合、

7) Z^1 が単結合である場合、

8) Z^2 が単結合、アルキレン、 $-SO_2-$ 又は $-O-$ である場合、

9) Z^2 が単結合、アルキレン又は $-O-$ である場合、

10) Z^2 がアルキレン又は $-O-$ である場合、

11) Z^3 が単結合又はアルキレンである場合、

12) R^1 が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである場合、

13) R^1 が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル又は置換されていてもよいアリールである場合、

14) R^1 が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロサイクルである場合、

15) R^1 が置換されていてもよいアリールである場合、

16) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 がアルキレンであり、 R^1 が置換されていてもよいアリールである場合、

17) Z^1 が単結合又はアルキレンであり、 Z^3 が単結合であり、 Z^2 が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、 $-S-$ 又は $-O-$ であり、 R^1 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルである場合、

18) Z^1 及び Z^3 がそれぞれ独立して単結合又はアルキレンであり； Z^2 が単結合又は $-O-$ であり； R^1 が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである場合、

19) Z^1 、 Z^2 及び Z^3 が同時に単結合ではない場合、

20) R^1 がハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり、 Z^1 が単結合であり、 Z^2 がアルキレン又は $-O-$ であり、 Z^3 が単結合又はアルキレンである場合、

21) R^1 が 4 - フルオロフェニルであり、 Z^1 が単結合であり、 Z^2 がアルキレン又は $-O-$ であり、 Z^3 が単結合又はアルキレンである場合、

が好ましい。

式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基の好ましい具体例としては、フェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、4 - メチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - ビフェニリル、ベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - クロロベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、2, 6 - ジフルオロベンジル、2, 5 - ジフルオロベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 6 - ジフルオロベンジル、4 - メチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、4 - メトキシベンジル、4 - ブロモベンジル、4 - フェニルベンジル、2 - フェニルエチル、2 - (2 - フルオロフェニル) エチル、2 - (3 - フルオロフェニル) エチル、2 - (4 - フルオロフェニル) エチル、2 - (2 - クロロフェニル) エチル、2 - (3 - クロロフェニル) エチル、2 - (4 - クロロフェニル) エチル、2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エチル、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エチル、2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エチル、2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) エチル、2 - (4 - メチルフェニル) エチル、2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) エチル、2 - (4 - トリフルオロメチルフェ

10

20

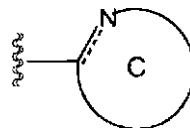
30

40

50

ニル)エチル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-ブromoフェニル)エチル、2-(4-ピフェニル)エチル、ベンゼンスルホニル、2-フルオロベンゼンスルホニル、3-フルオロベンゼンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル、2-クロロベンゼンスルホニル、3-クロロベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、2,4-ジフルオロベンゼンスルホニル、2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル、2,5-ジフルオロベンゼンスルホニル、3,4-ジフルオロベンゼンスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル、3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-ヒドロキシベンゼンスルホニル、4-メトキシベンゼンスルホニル、4-ブromoベンゼンスルホニル、4-フェニルベンゼンスルホニル、フェニルチオ、2-フルオロフェニルチオ、3-フルオロフェニルチオ、4-フルオロフェニルチオ、2-クロロフェニルチオ、3-クロロフェニルチオ、4-クロロフェニルチオ、2,4-ジフルオロフェニルチオ、2,6-ジフルオロフェニルチオ、2,5-ジフルオロフェニルチオ、3,4-ジフルオロフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ、3-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-ヒドロキシフェニルチオ、4-メトキシフェニルチオ、4-ブromoフェニルチオ、4-ピフェニルチオ、フェノキシ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、2,4-ジフルオロフェノキシ、2,6-ジフルオロフェノキシ、2,5-ジフルオロフェノキシ、3,4-ジフルオロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、3-トリフルオロメチルフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-ヒドロキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-ブromoフェノキシ、4-フェニルフェノキシ、ベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、3-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2,4-ジフルオロベンゾイル、2,6-ジフルオロベンゾイル、2,5-ジフルオロベンゾイル、3,4-ジフルオロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフルオロメチルベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、4-ブromoベンゾイル、4-フェニルベンゾイル、2-チエニル、3-チエニル、フルフリル、3-フリルメチル、(2-クロロチオフェン-3-イル)メチル、2-ピコリル、3-ピコリル、4-ピコリル、(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル、(2-フルオロピリジン-5-イル)メチル、(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル、ベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、2-(4-フルオロフェニル)エチルオキシ等が挙げられる。

式：



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であるヘテロアリアルを意味する。

C環は、式に示された窒素原子以外にもヘテロ原子を含んでいてもよく、C環の構成原子としては、炭素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が挙げられる。C環を構成する結合としては、単結合、二重結合が挙げられる。なお、C環には単環のみならず縮合環(2~5個の縮合環)も含まれるが、特に単環又は2環、さらには単環が好ましい。

C環が単環であるヘテロアリアルとしては、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が非置換の窒素原子であり、更に酸素原子、硫黄原子、および/又は窒素原子を環内に1~4個含んでいてもよい5~8員のヘテロアリアルを意味し、特に5又は6員のヘテロアリアルが好ましい。例えば、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-

10

20

30

40

50

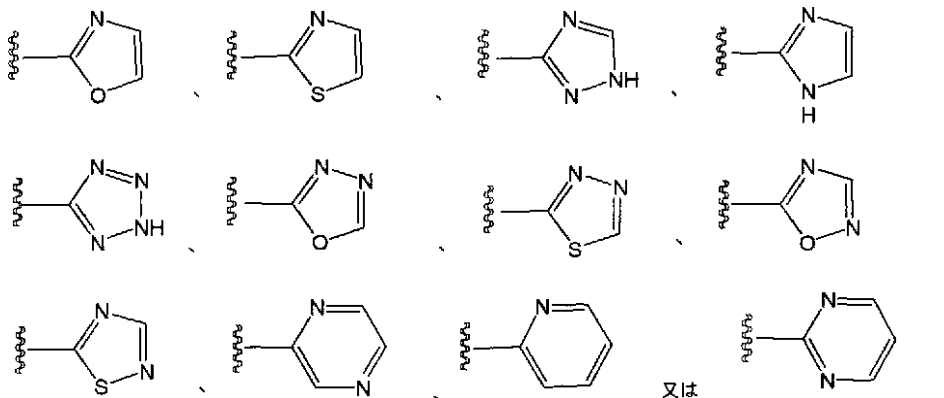
イル、オキサゾール - 4 - イル、イソキサゾール - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、イソチアゾール - 3 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピラジン - 2 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、フラザン - 3 - イル等が挙げられる。

特に、イミダゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、テトラゾール - 5 - イル、オキサゾール - 2 - イル、チアゾール - 2 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル等が好ましく、さらには、ピリジン - 2 - イル、ピリミジン - 2 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、イミダゾール - 2 - イル等が好ましい。

C環が縮合環であるヘテロアリアルとしては、上記の単環に1~4個の5~8員の芳香族炭素環(5~8員の芳香族炭素環)及び/又は他の5~8員の芳香族ヘテロ環(酸素原子、硫黄原子、および/又は窒素原子を環内に1~4個含んでいてもよい5~8員の芳香族複素環)が縮合したヘテロアリアルを意味する。縮合する芳香環としては、5員又は6員の環が好ましい。例えば、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、シンノリン - 3 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キナゾリン - 4 - イル、キノリン - 2 - イル、フタラジン - 1 - イル、イソキノリン - 1 - イル、イソキノリン - 3 - イル、プリン - 2 - イル、プリン - 6 - イル、プリン - 8 - イル、プテリジン - 2 - イル、プテリジン - 4 - イル、プテリジン - 6 - イル、プテリジン - 7 - イル、フェナントリジン - 6 - イル等が挙げられる。

特に、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、キナゾリン - 2 - イル、プリン - 2 - イル、プリン - 8 - イル、プテリジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、イソキノリン - 1 - イル、イソキノリン - 3 - イル等が好ましく、さらには、キノリン - 2 - イル、イソキノリン - 1 - イル、イソキノリン - 3 - イル等が好ましい。

特に、式：



で示される基が好ましい。

なお、上記式中、C環は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義)で示される基又は非妨害性置換基で置換されていてもよい。

本明細書中、 R^n_{0-1} (n は正の整数を意味する。)は R^n_0 又は R^n_1 を意味する。 R^n_0 は R^n で置換されていないことを意味し、 R^n_1 は R^n で置換されていることを意味する。 R^n_0 は、水素を意味する。

式(I)で示される化合物のうち、特に以下の態様が好ましい。

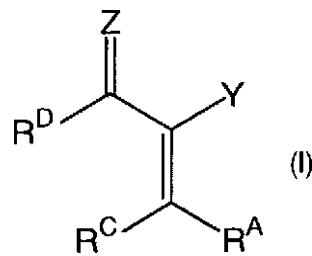
式(I)：

10

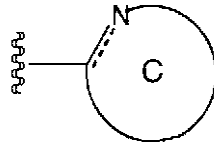
20

30

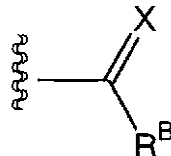
40



(式中、 R^C 及び R^D は一緒になって隣接する炭素原子と共に 5 員又は 6 員の酸素原子及び / 又は窒素原子を含んでいてもよい、ベンゼン環が縮合していてもよい複素環を形成し ; Y はヒドロキシ、メルカプト又はアミノであり ; Z は酸素原子、硫黄原子又は NH であり ; R^A は式 :



(式中、 C 環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。) で示される基又は式 :



(式中、 X は酸素原子、硫黄原子又は NH ; R^B は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルである。) で示される基であり ;

R^C 及び R^D が形成する環、 C 環又は R^B の少なくとも一つが、式 : $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^1$ (式中、 Z^1 及び Z^3 はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン ; Z^2 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-CONR^2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$; R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール ; R^1 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル) で示される基で置換されており ; さらに、

R^C 及び R^D が形成する環、 C 環又は R^B が、上記式 : $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義である) で示される基で置換されている以外の位置で、水素、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキル及びヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよい。) で示される化合物。

さらには、 R^C 及び R^D が形成する環が、5 員又は 6 員の酸素原子及び / 又は窒素原子を含んだ、ベンゼン環が縮合していてもよい複素環であり ; Y がヒドロキシであり ; Z が酸素原子であり ; X が酸素原子であり ; 式 : $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義である) で示される基で置換されている以外の位置で、 R^C 及び R^D が形成する環が、水素、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ、

10

20

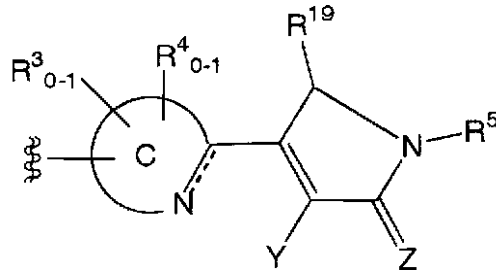
30

40

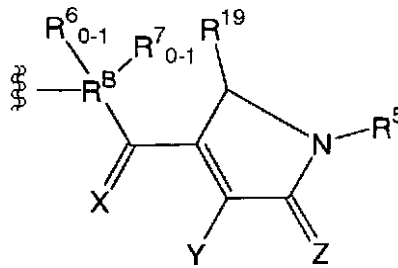
50

ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよく、C 環及び R^B がそれぞれ独立してアルキル、アミノ、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよい上記式 (I) 記載の化合物や、R^C 及び R^D が形成する環、C 環又は R^B の少なくとも一つが、式： - Z¹ - Z² - Z³ - R¹ (式中、Z¹ は単結合又はアルキレンであり；Z² はアルキレン又は - O - であり；Z³ が単結合又はアルキレンであり；R¹ は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである) で示される基で置換されている化合物が好ましい。また、上記とは別の態様として、以下に記載の化合物も好ましい。すなわち、式 (I - Q) : Q - Z¹ - Z² - Z³ - R¹ (式中、Z¹、Z²、Z³ 及び R¹ は上記 (1) と同意義であり；Q は、式：

10

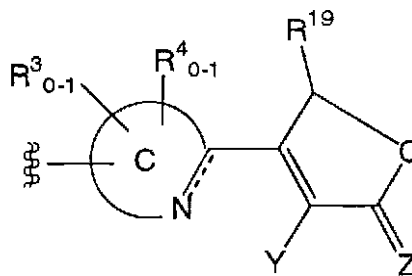


で示される基、式：



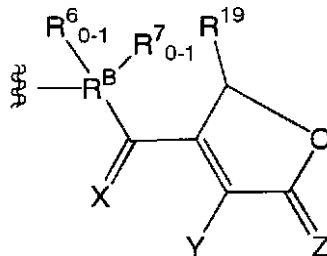
20

で示される基、式：



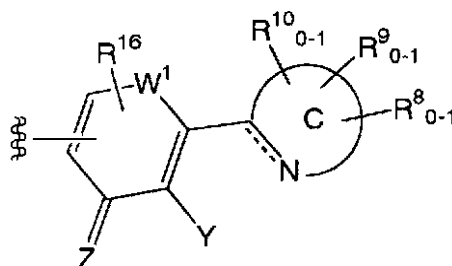
30

で示される基、式：



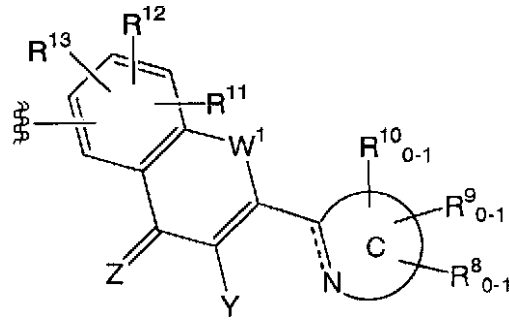
40

で示される基、式：



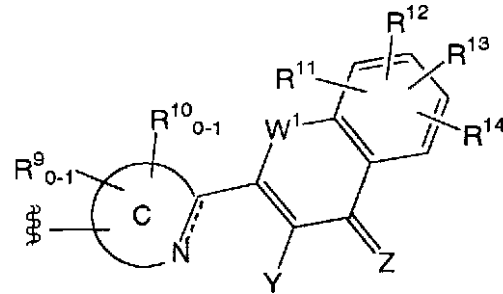
50

で示される基、式：



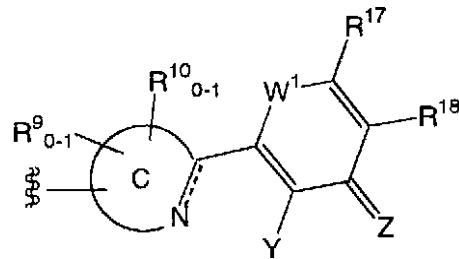
で示される基、式：

10



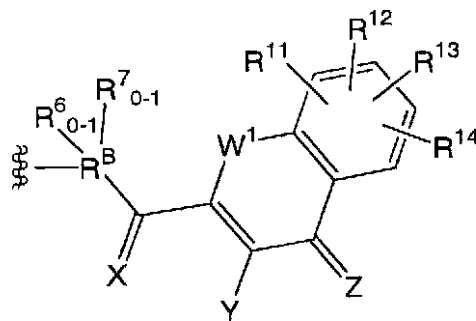
で示される基、式：

20



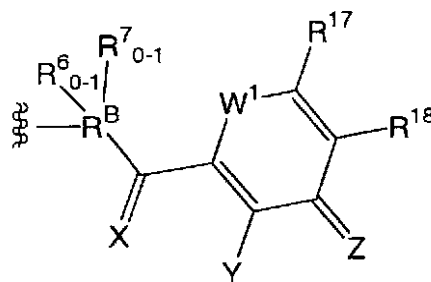
で示される基、式：

30

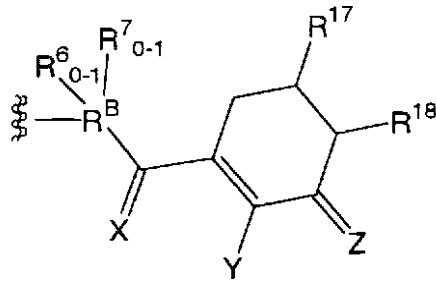


で示される基、式：

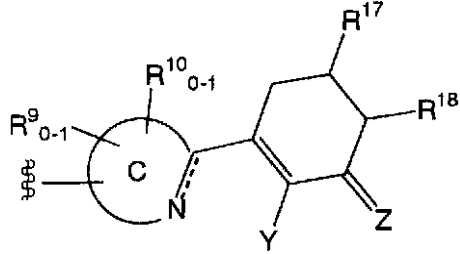
40



で示される基、式：

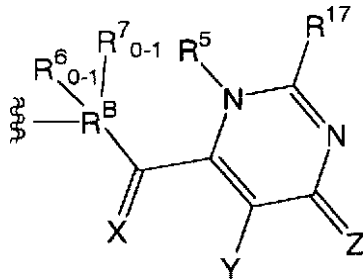


で示される基、式：



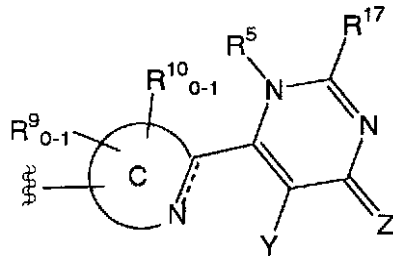
10

で示される基、式：



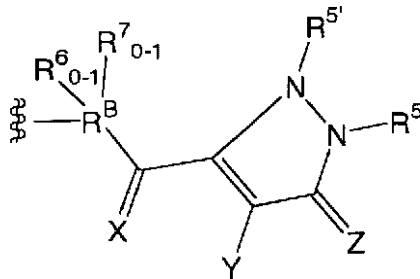
20

で示される基、式：



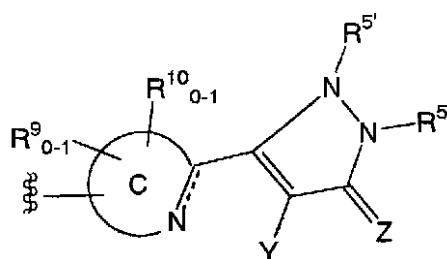
30

で示される基、式：



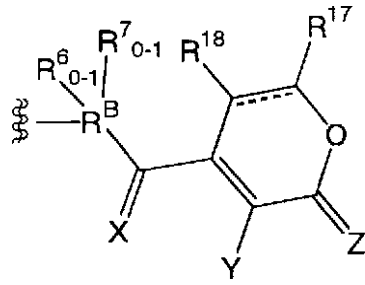
40

で示される基、式：



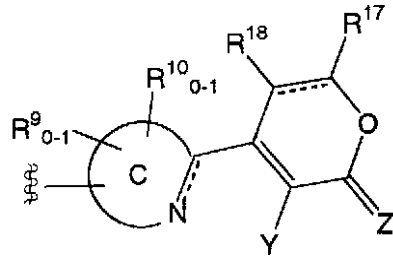
50

で示される基、式：



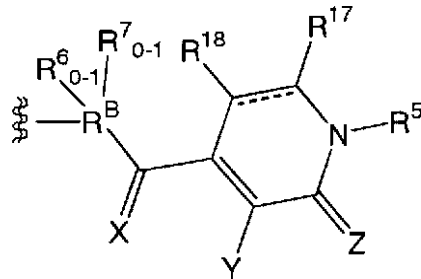
で示される基、式：

10



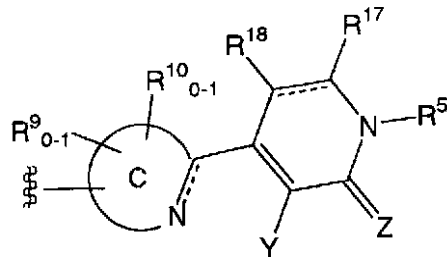
で示される基、式：

20



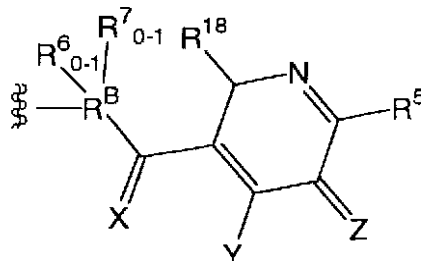
で示される基、式：

30

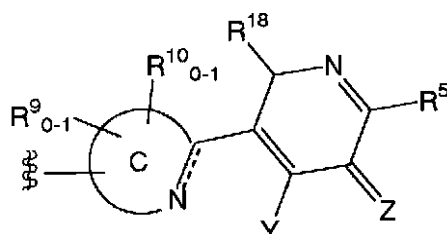


で示される基、式：

40



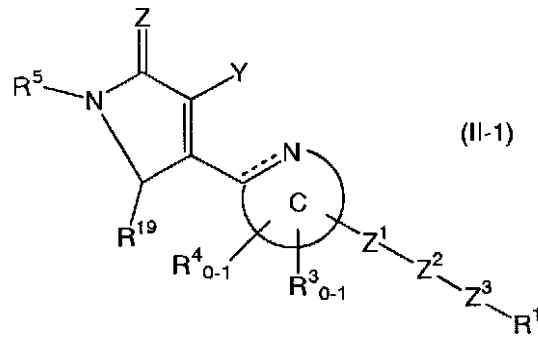
で示される基、又は式：



で示される基である。)で示される化合物が好ましい。

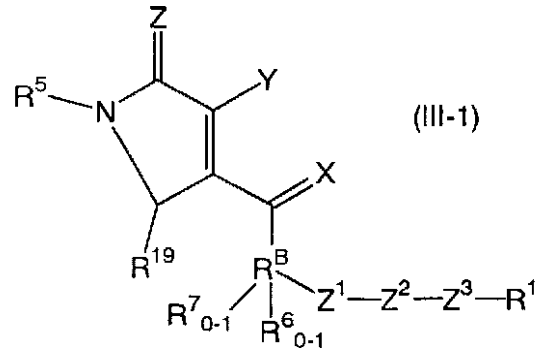
50

さらには、
式 (II-1) :



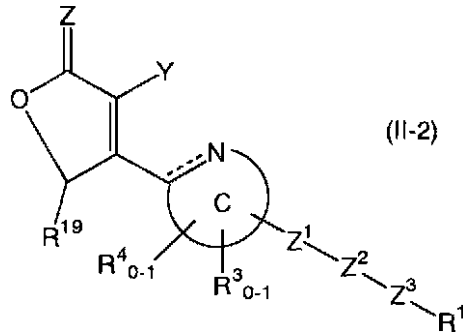
10

で示される化合物、式 (III-1) :



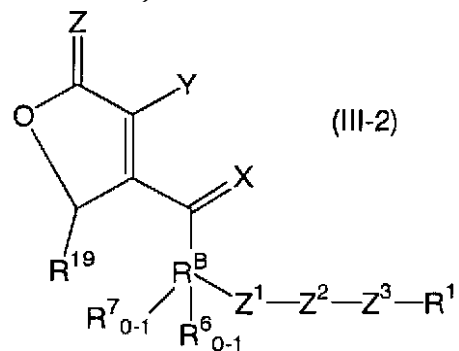
20

で示される化合物、式 (II-2) :



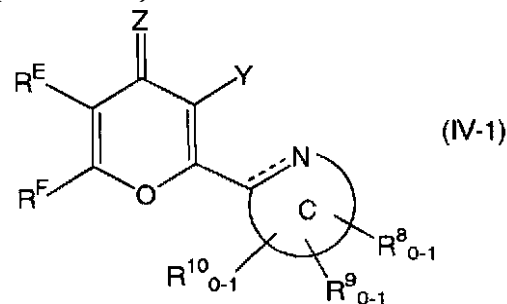
30

で表される化合物、式 (III-2) :



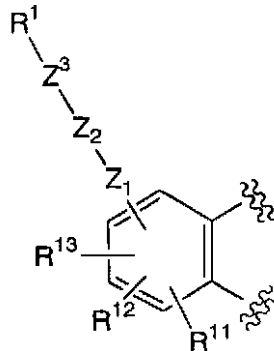
40

で表される化合物、式 (IV-1) :



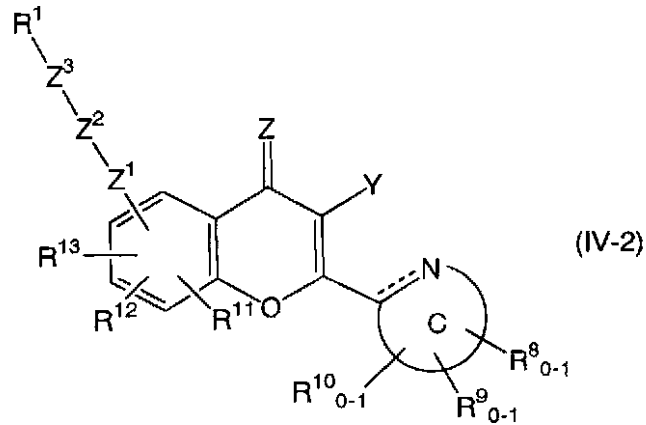
50

(式中、 R^E 及び R^F は、少なくとも一方が式： $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^1$ で示される基であり、残りの基が非妨害性置換基であるか、又は一緒になって隣接する炭素原子と共に、式：



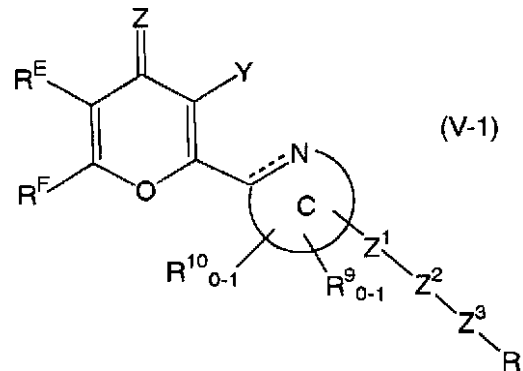
10

で示される環を形成する)で示される化合物、式(IV-2)：



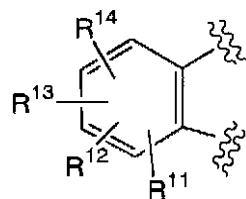
20

で示される化合物、式(V-1)：



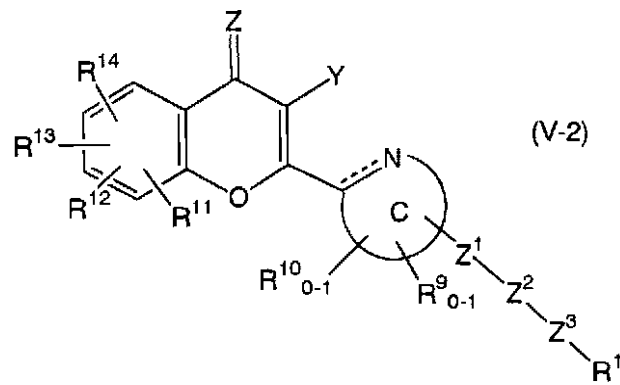
30

(式中、 R^E 及び R^F は、それぞれ独立して非妨害性置換基であるか、又は一緒になって隣接する炭素原子と共に、式：

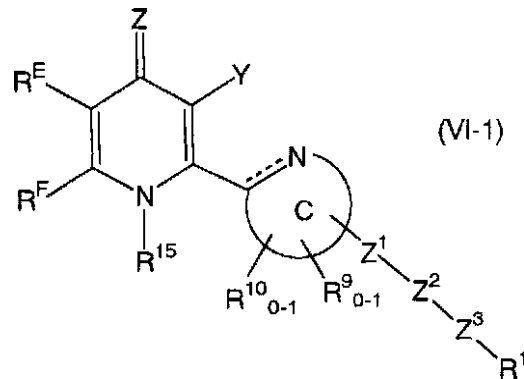


40

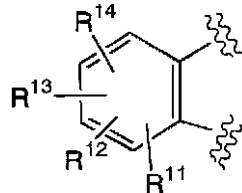
で示される環を形成する)で示される化合物、式(V-2)：



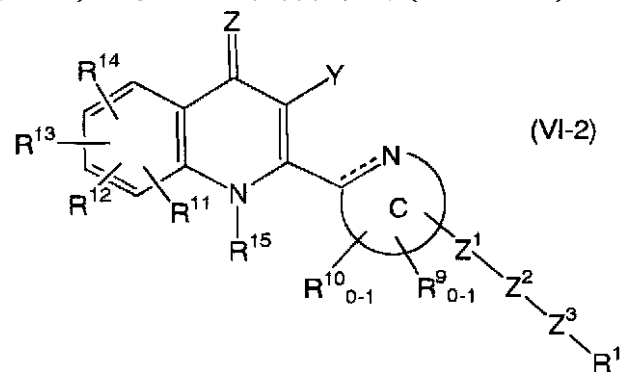
で示される化合物、式 (VI-1) :



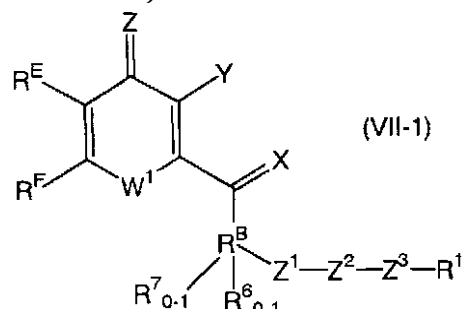
(式中、 R^E 及び R^F は、それぞれ独立して非妨害性置換基であるか、又は一緒になって隣接する炭素原子と共に、式 :



で示される環を形成する) で示される化合物、式 (VI-2) :



で示される化合物、式 (VII-1) :



(式中、 R^E 及び R^F は、それぞれ独立して非妨害性置換基であるか、又は一緒になって隣接する炭素原子と共に、式 :

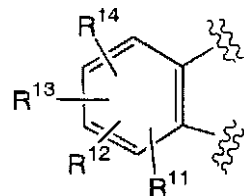
10

20

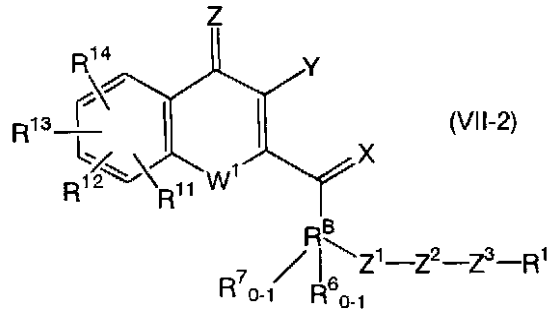
30

40

50



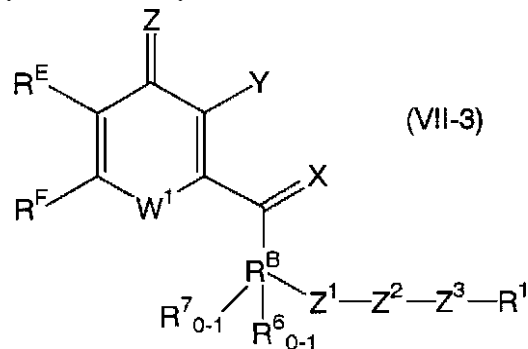
で示される環を形成する)で示される化合物、式(VII-2) :



(VII-2)

10

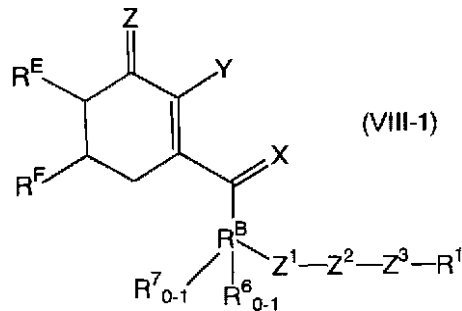
で示される化合物、式(VII-3) :



(VII-3)

20

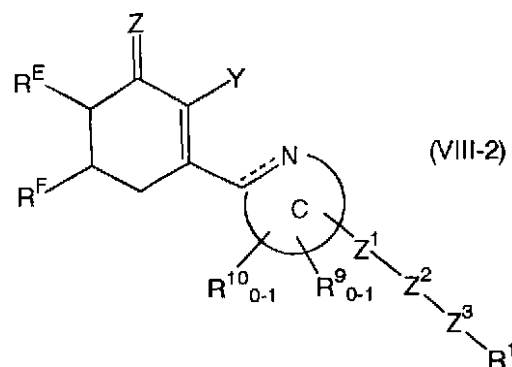
(式中、 R^E 及び R^F は、それぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、式(VIII-1) :



(VIII-1)

30

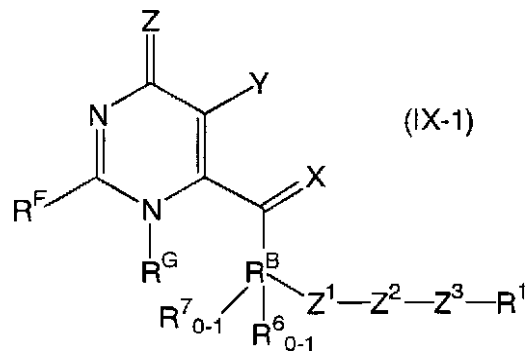
(式中、 R^E 及び R^F は、それぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、式(VIII-2) :



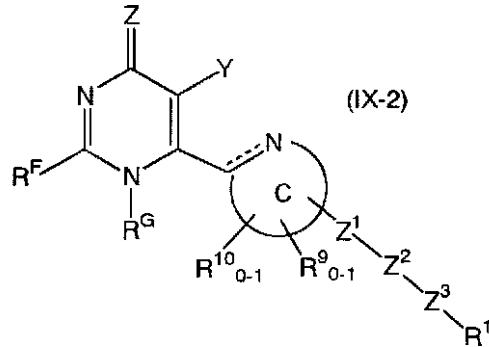
(VIII-2)

40

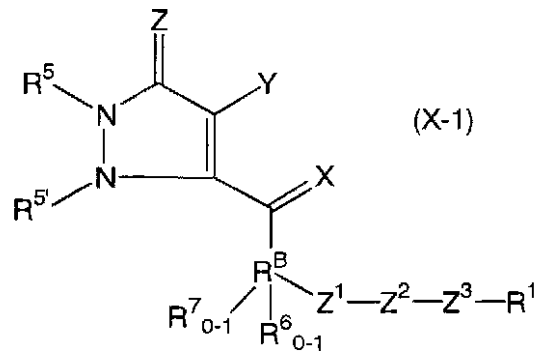
(式中、 R^E 及び R^F は、それぞれ独立して非妨害性置換基である)で表される化合物、式(IX-1) :



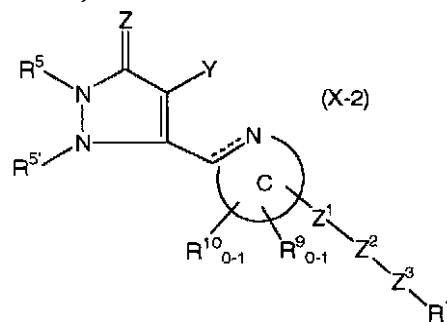
(式中、 R^F 及び R^G は、それぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、
式 (IX - 2) :



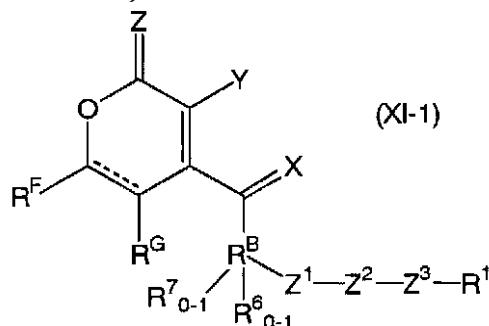
(式中、 R^F 及び R^G は、それぞれ独立して非妨害性置換基である)で示される化合物、
式 (X - 1) :



で示される化合物、式 (X - 2) :



で示される化合物、式 (XI - 1) :



10

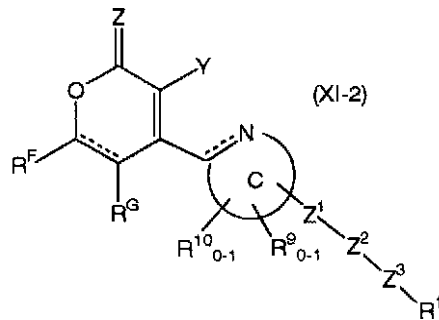
20

30

40

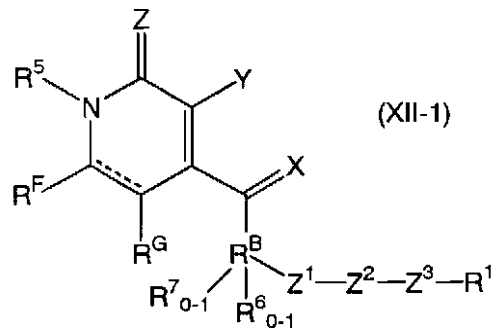
50

(式中、 R^F 及び R^G は、それぞれ独立して非妨害性置換基である) で示される化合物、式 (XI-2) :



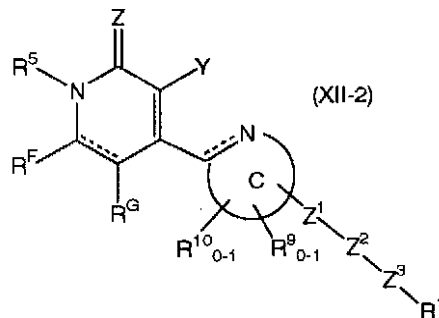
10

(式中、 R^F 及び R^G は、それぞれ独立して非妨害性置換基である) で示される化合物、式 (XII-1) :



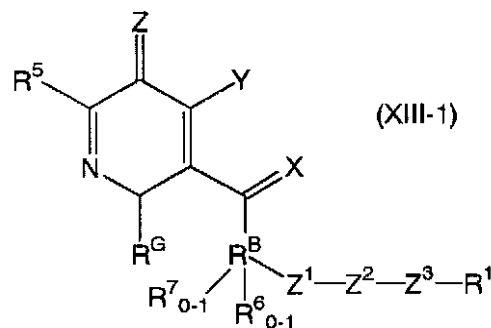
20

(式中、 R^F 及び R^G は、それぞれ独立して非妨害性置換基である) で示される化合物、式 (XII-2) :



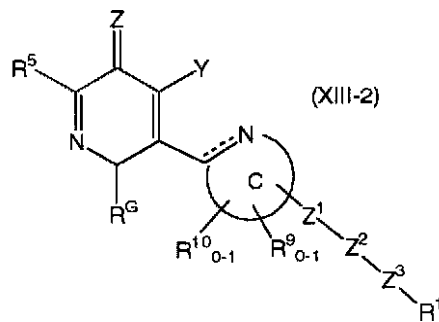
30

(式中、 R^F 及び R^G は、それぞれ独立して非妨害性置換基である) で示される化合物、式 (XIII-1) :



40

(式中、 R^G は非妨害性置換基である) で示される化合物、及び式 (XIII-2) :



(式中、 R^G は非妨害性置換基である)で示される化合物が好ましい。なお、 R^6 、 R^7 及び式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基は R^B 上の置換基である。

10

上記式中、各記号の定義を以下に記載する。

Xは酸素原子、硫黄原子又はNH(特に酸素原子が好ましい。)、

Yはヒドロキシ、メルカプト又はアミノ(特にヒドロキシが好ましい。)、

Zは酸素原子、硫黄原子又はNH(特に酸素原子が好ましい。)、

C環は結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環(特に、置換されていてもよいピリジン-2-イル、置換されていてもよいピリミジン-4-イル又は置換されていてもよい1,3,4-オキサジアゾール-2-イルが好ましい。)、

R^B は置換基群Aから選択される置換基(特に置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルが好ましい。)、

20

R^1 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル、

Z^1 及び Z^3 はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン、

Z^2 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、
 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-CONR^2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$ 、

30

R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール、

W^1 は $-O-$ 又は $-N(-R^G)-$ 、

$R^3 \sim R^9$ 及び R^G はそれぞれ独立して非妨害性置換基。

R^G は水素又はアルキルが特に好ましい。

本発明化合物において、 R^B は、置換基群Aから選択される置換基が挙げられる。置換基群Aは、水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置

40

50

換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群である。

特に、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、置換されて

10

20

いてもよいヘテロアリールアルキルスルホニル等が好ましく、さらには、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルである場合が好ましい。最も好ましい態様としては、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルである場合が挙げられる。

上記式 (I I I - 1)、(I I I - 2)、(V I I - 1)、(V I I - 2)、(V I I - 3)、(V I I - 4)、(V I I - 5)、(V I I I - 1)、(I X - 1)、(X - 1)、(X I - 1)、(X I I - 1) 及び (X I I I - 1) における R^B としては、置換されて

30

40

また、 R^C 及び R^D が形成する環、C 環及び R^B は、非妨害性置換基により置換されていてもよい。すなわち、置換可能な任意の位置で、1 以上の非妨害性置換基、好ましくは、

50

1 ~ 5 個の非妨害性置換基により置換されていてもよい。

非妨害置換基とは、インテグラーゼ阻害活性を妨害しない置換基を意味する。すなわち、非妨害性置換基は、インテグラーゼ阻害活性を妨害しない限り、いかなる置換基であってもよい。このような置換基は、インテグラーゼ阻害活性の測定結果や、コンピュータを利用したドラッグデザイン等を使用して、また、置換基の分子量、ファンデルワールス半径、静電的性質等を参考にして選択することができる。

従って、非妨害性置換基は、特に限定して解釈すべきものではないが、例示としては、以下の置換基等が挙げられる。例えば、水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、オキソ、チオキソ、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群から選択されるものが好ましい。

非妨害性置換基としては、特に、水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、オキソ、チオキソ、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルが好ましい。

さらには、水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、

10

20

30

40

50

置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、オキソ、チオキソ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルが好ましい。

10

R^C 及び R^D が形成する環上に置換する非妨害性置換基（例えば、 R^{19} 、 R^E 、 R^F 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 及び R^G における非妨害性置換基）としては、水素、ハロゲン、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキル又はヒドロキシが好ましい。

20

R^5 および $R^{5'}$ としては、水素、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル又はヘテロアリールアルキルが好ましい。

C環上に置換する非妨害性置換基（例えば、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 および R^{10} における非妨害性置換基）としては、ハロゲン、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキル又はヒドロキシが好ましく、特に水素、アルキル、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシが好ましい。

30

R^B 上に置換する非妨害性置換基（例えば、 R^6 および R^7 における非妨害性置換基）としては、ハロゲン、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキル又はヒドロキシが好ましく、特に水素、アルキル、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシが好ましい。

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒にあって同一の意義を有する。

「アルキレン」は、炭素数 1 ~ 6 個の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1 ~ 4 個の直鎖状のアルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレンが挙げられる。

40

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に 1 個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数 2 ~ 6 個の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数 2 ~ 3 個の直鎖状のアルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロペニレンが挙げられる。

「アルキル」は、炭素数 1 ~ 10 個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、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、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシ

50

ル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1 ~ 6 個のアルキルであり、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、tert - ペンチル、n - ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に 1 個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数 2 ~ 8 個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、1, 3 - ブタジエニル、3 - メチル - 2 - ブテニル等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）及び多環芳香族炭化水素基（例えば、1 - ナフチル、2 - ナフチル、1 - アントリル、2 - アントリル、9 - アントリル、1 - フェナントリル、2 - フェナントリル、3 - フェナントリル、4 - フェナントリル、9 - フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1 - ナフチル、2 - ナフチル）が挙げられる。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および/又は窒素原子を環内に 1 ~ 4 個含んでいてもよい 5 ~ 8 員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および/又は窒素原子を環内に 1 ~ 4 個含んでいてもよい 5 ~ 8 員の芳香環が、1 ~ 4 個の 5 ~ 8 員の芳香族炭素環もしくは他の 5 ~ 8 員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例えば、2 - フリル、3 - フリル）、チエニル（例えば、2 - チエニル、3 - チエニル）、ピロリル（例えば、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル）、テトラゾリル（例えば、1 - テトラゾリル、2 - テトラゾリル、5 - テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3 - イソキサゾリル、4 - イソキサゾリル、5 - イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアジアゾリル（例えば、3 - イソチアジアゾリル、4 - イソチアジアゾリル、5 - イソチアジアゾリル）、ピリジル（例えば、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル）、フラザニル（例えば、3 - フラザニル）、ピラジニル（例えば、2 - ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル）、ベンゾフリル（例えば、2 - ベンゾ [b] フリル、3 - ベンゾ [b] フリル、4 - ベンゾ [b] フリル、5 - ベンゾ [b] フリル、6 - ベンゾ [b] フリル、7 - ベンゾ [b] フリル）、ベンゾチエニル（例えば、2 - ベンゾ [b] チエニル、3 - ベンゾ [b] チエニル、4 - ベンゾ [b] チエニル、5 - ベンゾ [b] チエニル、6 - ベンゾ [b] チエニル、7 - ベンゾ [b] チエニル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、1 - ベンゾイミダゾリル、2 - ベンゾイミダゾリル、4 - ベンゾイミダゾリル、5 - ベンゾイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル（例えば、2 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、6 - キノキサリニル）、シンノリニル（例えば、3 - シンノリニル、4 - シンノリニル、5 - シンノリニル、6 - シンノリニル、7 - シンノリニル、8 - シンノリニル）、キナゾリル（例えば、2 - キナゾリニル、4 - キナゾリニル、5 - キナゾリニル、6 - キナゾリニル、7 - キナゾリニル、8 - キナゾリニル）、キノリル（例えば、2 - キノリル、3 - キノリル、4 - キノリル、5 - キノリル、6 - キノリル、7 - キノリル、8 - キノリル）、フタラジニル（例えば、1 - フタラジニル、5 - フタラジニル、6 - フタラジニル）、イソキノリル（例えば、1 - イソキノリル

10

20

30

40

50

、3 - イソキノリル、4 - イソキノリル、5 - イソキノリル、6 - イソキノリル、7 - イソキノリル、8 - イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2 - プテリジニル、4 - プテリジニル、6 - プテリジニル、7 - プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1 - アクリジニル、2 - アクリジニル、3 - アクリジニル、4 - アクリジニル、9 - アクリジニル)、インドリル(例えば、1 - インドリル、2 - インドリル、3 - インドリル、4 - インドリル、5 - インドリル、6 - インドリル、7 - インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1 - フェナジニル、2 - フェナジニル)又はフェノチアジニル(例えば、1 - フェノチアジニル、2 - フェノチアジニル、3 - フェノチアジニル、4 - フェノチアジニル)等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数3 ~ 10の環状飽和炭化水素基を意味し、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、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3 ~ 6のシクロアルキルであり、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」は、炭素数3 ~ 10の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル(例えば、1 - シクロプロペニル)、シクロブテニル(例えば、1 - シクロブテニル)、シクロペンテニル(例えば、1 - シクロペンテン - 1 - イル、2 - シクロペンテン - 1 - イル、3 - シクロペンテン - 1 - イル)、シクロヘキセニル(例えば、1 - シクロヘキセン - 1 - イル、2 - シクロヘキセン - 1 - イル、3 - シクロヘキセン - 1 - イル)、シクロヘプテニル(例えば、1 - シクロヘプテニル)、シクロオクテニル(例えば、1 - シクロオクテニル)等が挙げられる。特に、1 - シクロヘキセン - 1 - イル、2 - シクロヘキセン - 1 - イル、3 - シクロヘキセン - 1 - イルが好ましい。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも1以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を意味し、例えば、1 - ピロリニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、1 - イミダゾリニル、2 - イミダゾリニル、4 - イミダゾリニル、1 - イミダゾリジニル、2 - イミダゾリジニル、4 - イミダゾリジニル、1 - ピラゾリニル、3 - ピラゾリニル、4 - ピラゾリニル、1 - ピラゾリジニル、3 - ピラゾリジニル、4 - ピラゾリジニル、ピペリジノ、2 - ピペリジル、3 - ピペリジル、4 - ピペリジル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニル、2 - モルホリニル、3 - モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ、イソプロポキシ、*n* - ブトキシ、イソブトキシ、*tert* - ブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

「アルコキシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n* - プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n* - ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert* - ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n* - プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n* - ブトキシメチル、イソブトキシメチル、*tert* - ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、*n* - プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、*n* - ブトキシエチル、イソブトキシエチル、*tert* - ブトキシエチルなどが挙げられる。

「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2 ~ 8個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」は、上記「アルキル」が置換したスルホニルを意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n* - プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n* - ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec* - ブチルスルホニル、*ter*

10

20

30

40

50

t - ブチルスルホニル、n - ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、tert - ペンチルスルホニル、n - ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、n - ヘプチルスルホニル、n - オクチルスルホニル、n - ノニルスルホニル、n - デシルスルホニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」は、置換又は非置換のアミノを意味する。

「置換されていてもよいカルバモイル」は、置換又は非置換のカルバモイルを意味する。

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、アルキル（例えば、メチル、エチル、ジメチル等）、アルコキシアルキル（例えば、エトキシメチル、エトキシエチル等）、アシル（例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、トルオイル等）、アラルキル（例えば、ベンジル、トリチル等）、ヒドロキシ等が挙げられる。

10

「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、イソプロピルチオ、n - ブチルチオ、イソブチルチオ、sec - ブチルチオ、tert - ブチルチオ、n - ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、tert - ペンチルチオ、n - ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、n - ヘプチルチオ、n - オクチルチオ、n - ノニルチオ、n - デシルチオ等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1 ~ 6 のアルキルが硫黄原子に置換した基である。

「アルキルチオアルキル」は、上記「アルキルチオ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、n - プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、n - ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、sec - ブチルチオメチル、tert - ブチルチオメチル、n - ペンチルチオメチル、イソペンチルチオメチル、ネオペンチルチオメチル、tert - ペンチルチオメチル、n - ヘキシルチオメチル、イソヘキシルチオメチル、n - ヘプチルチオメチル、n - オクチルチオメチル、n - ノニルチオメチル、n - デシルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル、n - プロピルチオエチル、イソプロピルチオエチル、n - ブチルチオエチル、イソブチルチオエチル、sec - ブチルチオエチル、tert - ブチルチオエチル、n - ペンチルチオエチル、イソペンチルチオエチル、ネオペンチルチオエチル、tert - ペンチルチオエチル、n - ヘキシルチオエチル、イソヘキシルチオエチル、n - ヘプチルチオエチル、n - オクチルチオエチル、n - ノニルチオエチル、n - デシルチオエチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオが置換した炭素数 1 ~ 2 のアルキルである。

20

30

「ハロアルキル」は、1 以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数 1 ~ 3 のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1, 1 - ジクロロエチル、2, 2, 2 - トリクロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1, 1 - ジクロロエトキシ、2, 2, 2 - トリクロロエトキシなどが挙げられる。

「ハロアルコキシアルキル」は、上記「ハロアルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、トリフルオロメトキシメチル、クロロメトキシメチル、ジクロロメトキシメチル、1, 1 - ジクロロエトキシメチル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、クロロメトキシエチル、ジクロロメトキシエチル、1, 1 - ジクロロエトキシエチル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシエチル等が挙げられる。

40

「アルキルカルボニル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」は、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に置換した基を意味し、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ラウロイルオキシ等が挙げられる。

「アラルキル」は、1 ~ 3 個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、

50

例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)等が挙げられる。

「ヘテロアリールアルキル」は、1～3個の上記「ヘテロアリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、特にアルキル部分の炭素数が1～4のヘテロアリールアルキルが好ましい。特に、アルキル部分の炭素数が1又は2のヘテロアリールアルキルが好ましく、例えば、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピリジルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、フラザニルメチル、ピラジニルメチル、オキサジアゾリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ジベンゾフリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノキサリルメチル、シンノリニルメチル、キナゾリルメチル、キノリルメチル、フタラジニルメチル、イソキノリルメチル、プリルメチル、プテリジニルメチル、カルバゾリルメチル、フェナントリジニルメチル、アクリジニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、ファナジニルメチル、フェノチアジニルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、チアゾリルエチル、チアジアゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ピリジルエチル、ピリダジニルエチル、ピリミジニルエチル、フラザニルエチル、ピラジニルエチル、オキサジアゾリルエチル、ベンゾフリルエチル、ベンゾチエニルエチル、ベンズイミダゾリルエチル、ジベンゾフリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キノキサリルエチル、シンノリニルエチル、キナゾリルエチル、キノリルエチル、フタラジニルエチル、イソキノリルエチル、プリルエチル、プテリジニルエチル、カルバゾリルエチル、フェナントリジニルエチル、アクリジニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、ファナジニルエチル又はフェノチアジニルエチル等が挙げられる。

なお、「アリールオキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「アリールチオ」、「ヘテロアリールチオ」、「アラルキルオキシ」、「ヘテロアリールアルキルオキシ」、「アラルキルチオ」、「ヘテロアリールアルキルチオ」、「アリールオキシアルキル」、「ヘテロアリールオキシアルキル」、「アリールチオアルキル」、「ヘテロアリールチオアルキル」、「アリールスルホニル」、「ヘテロアリールスルホニル」、「アラルキルスルホニル」及び「ヘテロアリールアルキルスルホニル」中の「アリール」、「アラルキル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリールアルキル」及び「アルキル」は上記と同意義である。

「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアルケニレン」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニル」が置換基を有する場合、それぞれ同一又は異なる1～4個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。なお、これらの置換基は、上述の非妨害性置換基と同様に、インテグラーゼ阻害活性を妨害しないような置換基であれば、任意に選択することができる。

10

20

30

40

50

置換基の例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が挙げられる。

R^1 における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン（特にF、Cl、Br）、アルコキシ（特にメトキシ）等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

Z^1 、 Z^2 及び Z^3 の「置換されていてもよいアルキレン」及び「置換されていてもよいアルケニレン」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキ

10

20

30

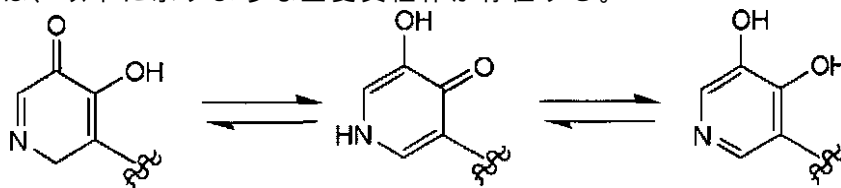
40

50

ルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。

非妨害性置換基が「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニル」である場合、その置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、CF₃、CH₂CF₃、CH₂CCl₃等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン（特にF、Cl、Br）、アルコキシ（特にメトキシ）等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

本発明は、化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物を包含する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。例えば、式（I）で示される化合物のケトエノール互変異性体は、本発明化合物である。例えば、式（XIII-1）および（XIII-2）で表される化合物の一部には、以下に示すような互変異性体が存在する。



プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

10

20

30

40

50

H I Vは無症候期においても、リンパ節で盛んに増殖していることが知られており、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、リンパ指向性プロドラッグが好ましい。また、H I Vにより引き起こされる疾患としてエイズ脳症があり、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、脳指向性プロドラッグが好ましい。これらリンパ指向性プロドラッグおよび脳指向性プロドラッグとしては、下記のように脂溶性を高めたプロドラッグが好ましい。

本発明化合物がカルボキシを有する場合は、もとなる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、又はもとなる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、*N,N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

本発明化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド又は適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-O(=O)-CH_3$ 、 $-OC(=O)-C_2H_5$ 、 $-OC(=O)-(tert-Bu)$ 、 $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$ 、 $-OC(=O)-(m-COONa-Ph)$ 、 $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ 、 $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 等が挙げられる。

本発明化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物又は適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHC(=O)-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$ 等が挙げられる。例えば、本発明化合物において、*Y*を化学修飾することによって、プロドラッグ化を達成することができる。例えば、*Y*にアシル化等を行い、加溶媒分解により又は生理学的条件下において本発明化合物に変換されるか否かを試験すればよい。従って、*Y*がヒドロキシ、メルカプト又はアミノ以外の置換基であっても、加溶媒分解により又は生理学的条件下において、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノに変換される化合物は、本発明のプロドラッグであり、本発明に包含される。例えば、リン酸バッファー(pH 7.4)-エタノール中やプラズマ中で本発明化合物に変換される化合物等は、本発明化合物のプロドラッグである。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；*N,N*-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

また本発明化合物の溶媒和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内であり、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

「阻害」なる用語は、本発明化合物が、インテグラーゼの働きを抑制することを意味する

10

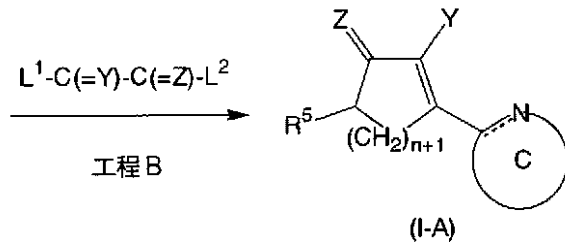
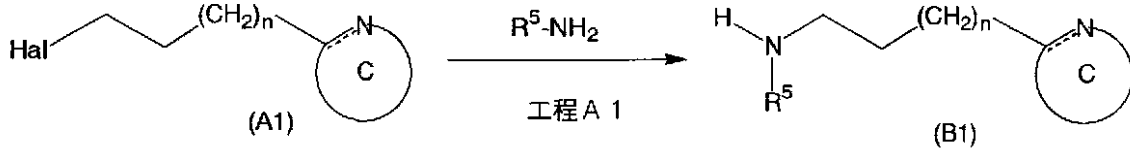
20

30

40

50

「製薬上許容される」なる用語は、予防上又は治療上有害ではないことを意味する。
 発明を実施するための最良の形態
 本発明化合物は以下のように製造することができる。



(式中、C環、R⁵、Y、Z及び破線は前記と同意義であり；L¹及びL²はアルコキシ等の脱離基であり；Halはハロゲンであり；nは0以上の整数である。なお、C環は式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、Z¹、Z²、Z³及びR¹は前記と同意義)で示される基及び/又は非妨害性置換基で置換されていてもよい。)

工程 A 1

式(A1)で示される化合物に、式： R^5NH_2 で示される化合物を反応させて、式(B1)で示される化合物を製造する工程である。

式(A1)で示される化合物としては、例えば、ヘテロアリアルキルハライド類等が挙げられる。

式： R^5NH_2 で示される化合物としては、例えば、アルキルアミン(例えば、メチルアミン、エチルアミン、n-プロピルアミン、イソプロピルアミン、n-ブチルアミン、tert-ブチルアミン、2-エチルプロピル等)、シクロアルキルアミン(例えば、シクロロヘキシルアミン等)、アリアルアミン(例えば、アニリン等)、アルコキシアミン(例えば、tert-ブトキシアミン等)、アラルキルアミン(例えば、ベンジルアミン等)等が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)等が挙げられる。

本工程は、塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等)の存在下で行ってもよい。

工程 B

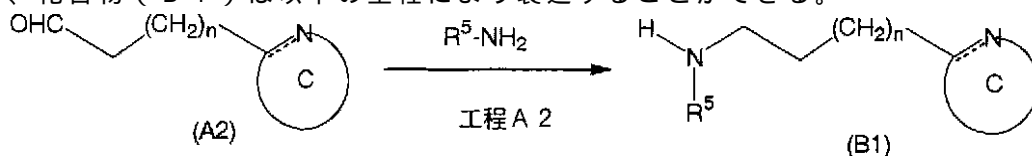
式(B1)で示される化合物に、式： $L^1-C(=Y)-C(=Z)-L^2$ で示される化合物を塩基の存在下で反応させて、式(I-A)で示される化合物を製造する工程である。

式： $L^1-C(=Y)-C(=Z)-L^2$ で示される化合物としては、例えば、シュウ酸ジメチル、シュウ酸ジエチル等が挙げられる。

塩基としては、例えば、金属アルコラート(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)等が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)等が挙げられる。

なお、化合物(B1)は以下の工程により製造することができる。



10

20

30

40

50

(式中、C環、n、R⁵及び破線は前記と同意義である)

工程 A 2

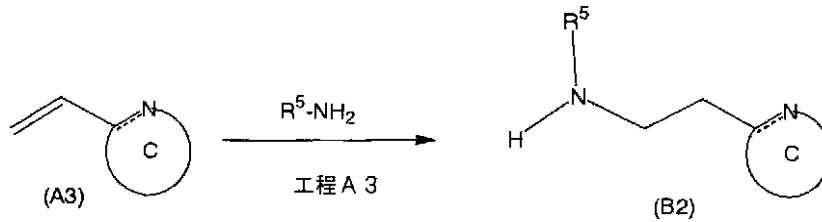
式(A 2)で示される化合物に、還元剤の存在下で、式: R⁵NH₂で示される化合物を反応させて、式(B 1)で示される化合物を製造する工程である。

式(A 2)で示される化合物としては、例えば、ヘテロアリールアルキルアルデヒド類が挙げられる。

式: R⁵NH₂で示される化合物としては、工程 A 1と同様のアミン類を使用することができる。

還元剤としては、例えば、水素化ほう素シアノナトリウム(NaBH₃CN)等を使用することができる。

反応溶媒としては、例えば、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)等が挙げられる。



(式中、C環、R⁵及び破線は前記と同意義)

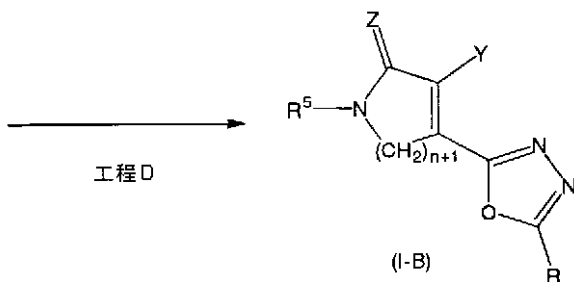
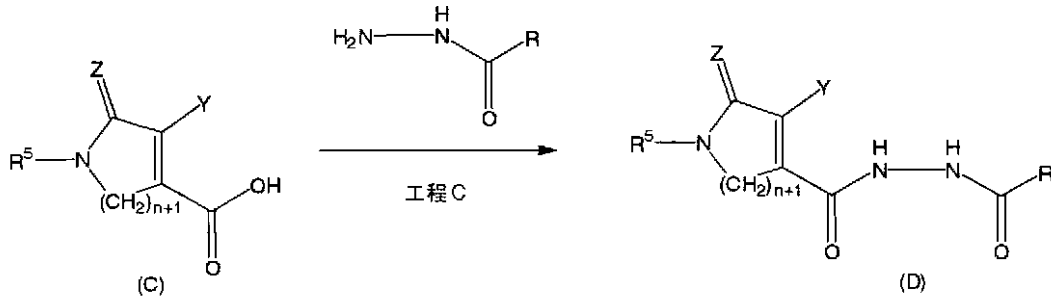
工程 A 3

式(A 3)で示される化合物に、式: R⁵NH₂で示される化合物を反応させて、式(B 2)で示される化合物を製造する工程である。

式(A 3)で示される化合物としては、例えば、ビニルピリミジン類(例えば、4-ビニル-6-フェネチルピリミジン等)等が挙げられる。

式: R⁵NH₂で示される化合物としては、工程 A 1と同様のアミン類を使用することができる。

反応溶媒としては、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)を使用することができる。



(式中、Y、Z、R⁵、nは前記と同意義であり; Rは式: -Z¹-Z²-Z³-R¹(式中、Z¹、Z²、Z³及びR¹は前記と同意義)で示される基又は非妨害性置換基である)

工程 C

式(C)で示される化合物に、式： $R-C(=O)-NH-NH_2$ で示される化合物を縮合させて、式(D)で示される化合物を製造する工程である。本工程に際しては、式(C)で示される化合物のYを保護した状態で行うことが好ましい。

式(C)で示される化合物としては、例えば、2,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-5-オキソ-4-ヒドロキシ-1H-ピロール-3-カルボン酸等が挙げられ、それらの保護体としては、例えば、2,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-5-オキソ-4-メトキシ-1H-ピロール-3-カルボン酸等が挙げられる。

式： $R-C(=O)-NH-NH_2$ で示される化合物としては、例えば、アセチルヒドラジン類(例えば、フェニルアセチルヒドラジン、p-フロオロフェニルアセチルヒドラジン等)等が挙げられる。

縮合剤としては、例えば、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、WSCD(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)、HOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)等が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

工程D

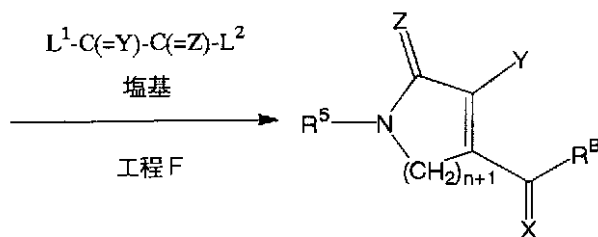
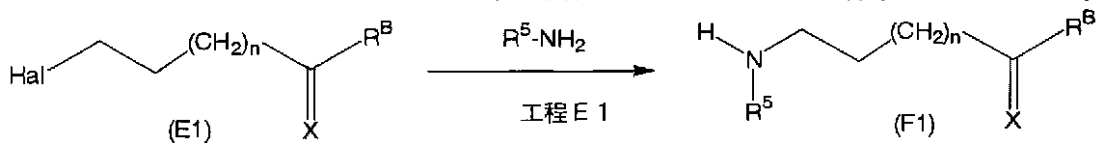
式(D)で示される化合物をハロゲン化し、次に塩基を反応させて、式(I-B)で示される化合物を製造する工程である。

ハロゲン化反応は、式(D)で示される化合物に、トリフェニルホスフィン存在下で、ブロミン等を反応させることにより行うことができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン等が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン等が挙げられる。

Yを保護した状態で工程C及びDを行った場合、脱保護は沃化ナトリウム存在下トリメチルシリルクロライドをアセトニトリル中で反応させることにより行うことができる。



(式中、 R^5 、Y、Z、n、 R^B 及びHalは前記と同意義である。なお、 R^B は式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義)で示される基及び/又は非妨害性置換基で置換されていてもよい。)

工程E1

式(E1)で示される化合物に、式： R^5NH_2 で示される化合物を反応させて、式(F1)で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、工程A1と同様に行うことができる。

工程F

式(F1)で示される化合物に、式： $L^1-C(=Y)-C(=Z)-L^2$ で示される化合物を塩基の存在下で反応させて、式(I-C)で示される化合物を製造する工程である。

。

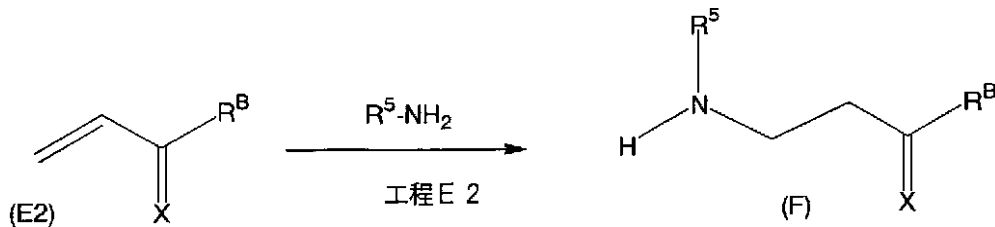
本工程は、工程Bと同様に行うことができる。

10

20

30

40



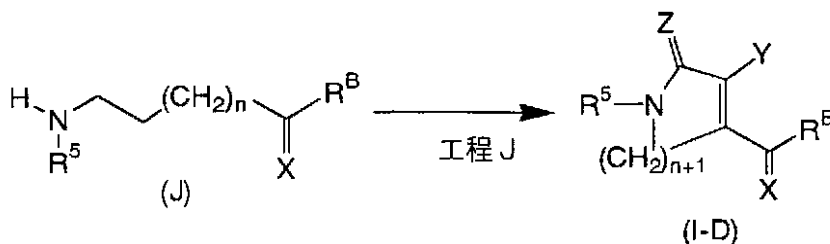
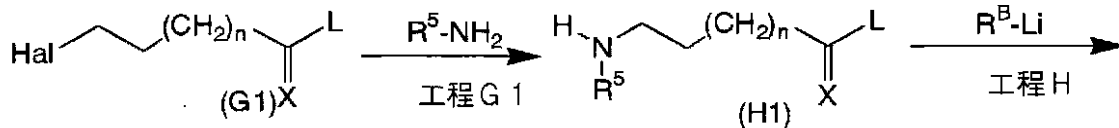
(式中、 R^B 、 R^5 及び X は前記と同意義である)

工程 E 2

式 (E 2) で示される化合物に、式： R^5NH_2 で示される化合物を反応させて、式 (F) で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、工程 A 3 と同様に行うことができる。

10



20

(式中、 n 、 R^5 、 X 、 R^B 、 Hal 及び Y は前記と同意義であり； L は脱離基である)

工程 G 1

式 (G 1) で示される化合物に、式： R^5NH_2 で示される化合物を反応させて、式 (H 1) で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、工程 A 1、工程 E 1 と同様に行うことができる。

工程 H

式 (H 1) で示される化合物に、式： R^BLi で示される化合物を反応させて、式 (H 1) で示される化合物を製造する工程である。本工程に際しては、式 (H 1) で示される化合物のアミノ基を保護した状態で行うことが好ましい。

30

式 (H 1) で示される化合物としては、3 - アルキルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド (例えば、3 - メチルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド、3 - エチルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド、3 - n - プロピルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド、3 - n - ブチルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド、3 - エチルプロピルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド、3 - *tert* - ブチルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド等)、3 - シクロアルキルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド (例えば、3 - シクロプロピルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド、3 - シクロペンチルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド、3 - シクロヘキシルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド等)、3 - アルコキシアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド (例えば、3 - (2 - メトキシエチルアミノ)プロパン酸 メチルメトキシアミド等)、3 - アルケニルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド (例えば、3 - アリルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド等)、3 - ヘテロサイクルアルキルアミノプロパン酸 メチルメトキシアミド (例えば、3 - ピロリジルエチルプロパン酸 メチルメトキシアミド、3 - モルホリルエチルプロパン酸 メチルメトキシアミド等) 等が挙げられる。それらの保護体としては、式 (H 1) で示される化合物のアミノ基が *Boc* 基 (*tert* - ブトキシカルボニル基) で保護された化合物が挙げられる。保護基は、式 (H 1) で示される化合物で示される化合物に、アルコール (例えば、メタノール、エタノール等) 溶媒中、 Boc_2O を反応させることにより製造することができる。

40

式： R^BLi で示される化合物としては、例えば、5 - (*p* - フルオロベンジル) フラン

50

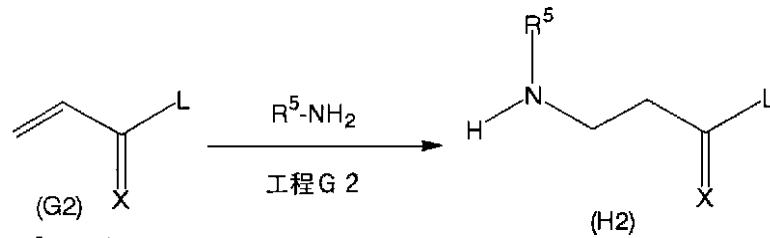
- 2 - イルリチウム等が挙げられる。

式：R^BLiで示される化合物は、式：R^BBrで示される化合物等にブチルリチウムを反応させることにより製造することができる。

工程 J

式 (J) で示される化合物に、式：L¹-C(=Y)-C(=Z)-L²で示される化合物を塩基の存在下で反応させて、式 (I - D) で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、工程 B、工程 F と同様に行うことができる。



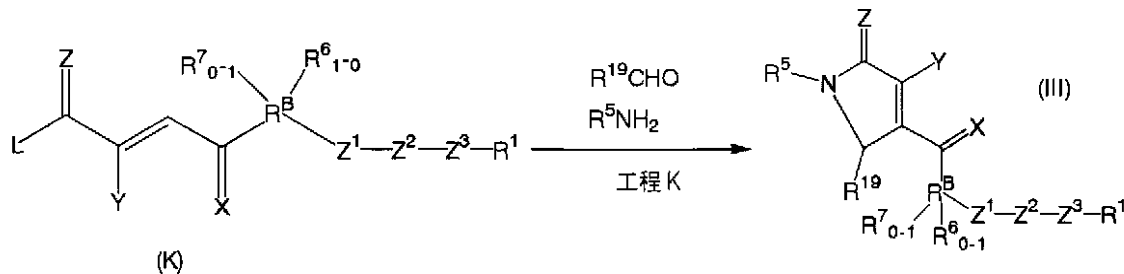
10

(式中、L、R⁵及びXは前記と同意義である)

工程 G 2

式 (G 2) で示される化合物に、式：R⁵NH₂で示される化合物を反応させて、式 (H 2) で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、工程 A 3、工程 E 2 と同様に行うことができる。



20

(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；R⁶、R⁷、R⁵及びR¹⁹は非妨害性置換基であり；Lは脱離基であり；R^B、Z¹、Z²、Z³及びR¹は上記(1)と同意義)

工程 K

式 (K) で示される化合物に、式：R⁵NH₂で示される化合物及び式：R¹⁹CHOで示される化合物を反応させて、式 (III) で示される化合物を製造する工程である。本工程は、Zhurnal Organicheskoi Khimii, Vol. 22, No. 8, pp. 1749 - 1756に記載の方法に準じて行うことができる。

30

式 (K) で示される化合物としては、例えば、R^Bが置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクルである化合物が好ましい。例えば、2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - アリール - 2 - プテン酸 アルキルエステル、2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - ヘテロアリール - 2 - プテン酸 アルキルエステル、2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - シクロアルキル - 2 - プテン酸 アルキルエステル、2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - シクロアルケニル - 2 - プテン酸 アルキル

40

エステルであって、該誘導体のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロサイクルが式：-Z¹-Z²-Z³-R¹(式中、Z¹、Z²、Z³及びR¹は前記と同意義である)で示される基で置換されている化合物が挙げられる。例えば、4 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステル、4 - [4 - (4 - フルオロベンジルオキシ)ベンジル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステル、4 - (5 - ベンジルフラン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステル、4 - [5 - (4 - フルオロベンジル)フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステル等が挙げられる。これらの化合物は、WO 00 / 39086記載の

50

方法に準じて製造することができる。

式： R^5NH_2 で示される化合物としては、例えば、アルキルアミン（例えば、メチルアミン、エチルアミン、*n*-プロピルアミン、イソプロピルアミン、*n*-ブチルアミン、*tert*-ブチルアミン、2-エチルプロピル等）、シクロアルキルアミン（例えば、シクロロヘキシルアミン等）、アリールアミン（例えば、アニリン等）、アルコキシアミン（例えば、*tert*-ブトキシアミン等）、アラルキルアミン（例えば、ベンジルアミン等）等が挙げられる。式： R^5NH_2 で示される化合物は、式（K）で示される化合物に対して、1～3当量（好ましくは1～2当量）使用すればよい。

式： $R^{19}CHO$ で示される化合物としては、置換されていてもよいアリールアルデヒド（例えば、ベンズアルデヒド等）、置換されていてもよいヘテロアリールアルデヒド（例えば、フルフラール等）、アルキルアルデヒド（例えば、アセトアルデヒド等）、アルケニルアルデヒド、シクロアルキルアルデヒド（例えば、シクロプロピルアルデヒド、シクロロヘキシルアルデヒド等）、ホルムアルデヒド及びノ又はその多量体（ホルマリン水溶液として使用してもよい。）等が挙げられる。式： $R^{19}CHO$ で示される化合物は、式（K）で示される化合物に対して、1～3当量（好ましくは1～2当量）使用すればよい。脱離基Lとしては、アルコキシ等が挙げられる。

反応温度は、0～100、特に室温～50、さらには室温～30が好ましい。

反応溶媒としては、ジオキサン、エタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、又はそれらの混同溶媒等を使用することができ、特にジオキサンが好ましい。

なお、本工程は塩基の存在下で行ってもよい。

例えば、以下のように本工程を行うことができる。式（K）で示される化合物を有機溶媒に溶解又は懸濁した溶液に、式： R^5NH_2 で示される化合物、式： $R^{19}CHO$ で示される化合物を順次又は同時に加え、数時間（好ましくは、0.5～24時間、特に0.5～5時間）、室温～50で攪拌する。反応終了後、反応液を希塩酸に加え、酢酸エチル等の有機溶媒で抽出し、飽和食塩水等で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、式（III）で示される化合物の結晶を得る。また、濃縮残渣に、メタノールやエーテル等の有機溶媒を加えることにより、式（III）で示される化合物の結晶を得ることもできる。結晶化しない場合は、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、式（III）で示される化合物を得ることが出来る。なお、式： R^5NH_2 で示される化合物、式： $R^{19}CHO$ で示される化合物、式（K）で示される化合物の添加順序はいかなる順序であってもよい。

本工程は本発明化合物である式（III）で示される化合物を簡易に合成することができ、非常に有用である。式： R^5NH_2 で示される化合物、式： $R^{19}CHO$ で示される化合物は合成し準備してもよい。また、例えば、試薬として販売されている以下の式： R^5NH_2 で示される化合物、式： $R^{19}CHO$ で示される化合物を使用して、多数の本発明化合物を製造することができる。

また、本工程はコンビナトリアルケミストリーの手法（例えば、パラレル合成）を使用し、行うことができる。例えば、96穴プレートの各ウエルに、有機溶媒（例えば、ジオキサン）、式（K）で示される化合物、式： R^5NH_2 で示される化合物、式： $R^{19}CHO$ で示される化合物を加え、室温～50で振盪し、反応終了後、遠心エバポレーター等を使用して有機溶媒を留去することにより、式（III）で示される化合物のライブラリーを作成することができる。特に、本工程においては、副生成物の生成が少なく、上記のように、有機溶媒を留去するだけで、生物試験に供することができる。

本製法は、実験操作としてもほとんどルーチンで行うことができ、短期間に各種の置換基を有する多数の化合物を製造することができ、有用である。すなわち、化合物の骨格等を固定し、様々な種類の式（K）で示される化合物、式： R^5NH_2 で示される化合物、式： $R^{19}CHO$ で示される化合物を反応させ、数十～数万の化合物の中から最適な置換基を有する化合物を選択することができ、高活性な本発明化合物を見出すことができる。

また、本製法により得られた化合物の2以上の集合により、本発明化合物のライブラリー

10

20

30

40

50

を製造することができる。ここで化合物のライブラリーとは、共通の部分構造を有する2以上の化合物の集合を意味する。

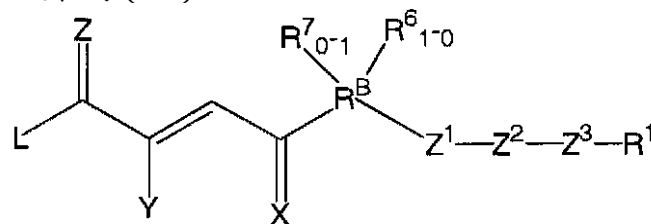
例えば、本発明化合物の共通の部分構造としては、ピロリノン骨格を有する点を挙げるができる。また、さらに好ましい態様として、ピロリノン骨格がヒドロキシ及び式： $-C(=O)-R^B-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基で置換されている点が挙げられる。

このような共通の部分構造を有する化合物は、HIVインテグラーゼ阻害活性を有しており、それらの化合物の集合であるライブラリーは、抗HIV剤、エイズ治療薬等を探索する上で有用である。

また、本化合物のライブラリーは、HIVインテグラーゼ阻害活性を有する化合物の探索のみならず、他の医薬用途の探索を目的としたスクリーニングにも使用することができる。特に有用な構造活性相関(SAR)を得るためには、少なくとも10以上の化合物の集合であることが好ましく、さらには50個以上の化合物の集合であることが好ましい。なお、本発明化合物を少なくとも一つ含むライブラリーであれば、本発明の化合物ライブラリーに含まれる。

従って、このようにして合成されたライブラリーに包含される化合物は、強力なHIVインテグラーゼ阻害活性を有する化合物の探索において、非常に有用である。

特に、出発原料として、式(K)：



(K)

(式中、Xは酸素原子であり；Yはヒドロキシであり；Zは酸素原子であり；R^Bはヘテロアリアルであり；R⁶及びR⁷はR^Bに置換しておらず；Lはアルコキシであり；Z¹及びZ³は単結合であり；Z²はアルキレンであり；R¹は置換されていてもよいフェニルである)で示される化合物を用いる場合が好ましい。

さらには、Xが酸素原子であり；Yがヒドロキシであり；Zが酸素原子であり；R^Bはヘテロアリアルであり；R⁶及びR⁷はR^Bに置換しておらず；Lがアルコキシであり；Z¹及びZ³が単結合であり；Z²がメチレンであり；R¹が4-フルオロフェニルである式(K)で示される化合物が好ましい。

さらには、式(K)で示される化合物として、4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテノン酸アルキルエステルを用いる場合が好ましい。

試薬として販売されているアミン、アルデヒドの中から、分子量等を指標にして、本発明化合物を製造するのに適した、以下に示す式：R⁵NH₂で示される化合物、式：R¹⁹CHOで示される化合物を選択し、使用することができる。

例えば、式：R⁵NH₂で示される化合物は以下のアミンから選択することができる。シクロプロピルアミン、シクロブチルアミン、シクロペンチルアミン、シクロロイシン、シクロヘキシルアミン、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、1-エチルシクロヘキシルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサン、2-メチルシクロヘキシルアミン、2,3-ジメチルシクロヘキシルアミン、4-メチルシクロヘキシルアミン、アミノメチルシクロヘキサン、1,3-シクロヘキサビス(メチルアミン)、1-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン、シクロオクチルアミン、2-アミノ-1-プロペン-1,1,3-トリカルボニトリル、ジアミノマレオニトリル、S-メチル-L-システイン、L-アスパラギン酸、L-ロイシン、DL-ホモセリン、D-メチオニン、L-アシルグリシン、L-グルタミン酸、2

- アミノ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール , 2 - アミノ - 5 - メルカプト - 1 , 3 , 4 - チ
 アジアゾール , 2 - アミノ - 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール , 3 , 5 - ジメチ
 ルピラゾール - 1 - カルボキサミド , 5 - アミノ - 3 - メチルイソキサゾール , 3 - アミ
 ノ - 5 - メチルイソキサゾール , 2 - (2 - アミノエチル) - 1 - メチルピロリジン , 1
 - (2 - アミノエチル) ピロリジン , 1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - ピロリジノン ,
 フルフルルアミン , 1 - アミノインダン , 5 - アミノインダン , 1 - ナフチルアミン , 2
 - ナフチルアミン , シクロヘブチルアミン , D - t e r t - ロイシン , D L - バリン , D
 L - イソロイシン , D - セリン , グアニド酢酸 , クレアチン , D - アロ - トレオニン , 2
 - アミノ - 2 - メチル - 1 , 3 - プロパンジオール , トリス (ヒドロキシメチル) アミノ
 メタン , D L - 2 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール , L - イソロイシノール , D
 ロイシノール , L - メチオニノール , D L - ペニシルアミン , D L - システイン , D L -
 ホモシステイン , 1 - アセチル - 3 - チオセミカルバジド , 1 - アセチル - 2 - チオウレ
 ア , N - メチルチオウレア , エチルチオウレア , アリルチオウレア , ジチオオキサミド ,
 ヒスタミン , 3 - アミノ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール , 3 - アミノ - 5 - メルカプト 1 ,
 2 , 4 - トリアゾール , 3 - アミノ - 5 - メチルチオ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール , 3 ,
 5 - ジアミノ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール , 3 - アミノピラゾール , 3 - アミノ - 4 - シ
 アノピラゾール , 3 - アミノピラゾール - 4 - カルボン酸 , L - プロリンアミド , 2 - ア
 ミノ - 2 - チアゾリン , 2 - アミノチアゾール , 2 - アミノ - 5 - ニトロチアゾール , 2
 - アミノ - 4 - メチルチアゾール , D - シクロセリン , テトラヒドロフルフルルアミン ,
 2 - アミノプリン , 2 - アミノベンズイミダゾール , 5 - アミノインドール , 4 - アミノ
 ピラゾロ [3 , 4 - D] ピリミジン , 6 - アミノインダゾール , 8 - アザアデニン , 3 ,
 4 - メチレンジオキサニリン , N - (2 - アミノエチル) ピペラジン , ニペコタミド ,
 4 - (アミノメチル) ピペリジン , 5 - アミノウラシル , 5 - アザシトシン , シトシン ,
 5 - フルオロシトシン , 4 - アミノ - 2 , 6 - ジヒドロキシピリミジン , 2 - アミノピリ
 ミジン , 2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン , 2 - アミノ - 4 , 6 - ジヒド
 ロキシピリミジン , 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルピリミジン , 4 - クロロ -
 2 , 6 - ジアミノピリミジン , 2 , 4 - ジアミノ - 6 - ヒドロキシピリミジン , 2 , 4 ,
 6 - トリアミノピリミジン , 2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン , 2 - アミノ - 4 , 6 -
 ジメチルピリミジン , 2 - アミノ - 5 - ニトロピリミジン , 4 - アミノピリミジン , 4 ,
 5 - ジアミノピリミジン , 4 , 5 - ジアミノ - 6 - ヒドロキシピリミジン , ピラジンアミ
 ド , アミノピラジン , 3 - アミノピラジン E - 2 - カルボン酸 , 4 - (2 - アミノエチル
) モルホリン , N - (3 - アミノプロピル) モルホリン , ニコチンアミド N - オキシド ,
 3 - アミノ - 2 - クロロピリジン , 5 - アミノ - 2 - クロロピリジン , 5 - アミノ - 2 -
 メトキシピリジン , 3 - ヒドロキシピコリンアミド , 2 - アミノピリジン , 2 - アミノ -
 3 - ニトロピリジン , 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシピリジン , 2 - アミノニコチン酸 , 2
 , 3 - ジアミノピリジン , 2 - アミノ - 3 - メチルピリジン , 2 - アミノ - 4 - メチルピ
 リジン , 2 - アミノ - 4 , 6 - ジメチルピリジン , 2 - アミノ - 5 - クロロピリジン , 2
 - アミノ - 5 - ニトロピリジン , 6 - アミノニコチン酸 , 6 - アミノニコチンアミド , 2
 - アミノ - 5 - メチルピリジン , 2 , 6 - ジアミノピリジン , 2 - アミノ - 6 - メチルピ
 リジン , 6 - メチルニコチンアミド , 2 - (アミノメチル) ピリジン , 2 - (2 - アミノ
 エチル) ピリジン , ニコチンアミド , チオニコチンアミド , 3 - アミノピリジン , 3 , 4
 - ジアミノピリジン , 3 - (アミノメチル) ピリジン , イソニコチンアミド , 4 - アミノ
 ピリジン , 4 - (アミノメチル) ピリジン , 3 - アミノ - 1 , 2 , 4 - トリアジン , 3 -
 アミノ - 5 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン , 1 - (2 - アミノエチル) ピペリ
 ジン , 3 - アミノキノリン , 5 - アミノキノリン , 6 - アミノキノリン , 8 - アミノキノ
 リン , 5 - アミノイソキノリン , ニトログアニジン , シアナミド , チオセミカルバジド ,
 アニリン , 2 - アミノベンゾニトリル , 2 - フルオロアニリン , 2 , 4 - ジフルオロアニ
 リン , 2 , 4 , 5 - トリフルオロアニリン , 2 , 4 , 6 - トリフルオロアニリン , 2 , 5
 - ジフルオロアニリン , 2 - フルオロ - 5 - メチルアニリン , 2 , 6 - ジフルオロアニリ
 ン , 2 - クロロアニリン , 2 - クロロ - 4 - メチルアニリン , 2 - クロロ - 5 - メチルア

10

20

30

40

50

ニリン, 2 - クロロ - 6 - メチルアニリン, O - ニトロアニリン, O - アニシジン, O -
 フェネチジン, 2 - アミノフェノール, 6 - アミノ - m - クレゾール, 2 - アミノ - 4 -
 クロロフェノール, 2 - アミノ - 4 - メチルフェノール, 2 - アミノチオフェノール, 2
 - (メチルチオ) アニリン, アントラニル酸, 2' - アミノアセトフェノン, 2 - イソプ
 ロペニルアニリン, 2 - イソプロピルアニリン, o - フェニレンジアミン, 3, 4 - ジア
 ミノトルエン, 4, 5 - ジメチル - 1, 2 - フェニレンジアミン, o - トルイジン, 2,
 3 - ジメチルアニリン, 4 - メトキシ - 2 - メチルアニリン, 2, 4 - ジメチルアニリン
 , 2, 4, 6 - トリメチルアニリン, 2, 5 - ジメチルアニリン, 2 - イソプロピル - 6
 - メチルアニリン, 2, 6 - ジメチルアニリン, 2 - アミノベンジルアルコール, 2 - エ
 チルアニリン, 2 - エチル - 6 - メチルアニリン, 2, 6 - ジエチルアニリン, 2 - アミ
 ノフェネチル アルコール, 3 - アミノベンゾニトリル, 3 - フルオロアニリン, 3 - フ
 ルオロ - o - アニシジン, 3 - フルオロ - 2 - メチルアニリン, 3, 4 - ジフルオロアニ
 リン, 3 - フルオロ - 4 - メチルアニリン, 3, 5 - ジフルオロアニリン, 5 - フルオロ
 - 2 - メチルアニリン, 3 - クロロアニリン, 3 - クロロ - 2 - メチルアニリン, 3 - ク
 ロロ - 4 - フルオロアニリン, 3 - クロロ - 4 - メチルアニリン, 5 - クロロ - 2 - メチ
 ルアニリン, m - ニトロアニリン, m - アニシジン, m - フェネチジン, 3 - アミノフェ
 ノール, 3 - アミノ - o - クレゾール, 3 - アミノチオフェノール, 3 - (メチルチオ)
 アニリン, 3 - アミノ安息香酸, 3 - アミノアセトフェノン, 3 - (1 - ヒドロキシエチ
 ル) アニリン, m - フェニレンジアミン, 2, 6 - ジアミノトルエン, 2, 4 - ジアミノ
 トルエン, m - トルイジン, 3, 4 - ジメチルアニリン, 3, 5 - ジメチルアニリン, 2
 - メトキシ - 5 - メチルアニリン, 3 - アミノベンジルアルコール, 3 - エチルアニリン
 , 4 - アミノベンゾニトリル, 4 - フルオロアニリン, 4 - フルオロ - 2 - メチルアニリ
 ン, 4 - クロロアニリン, 4 - クロロ - 2 - メチルアニリン, p - ニトロアニリン, N,
 N - ジメチル - p - フェニレンジアミン, p - アニシジン, p - フェネチジン, 4 - アミ
 ノフェノール, 4 - アミノ - m - クレゾール, 4 - アミノ - 2, 5 - ジメチルフェノール
 , 4 - アミノ - o - クレゾール, 4 - アミノチオフェノール, 4 - (メチルチオ) アニリ
 ン, 4 - アミノ安息香酸, 4 - アミノアセトフェノン, 4 - tert - ブチルアニリン,
 4 - イソプロピルアニリン, p - フェニレンジアミン, p - トルイジン, 4 - アミノフェ
 ニルアセトニトリル, 4 - エチルアニリン, 4 - アミノフェネチル アルコール, 4 - プ
 ロピルアニリン, 4 - N - ブチルアニリン, ホルムアミド, ヒドロキシウレア, フェニル
 ウレア, シアノアセチルウレア, メチルウレア, エチルウレア, アリルウレア, N - ブチ
 ルウレア, N, N - ジメチルウレア, 1, 1 - ジエチルウレア, フェニルカーバメート,
 tert - ブチルカーバメート, メチルカーバメート, エチルカーバメート, ブチルカー
 バメート, ベンズアミド, 2 - フルオロベンズアミド, サリチルアミド, 2 - アミノベン
 ズアミド, O - トルアミド, 3 - フルオロベンズアミド, 3 - アミノベンズアミド, m -
 トルアミド, 4 - フルオロベンズアミド, 4 - ヒドロキシベンズアミド, 4 - アミノベン
 ズアミド, p - トルアミド, エチルオキサメート, オキサミド, 2, 2, 2 - トリフルオ
 ロアセタミド, トリメチルアセタミド, 2, 2 - ジクロロアセタミド, 2 - クロロプロピ
 オンアミド, ラクタミド, メタクリルLアミド, イソブチルアミド, ウレア, アセタミド
 , シアノアセタミド, 2 - プロモアセタミド, フルオロアセタミド, 2 - クロロアセタミ
 ド, N - アセチルグリシニアミド, アクリルアミド, シンナムアミド, マロナミド, プロ
 ピオンアミド, 3 - クロロプロピオンアミド, 2 - アミノイソブタン酸, tert - ブチ
 ルアミン, 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール, tert - オクチルアミン, 1
 , 2 - ジアミノ - 2 - メチルプロパン, tert - アミルアミン, 1, 1 - ジエチルプロ
 パルギルアミン, チオベンズアミド, (R) - (-) - 2 - フェニルグリシノール, チオ
 ウレア, DL - - メチルベンジルアミン, チオアセタミド, 3 - アミノクロトニトリ
 ル, メチル 3 - アミノクロトネート, エチル 3 - アミノクロトネート, D - アラニン, 1
 , 2 - ジメチルプロピルアミン, イソプロピルアミン, 2 - アミノ - 1 - メトキシプロパ
 ン, DL - 2 - アミノ - 1 - プロパノール, エチル 3 - アミノブチレート, DL - - ア
 ミノ - n - ブタン酸, 1, 3 - ジメチルブチルアミン, 1, 2 - ジアミノプロパン, 1 -

10

20

30

40

50

メチル - 3 - フェニルプロピルアミン, 2 - アミノ - 6 - メチルヘプタン, DL - 2 - アミノブタン酸, sec - ブチルアミン, (+ / -) - 2 - アミノ - 1 - ブタノール, 3 - アミノペンタン, D - ノルバリン, D - ノルロイシン, 2 - アミノヘプタン, 2 - アミノオクタン, メチルアミン, ベンジルアミン, 2 - フルオロベンジルアミン, 2 - クロロベンジルアミン, 2 - メトキシベンジルアミン, 2 - メチルベンジルアミン, 3 - フルオロベンジルアミン, 3 - メトキシベンジルアミン, 3 - メチルベンジルアミン, m - キシリレンジアミン, 4 - フルオロベンジルアミン, 4 - クロロベンジルアミン, 4 - メトキシベンジルアミン, 4 - メチルベンジルアミン, グリシン, 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン, アミノアセトアルデヒド ジメチルアセタール, アミノアセトアルデヒド ジエチルアセタール, 2 - アミノ - 1 - フェニルエタノール, DL - イソセリン, 1 - アミノ - 2 - プロパノール, 3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール, DL - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸, 1, 3 - ジアミノ - 2 - ヒドロキシプロパン, 2 - フェニル - プロピルアミン, DL - 3 - アミノイソブタン酸, イソブチルアミン, 2 - メチルブチルアミン, 2 - エチルヘキシルアミン, エチルアミン, N - フェニルエチレンジアミン, N - アセチルエチレンジアミン, N - イソプロピルエチレンジアミン, N - メチルエチレンジアミン, N - エチルエチレンジアミン, 2 - (2 - アミノエチルアミノ)エタノール, ジエチレンジアミン, N - (n - プロピル)エチレンジアミン, N, N - ジメチルエチレンジアミン, N, N - ジエチルエチレンジアミン, トリス(2 - アミノエチル)アミン, 2 - メトキシエチルアミン, 2 - (2 - アミノエトキシ)エタノール, エタノールアミン, フェネチルアミン, チラミン, 2 - (4 - アミノフェニル)エチルアミン, 2 - (p - トリル)エチルアミン, タウリン, プロパルギルアミン, アリルアミン, - アラニン, 3, 3 - ジメチルブチルアミン, イソアミルアミン, エチレンジアミン, プロピルアミン, N - イソプロピル - 1, 3 - プロパンジアミン, N - メチル - 1, 3 - プロパンジアミン, N - (2 - アミノエチル) - 1, 3 - プロパンジアミン, N - プロピル - 1, 3 - プロパンジアミン, 3, 3' - ジアミノジプロピルアミン, N, N - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン, N, N - ビス(3 - アミノプロピル)メチルアミン, N, N - ジエチル - 1, 3 - プロパンジアミン, 3 - イソプロポキシプロピルアミン, 3 - エトキシプロピルアミン, 3 - アミノ - 1 - プロパノール, 3 - フェニルプロピルアミン, 4 - アミノブタン酸, 1, 3 - ジアミノプロパン, 4 - アミノ - 1 - ブタノール, 4 - フェニルブチルアミン, 5 - アミノ吉草酸, 1, 4 - ジアミノブタン, N - アミルアミン, 5 - アミノ - 1 - ペタノール, 6 - アミノカプロン酸, 1, 5 - ジアミノペンタン, ヘキシルアミン, 6 - アミノ - 1 - ヘキサノール, 7 - アミノヘプタン酸, 1, 6 - ヘキサンジアミン, n - ヘブチルアミン, 1, 7 - ジアミノヘプタン, オクチルアミン, 1, 8 - ジアミノオクタン, ノニルアミン, シクロヘキサカルボキサミド, 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン, 2 - n - プロピルアニリン, DL - 2 - アミノ - 1 - ペタノール, DL - 2 - アミノ - 1 - ヘキサノール, 1 - (3 - アミノプロピル)イミダゾール, p - キシリレンジアミン, 1 - アミノシクロプロパン - 1 - カルボン酸, シアノチオアセタミド, 2, 4 - ジフルオロベンジルアミン, 2, 5 - ジフルオロベンジルアミン, 2, 6 - ジフルオロベンジルアミン, 3, 4 - ジフルオロベンジルアミン, 2 - メチル - 3 - チオセミカルバジド, 5 - アミノ - 2 - メトキシフェノール, 4 - sec - ブチルアニリン, 2, 3 - ジフルオロアニリン, チオフェン - 2 - カルボキサミド, 1 - アミノ - 1 - シクロペンタンメタノール, 3 - メチルアデニン, 1 - メチルアデニン, 4 - クロロ - 2 - フルオロアニリン, 5 - アミノ - 1 - エチルピラゾール, 2, 3 - ジアミノトルエン, ブチルアミン, 4 - クロロ - o - フェニレンジアミン, 1 - (トリメチルシリルメチル)ウレア, 2, 3, 4 - トリフルオロアニリン, 2 - (1 - シクロヘキセニル)エチルアミン, 3 - アミノ - 2 - プテンチオアミド, 2, 3, 6 - トリフルオロアニリン, 1, 5 - ジアミノ - 2 - メチルペンタン, アミジノチオウレア, 3 - エチルアニリン, N, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)エチレンジアミン, 3 - メトキシプロピルアミン, 4 - アミノスチレン, 2 - アミノ - 6 - フルオロベンゾニトリル, 3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピラゾール, 2, 4 - ジアミノ - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン, ピリジン - 2 - カルボキ

10

20

30

40

50

サミド, 1 - アミノイソキノリン, 4 - クロロ - 1, 3 - フェニレンジアミン, 2 - クロ
 ロエチルカーバメート, フマルアミド, アセトアセタミド, N - N - ブチルエチレンジア
 ミン, 3 - ブトキシプロピルアミン, シクロプロパンメチルアミン, 5 - アミノインダゾ
 ール, 2, 4 - ジアミノピリミジン, - エチルベンジルアミン, 3 - アミノイソキサゾ
 ール, クロロジフルオロアセタミド, 1, 8 - ジアミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン, 2
 - s e c - ブチルアニリン, 3 - クロロベンジルアミン, 2 - フルオロ - 4 - メチルアニ
 リン, 1 - (4 - フルオロフェニル) エチルアミン, 4 - アミノフタロニトリル, アデニ
 ン, 2 - クロロ - 4 - フルオロアニリン, セミカルバジド, (R) - (-) - 1 - シクロ
 ヘキシルエチルアミン, 5 - アミノ - o - クレゾール, N, N, 2, 2 - テトラメチル -
 1, 3 - プロパンジアミン, 2, 2 - ジエトキシアセタミド, 3 - アミノ - 5, 5 - ジメ
 チル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン, プロピルカーバメート, グリコールアミド, 2 -
 アミノ - 1, 3 - プロパンジオール, チオフェン - 2 - エチルアミン, 2, 5 - ジメチル
 - 1, 4 - フェニレンジアミン, 2 - アミノ - 4 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 3, 5 -
 トリアジン, 2 - フェノキシエチルアミン, 4 - アミノ - 2 - メルカプトピリミジン, ク
 レアチニン, 2 - アミノ - 4 - メトキシ - 6 - メチルピリミジン, 3, 5 - ジフルオロベ
 ンジルアミン, (1 R, 2 R) - (-) - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン, (1 S, 2
 S) - (+) - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン, D - アスパラギン酸, DL - アスパラ
 ギン酸, DL - ロイシン, D - ロイシン, L - ホモセリン, DL - メチオニン, L - メチ
 オニン, DL - アリルグリシン, D - グルタミン酸, L - ロイシノール, DL - トレオニ
 ン, c i s - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン, t r a n s - 1, 2 - シクロヘキサンジ
 アミン, L - t e r t - ロイシン, D - パリン, L - パリン, D - イソロイシン, L - イ
 ソロイシン, DL - セリン, L - セリン, L - アロ - トレオニン, D - トレオニン, L -
 トレオニン, L - バリノール, D - バリノール, L - システイン, DL - シクロセリン,
 L - シクロセリン, L - アスパラギン, (S) - (+) - 2 - フェニルグリシノール, (R)
 - (+) - 1 - フェニルエチルアミン, L - (-) - - メチルベンジルアミン, DL - ア
 ラニン, L - アラニン, L - アラニノール, D - アラニノール, D - (-) - 2 -
 アミノブタン酸, L - - アミノ - n - ブタン酸, (R) - (-) - 2 - アミノブタン,
 (S) - (+) - 2 - アミノブタン, (S) - (+) - 2 - アミノ - 1 - ブタノール, (R)
 - (-) - 2 - アミノ - 1 - ブタノール, DL - ノルバリン, L - ノルバリン, DL
 - ノルロイシン, L - ノルロイシン, (R) - (-) - 1 - アミノ - 2 - プロパノール,
 (S) - (+) - 1 - アミノ - 2 - プロパノール, (S) - (-) - 2 - メチルブチルア
 ミン, DL - リジン, L - リジン, DL - t e r t - ロイシン, (S) - (+) - 1 - シ
 クロヘキシルエチルアミン, エチルチオオキサメート, 2 - アミノ - 5 - メチルベンジ
 ルアルコール, 2 - アミノ - 3 - メチルベンジルアルコール, 3 - アミノ - 2 - メチルベン
 ジルアルコール, 3 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン, 3 - アミノ - 4 - メチルベンジ
 ルアルコール, 5 - メトキシ - 2 - メチルアニリン, 2 - アミノ - m - クレゾール, t r
 a n s - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン, 3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール, 2, 3
 - ジアミノフェノール, 1 - ピペリジンカルボキサミド, 6 - アミノ - 1 - メチルウラシ
 ル, 3 - フルオロフェネチルアミン, 2 - アミノベンジルアミン, 2 - メトキシ - 6 - メ
 チルアニリン, 2 - フルオロフェネチルアミン, 4 - アミノベンジルアミン, 1 - アセチ
 ルグアニジン, D - ホモセリン, 2 - アミノ - 5 - メチルチアゾール, マレアミン酸, (S)
 - (+) - テトラヒドロフルフリルアミン, 2 - アミノベンジルシアニド, 4 - アミ
 ノ - 2 - クロロフェノール, 2 - アミノ - 4, 5 - ジシアノイミダゾール, 4 - アミノ -
 6 - メトキシピリミジン, 2 - t e r t - ブチルアニリン, 2 - (4 - フルオロフェニル)
 エチルアミン, 1, 3 - ジアミノペンタン, 2 - アミノ - 1 - メチルベンズイミダゾー
 ル, 5 - メチルフルフリルアミン, (R) - (+) - 1 - (p - トリル) エチルアミン,
 (S) - (-) - 1 - (p - トリル) エチルアミン, 3 - アミノ - 1, 2, 4 - トリアゾ
 ール - 5 - カルボン酸, ムシモール, 4 - エチルアニリン, 2 - アミノ - 4 - メチルベ
 ンゾニトリル, 2 - アミノ - 5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - チアジアゾール, 1 - (アミ
 ノカルボニル) - 1 - シクロプロパンカルボン酸, c i s - 4 - アミノシクロヘキサンカ

10

20

30

40

50

ルボン酸, (S) - (+) - 2 - (アミノメチル)ピロリジン, 5 - アミノ - 4 - ニトロ
 イミダゾール, 3 - アミノ - 1 - プロパノールビニルエーテル, チオエチレンジアミン,
 イソプロピルジエチレントリアミン, L - tert - ロイシノール, N - メチル - 1, 2
 - フェレンジアミン, (R) - (-) - テトラヒドロフルフリルアミン, L - (-) -
 ラクタミド, (R) - (+) - ラクタミド, (S) - (+) - 2, 2 - ジメチルシクロプロ
 ロパンカルボキサミド, (1S, 2R) - (-) - cis - 1 - アミノ - 2 - インダノール,
 (1R, 2S) - (+) - cis - 1 - アミノ - 2 - インダノール, (R) - (-)
 - 1 - アミノインダン, (S) - (+) - 1 - アミノインダン, (R) - 2 - フェニル -
 1 - プロピルアミン, (S) - 2 - フェニル - 1 - プロピルアミン, D - メチオニノール
 , (R) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエタノール, 2 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - 3 -
 フランカルボニトリル, N - ヘキシルエチレンジアミン, (S) - (-) - 4 - アミノ -
 2 - ヒドロキシブタン酸, (S) - 3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール, (R) - 3
 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール, 4 - アミノインドール, (R) - (-) - tert
 - ロイシノール及び2 - アミノ - 5 - フルオロピリジン。

また、式： $R^{1-9}CHO$ で示される化合物は以下のアルデヒドから選択することができる。

ホルムアルデヒド, エチル 2 - ホルミル - 1 - シクロプロパンカルボキシレート, シクロ
 ヘキサンカルボアルデヒド, 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロベンズアルデヒド, 1 - メチ
 ルピロール - 2 - カルボアルデヒド, フルフラール, 5 - ニトロ - 2 - フルアルデヒド,
 5 - メチルフルフラール, 5 - ヒドロキシメチル - 2 - フルアルデヒド, 3 - (2 - フリ
 ル)アクロレイン, ベンズアルデヒド, 2 - フルオロベンズアルデヒド, 2 - クロロベン
 ズアルデヒド, o - アニスアルデヒド, サリチルアルデヒド, 3 - フルオロ - 2 - ヒドロ
 キシベンズアルデヒド, 2, 3 - ジヒドロキシベンズアルデヒド, 2, 5 - ジヒドロキシ
 ベンズアルデヒド, o - ナフタルアルデヒド, o - トルアルデヒド, 2, 4 - ジメチルベ
 ンズアルデヒド, メシタルデヒド, 2, 5 - ジメチルベンズアルデヒド, 3 - シアノベン
 ズアルデヒド, 3 - フルオロベンズアルデヒド, 3 - クロロベンズアルデヒド, 3 - メト
 キシベンズアルデヒド, 3 - ヒドロキシベンズアルデヒド, 3, 4 - ジヒドロキシベンズ
 アルデヒド, イソナフタルアルデヒド, m - トルアルデヒド, 4 - シアノベンズアルデヒ
 ド, 4 - フルオロベンズアルデヒド, 4 - クロロベンズアルデヒド, 4 - ジメチルアミノ
 ベンズアルデヒド, p - アニスアルデヒド, イミダゾール - 2 - カルボアルデヒド, ピロ
 ール - 2 - カルボアルデヒド, 2 - チオフエンカルボアルデヒド, 3 - メチルチオフエン
 - 2 - カルボアルデヒド, 5 - メチル - 2 - チオフエンカルボアルデヒド, 3 - チオフエ
 ンカルボアルデヒド, インドール - 3 - カルボアルデヒド, 2 - ピリジンカルボアルデヒ
 ド, 6 - メチル - 2 - ピリジンカルボアルデヒド, 3 - ピリジンカルボアルデヒド, 4 -
 ピリジンカルボアルデヒド, 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド, テレナフタルアルデヒド
 , クミンアルデヒド, p - トルアルデヒド, 4 - エチルベンズアルデヒド, グリオキサール,
 グリオキシ酸, メチルグリオキサール, トリメチルアセトアルデヒド, D - (-) -
 エリスロース, 2 - フェニルプロピオンアルデヒド, メタクロレイン, 3 - エトキシメタ
 クロレイン, alpha - メチルシンナムアルデヒド, trans - 2 - メチル - 2 - ブ
 テナール, 2 - メチル - 2 - ペンテナール, イソブチルアルデヒド, 2, 6 - ジメチル -
 5 - ヘプテン - 1 - ール, 2 - メチルブチルアルデヒド, 2 - エチルブチルアルデヒド
 , 2 - メチルペンタナール, 2 - エチルヘキサナール, アセトアルデヒド, クロロアセト
 アルデヒド, フェニルアセトアルデヒド, フェニルプロパルギルアルデヒド, アクロレイン
 , 3 - (ジメチルアミノ)アクロレイン, trans - シンナムアルデヒド, クロトン
 アルデヒド, 2, 4 - ヘキサジエナール, trans, trans - 2, 4 - ヘプタジエ
 ナール, trans, trans - 2, 4 - ノナジエナール, trans - 2 - ヘクセナ
 ール, trans - 2, cis - 6 - ノナジエン - 1 - ール, trans - 2 - ヘプテ
 ナール, trans - 2 - オクテナール, trans - 2 - ノネナール, イソバレルアル
 デヒド, プロピオンアルデヒド, 3 - フェニルプロピオンアルデヒド, 3 - (メチルチオ
)プロピオンアルデヒド, ブチルアルデヒド, グルタルアルデヒド, バレルアルデヒド,

10

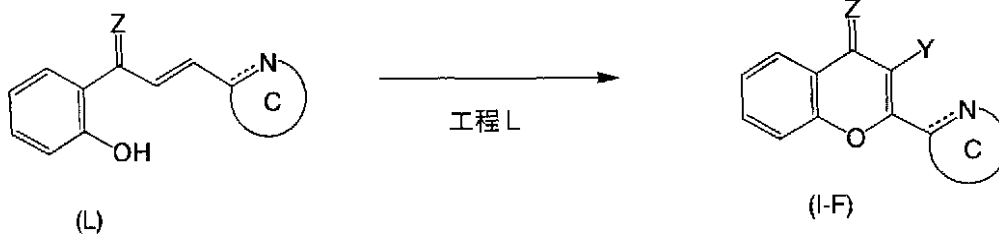
20

30

40

50

ヘキサナール, ヘプタルデヒド, オクタナール, ノナナール, trans - 2 - ペンテナール, 2, 4 - ジメチル - 2, 6 - ヘプタジエナール, 2, 6 - ピリジンジカルボアルデヒド, 2 - エチルアクロレイン, 3 - メチル - 2 - ブテナール, 2, 3 - ジフルオロベンズアルデヒド, 2, 6 - ジフルオロベンズアルデヒド, 2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド, 2, 5 - ジフルオロベンズアルデヒド, 3, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド, 3, 5 - ジフルオロベンズアルデヒド, 3 - フルアルデヒド, 3, 5, 5 - トリメチルヘキサナール, 3 - フェニルブチルアルデヒド, 2, 2 - ジメチル - 4 - ペンテナール, 2, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド, シクロプロパンカルボアルデヒド, 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド, ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボアルデヒド, 3, 5 - ジヒドロキシベンズアルデヒド, 3, 4 - ジメチルベンズアルデヒド, 2 - シアノベンズアルデヒド, 5 - エチル - 2 - フルアルデヒド, 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド, 3, 3 - ジメチルブチルアルデヒド, 5 - クロロ - 2 - チオフェンカルボアルデヒド, 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボアルデヒド, D - グリセロアルデヒド, DL - グリセロアルデヒド, 3 - フルオロ - 2 - メチルベンズアルデヒド, 3 - ジメチルアミノ - 2 - メチル - 2 - プロペナール, 3, 5 - ジメチルベンズアルデヒド, 4, 5 - ジメチル - 2 - フランカルボアルデヒド, 4 - ビニルベンズアルデヒド, 2, 6 - ジメチルベンズアルデヒド, 2 - オクチナール, ジメトキシアセトアルデヒド, 2 - デオキシ - D - リボース, 2 - ホルミルチアゾール, 5 - エチル - 2 - チオフェンカルボアルデヒド, グリオキシル酸, 4 - ピリジンカルボアルデヒド N - オキシド, 5 - ノルボルネン - 2 - カルボアルデヒド, 4 - ホルミルイミダゾール, 5 - メチルイミダゾール - 4 - カルボアルデヒド, 5 - ホルミルウラシル, 2, 3 - チオフェンジカルボアルデヒド, チオフェン - 2, 5 - ジカルボアルデヒド, 2, 3 - o - イソプロピリデン - D - グリセロアルデヒド, 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンズアルデヒド, 1 - シクロヘキセン - 1 - カルボアルデヒド, 2, 3 - ジメチルベンズアルデヒド, 1 - メチル - 2 - イミダゾールカルボアルデヒド, ビニルベンズアルデヒド, 4 - フルオロ - 3 - メチルベンズアルデヒド, 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアルデヒド, テトラヒドロフラン - 3 - カルボアルデヒド, 2 - フルオロ - 5 - ホルミルベンゾニトリル, インドール - 5 - カルボアルデヒド, 4 - アセチルベンズアルデヒド, 3 - ビニルベンズアルデヒド及び 2 - フルオロ - 5 - メチルベンズアルデヒド。



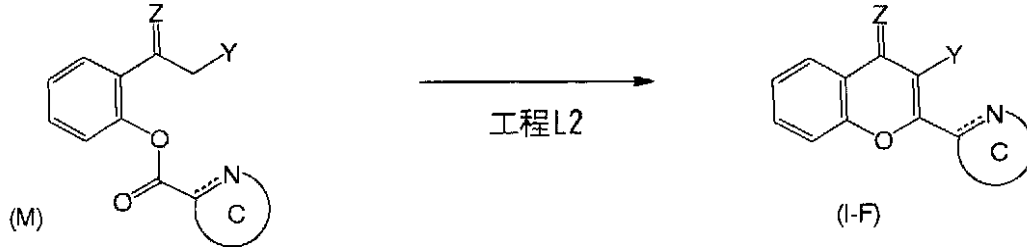
(式中、C環、Z及びYは前記と同意義であり；式(L)及び/又は(IV)で示される化合物のベンゼン環及び/又はC環は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義)で示される基及び/又は非妨害性置換基で置換されていてもよい。)

工程 L

式(L)で示される化合物に、塩基の存在下で、過酸化水素を反応させて、式(I-F)で示される化合物を製造する工程である。

式(L)で示される化合物としては、4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (1 - オキソ - 3 - (2 - ピリジル) - 2 - プロペニル)フェノール、4 - (p - フルオロベンジルオキシ) - 2 - (1 - オキソ - 3 - (2 - ピリジル) - 2 - プロペニル)フェノール、4 - (フェネチルオキシ) - 2 - (1 - オキソ - 3 - (2 - ピリジル) - 2 - プロペニル)フェノール、4 - (p - フルオロフェネチルオキシ) - 2 - (1 - オキソ - 3 - (2 - ピリジル) - 2 - プロペニル)フェノール、4 - (フェネチル) - 2 - (1 - オキソ - 3 - (2 - ピリジル) - 2 - プロペニル)フェノール、4 - (p - フルオロフェネチル) - 2 - (1 -

オキソ - 3 - (2 - ピリジル) - 2 - プロペニル) フェノール等が挙げられる。
 塩基としては、例えば、2 N の水酸化ナトリウム水溶液等が挙げられる。
 過酸化水素水としては、例えば、30 % 過酸化水素水等が挙げられる。
 反応溶媒としては、例えば、アルコール (例えば、メタノール、エタノール等) 等が挙げられる。



10

(式中、Y、Z、C環は前記と同意義であり ; 式 (M) 又は (I - F) で示される化合物のベンゼン環及び / 又は C環は、式 : - Z¹ - Z² - Z³ - R¹ (式中、Z¹、Z²、Z³ 及び R¹ は前記と同意義) で示される基及び / 又は非妨害性置換基で置換されていてもよい。)

工程 L 2

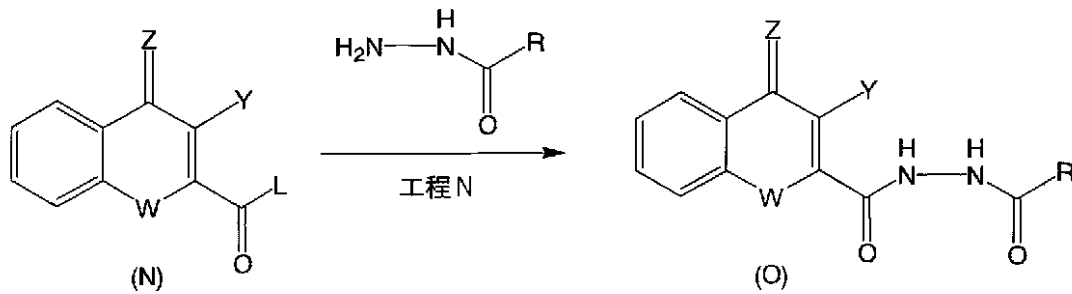
式 (M) で示される化合物に、塩基を反応させることにより、式 (I - F) で示される化合物を製造する工程である。本工程に際しては、式 (M) で示される化合物の Y を保護した状態で行うことが好ましい。

20

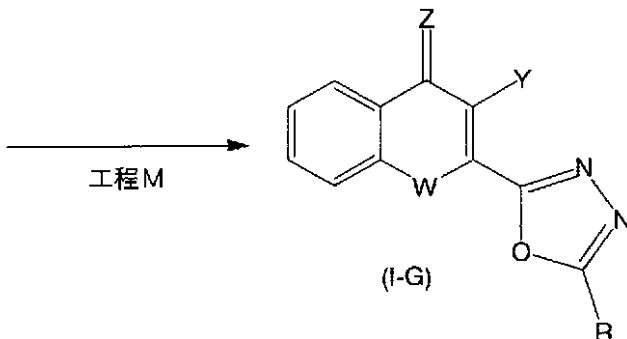
式 (M) で示される化合物としては、2 - (2 - ベンゾイルオキシ - 1 - オキソエチル) - 3 - メトキシフェニル 2 - ピコリレート等が挙げられる。

塩基としては、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。



30



40

(式中、Wは - O - 又は - N (- R^{1 5}) - であり ; Lはアルコキシ等の脱離基であり ; Y、Z及びRは前記と同意義である)

工程 N

式 (N) で示される化合物に、式 : R - C (= O) - NH - NH₂ で示される化合物を縮合剤の存在下で反応させて、式 (O) で示される化合物を製造する工程である。本工程に際しては、式 (N) で示される化合物の Y 及び / 又は Z を保護した状態で行うことが好ましい。

本工程は、工程 C と同様に行うことができる。

式 (N) で示される化合物としては、例えば、3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 H - キノ

50

リン - 2 - カルボン酸、3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - メチル - 1 H - キノリン - 2 - カルボン酸、3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸等が挙げられる。その保護体としては、例えば、2 - エトキシカルボニル - 3 - メトキシ - 1 H - キノリン - 4 - オン、2 - エトキシカルボニル - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - キノリン - 4 - オン、3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステル、3 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステル等が挙げられる。これらの化合物は、J. Heterocyclic Chem, 24, p 1649, 1987. 等に記載の方法に準じて合成することができる。

工程 M

本工程は、式 (O) で示される化合物から式 (I - G) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ジアシルヒドラジンからオキサジアゾール環の形成反応である。

10

本工程は、ジアシルヒドラジンをオキシ塩化リンあるいはチオニルクロリドと加熱することにより行うことができる。

反応温度としては、50 ~ 100、好ましくは80 ~ 100 である。

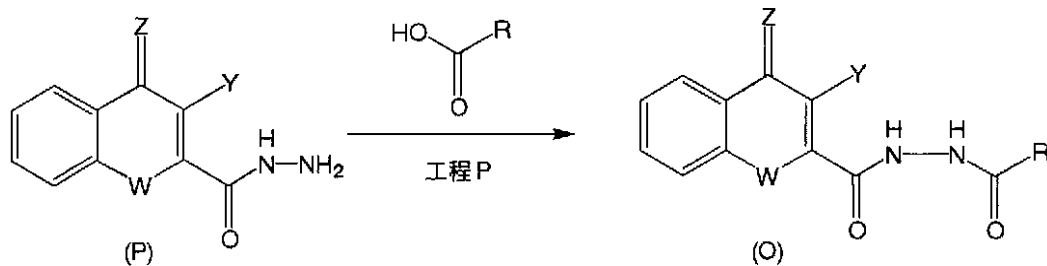
なお、本工程は、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジブロモトリフェニルホスホランを使用しても行うことができる。反応温度としては、0 ~ 100、好ましくは0 ~ 30 である。反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

工程 O

式 (N) で示される化合物をハロゲン化し、次に塩基を反応させて、式 (I - G) で示される化合物を製造する工程である。

20

本工程は、工程 O を同様に行うことができる。



(式中、Wは - O - 又は - N (- R¹⁵) - であり；Y、Z及びRは前記と同意義である。式 (N) 又は (O) で示される化合物のベンゼン環は、式： - Z¹ - Z² - Z³ - R¹ (式中、Z¹、Z²、Z³及びR¹は前記と同意義) で示される基及び/又は非妨害性置換基で置換されていてもよい。)

30

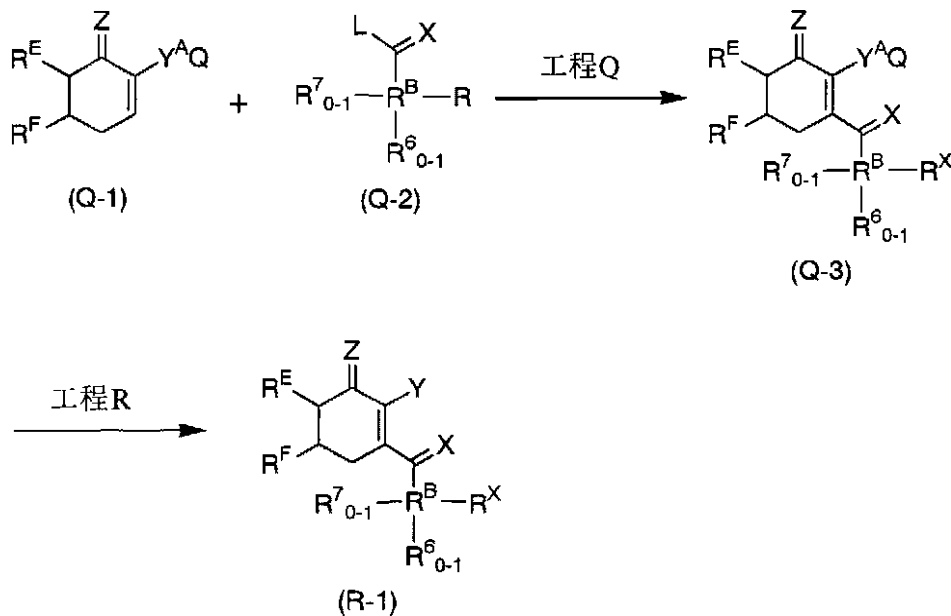
工程 P

式 (P) で示される化合物に、式： R - C (= O) - OH で示される化合物を縮合剤の存在下で反応させて、式 (O) で示される化合物を製造する工程である。本工程に際しては、式 (P) で示される化合物の Y 及び Z を保護した状態で行うことが好ましい。

本工程は、工程 C、工程 N と同様に行うことができる。

式 (P) で示される化合物としては、例えば、2 - ヒドラジノカルボニル - 3, 4 - ジヒドロキシキノリン等が挙げられる。その保護体としては、例えば、2 - ヒドラジノカルボニル - 3, 4 - ジメトキシキノリン等が挙げられる。

40



10

(式中、 R^6 、 R^7 、 R^B 、 R^E 、 R^F 、 X 及び Y は前記と同意義であり； L は脱離基； Q は保護基； Y^A は酸素原子、硫黄原子又はアミノ； R^X は式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び R^1 は前記と同意義）で示される基）

工程 Q

20

式(Q-1)で示される化合物に式(Q-2)で示される化合物を反応させて、式(Q-3)で示される化合物を製造する工程である。

式(Q-1)で示される化合物としては、例えば、シクロヘキセノン類等が挙げられ、公知の方法(Tetrahedron, 1997, 53, p8963等)により合成することができる。

式(Q-2)で示される化合物としては、例えば、フラン-2-カルボン酸ハライド類等が挙げられ、公知の方法(Zhurnal Organicheskoi Khimii, Vol. 22, No. 8, pp. 1749-1756)により合成することができる。反応溶媒としては、例えば、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、 N,N -ジメチルホルムアミド等が挙げられ、単独であるいは混合して使用することができる。

30

本工程は、塩基(例えば、リチウムビストリメチルシリルアミド等)の存在下、あるいは酸(例えば、塩化亜鉛、塩化チタン、塩酸等)の存在下で行うことができる。

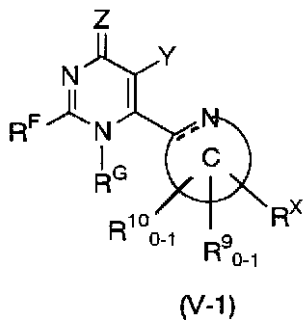
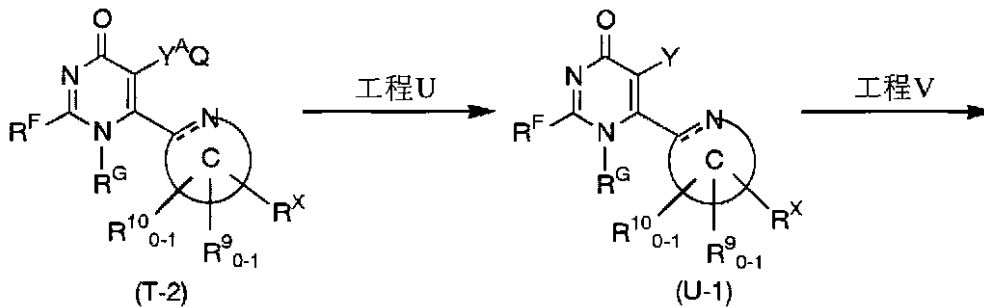
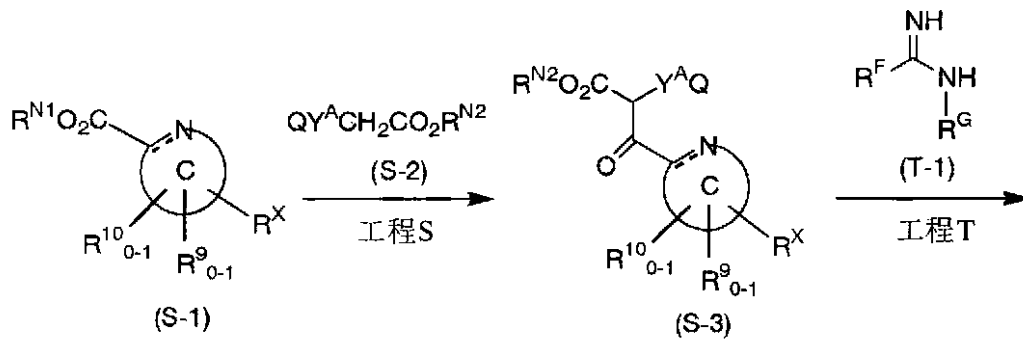
工程 R

式(Q-3)で示される化合物を酸の存在下脱保護することにより、式(R-1)で示される化合物を製造する工程である。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸等が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール類(メタノール、エタノール等)等が挙げられ、単独であるいは混合して使用することができる。

40



(式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^F 、 R^G 、 R^X 、及び Y は前記と同意義であり； Y^A は酸素原子、硫黄原子又はアミノ； R^{N1} 及び R^{N2} はアルキル； Q は保護基)

工程 S

式 (S-1) で示される化合物に式 (S-2) で示される化合物を反応させて、式 (S-3) で示される化合物を製造する工程である。

式 (S-1) で示される化合物としては、例えば、ピコリンから二酸化セレン酸化続いてエステル化により合成できるピリジンカルボン酸エステル類等が挙げられる。

式 (S-2) で示される化合物としては、例えば、保護された 2-ヒドロキシ酢酸エステル類等が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、エーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、 N 、 N -ジメチルホルムアミド等が挙げられ、単独であるいは混合して使用することができる。

本工程は、塩基 (例えば、リチウムビストリメチルシリルアミド等) の存在下で行うことができる。

工程 T

式 (S-3) で示される化合物に式 (T-1) で示される化合物を反応させて、式 (T-2) で示される化合物を製造する工程である。

式 (T-1) で示される化合物としては、例えば、アミジン類等が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、アルコール類 (メタノール、エタノール等) 等が挙げられる。

本工程は、塩基 (例えば、ナトリウムメトキシド等) の存在下で行うことができる。

工程 U

式 (T-2) で示される化合物を脱保護することにより、式 (U-1) で示される化合物

10

20

30

40

50

を製造する工程である。

反応溶媒としては、例えば、アルコール類（メタノール、エタノール等）、エーテル類（テトラヒドロフラン、ジオキサン等）等が挙げられ、単独であるいは混合して使用することができる。

本工程は、酸（例えば、塩酸、パラトルエンスルホン酸等）の存在下脱保護、あるいは水素添加の条件下脱保護で行うことができる。

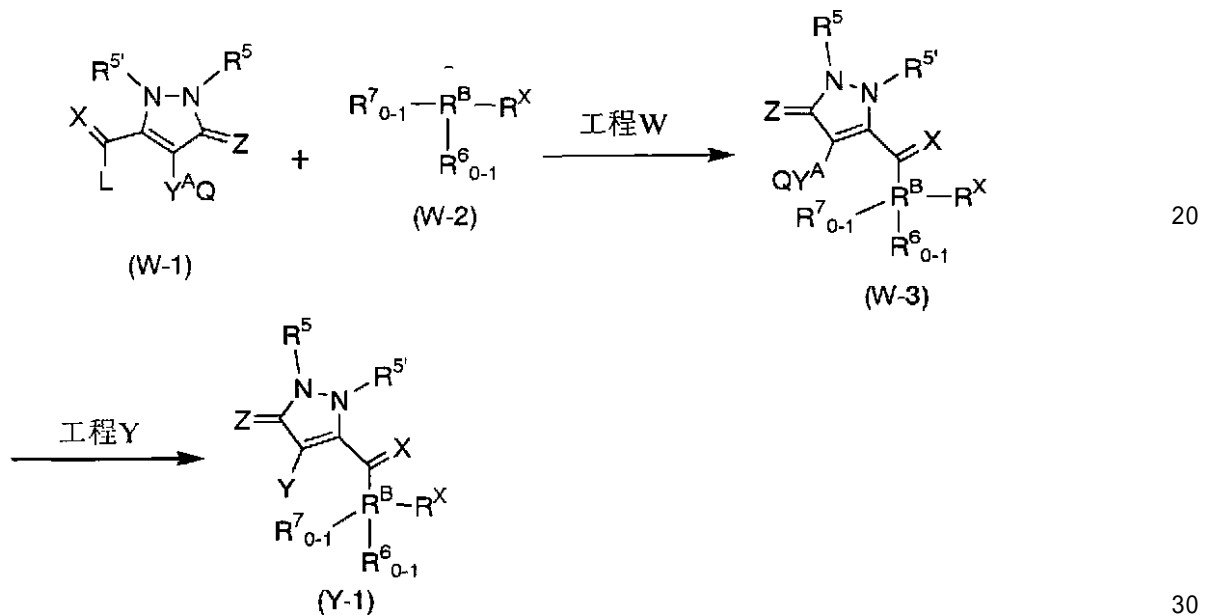
工程 V

式（U - 1）で示される化合物をイオウ化剤またはアミン類と反応させて、式（V - 1）で示される化合物を製造する工程である。

イオウ化剤としては、例えば、ローソン試薬、五硫化ニリン等が挙げられる。

アミン類としては、例えば、メチルアミン、モルホリン等が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（トルエン、キシレン等）、エーテル類（テトラヒドロフラン、ジオキサン等）等が挙げられ、単独であるいは混合して使用することができる。



（式中、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 、 R^B 、 R^X 、 L 、 Q 、 X 、 Y 及び Y^A は前記と同意義）

工程 W

式（W - 1）で示される化合物に式（W - 2）で示される化合物を反応させて、式（W - 3）で示される化合物を製造する工程である。

式（W - 1）で示される化合物としては、例えば、ピラゾロン類等が挙げられる。

式（W - 2）で示される化合物としては、前記式（Q - 2）で示される化合物と同様である。

反応溶媒としては、例えば、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、 N 、 N -ジメチルホルムアミド等が挙げられ、単独であるいは混合して使用することができる。

本工程は、塩基（例えば、ノルマルブチルリチウム等）の存在下で行うことができる。

工程 X

式（W - 3）で示される化合物を脱保護することにより、式（Y - 1）で示される化合物を製造する工程である。

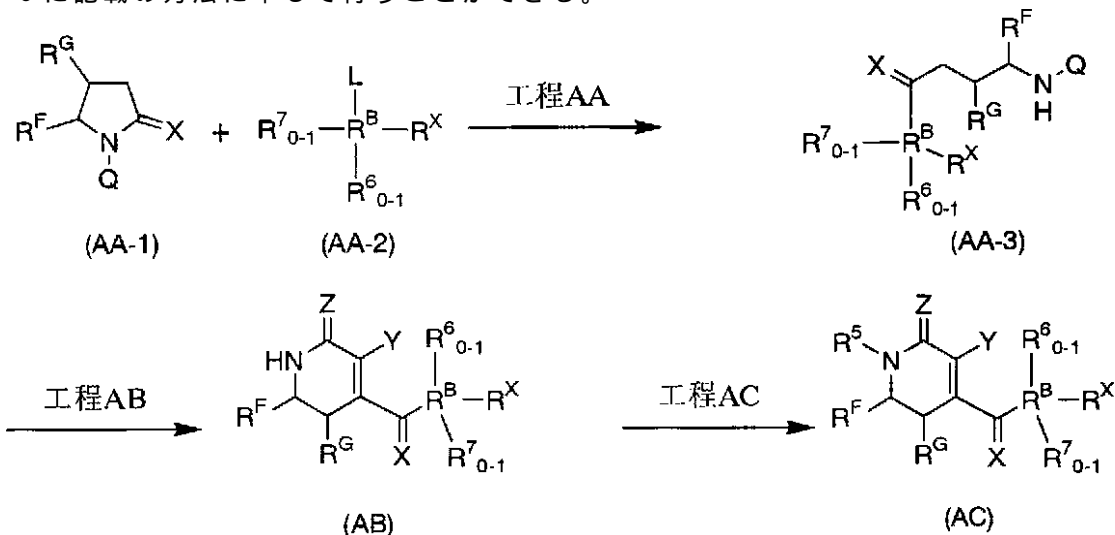
反応溶媒としては、例えば、アルコール類（メタノール、エタノール等）、エーテル類（テトラヒドロフラン、ジオキサン等）等が挙げられ、単独であるいは混合して使用することができる。

本工程は、酸（例えば、塩酸、パラトルエンスルホン酸等）の存在下脱保護、あるいは水素添加の条件下脱保護で行うことができる。

上記の工程により本発明化合物を製造することができる。また、例えば、各種ヘテロ環化合物に関する一般的な有機合成について記載されている以下の(1) Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry、(2) Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II、(3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS等を参考に、本発明化合物を合成することができる。

式：-Z¹-Z²-Z³-R¹（式中、Z¹、Z²、Z³及びR¹は前記と同意義）で示される基の導入については、上記の工程の前に行ってもよく、上記の工程の後に行ってもよい。式：-Z¹-Z²-Z³-R¹で示される基の導入については、WO00/39086に記載の方法に準じて行うことができる。

10



20

（式中、R⁶、R⁷、R^B、R^F、R^G、R^X、L、Q、X、YおよびZは前記と同意義）

工程AA

式(AA-1)で表される化合物と式(AA-2)で表される化合物を、塩基の存在下で反応させて式(AA-3)で表される化合物を得る工程である。

30

式(AA-1)で表される化合物としては、例えば、Bocで保護されたピロリジン-2-オン等が挙げられ、公知の方法で得ることができる(Tetrahedron Lett., 36, 8949-8952(1995))。

本工程は工程Hと同様の方法で行うことができる。

工程AB

本工程は、式(AA-3)で表される化合物を環化反応に付し、必要であればさらにレトロクライゼン反応に付すことにより、式(AB)で表される化合物を得る工程である。

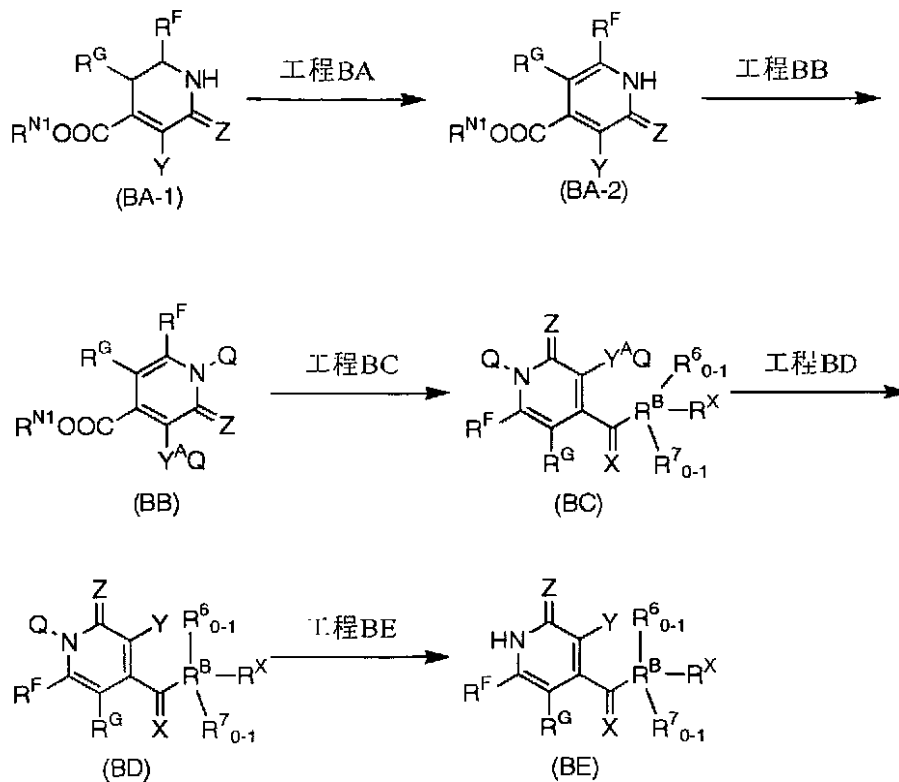
環化反応は、工程Bと同様の方法で行うことができる。

レトロクライゼン反応、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化リチウム等の塩基と処理することで行うことができる。

40

工程AC

本工程は、式(AB)で表される化合物とR⁵-L（式中Lは脱離基）で表される化合物を塩基の存在下で反応させることにより、式(AC)で表される化合物を得る工程である。通常N-アルキル化等で用いられる方法により行うことができる。例えば、式(AB)で表される化合物を、テトラヒドロフラン等の溶媒中、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基の存在下、プロモエタン等と反応させることにより行うことができる。



10

20

(式中、 R^6 、 R^7 、 R^B 、 R^F 、 R^G 、 R^{N1} 、 R^X 、 L 、 Q 、 X 、 Y 、 Y^A および Z は前記と同意義)

工程BA

式(BA-1)で表される化合物を脱水素反応に付して、式(BA-2)で表される化合物を得る工程である。

式(BA-1)で表される化合物としては、例えば、5-ヒドロキシ-6-オキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸 エチルエステル等が挙げられ、公知の方法で得ることができる(Org. Prep. Proced. Int., 29, 330-335(1997))。

本工程は、式(BA-1)で表される化合物をキシレン等の溶媒中、触媒量のパラジウム炭素等で処理することにより行うことができる。

30

工程BB

式(BA-2)で表される化合物の反応性置換基を保護して、式(BB)で表される化合物を得る工程である。

保護基としては、アルキル、アルコキシアリル等が好ましい。これらは通常行われる保護基の導入反応に従って導入することができる(Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene)。

工程BC

式(BB)で表される化合物を、式(BC)へ導く工程である。

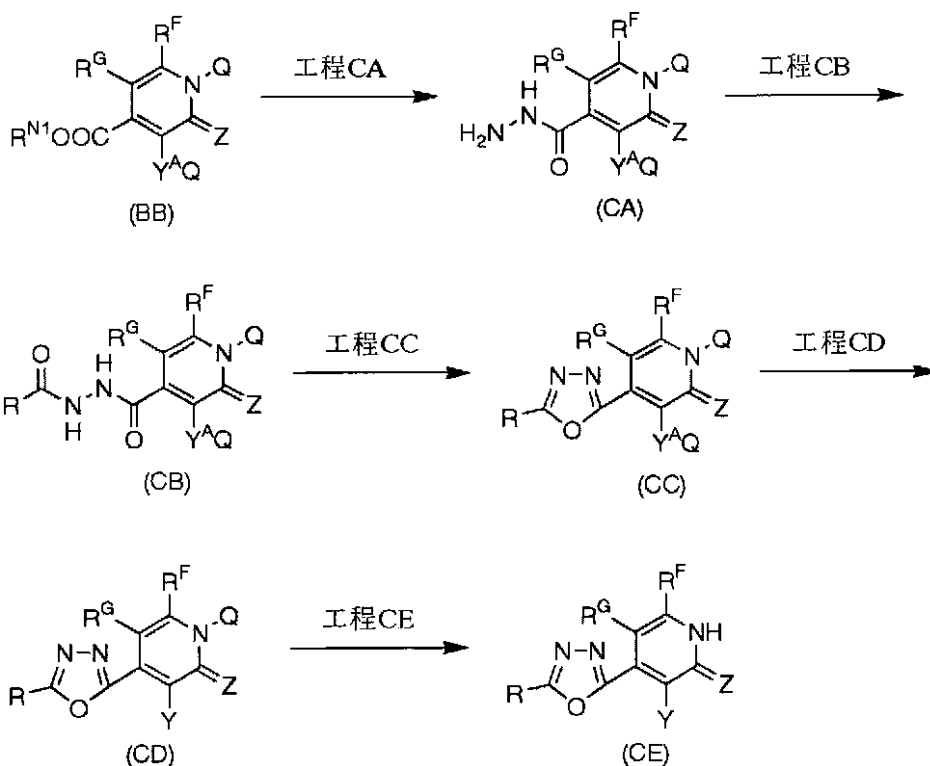
本工程は、工程Hおよび工程AAと同様の方法で行うことができる。

40

工程BDおよびBE

式(BC)で表される化合物の保護基を脱保護反応に付して、式(BD)で表される化合物を得る工程および式(BD)で表される化合物の保護基を脱保護反応に付して、式(BE)で表される化合物を得る工程である。反応条件によっては、2つの保護基を同時に脱保護することも可能である。

本工程は、通常行われる脱保護反応に従って行うことができる(Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene)。



10

20

(式中、R、R^F、R^G、R^{N1}、L、Q、X、Y、Y^AおよびZは前記と同意義)

工程CA

本工程は、式(BB)で表される化合物をヒドラジンと反応させることにより、式(CA)で表される化合物を得る工程である。

本工程は、式(BB)で表される化合物をエタノール等の溶媒中、ヒドラジン-水和物等と反応させることにより行うことができる。

工程CB

本工程は、工程Nおよび工程Pと同様の方法によって、式(CA)で表される化合物を、式(CB)で表される化合物へと導く工程である。

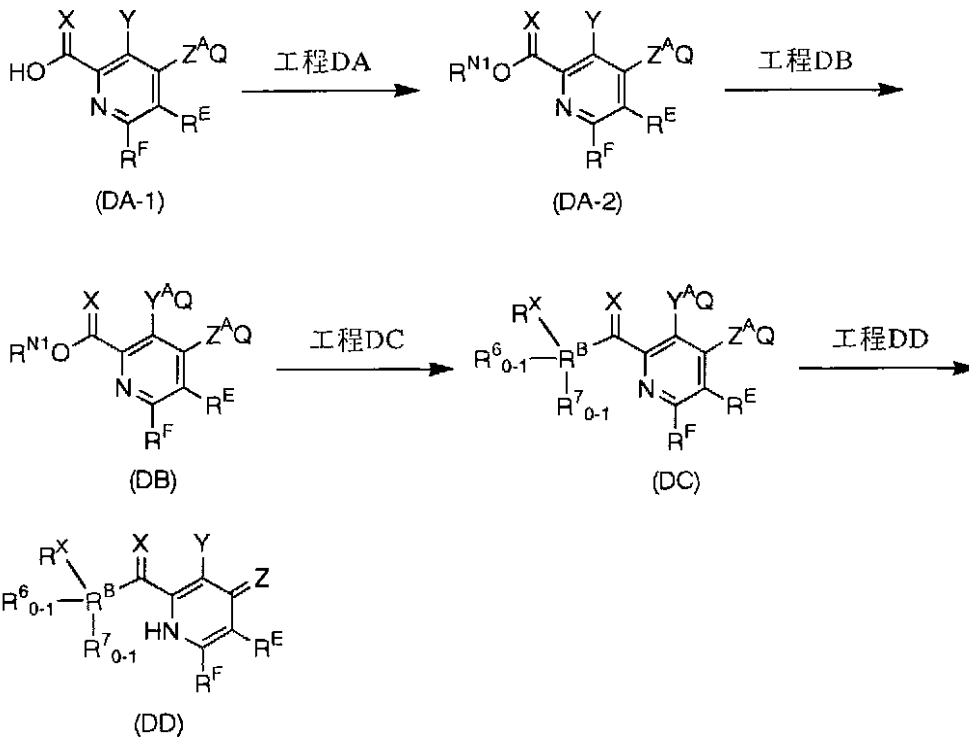
工程CC

本工程は、工程Mと同様の方法によって、式(CB)で表される化合物を、式(CC)で表される化合物へと導く工程である。

工程CDおよびCE

本工程は、工程CDおよびCEと同様の方法によって、式(CC)で表される化合物および式(CD)で表される化合物を、脱保護反応に付する工程である。

30



10

(式中、 R^6 、 R^7 、 R^B 、 R^E 、 R^F 、 R^{N1} 、 R^X 、 Q 、 X 、 Y 、 Y^A および Z は前記と同意義、 Z^A は酸素原子、硫黄原子またはアミノ)

20

工程DA

本工程は、式(DA-1)で表される化合物をエステル化することにより、式(DA-2)で表される化合物を得る工程である。

式(DA-1)で表される化合物としては、例えば、3-ヒドロキシ-4-メトキシピリジン-2-カルボン酸等が挙げられ、公知の方法で得ることができる(Tetrahedron, 54, 12745-12774(1998))。

通常行われるエステル化反応により行うことができる。

工程DB

式(DA-2)で表される化合物の反応性置換基を保護して、式(DB)で表される化合物を得る工程である。

30

保護基としては、アルキル等が好ましい。通常行われる保護基の導入反応に従って導入することができる(Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene)。

工程DC

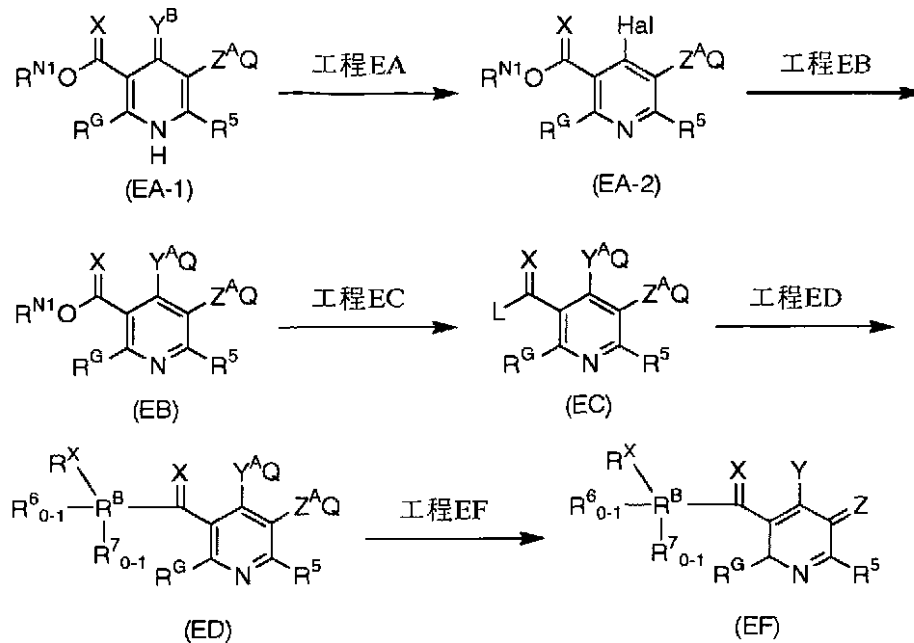
本工程は、工程BCと同様の方法によって、式(DB)で表される化合物を、式(DC)で表される化合物へと導く工程である。

工程DD

式(DC)で表される化合物の保護基を脱保護反応に付して、式(DD)で表される化合物を得る工程である。

40

本工程は、通常行われる脱保護反応に従って行うことができる(Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene)。



10

(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^B 、 R^G 、 R^{N1} 、 R^X 、 Q 、 L 、 X 、 Y 、 Y^A 、 Z および Z^A は前記と同意義、 Hal はハロゲン)

工程EA

20

本工程は、式(EA-1)で表される化合物をハロゲン化することにより、式(EA-2)で表される化合物を得る工程である。

式(EA-1)で表される化合物としては、例えば、5-メトキシ-6-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル等が挙げられ、公知の方法で得ることができる(WO92/02523)。

通常行われるハロゲン化反応により行うことができる。例えば、本工程は、式(EA-1)で表される化合物をオキシ塩化リン中で加熱することにより行うことができる。

工程EB

本工程は、式(EA-2)で表される化合物のハロゲン置換基を、 $Y^A Q$ 基で置換し、式(EB)で表される化合物を得る工程である。

30

式(EA-2)で表される化合物をメタノール等の溶媒中、ナトリウムメトキシド等と反応させることにより行うことができる。

工程EC

本工程は、式(EB)で表される化合物の OR^{N1} 置換基を、より脱離能の高い L 基で置換し、式(EC)で表される化合物を得る工程である。

工程ED

本工程は、工程BCと同様の方法によって、式(EC)で表される化合物を、式(ED)で表される化合物に変換する工程である。

工程EF

式(ED)で表される化合物の保護基を脱保護反応に付して、式(EF)で表される化合物を得る工程である。

40

本工程は、通常行われる脱保護反応に従って行うことができる(Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene)。

次に本発明化合物の使用方法について説明する。

本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス(例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV等)に対するインテグラーゼ阻害剤として有

50

用であり、抗HIV薬等として有用である。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および/又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、抗インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤および/又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて併用療法に用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗HIV用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗HIV薬の抗HIV活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておくこと、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は担体で希釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を2mg/mlの濃度になるよう、4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉碎された活性成分と混合された、細かく粉碎された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1~約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成

10

20

30

40

50

物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg~3000mg、好ましくは、約0.1mg~1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg~1000mg、好ましくは、約0.05mg~500mgを投与する。

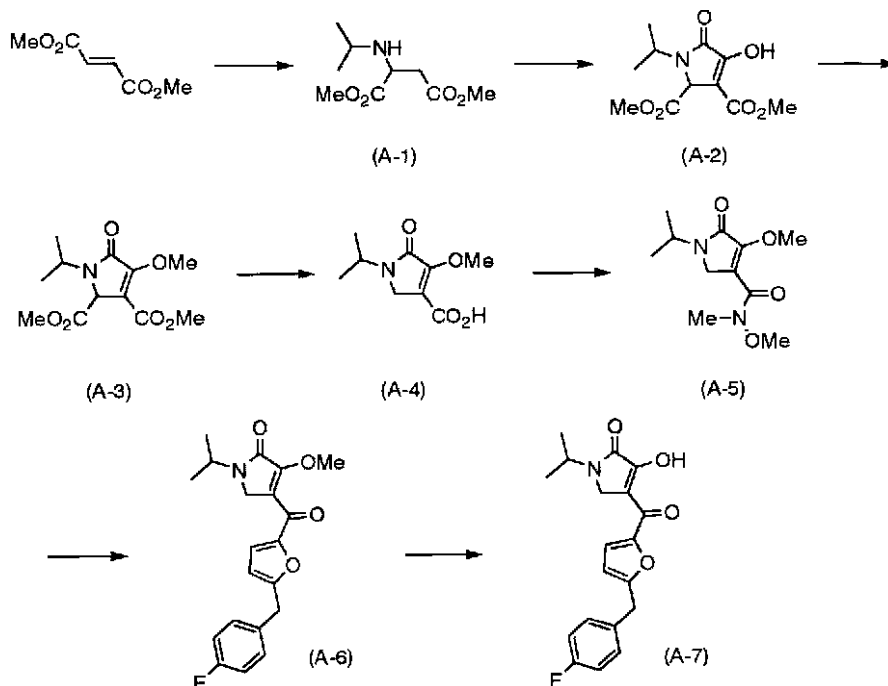
実施例

以下に、合成した化合物の製造法および物性データを記載する。反応は通常、窒素気流下でおこない、また反応溶媒はモレキュラーシーブス等で乾燥したものをを用いた。抽出液の乾燥は、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム等でおこなった。

A群化合物

化合物A-7

4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



(A-1) フマル酸ジメチル (30g, 0.21mol) をアセトニトリル (200ml) に加熱して溶解し、氷冷下でイソプロピルアミン (25g, 0.42mol) を加えたのち、室温で16時間攪拌した。溶媒、および過剰のイソプロピルアミンを減圧下で留去し、2-イソプロピルアミノコハク酸ジメチル (42g, 収率: 100%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.01 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.67 (1H, t, J = 9.9 Hz), 2.79 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.68 - 3.75 (2H, m).

(A-2) 文献 (J. Org. Chem., 1968, 33, p2051) 記載の方法に準じ、上記化合物 A-1 (42g, 0.21mol) を、ナトリウムメトキシド (33g, 0.6mol) およびシュウ酸ジメチル (25g, 0.21mol) と反応させた。室温で16時間攪拌、さらに2時間加熱還流したのち溶媒を留去した。残渣に希塩酸を加え、析出した結晶を濾取して4-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2,3-ジカルボン酸ジメチル (33.6g, 収率: 65%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.20 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.9 Hz), 3.77 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.39 (1H, m), 4.78 (1H, s).

(A-3) 上記化合物 A-2 (10g, 39mmol) をジエチルエーテル (200ml)

10

20

30

40

50

)に懸濁し、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を加えて反応させた。酢酸を加えて反応を停止させ、反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去して1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2,3-ジカルボン酸ジメチル(10.2g, 収率: 97%)を得た。

NMR(CDC1₃) : 1.18(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.31(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 4.36(3H, s), 4.30-4.40(1H, m), 4.76(1H, s).

(A-4)上記化合物A-3(10.2g, 38mmol)をメタノール(50ml)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(水酸化ナトリウム8g, 水50ml)を加えて1時間加熱還流した。溶媒を留去したのち、残渣に水(50ml)を加え、濃塩酸で酸性にしたのち、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、ジイソプロピルエーテルで結晶化させ1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸(3.9g, 収率: 52%)を得た。

NMR(CDC1₃) : 1.24(6H, d, J = 6.9 Hz), 3.97(2H, s), 4.38(3H, s), 4.40-4.50(1H, m).

(A-5)上記化合物A-4(1.6g, 8.0mmol)を塩化メチレン(30ml)に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1.5g, 9.8mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(940mg, 9.6mmol)、ヒドロキシベンズイミダゾール(110mg, 0.8mmol)、トリエチルアミン(1.0g, 9.9mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、洗浄、乾燥した後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸メトキシメチルアミド(1.5g, 収率: 77%)を得た。

NMR(CDC1₃) : 1.22(6H, d, J = 6.9 Hz), 3.30(3H, s), 3.71(3H, s), 3.98(2H, s), 4.04(3H, s), 4.40-4.50(1H, m).

(A-6)塩化アルミニウム(1.36g, 10mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に懸濁し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(650mg, 17mmol)を加えた。10分間攪拌したのち、(5-プロモフラン-2-イル)-(4-フルオロフェニル)メタノン(900mg, 3.4mmol)を加えて30分間加熱還流した。冷却後、反応液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去して2-プロモ-5-(4-フルオロベンジル)フランを得た。この残渣をテトラヒドロフランに溶解し、ノルマルブチルリチウム(2.5ml, 4mmol)を-78℃で加えた。10分後、化合物A-5(820mg, 3.4mmol)を加えて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ノルマルヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-1-イソプロピル-3-メトキシ-1,5-ジヒドロピロール2-オン(80mg, 収率: 7%)を得た。

NMR(CDC1₃) : 1.23(6H, d, J = 6.9 Hz), 4.05(2H, s), 4.08(2H, s), 4.15(3H, s), 4.40-4.50(1H, m), 6.17(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.90-7.06(2H, m), 7.20-7.26(2H, m), 7.35(1H, d, J = 3.6 Hz).

(A-7)上記化合物A-6(80mg, 0.22mmol)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、塩化トリメチルシラン(200mg, 1.8mmol)とヨウ化ナトリウム(270mg, 1.8mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウムを加え、1規定塩酸水溶液で酸性にしたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、ジエチルエーテルで結晶化させて4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロピロール - 2 - オン (5 0 m g , 収率 : 6 8 %) を得た。

融点 : 1 5 5 - 1 5 7

元素分析 : $C_{19}H_{18}FNO_4 \cdot 0.2H_2O$ として

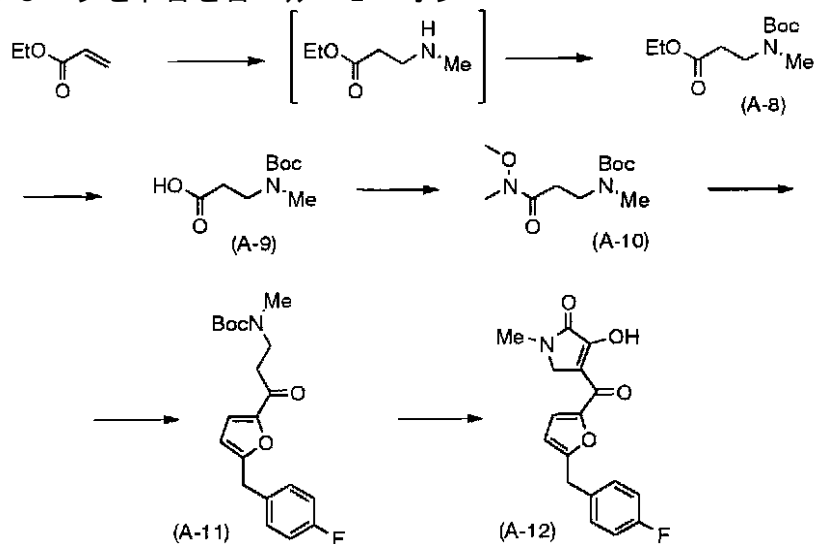
計算値 (%) : C , 6 5 . 7 7 ; H , 5 . 3 5 ; N , 4 . 0 4 ; F , 5 . 4 8 .

分析値 (%) : C , 6 5 . 7 2 ; H , 5 . 2 7 ; N , 3 . 9 7 ; F , 5 . 2 6 .

NMR ($CDCl_3$) : 1 . 2 3 (6 H , d , $J = 6 . 9$ Hz) , 4 . 0 8 (2 H , s) , 4 . 1 3 (2 H , s) , 4 . 5 0 - 4 . 6 0 (1 H , m) , 6 . 3 3 (1 H , d , $J = 3 . 6$ Hz) , 7 . 0 2 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 3 3 (1 H , d , $J = 3 . 6$ Hz) .

化合物 A - 1 2

4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



(A - 8) アクリル酸エチルエステル (2 . 0 g , 2 0 m m o l) をエタノール (2 0 m l) に溶解し、氷冷下でメチルアミン (2 0 m m o l , 2 0 % エタノール溶液) を滴下した。ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (4 . 4 g , 2 0 m m o l) を加え、室温に昇温した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 - 3 : 1) で精製し、3 - (t e r t - ブトキシカルボニルメチルアミノ) プロピオン酸エチルエステル (3 . 1 g , 収率 : 6 6 %) を得た。

NMR ($CDCl_3$) : 1 . 2 6 (3 H , t , $J = 7 . 2$ Hz) , 1 . 4 6 (9 H , s) , 2 . 5 4 (2 H , t , $J = 7 . 0$ Hz) , 2 . 8 7 (3 H , s) , 3 . 5 0 (2 H , t , $J = 7 . 0$ Hz) , 4 . 1 4 (2 H , q , $J = 7 . 2$ Hz) .

(A - 9) 上記化合物 A - 8 (4 . 0 5 g , 1 7 . 5 m m o l) のメタノール (3 5 m l) 溶液に、1 N - 水酸化リチウム水溶液 (1 7 . 5 m l) を加え 5 時間攪拌した。減圧下メタノールを留去し、反応液が酸性を示すまでクエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルメチルアミノ) プロピオン酸 (3 . 5 7 g , 収率 : 1 0 0 %) を得た。

NMR (CD_3OD) : 1 . 4 5 (9 H , s) , 2 . 5 1 (2 H , t , $J = 7 . 0$ Hz) , 2 . 8 7 (3 H , s) , 3 . 5 0 (2 H , d , $J = 7 . 0$ Hz) .

(A - 1 0) 上記化合物 A - 9 (3 . 8 2 g , 1 8 . 8 m m o l) のクロロホルム (2 0 m l) 、アセトニトリル (1 0 m l) 溶液に、O , N - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 . 0 2 g , 2 0 . 7 m m o l) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 5 4 m g , 1 . 8 8 m m o l) 、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (3 . 5 0 g , 2 2 . 6 m m o l) 、およびトリエチルアミン (2 . 0 9 g , 2 0 . 7 m m o l) を加え 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノ

10

20

30

40

50

ルマルヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 - 2 : 1) で精製し、[2 - (メトキシメチルカルバモイル) エチル] メチルカルバミン酸 tert - ブチルエステル (3 . 9 4 g , 収率 : 8 5 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 1 . 4 6 (9 H , s) , 2 . 6 7 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 2 . 8 9 (3 H , s) , 3 . 1 9 (3 H , s) , 3 . 5 2 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 3 . 6 9 (3 H , s) .

(A - 1 1) 2 - ブロモ - 5 - (4 - フルオロベンジル) フラン (1 . 3 0 g , 5 m m o l) の T H F (1 0 m l) 溶液に、 - 7 8 の冷却下ノルマルブチルリチウム (5 m m o l) を滴下した。上記化合物 A - 1 0 (1 . 2 3 g , 5 m m o l) の T H F (5 m l) 溶液を加え、30分間攪拌したのち、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 - 2 : 1) で精製し、{ 3 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] - 3 - オキソプロピル } メチルカルバミン酸 tert - ブチルエステル (1 . 0 2 g , 収率 : 5 6 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 1 . 4 2 (9 H , s) , 2 . 8 7 (3 H , s) , 3 . 0 0 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 3 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 4 . 0 1 (2 H , s) , 6 . 1 0 (1 H , d , J = 3 . 7 H z) , 6 . 9 8 - 7 . 0 5 (2 H , m) , 7 . 1 3 (1 H , d , J = 4 . 0 H z) , 7 . 1 9 - 7 . 2 6 (2 H , m) .

文献 (J o u r n a l o f M e d i c i n a l C h e m i s t r y , 2 0 0 0 , 4 3 , 2 6 , p 4 9 2 3) に記載の方法で合成された 3 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ブロモベンゼンを用い、同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

{ 3 - [3 - (4 - フルオロベンジル) フェニル] - 3 - オキソプロピル } メチルカルバミン酸 tert - ブチルエステル

NMR (C D C l ₃) : 1 . 4 3 (9 H , s) , 2 . 8 9 (3 H , s) , 3 . 1 8 (2 H , t , J = 6 . 7 H z) , 3 . 6 1 (2 H , t , J = 6 . 7 H z) , 4 . 0 1 (2 H , s) , 6 . 9 5 - 7 . 0 1 (2 H , m) , 7 . 1 1 - 7 . 1 6 (2 H , m) , 7 . 3 7 - 7 . 4 0 (2 H , m) , 7 . 8 1 - 7 . 8 2 (2 H , m) .

(A - 1 2) 上記化合物 A - 1 1 (1 . 0 0 g , 2 . 7 7 m m o l) に 4 N - 塩酸ジオキサン溶液 (5 m l) を加え 3 0 分間攪拌した。減圧下過剰の塩酸および溶媒を留去し、シユウ酸ジエチル (4 8 5 m g , 3 . 3 2 m m o l) のエタノール (5 m l) 溶液を加えた。氷冷下ナトリウムエトキシド (8 . 3 1 m m o l , 2 0 % エタノール溶液) を加え、室温に昇温して 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、得られた析出結晶をメタノールにて洗浄、減圧下乾燥して 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (6 4 1 m g , 収率 : 7 3 %) を得た。

融点 : 1 4 1 - 1 4 3

元素分析 : C ₁₇ H ₁₄ F N O ₄ · 0 . 1 H ₂ O として

計算値 (%) : C , 6 4 . 3 9 ; H , 4 . 5 1 ; N , 4 . 4 2 ; F , 5 . 9 9 .

分析値 (%) : C , 6 4 . 2 4 ; H , 4 . 2 9 ; N , 4 . 4 3 ; F , 5 . 9 2 .

NMR (C D C l ₃) : 3 . 1 4 (3 H , s) , 4 . 0 7 (2 H , s) , 4 . 1 9 (2 H , s) , 6 . 2 9 (1 H , d , J = 3 . 7 H z) , 7 . 0 3 - 7 . 0 9 (2 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 3 2 (1 H , d , J = 3 . 7 H z) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(A - 1 2 - a) 4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) ベンゾイル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 1 3 5 - 1 3 7

元素分析 : C ₁₉ H ₁₆ F N O ₃ · 0 . 2 H ₂ O として

計算値 (%) : C , 6 9 . 3 8 ; H , 5 . 0 3 ; N , 4 . 2 6 ; F , 5 . 7 8 .

分析値 (%) : C , 6 9 . 5 3 ; H , 4 . 8 3 ; N , 4 . 2 1 ; F , 5 . 6 1 .

NMR (C D C l ₃) : 3 . 1 6 (3 H , s) , 4 . 0 4 (2 H , s) , 4 . 2 3 (2

10

20

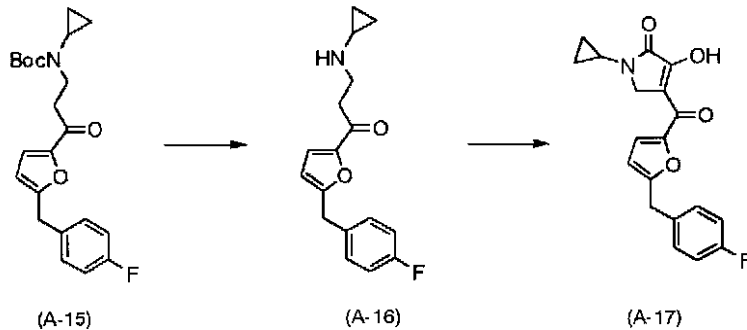
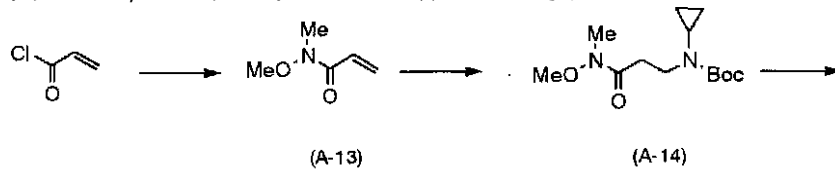
30

40

50

H, s), 6.99 - 7.04 (2H, m), 7.13 - 7.18 (2H, m), 7.42 - 7.44 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.62 - 7.65 (1H, m).
化合物 A - 17

1 - シクロプロピル - 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



(A - 13) N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (32 g , 0.32 mol) の塩化メチレン溶液 (1 L) に炭酸水素ナトリウム (54 g , 0.64 mol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。これに塩化アクリロイル (30 g , 0.32 mol) の塩化メチレン溶液を氷冷下で滴下して加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を乾燥し、濾過後、溶媒を留去して N - メトキシ - N - メチルアクリルアミド (34 g , 収率 : 92%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.27 (3 H , s) , 3.72 (3 H , s) , 5.75 (1 H , dd , J = 10.2 , 1.8 Hz) , 6.43 (1 H , dd , J = 17.1 , 1.8 Hz) , 6.73 (1 H , dd , J = 17.1 , 10.2 Hz) .

(A - 14) 上記化合物 A - 13 (2.0 g , 17.4 mmol) とシクロプロピルアミン (1.0 g , 17.5 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解し、1 時間加熱還流した。冷却後、氷冷下にてジ - tert - ブチルジカーボネート (4.5 g , 20 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ノルマルヘキサン = 2 : 1) で精製し、シクロプロピル - [2 - (メトキシメチルカルバモイル) エチル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2.9 g , 収率 : 60%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 0.58 - 0.65 (2 H , m) , 0.70 - 0.78 (2 H , m) , 1.46 (9 H , s) , 2.50 - 2.56 (1 H , m) , 2.68 (2 H , t , J = 7.4 Hz) , 3.18 (3 H , s) , 3.52 (2 H , t , J = 7.4 Hz) , 3.70 (3 H , s) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

エチル - [2 - (メトキシメチルカルバモイル) エチル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル

NMR (CDCl₃) : 1.09 (3 H , t , J = 7.0 Hz) , 1.46 (9 H , s) , 2.68 (2 H , t , J = 6.8 Hz) , 3.18 (3 H , s) , 3.26 (2 H , q , J = 7.0 Hz) , 3.48 (2 H , t , J = 6.8 Hz) , 3.69 (3 H , s) .

[2 - (メトキシメチルカルバモイル) エチル] プロピルカルバミン酸 tert - ブチルエステル

NMR (CDCl₃) : 0.87 (3 H , t , J = 7.5 Hz) , 1.45 - 1.59 (2 H , m) , 1.46 (9 H , s) , 2.69 (2 H , s) , 3.14 - 3.20 (2

10

20

30

40

50

H, m), 3.18 (3H, s), 3.49 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.69 (3H, s).

ブチル - [2 - (メトキシメチルカルバモイル)エチル]カルバミン酸 tert - ブチルエステル

NMR (CDCl₃) : 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.23 - 1.34 (2H, m), 1.44 - 1.53 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.69 (2H, s), 3.18 (3H, s), 3.20 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.48 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.69 (3H, s).

(2 - メトキシエチル) - [2 - (メトキシメチルカルバモイル)エチル]カルバミン酸 tert - ブチルエステル

NMR (CDCl₃) : 1.46 (9H, s), 2.71 (2H, br s), 3.18 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.42 (2H, br s), 3.45 (2H, br s), 3.55 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.69 (3H, s).

(1 - エチルプロピル) - [2 - (メトキシメチルカルバモイル)エチル]カルバミン酸 tert - ブチルエステル

NMR (CDCl₃) : 0.85 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.46 (9H, s), 2.65 - 2.80 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.25 - 3.40 (2H, m), 3.63 (0.5H, br s), 3.69 (3H, s), 3.88 (0.5H, br s).

(A - 15) 2 - ブロモ - 5 - (4 - フルオロベンジル)フラン (1.3 g, 5.1 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、ノルマルブチルリチウム (1.55 M 溶液, 3.3 ml, 5.1 mmol) を -78 で加えた。5 分間攪拌した後、化合物 A - 14 (1.36 g, 5 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニア水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ノルマルヘキサン = 4 : 1) で精製し、シクロプロピル - {3 - [5 - (4 - フルオロベンジル)フラン - 2 - イル] - 3 - オキソプロピル}カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1.12 g, 収率 : 58%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 0.55 - 0.62 (2H, m), 0.66 - 0.7 (2H, m), 1.44 (9H, s), 2.45 - 2.52 (1H, m), 3.00 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.60 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.01 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 - 7.05 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.16 - 7.23 (2H, m).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

エチル - {3 - [5 - (4 - フルオロベンジル)フラン - 2 - イル] - 3 - オキソプロピル}カルバミン酸 tert - ブチルエステル

NMR (CDCl₃) : 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.43 (9H, s), 3.01 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.24 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.54 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.01 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.00 - 7.04 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.18 - 7.24 (2H, m).

{3 - [5 - (4 - フルオロベンジル)フラン - 2 - イル] - 3 - オキソプロピル}プロピルカルバミン酸 tert - ブチルエステル

NMR (CDCl₃) : 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.43 (9H, s), 3.01 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.14 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.54 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.01 (3H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.97 - 7.04 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.18 - 7.24 (2H, m).

ブチル - {3 - [5 - (4 - フルオロベンジル)フラン - 2 - イル] - 3 - オキソプロピル}カルバミン酸 tert - ブチルエステル

NMR (CDCl₃) : 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.21 - 1.35 (2H, m), 1.42 - 1.52 (2H, m), 1.43 (9H, s), 3.01 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.54 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.01 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.97 - 7.04 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.18 - 7.23 (2H, m).

{3-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-オキソプロピル}- (2-メトキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル

NMR (CDCl₃) : 1.42 (9H, s), 3.02 (2H, brs), 3.32 (3H, s), 3.39 (2H, brs), 3.46 (2H, brs), 3.61 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.00 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.98 - 7.05 (2H, m), 7.13 (1H, brs), 7.18 - 7.28 (2H, m).

10

(1-エチルプロピル)-{3-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-オキソプロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

NMR (CDCl₃) : 0.85 (6H, brs), 1.45 (9H, s), 3.02 - 3.11 (2H, m), 3.32 - 3.43 (2H, m), 3.63 (0.5H, brs), 3.88 (0.5H, brs), 4.01 (2H, s), 6.08 - 6.11 (1H, m), 6.98 - 7.03 (2H, m), 7.11 (1H, brs), 7.17 - 7.28 (2H, m).

20

(A-16)上記化合物A-15(1.12g, 2.9mmol)を4N-塩酸/ジオキサン溶液(4ml)に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、3-シクロプロピルアミノ-1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]プロパン-1-オン(810mg, 収率:98%)を得た。

NMR (CDCl₃) : 0.30 - 0.37 (2H, m), 0.41 - 0.48 (2H, m), 2.11 - 2.20 (1H, m), 2.95 - 3.01 (2H, m), 3.05 - 3.11 (2H, m), 4.01 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 - 7.05 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.16 - 7.23 (2H, m).

30

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

3-エチルアミノ-1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]プロパン-1-オン

NMR (CDCl₃) : 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.04 - 3.18 (2H, m), 3.33 - 3.41 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.98 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 - 7.04 (2H, m), 7.15 - 7.21 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 3.6 Hz), 9.57 (1H, s).

1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-プロピルアミノプロパン-1-オン

40

NMR (CDCl₃) : 1.05 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.85 - 1.99 (2H, m), 2.90 - 3.05 (2H, m), 3.29 - 3.40 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.99 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.98 - 7.06 (2H, m), 7.17 - 7.23 (2H, m), 7.24 (1H, d, J = 3.5 Hz), 9.50 (1H, s).

3-ブチルアミノ-1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]プロパン-1-オン

NMR (CDCl₃) : 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.37 - 1.51 (2H, m), 1.80 - 1.93 (2H, m), 2.94 - 3.08 (2H, m), 3

50

. 30 - 3.41 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.98 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 - 7.05 (2H, m), 7.15 - 7.22 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 9.51 (1H, s).

1 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] - 3 - (2 - メトキシエチルアミノ) プロパン - 1 - オン

NMR (CDCl₃) : 2.86 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.05 (4H, dd, J = 2.7, 2.7 Hz), 3.36 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.00 (2H, s), 6.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.18 - 7.26 (2H, m).

10

3 - (1 - エチルプロピルアミノ) - 1 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] プロパン - 1 - オン

NMR (CDCl₃) : 0.90 (6H, brs), 1.45 (4H, brs), 2.90 - 3.15 (4H, m), 4.00 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.95 - 7.08 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.20 - 7.28 (2H, m).

(A - 17) 上記化合物 A - 16 (300 mg, 1 mmol) とシュウ酸ジメチル (140 mg, 1.2 mmol) をメタノール (2 ml) に溶解し、3 N - ナトリウムメトキシド/メタノール (0.7 ml, 2 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、メタノールから再結晶して、1 - シクロプロピル - 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (110 mg, 収率: 32%) を得た。

20

融点: 158 - 159

元素分析: C₁₉H₁₆FNO₄ として

計算値 (%): C, 66.86; H, 4.72; N, 4.10; F, 5.57.

分析値 (%): C, 66.84; H, 4.62; N, 4.09; F, 5.24.

NMR (CDCl₃) : 0.76 - 0.85 (2H, m), 0.90 - 0.98 (2H, m), 2.84 - 2.92 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, d, J = 0.6 Hz), 6.31 (1H, dt, J = 3.6, 0.6 Hz), 7.03 - 7.10 (2H, m), 7.20 - 7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 3.6 Hz).

30

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(A - 17 - a) 1 - エチル - 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

NMR (CDCl₃) : 1.23 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.08 (2H, s), 4.18 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.02 - 7.10 (2H, m), 7.21 - 7.26 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 3.6 Hz).

40

(A - 17 - b) 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロピル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

NMR (CDCl₃) : 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.56 - 1.70 (2H, m), 3.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.08 (2H, s), 4.16 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.00 - 7.10 (2H, m), 7.20 - 7.26 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 3.3 Hz).

(A - 17 - c) 1 - プチル - 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

NMR (CDCl₃) : 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 - 1.44 (2H, m), 1.53 - 1.64 (2H, m), 3.52 (2H, t, J = 7.4 Hz)

50

) , 4 . 0 8 (2 H , s) , 4 . 1 6 (2 H , s) , 6 . 3 1 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) , 7 . 0 1 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 3 3 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) .

(A - 1 7 - d) 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 1 0 5 - 1 0 6

NMR (C D C l ₃) : 3 . 3 5 (3 H , s) , 3 . 6 0 (2 H , t , J = 4 . 3 H z) , 3 . 7 2 (2 H , t , J = 4 . 6 H z) , 4 . 0 6 (2 H , s) , 4 . 4 0 (2 H , s) , 6 . 2 9 (1 H , d , J = 3 . 7 H z) , 7 . 0 3 - 7 . 0 8 (2 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 3 1 (1 H , d , J = 3 . 7 H z) .

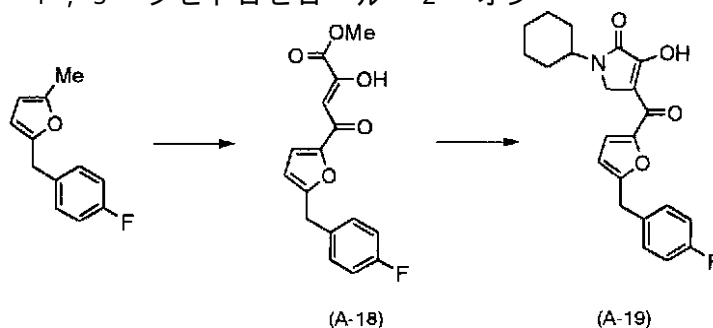
(A - 1 7 - e) 1 - (1 - エチルプロピル) - 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 1 4 0 - 1 4 1

NMR (C D C l ₃) : 0 . 8 6 (6 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 2 - 1 . 7 3 (4 H , m) , 4 . 0 2 (2 H , s) , 4 . 0 6 - 4 . 1 5 (3 H , m) , 6 . 3 3 (1 H , d , J = 3 . 7 H z) , 7 . 0 2 - 7 . 0 8 (2 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 2 7 (2 H , m) 7 . 3 4 (1 H , d , J = 3 . 1 H z) .

化合物 A - 1 9

1 - シクロヘキシル - 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



(A - 1 8) W O 0 0 / 3 9 0 8 6 記載の方法に準じて、4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - ブテノン酸メチルエステルを合成した。

(A - 1 9) 上記化合物 A - 1 8 (3 0 0 m g , 1 m m o l) をジオキサソ (3 m l) に溶解し、氷冷下でシクロヘキシルアミン (2 0 0 m g , 2 m m o l) 、パラホルムアルデヒド (8 0 m g) を加えた。室温で3時間攪拌したのち、反応液を希塩酸 - 氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで結晶化させて1 - シクロヘキシル - 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (2 8 0 m g , 収率 : 7 3 %) を得た。

融点 : 1 4 1 - 1 4 2

元素分析 : C ₂₂ H ₂₂ F N O ₄ として

計算値 (%) : C , 6 8 . 9 2 ; H , 5 . 7 8 ; N , 3 . 6 5 ; F , 4 . 9 6 .

分析値 (%) : C , 6 8 . 7 3 ; H , 5 . 7 7 ; N , 3 . 6 0 ; F , 4 . 8 0 .

NMR (C D C l ₃) : 1 . 1 5 - 1 . 5 1 (5 H , m) , 1 . 7 0 - 1 . 9 1 (5 H , m) , 4 . 0 8 (2 H , s) , 4 . 1 2 (2 H , s) , 4 . 1 0 - 4 . 2 0 (1 H , m) , 6 . 3 3 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 7 . 0 3 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 3 3 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(A - 1 9 - a) 1 - シクロペンチル - 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点：157 - 159

元素分析：C₂₁H₂₀FNO₄として

計算値(%)：C, 68.28; H, 5.46; N, 3.79; F, 5.14. 分析値(%)：C, 67.94; H, 5.48; N, 3.72; F, 5.13. NMR(CDC1₃)：1.44 - 1.60(2H, m), 1.60 - 1.82(4H, m), 1.90 - 2.02(2H, m), 4.07(2H, s), 4.15(2H, s), 4.56 - 4.68(1H, m), 6.33(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.03 - 7.10(2H, m), 7.18 - 7.26(2H, m), 7.33(1H, d, J = 3.6 Hz). (A-19-b) 4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

10

融点：225 - 227

元素分析：C₂₃H₁₈FNO₅・0.1H₂Oとして

計算値(%)：C, 67.51; H, 4.48; N, 3.42; F, 4.64.

分析値(%)：C, 67.31; H, 4.46; N, 3.38; F, 4.38.

NMR(CDC1₃)：3.85(3H, s), 4.10(2H, s), 4.60(2H, s), 6.36(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97(2H x 2, Abq, J = 9.0 Hz), 7.02 - 7.10(2H, m), 7.20 - 7.26(2H, m), 7.38(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.57(2H x 2, Abq, J = 9.0 Hz).

(A-19-c) 4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

20

融点：168 - 169

元素分析：C₁₉H₁₈FNO₅として

計算値(%)：C, 63.50; H, 5.05; N, 3.90; F, 5.29.

分析値(%)：C, 63.17; H, 4.99; N, 3.83; F, 5.13.

NMR(DMSO-d₆)：1.07(3H, d, J = 6.3 Hz), 3.32 - 3.38(2H, m), 3.89 - 3.96(1H, m), 4.09(2H, s), 4.27(2H, s), 4.60(1H, bs), 6.41(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.00 - 7.15(2H, m), 7.30 - 7.36(2H, m), 7.50(1H, d, J = 3.6 Hz).

30

(A-19-d) 1-アリル-4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点：95 - 96.5

元素分析：C₁₉H₁₆FNO₄として

計算値(%)：C, 66.86; H, 4.72; N, 4.10; F, 5.57. 分析値(%)：C, 66.69; H, 4.65; N, 4.07; F, 5.36. NMR(CDC1₃)：4.05(2H, s), 4.15(2H, d, J = 6.1 Hz), 4.18(2H, s), 5.24(1H, dd, J = 16.7, 1.1 Hz), 5.29(1H, dd, J = 10.1, 1.1 Hz), 5.81(1H, ddt, J = 16.7, 10.1, 6.1 Hz), 6.31(1H, d, J = 3.5 Hz), 7.00 - 7.08(2H, m), 7.17 - 7.25(2H, m), 7.32(1H, d, J = 3.5 Hz).

40

(A-19-e) 1-ベンジル-4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点：129 - 130

元素分析：C₂₃H₁₈FNO₄として

計算値(%)：C, 70.58; H, 4.64; N, 3.58; F, 4.85.

分析値(%)：C, 70.42; H, 4.56; N, 3.60; F, 4.74.

NMR(CDC1₃)：3.99(2H, s), 4.13(2H, s), 4.71(2H, s), 6.27(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.91 - 7.00(2H, m),

50

7.08 - 7.16 (2H, m), 7.23 - 7.30 (3H, m), 7.33 - 7.42 (3H, m).

(A-19-f) 4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 144 - 145.5

元素分析: C₁₈H₁₆FN₂O₅として

計算値(%): C, 62.61; H, 4.67; N, 4.06; F, 5.50.

分析値(%): C, 62.39; H, 4.61; N, 4.01; F, 5.42.

NMR(CDCl₃): 3.68 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.89 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.07 (2H, s), 4.37 (2H, s), 6.29 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01 - 7.10 (2H, m), 7.20 - 7.28 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 3.6 Hz).

10

(A-19-g) 4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 172

元素分析: C₁₉H₁₈NO₅Fとして

計算値(%): C: 65.50 H: 5.05 N: 3.90 F: 5.29.

分析値(%): C: 63.32 H: 5.09 N: 3.88 F: 4.94.

NMR(CDCl₃): 1.27 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 3.40 - 3.60 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.00 - 4.20 (m, 1H), 4.25 - 4.50 (m, 2H), 6.29 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.02 - 7.10 (m, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J = 3.6 Hz).

20

(A-19-h) 4-[5-(4-4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシブチル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 132 - 133

元素分析: C₂₀H₂₀NO₅Fとして

計算値(%): C: 64.34 H: 5.40 N: 3.75 F: 5.09.

分析値(%): C: 64.18 H: 5.39 N: 3.74 F: 4.71.

NMR(CDCl₃): 1.03 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.45 - 1.65 (m, 2H), 3.48 (dd, 1H, J = 14.1 Hz, 8.1 Hz), 3.61 (dd, 1H, J = 14.4 Hz, 2.7 Hz), 3.75 - 3.90 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.33 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 4.43 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 6.29 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.02 - 7.10 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J = 3.6 Hz).

30

(A-19-i) 4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシペンチル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 171

元素分析: C₂₁H₂₂NO₅Fとして

計算値(%): C: 65.11 H: 5.72 N: 3.62 F: 4.90.

分析値(%): C: 64.82 H: 5.68 N: 3.58 F: 4.42.

NMR(CDCl₃): 0.95 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.20 - 1.40 (m, 2H), 1.50 - 1.70 (m, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.13 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 4.31 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.02 - 7.10 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 3.6 Hz).

40

(A-19-j) 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 119 - 120

50

元素分析：C₁₉H₁₈NO₆Fとして

計算値(%) C: 60.80 H: 4.83 N: 3.73 F: 5.06.

分析値(%) C: 60.56 H: 4.81 N: 3.70 F: 4.66.

NMR (CDCl₃) : 3.54 - 3.72 (m, 4H), 3.90 - 4.02 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.35 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 4.43 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.02 - 7.10 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 3.6 Hz).

(A-19-k) 4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

10

融点: 178 - 179

元素分析：C₁₆H₁₂NO₄Fとして

計算値(%) C: 63.79 H: 4.01 N: 4.65 F: 6.31.

分析値(%) C: 62.87 H: 4.29 N: 4.17 F: 5.92.

NMR (CDCl₃) : 4.05 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.31 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 3.6 Hz).

(A-19-l) 4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

20

融点: 189 - 190 (decomp.)

元素分析：C₂₂H₂₃N₂O₅F・0.3H₂Oとして

計算値(%) C: 62.94 H: 5.67 N: 6.67 F: 4.53.

分析値(%) C: 62.91 H: 5.61 N: 6.64 F: 4.25.

NMR (DMSO-d₆) : 2.58 (m), 3.55 (m), 4.08 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.85 (bs, 1H).

(A-19-m) 4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

30

融点: 228 - 232 (decomp.)

元素分析：C₂₃H₂₅N₂O₄F・0.1H₂Oとして

計算値(%) C: 66.68 H: 6.13 N: 6.76 F: 4.59.

分析値(%) C: 66.55 H: 6.06 N: 6.76 F: 4.38.

NMR (DMSO-d₆) : 1.40 - 1.60 (m, 6H), 2.40 - 2.80 (m), 3.20 - 3.60 (m), 3.93 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 6.19 (bs, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 8.58 (bs, 1H).

(A-19-n) 4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-5H-フラン-2-オン

40

融点: 178 - 179

元素分析：C₁₆H₁₂NO₄Fとして

計算値(%) C: 63.79 H: 4.01 N: 4.65 F: 6.31.

実測値(%) C: 62.87 H: 4.29 N: 4.17 F: 5.92.

NMR (CDCl₃) : 4.06 (s, 2H), 5.18 (d, 2H, J = 0.6 Hz), 6.35 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 0.6 Hz), 7.02 - 7.10 (m, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 3.6 Hz).

(A-19-o) パラホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを用いて、4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オンを合成した。

50

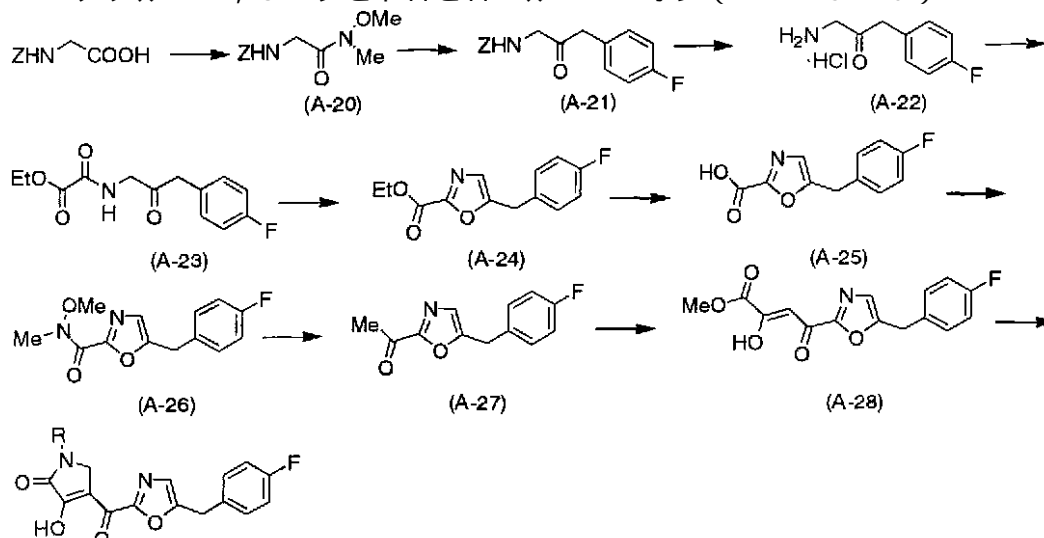
融点：120 - 122

NMR (CDCl₃) : 1.25 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.38 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.9 Hz), 4.07 (2H, d, J = 2.1 Hz), 4.12 (1H, sep, J = 6.9 Hz), 4.55 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01 - 7.10 (2H, m), 7.19 - 7.28 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 3.6 Hz).

化合物 A - 29

4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) オキサゾール - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (A - 29 - a)

4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) オキサゾール - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (A - 29 - b)



A-29-a: R = iPr

A-29-b: R = Me

(A - 20) ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸 (102.5 g , 0.49 mol)、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 (112.7 g , 0.588 mol)、ヒドロキシベンズトリアゾール (6.62 g , 0.049 mol) 及び N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸 (57.35 g , 0.588 mol) をジクロロメタン (1 L) に溶解し、水冷攪拌下トリエチルアミン (82 ml , 0.588 mol) を 10 分で加え入れ、10 分後室温攪拌を行なった。1 時間後一晩室温放置。翌日、混合物を減圧留去し残渣に酢酸エチル (500 ml)、2 規定塩酸 (70 ml) 及び水 (300 ml) を加え振とう分液後、水洗 (200 ml) 次いで飽和重曹水 (100 ml) と水 (100 ml) で洗浄し、更に水洗 (200 ml) を行なった。又水層は酢酸エチル (300 ml) で再抽出を行なった。酢酸エチル層を合併し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧留去し、[(メトキシメチルカルバモイル) メチル] カルバミン酸ベンジルエステル (108.92 g , 収率 : 88.1%) を得た。

融点：77 - 78

NMR (CDCl₃) : 3.21 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.15 (2H, d, J = 4.2 Hz), 5.13 (2H, s), 5.55 (1H, bs), 7.30 - 7.40 (5H, m).

(A - 21) 2 L 3 径コルペン中に窒素気流中、金属マグネシウム片 (21.89 g , 900 mmol) 及びジエチルエーテル (120 ml) を加え入れ、少量のヨード片を加えてから、滴下ポートより 4 - フルオロベンジルプロマイド (112.2 ml , 900 mmol) の c (150 ml) 溶液を少し滴下した後、更にジエチルエーテル (930 ml) を加えて希釈し、氷 - 塩化ナトリウム冷却し内温が 1 になってから残りの 4 - フルオロベンジルプロマイドを 3 時間 40 分で滴下した。滴下終了後更に 40 分冷却攪拌を続け次の反応に使用した。

一方、3 L 3 径コルベン中に上記化合物 A - 2 0 (7 5 . 6 8 g , 3 0 0 m m o l) を入れ、テトラヒドロフラン (7 2 0 m l) に溶解し、窒素気流中、氷 - 塩化ナトリウム冷却下、先に調製したグリニャール試薬のジエチルエーテル溶液を 1 L 滴下ポートより滴下した。滴下中の内温は - 1 から 3 に保ち 1 . 5 時間を要し滴下終了後、更に 1 時間反応を続けた。(最終の内温は 3)。反応混合物を氷水中に注入し酢酸エチル (8 0 0 m l) 及び 2 規定塩酸 (6 0 0 m l) を加え、抽出を行い水層は更に酢酸エチル (4 0 0 m l) で再抽出を行なった。酢酸エチル層を水洗 (6 0 0 m l) 1 回行い硫酸マグネシウムで乾燥し減圧留去した。得られた結晶性残渣 (1 3 0 . 7 g) に n - ヘキサン - ジエチルエーテル (2 : 1 , 7 2 0 m l) を加え結晶をろ取し A - 2 1 の粗結晶 (7 1 . 1 5 g , 7 8 . 7 %) を得た。これをジクロロメタン - n - ヘキサンより再結晶し A - 2 1 (4 7 . 8 2 g , 収率 : 5 2 . 9 %) を得た。又、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : アセトン = 9 8 : 2) で精製し、更に A - 2 1 (1 1 . 8 5 g , 1 3 . 1 %) を得た。

10

融点 : 9 2 - 9 3

NMR (C D C l ₃) : 3 . 7 1 (2 H , s) , 4 . 1 3 (2 H , d , J = 4 . 5 H z) , 5 . 1 0 (2 H , s) , 5 . 4 3 (1 H , b s) , 7 . 0 0 - 7 . 0 5 (2 H , m) , 7 . 1 5 - 7 . 1 9 (2 H , m) , 7 . 3 5 (5 H , b s) .

(A - 2 2) 上記化合物 A - 2 1 (1 1 3 . 8 8 g , 3 7 8 m m o l) にメタノール (7 5 6 m l) を加え懸濁しその中に、1 0 % P d - C (7 . 5 6 g) と水 (7 6 m l) の懸濁液を加え入れ、続いて 5 規定塩酸 (1 1 4 m l) を加え、常圧で接触還元を行なった。3 時間後、メタノール (1 6 0 m l) 及び水 (4 0 m l) 、1 0 % P d - C (3 . 8 3 g) を追加し、更に還元を続けた。4 . 7 時間後 (6 . 0 5 L , 水素吸収) 触媒をろ去し、メタノール洗浄し減圧留去した。得られた残渣にジエチルエーテル (4 0 0 m l) を加え結晶を粉碎しろ取し、1 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - オン塩酸塩 (7 4 . 6 7 g , 収率 : 9 7 %) を得た。

20

融点 : 1 9 0 - 1 9 2

NMR (D M S O - d ₆) : 3 . 9 1 (2 H , s) , 4 . 0 1 (2 H , s) , 7 . 1 3 - 7 . 2 1 (2 H , m) , 7 . 2 2 - 7 . 2 8 (2 H , m) , 8 . 2 4 (2 H , b s) .

(A - 2 3) 上記化合物 A - 2 2 (6 9 . 5 0 g , 3 4 1 . 3 m m o l) にトルエン (5 3 5 m l) を加え懸濁し、クロログリオキシル酸エチル (7 7 m l , 6 8 9 m m o l) を加え、9 0 油浴中で加熱攪拌を行なった。2 時間後、反応混合物を氷冷し、酢酸エチル (5 0 0 m l) 及び水を加え振とう分液し (この時析出した結晶が溶解せず) 水層及び析出物をクロロホルム (4 0 0 m l) で 3 回抽出し、各々の有機層を水洗した後、合併し硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣にジエチルエーテル - n - ヘキサン (1 : 1 , 2 0 0 m l) を加え、結晶を粉碎しろ取し、N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソプロピル] オキサミド酸エチルエステル (8 0 . 0 g , 収率 : 8 7 . 7 %) を得た。

30

融点 : 1 2 6 - 1 2 7

NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 8 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) , 3 . 7 6 (2 H , s) , 4 . 2 5 (2 H , d , J = 4 . 8 H z) , 4 . 3 6 (2 H , q , J = 7 . 2 H z) , 7 . 0 1 - 7 . 0 8 (2 H , m) , 7 . 1 7 - 7 . 2 2 (2 H , m) , 7 . 7 0 (1 H , b s) .

40

(A - 2 4) 上記化合物 A - 2 3 (7 4 . 9 0 g , 2 8 0 m m o l) にトルエン (7 8 4 m l) を加え懸濁し、オキシ塩化リン (1 4 4 m l , 1 . 5 4 5 m o l) を加え入れ、1 2 0 油浴中で加熱攪拌を行なった。2 時間後、反応液を減圧留去し残渣に酢酸エチルを加え溶解し、氷水中に注入し酢酸エチルで 1 回抽出し、水洗 2 回行った後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧留去し (7 0 . 1 5 g) の粗製体を得た。得られた粗製体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、5 - (4 - フルオロベンジル) オキサゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (6 6 . 7 0 g , 収率 : 9 5 . 6 %) を赤色オイルとして得た。

50

NMR (CDCl₃) : 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.05 (2H, s), 4.45 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.92 (1H, s), 6.99 - 7.07 (2H, m), 7.18 - 7.24 (2H, m).

(A-25) 上記化合物 A-24 (54.70 g, 219.5 mmol) をエタノール (640 ml) に溶解し、氷冷攪拌後、滴下口より4規定水酸化リチウム (110 ml, 440 mmol) を15分で滴下し、攪拌を続けた。1.5時間後、1規定塩酸 (444 ml) を30分で滴下し水 (500 ml) を加え入れ、更に10分攪拌後、析出結晶をろ取して5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-カルボン酸 (43.74 g, 収率: 90.1%) を得た。

融点: 84 - 85

10

NMR (DMSO-d₆) : 4.13 (2H, s), 7.12 - 7.21 (3H, m), 7.27 - 7.35 (2H, m).

(A-26) 実施例 A-20 の方法に従い、上記化合物 A-25 から5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-カルボン酸メトキシメチルアミドを合成した。

NMR (CDCl₃) : 3.46 (3H, bs), 3.83 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.98 - 7.05 (2H, m), 7.16 - 7.28 (2H, m).

(A-27) 実施例 A-21 の方法に従い、上記化合物 A-26 から1-[5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-イル]エタノンを合成した。

融点: 51 - 52

20

NMR (CDCl₃) : 2.63 (3H, s), 4.05 (2H, s), 6.91 (1H, m), 7.00 - 7.06 (2H, m), 7.19 - 7.24 (2H, m).

(A-28) 実施例 A-18 の方法に従い、上記化合物 A-27 から4-[5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸メチルエステルを合成した。

融点: 115 - 116

NMR (CDCl₃) : 3.94 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.00 - 7.07 (3H, m), 7.24 - 7.27 (3H, m).

(A-29-a) 実施例 A-19 の方法に従い、上記化合物 A-28 から4-[5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オンを合成した。

30

融点: 217 - 219

元素分析: C₁₈H₁₇FN₂O₄ として

計算値 (%): C, 62.79; H, 4.98; N, 8.14; F, 5.52.

分析値 (%): C, 62.31; H, 4.89; N, 8.00; F, 5.51.

NMR (CDCl₃) : 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 4.10 (2H, s), 4.14 (2H, s), 4.55 (1H, m), 7.03 - 7.09 (3H, m), 7.23 - 7.28 (2H, m), 15.08 (1H, bs).

同様の方法で A-29-b, 4-[5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オンを合成した。

40

融点: 218 - 220

元素分析: C₁₆H₁₃FN₂O₄ として

計算値 (%): C, 60.76; H, 4.14; N, 8.86; F, 6.01.

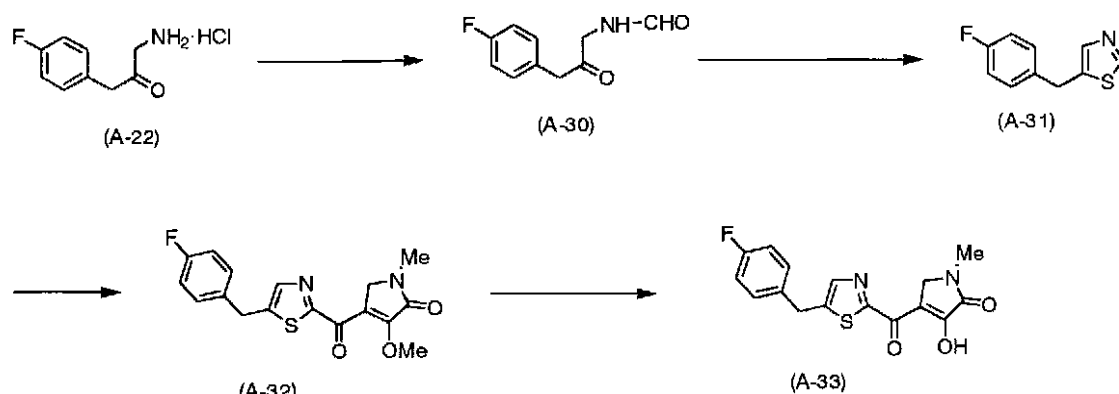
分析値 (%): C, 60.46; H, 4.08; N, 8.78; F, 5.97.

NMR (CDCl₃) : 3.16 (3H, s), 4.14 (4H, s), 7.02 - 7.09 (3H, m), 7.22 - 7.28 (2H, m), 15.21 (1H, bs).

化合物 A-33

4-[5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

50



(A-30) 氷冷下無水酢酸 (4 ml) にギ酸 (2 ml) を加え、50 で15分間攪拌した。再び氷冷し3分間攪拌したのち、ギ酸ナトリウム (0.91 g, 13.4 mmol) を加え室温に戻しながら5分間攪拌した。反応液に1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オン塩酸塩 A-22 (2.04 g, 10 mmol) を加え、室温で40分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去してN-[3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル]ホルムアミドの粗結晶 (1.85 g) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.75 (2H, s), 4.24 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.34 (1H, br. s), 7.04 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 8.23 (1H, s).

(A-31) 上記化合物 A-30 の粗結晶 (1.85 g) をトルエン (40 ml) に溶解し、ローソン試薬 (4.05 g, 10 mmol) を加えて、室温で15分間、60 で15分間、100 で1時間30分攪拌した。反応液を室温に戻し、不溶物を濾別した。濾過物をトルエンで洗浄したのち、濾過液と洗浄液をあわせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 1:0.49:1, 更にノルマルヘキサン:酢酸エチル = 2:1) で精製し、5-(4-フルオロベンジル)チアゾール (1.47 g, 2工程通算収率:76%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 4.14 (2H, s), 7.00 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.86 (1H, s).

(A-32) 上記化合物 A-31 (290 mg, 1.5 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に、-78 にてノルマルブチルリチウム-ノルマルヘキサン溶液 (1.5 mmol) を滴下した。同温にて20分間攪拌したのち、A-5の合成法に準じて合成した4-メトキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸メトキシメチルアミド (321 mg, 1.5 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液を滴下し、更に55分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化して、4-[5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-カルボニル]-3-メトキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (226 mg, 収率:44%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.12 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.31 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.03 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 0.9 Hz).

同様の方法で、1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸メトキシメチルアミドを用い、以下の化合物の合成をおこなった。

4-[5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-カルボニル]-1-イソプロピル-3-メトキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

NMR (CDCl₃) : 1.28 (6H, d, J = 6.6 Hz), 4.19 (2H, s), 4.29 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.45-4.54 (1H, m),

10

20

30

40

50

7.26 (2H, t, like, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.18 - 7.23 (2H, m), 7.68 (1H, s).

(A-33) 上記化合物 A-32 (219 mg, 0.63 mmol) のメタノール (10 ml) 懸濁液に 5 規定塩酸 (2 ml) を加え、50 で 14 時間攪拌した。氷冷下 30 時間攪拌した後、析出結晶を濾取し、メタノールで洗浄して 164 mg の結晶を得た。メタノール-酢酸エチルから再結晶をして 4-[5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (145 mg, 収率: 69%) を得た。

融点: 230 - 231

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ として

計算値 (%): C, 57.82; H, 3.94; N, 8.43; F, 5.72; S, 9.65.

分析値 (%): C, 57.91; H, 3.89; N, 8.34; F, 5.71; S, 9.47.

NMR (CDCl_3): 3.16 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.23 (2H, s), 7.06 (2H, t like, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.20 - 7.25 (2H, m), 7.76 (1H, s).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

4-[5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-カルボニル]-1-イソプロピル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 201 - 202

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ として

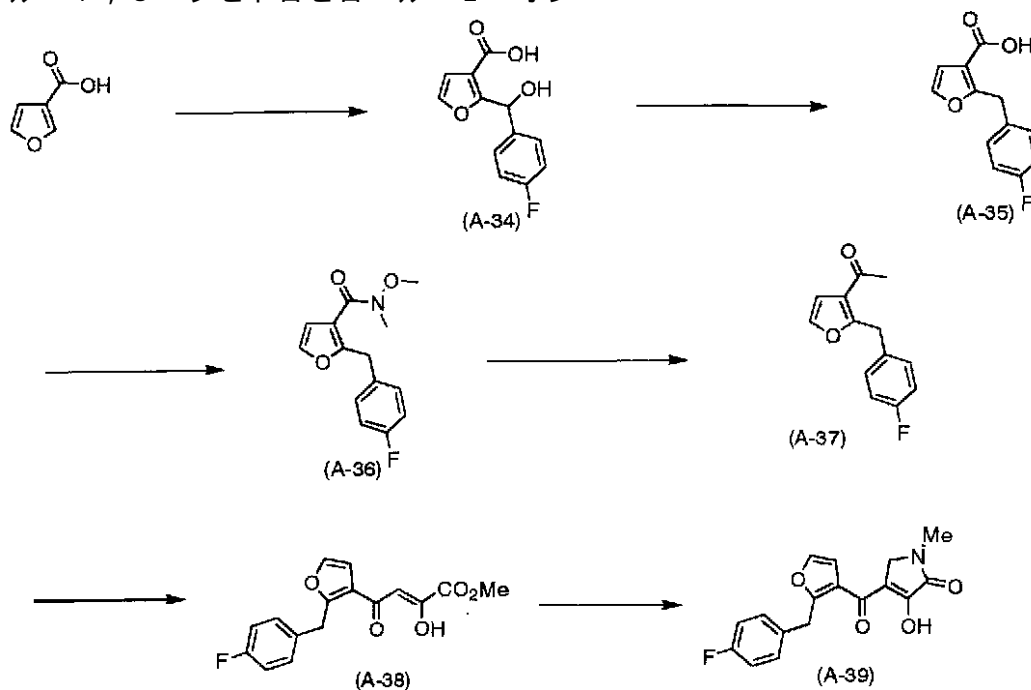
計算値 (%): C, 59.99; H, 4.75; N, 7.77; F, 5.27; S, 8.90.

分析値 (%): C, 60.04; H, 4.70; N, 7.70; F, 5.30; S, 8.84.

NMR (CDCl_3): 1.26 (6H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 4.08 (2H, s), 4.24 (2H, s), 4.50 - 4.62 (1H, m), 7.06 (2H, t like, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.20 - 7.26 (2H, m), 7.56 (1H, s).

化合物 A-39

4-[2-(4-フルオロベンジル)フラン-3-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



10

20

30

40

50

(A-34) ジイソプロピルアミン (22.0 ml, 157 mmol) とノルマルブチルリチウム (157 mmol) からテトラヒドロフラン (150 ml) 中調製したリチウムジイソプロピルアミド溶液に、-78 °C の冷却下、3-フランカルボン酸 (8.79 g, 78.5 mmol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を滴下した。同温にて1時間10分攪拌したのち、4-フルオロベンズアルデヒド (10.7 g, 86.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を一度に加えた。冷却浴を取り除き、30分間かけて0 °C まで昇温した。反応液に水 (100 ml) を加え、有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を合わせ、濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をジイソプロピルエーテル-ノルマルヘキサンから結晶化を行ない2-[(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] フラン-3-カルボン酸 (13.5 g, 収率: 73%) を得た。

10

(A-35) ヨウ化ナトリウム (34.3 g)、塩化トリメチルシラン (29.1 ml) のアセトニトリル (60 ml) 懸濁液に、氷冷下、上記化合物 A-34 (13.5 g, 57.2 mmol) のアセトニトリル (75 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後15分間攪拌を続け、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) を加えて更に15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をジイソプロピルエーテル-ノルマルヘキサンから結晶化を行ない2-(4-フルオロベンジル) フラン-3-カルボン酸 (9.73 g, 収率: 77%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 4.35 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.98 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.22 - 7.28 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 2.1 Hz).

20

(A-36) 上記化合物 A-35 (3.00 g, 13.6 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.60 g, 16.4 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール1水和物 (0.21 g, 1.4 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 混合物に、トリエチルアミン (2.27 ml, 16.4 mmol) を加え、10分間攪拌した。反応液に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 (3.14 g, 16.4 mmol) を加え終夜攪拌した。水と2規定塩酸 (10 ml) を加えた反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、2-(4-フルオロベンジル) フラン-3-カルボン酸メトキシメチルアミド (2.29 g, 収率: 64%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 3.33 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.24 - 7.31 (3H, m).

(A-37) 上記化合物 A-36 (2.29 g, 8.71 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウム-テトラヒドロフラン溶液 (26.1 mmol) を滴下し、1時間10分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製し、1-[2-(4-フルオロベンジル) フラン-3-イル] エタノン (1.83 g, 収率: 97%) を得た。

40

NMR (CDCl₃) : 2.43 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.24 - 7.39 (3H, m).

(A-38) 実施例 A-18 の合成と同様の方法で、上記化合物 A-37 (504 mg, 2.31 mmol) より4-[2-(4-フルオロベンジル) フラン-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-プテノン酸メチル (557 mg, 収率: 79%) を得た。融点: 61 - 62 °C (ジイソプロピルエーテル)

NMR (CDCl₃) : 3.93 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.70 (1H, s), 6.98 (2H, t like, J

50

= 8.7 Hz), 7.23 - 7.29 (2H, m), 7.34 (1H, J = 2.1 Hz), 15.23 (1H, br. s),

(A-39) 実施例 A-19 の合成と同様の方法で上記化合物 21 (203 mg, 0.67 mmol) より 4-[2-(4-フルオロベンジル)フラン-3-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (85 mg, 収率: 40%) を得た。

融点: 171 - 172

元素分析: C₁₇H₁₄FNO₄ として

計算値 (%): C, 64.76; H, 4.48; N, 4.44; F, 6.03.

分析値 (%): C, 64.74; H, 4.43; N, 4.41; F, 5.88.

NMR (CDCl₃): 3.18 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.38 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.98 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.1 Hz).

同様にして 4-[2-(4-フルオロベンジル)フラン-3-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オンを合成した。

融点: 180 - 182

元素分析: C₁₉H₁₈FNO₄ として

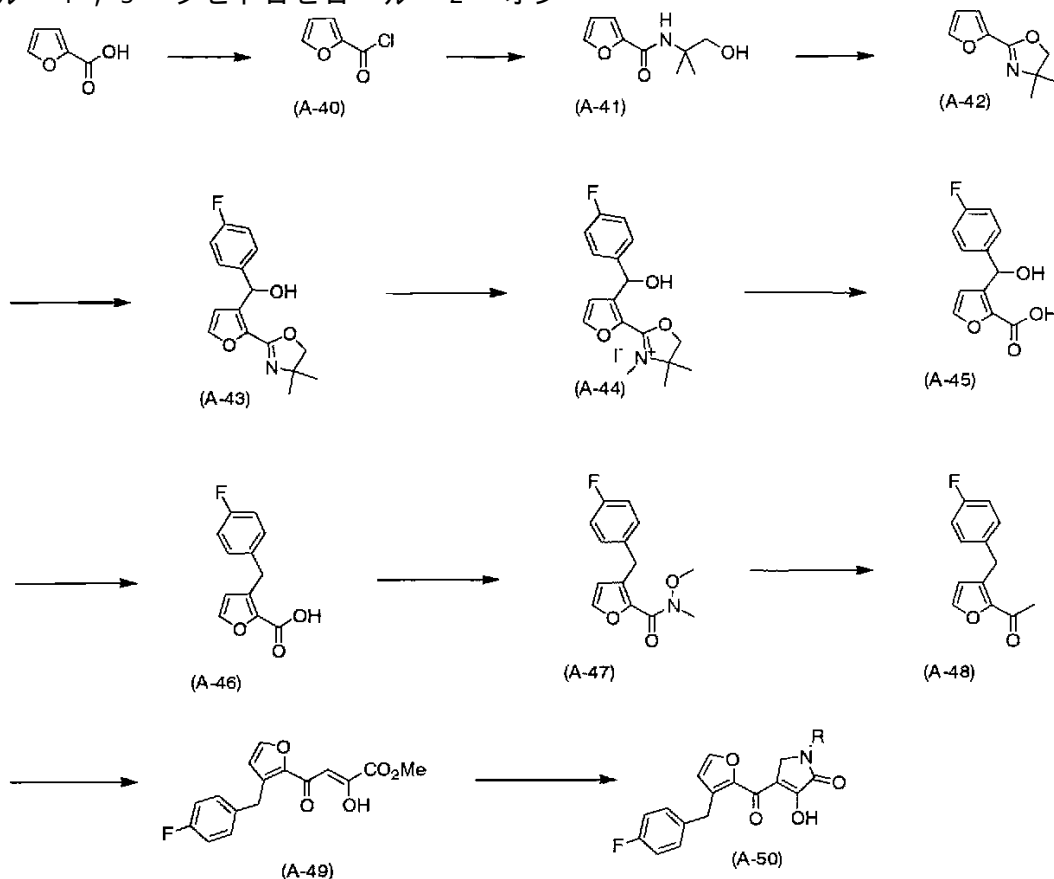
計算値 (%): C, 66.46; H, 5.28; N, 4.08; F, 5.53.

分析値 (%): C, 66.45; H, 5.26; N, 4.08; F, 5.46.

NMR (CDCl₃): 1.29 (6H, d, J = 6.6 Hz), 4.23 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.54 - 4.63 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.98 (2H, t like, J = 9 Hz), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 2.1 Hz).

化合物 A-50

4-[3-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



10

20

30

40

50

(A-40) 2-フランカルボン酸(11.2g, 100mmol)のトルエン(60ml)溶液に塩化チオニル(8.76ml, 120mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド2滴を加え、80℃で4時間攪拌した。トルエンを常圧濃縮して、2-フランカルボン酸塩化物の粗生成物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

(A-41) 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(22.3g, 250mmol)の塩化メチレン(100ml)溶液に、氷冷下上記粗生成物A-40を加え、21分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化ナトリウムで塩析した後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下溶媒を留去し2-フランカルボン酸(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミドの粗生成物(18g)を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

10

(A-42) 上記粗生成物A-41のトルエン(150ml)溶液に、氷冷下塩化チオニル(9.48ml, 130mmol)を加え、室温に戻しながら1時間20分攪拌した。氷冷下、反応液に水(50ml)、水酸化ナトリウム(26g)水溶液(100ml)を注意深く加え、トルエンで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を減圧蒸留して2-フラン-2-イル-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール(12.6g, 3工程通算収率:76%)を得た。

沸点: 67-70 (3mmHg)

NMR(CDCl₃): 1.39(6H, s), 4.10(2H, s), 6.47-6.50(1H, m), 6.94(1H, d, J=3.3Hz), 7.53(1H, br. s).

20

(A-43) 上記化合物A-42(11.6g, 70.3mmol)の1,2-ジメトキシエタン(290ml)溶液に、-60℃の冷却下、ノルマルブチルリチウム-ノルマルヘキサン溶液(73.8mmol)を滴下した。同温にて15分攪拌したのち、4-フルオロベンズアルデヒド(9.15g, 73.8mmol)の1,2-ジメトキシエタン(20ml)溶液を滴下した。更に1時間10分攪拌したのち、反応液に1規定塩酸(200ml)を加えた。反応液の有機溶媒を減圧下留去し、トルエンで洗浄した。水層を2規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)でアルカリ性にし、トルエンで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(トルエン:アセトン=9:1)で精製し、[2-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フラン-3-イル]-[(4-フルオロフェニル)メタノール(15.1g, 収率:74%)]を得た。

NMR(CDCl₃): 1.35(3H, s), 1.40(3H, s), 4.17(2H, s), 5.88(1H, s), 6.13(1H, d, J=1.8Hz), 7.03(2H, t like, J=8.7Hz), 7.37-7.43(3H, m).

30

(A-44) 上記化合物A-43(14.6g, 50.5mmol)のニトロメタン(100ml)溶液にヨウ化メチル(15.7ml)を加え、50℃で50時間攪拌した。室温に戻した反応液にジエチルエーテル(400ml)を加え、氷冷下で攪拌したのち析出した結晶を濾取してヨウ化[2-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシ]フラン-2-イル]-3,4,4-トリメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-3-イウム]を得た。このものはすぐに次の反応に用いた。

40

(A-45) 上記化合物A-44のメタノール(200ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(101ml)を加え室温で1時間攪拌した。減圧下メタノールを留去した残渣に、水(150ml)を加えトルエンで洗浄した。水層を2規定塩酸(130ml)で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して、3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]フラン-2-カルボン酸の粗生成物(15.0g)を得た。

NMR(CDCl₃): 5.6(2H, br, s), 6.23(1H, s), 6.42(1H, d, J=1.8Hz), 7.04(2H, t like, J=8.7Hz), 7.37-7.43(2H, m), 7.53(1H, d, J=1.8Hz).

(A-46) A-35の合成法に従い、上記粗生成物A-45(15.0g)から3-(

50

4 - フルオロベンジル) - 2 - フランカルボン酸 (7 . 7 2 g : 3 工程通算収率 7 0 %)
を得た。

融点 : 1 4 4

NMR (C D C l ₃) : 4 . 1 8 (2 H , s) , 6 . 3 1 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 6 . 9 9 (2 H , t l i k e , J = 8 . 7 H z) , 7 . 1 8 - 7 . 2 3 (2 H , m) , 7 . 5 3 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) .

(A - 4 7) A - 3 6 の合成法に従い、上記化合物 A - 4 6 (2 . 2 0 g) から 3 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - フランカルボン酸メトキシメチルアミド (1 . 8 7 g : 7 1 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 3 . 3 3 (3 H , s) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 4 . 1 1 (2 H , s) , 6 . 2 4 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 6 . 9 6 (2 H , t l i k e , J = 8 . 7 H z) , 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (2 H , m) , 7 . 3 7 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) .

(A - 4 8) A - 3 7 の合成法に従い、上記化合物 A - 4 7 (2 . 5 0 g) から 1 - [3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン (1 . 9 9 g : 9 6 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 5 1 (3 H , s) , 4 . 1 7 (2 H , s) , 6 . 2 9 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 6 . 9 6 (2 H , t l i k e , J = 8 . 7 H z) , 7 . 1 7 - 7 . 2 3 (2 H , m) , 7 . 3 9 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) .

(A - 4 9) 実施例 A - 1 8 の合成と同様の方法で、上記化合物 A - 4 8 (1 . 9 8 g , 9 . 0 8 m m o l) より 4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチル (2 . 4 8 g , 収率 : 9 0 %) を得た。

融点 : 1 0 0 - 1 0 1

NMR (C D C l ₃) : 3 . 9 4 (3 H , s) , 4 . 2 4 (2 H , s) , 6 . 3 6 (1 H , d , J = 1 . 5 H z) , 6 . 9 8 (2 H , t l i k e , J = 8 . 7 H z) , 7 . 0 5 (1 H , s) , 7 . 1 8 - 7 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 5 1 (1 H , d , J = 1 . 5 H z) , 1 4 . 7 3 (1 H , b r . s) .

(A - 5 0) 実施例 A - 1 9 の合成と同様の方法で上記化合物 3 2 (2 0 0 m g , 0 . 6 6 m m o l) より 4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (1 1 2 m g , 収率 : 5 4 %) を得た。

融点 : 2 0 8 - 2 1 0

元素分析 : C ₁₇ H ₁₄ F N O ₄ として

計算値 (%) : C , 6 4 . 7 6 ; H , 4 . 4 8 ; N , 4 . 4 4 ; F , 6 . 0 3 .

分析値 (%) : C , 6 4 . 6 7 ; H , 4 . 3 8 ; N , 4 . 3 3 ; F , 5 . 9 6 .

NMR (C D C l ₃) : 3 . 1 8 (3 H , s) , 4 . 2 7 (2 H , s) , 4 . 4 7 (2 H , s) , 6 . 4 0 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 6 . 9 9 (2 H , t l i k e , J = 8 . 7 H z) , 7 . 2 0 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 5 8 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) .

同様の方法で以下の化合物の合成を行った。

(A - 5 0 - a) 4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン 融点 : 1 9 7 - 1 9 9

元素分析 : C ₁₉ H ₁₈ F N O ₄ として

計算値 (%) : C , 6 6 . 4 6 ; H , 5 . 2 8 ; N , 4 . 0 8 ; F , 5 . 5 3 . 分析値 (%) : C , 6 6 . 4 0 ; H , 5 . 2 4 ; N , 4 . 0 4 ; F , 5 . 5 2 . NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 0 (6 H , d , J = 7 . 2 H z) , 4 . 2 7 (2 H , s) , 4 . 4 1 (2 H , s) , 4 . 5 5 - 4 . 6 6 (1 H , m) , 6 . 4 1 (1 H , d , J = 1 . 5 H z) , 6 . 9 9 (2 H , t l i k e , J = 8 . 7 H z) , 7 . 2 0 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 5 6 (1 H , d , J = 1 . 5 H z) .

10

20

30

40

50

(A - 50 - b) 4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 195 - 196

元素分析 : C₁₈H₁₆NO₅Fとして

計算値 (%) C : 62.61 H : 4.67 N : 4.06 F : 5.50

実測値 (%) C : 62.48 H : 4.52 N : 4.05 F : 5.45

NMR (DMSO - d₆) : 3.52 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05 - 7.15 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

10

(A - 50 - c) 4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 170

元素分析 : C₁₉H₁₈NO₅Fとして

計算値 (%) C : 63.50 H : 5.05 N : 3.90 F : 5.29

実測値 (%) C : 63.35 H : 4.93 N : 3.91 F : 5.21

NMR (DMSO - d₆) : 3.26 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05 - 7.14 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

20

(A - 50 - d) 1 - エチル - 4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 167

元素分析 : C₁₈H₁₆NO₄Fとして

計算値 (%) C : 65.65 H : 4.90 N : 4.25 F : 5.77

実測値 (%) C : 65.65 H : 4.77 N : 4.25 F : 5.69

NMR (DMSO - d₆) : 1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.48 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.18 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05 - 7.14 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.90 (d, 1H, J = 1.2 Hz). (A - 50 - e) 1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

30

融点 : 208 - 210

元素分析 : C₁₉H₁₈NO₆F · 0.1H₂Oとして

計算値 (%) C : 60.51 H : 4.86 N : 3.71 F : 5.04

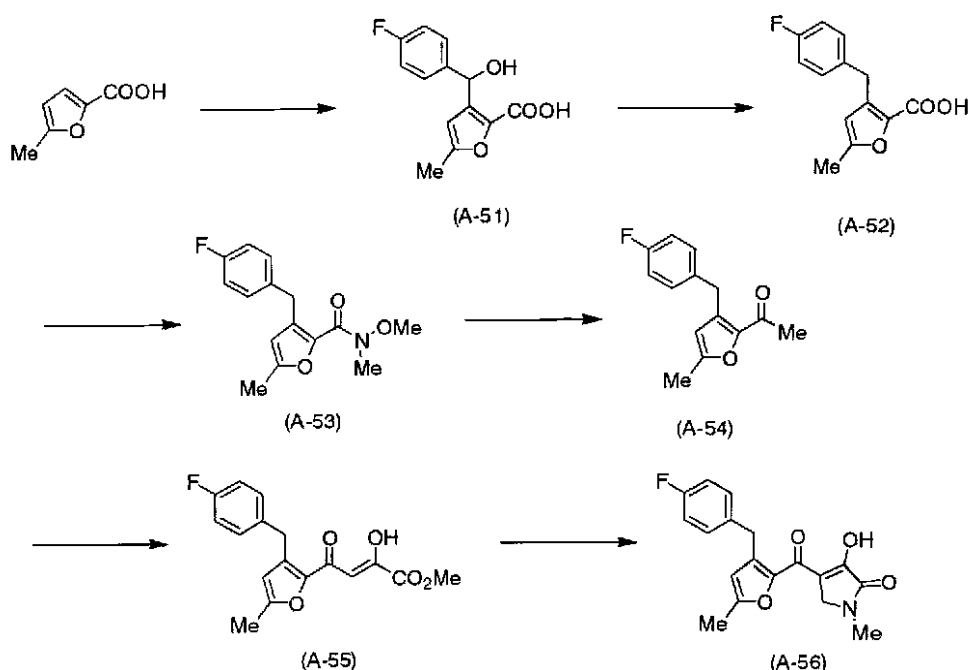
実測値 (%) C : 60.36 H : 4.64 N : 3.67 F : 4.95

NMR (DMSO - d₆) : 3.29 - 3.36 (m, 3H), 3.60 (dd, 1H, J = 14.1 Hz, 3.6 Hz), 3.72 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.45 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 4.68 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05 - 7.14 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

40

化合物 A - 56

4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メチルフラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



(A-51) 5-メチル-2-フロイン酸 (2.64 g, 20.9 mmol) を文献 (Tetrahedron Lett. 1985, 26, p1777) 記載の方法に準じて、4-フルオロベンズアルデヒド (2.7 ml, 25 mmol) と反応させた。

(A-52) 上記で得られた粗生成物を、文献 (Tetrahedron 1995, 51, p11043) 記載の方法に準じて、トリメチルシリルクロリド (10.2 ml, 80 mmol) と、ヨウ化ナトリウム (12.0 g, 80 mmol) と反応させた。

(A-53) 上記で得られた粗生成物を、実施例 A-36 と同様に N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.05 g, 21 mmol) と反応させ、3-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-2-フロイン酸メトキシメチルアミド (3.38 g, 収率: 58%) を得た。

(A-54) 上記化合物 A-53 (3.35 g, 12.1 mmol) を実施例 A-37 と同様に 1M メチルマグネシウムブロミド (24 ml, 24 mmol) と反応させ、1-[3-(4-フルオロベンジル)-5-メチルフラン-2-イル]エタノン (2.44 g, 収率: 87%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.30 (3H, d, J = 0.6 Hz), 2.46 (3H, s), 4.12 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.93 - 6.99 (2H, m), 7.17 - 7.22 (2H, m).

同様の方法で以下の化合物の合成を行った。

1-[3,5-ビス(4-フルオロベンジル)-5-メチルフラン-2-イル]エタノン
NMR (CDCl₃) : 2.45 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.11 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.92 - 7.03 (4H, m), 7.15 - 7.20 (4H, m).

1-[5-tert-ブチル-3-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]エタノン
NMR (CDCl₃) : 1.28 (9H, s), 2.47 (3H, s), 4.13 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.93 - 6.99 (2H, m), 7.19 - 7.24 (2H, m).

1-[3-(4-フルオロベンジル)-5-p-トリルフラン-2-イル]エタノン
NMR (CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.95 - 7.01 (2H, m), 7.20 - 7.27 (4H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz).

1-[3-(4-フルオロベンジル)-4,5-ジメチルフラン-2-イル]エタノン
NMR (CDCl₃) : 1.82 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.45 (3

10

20

30

40

50

H, s), 4.13 (2H, s), 6.89 - 6.95 (2H, m), 7.15 - 7.20 (2H, m).

(A-55) 実施例 A-38 の方法に従い、上記化合物 A-54 から 4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-メチルフラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-プテノン酸メチルエステルを合成した。

NMR (CDCl₃) : 2.35 (3H, d, J = 0.6 Hz), 3.94 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.95 - 7.01 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.19 - 7.23 (2H, m).

同様の方法を用いて、以下の化合物を合成した。

4-[3,5-ビス(4-フルオロベンジル)-5-メチルフラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-プテノン酸メチルエステル 10

NMR (CDCl₃) : 3.93 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.17 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.93 - 7.04 (4H, m), 6.97 (1H, s), 7.15 - 7.21 (4H, m), 14.84 (1H, brs).

4-[5-tert-ブチル-3-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-プテノン酸メチルエステル

NMR (CDCl₃) : 1.30 (9H, s), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.96 - 7.02 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.20 - 7.25 (2H, m).

4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-p-トリルフラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-プテノン酸メチルエステル 20

NMR (CDCl₃) : 2.39 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.98 - 7.03 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.22 - 7.28 (4H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.1 Hz).

4-[3-(4-フルオロベンジル)-4,5-ジメチルフラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-プテノン酸メチルエステル

NMR (CDCl₃) : 1.84 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.91 - 6.97 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.15 - 7.20 (2H, m), 14.88 (1H, brs).

(A-56) 実施例 A-39 の方法に従い、上記化合物 A-55 から 4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-メチルフラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オンを合成した。 30

融点: 154 - 156

元素分析: C₁₈H₁₆FNO₄ として

計算値(%): C, 65.65; H, 4.90; N, 4.25; F, 5.77.

分析値(%): C, 65.30; H, 4.83; N, 4.05; F, 5.59.

NMR (CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.43 (2H, s), 6.05 (1H, s), 6.96 - 7.01 (2H, m), 7.20 - 7.26 (2H, m).

同様の方法を用いて、以下の化合物を合成した。 40

(A-56-a) 4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-メチルフラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 125 - 127

元素分析: C₂₀H₂₀FNO₄ として

計算値(%): C, 67.22; H, 5.64; N, 3.92; F, 5.32.

分析値(%): C, 67.95; H, 5.64; N, 3.86; F, 5.64.

NMR (CDCl₃) : 1.30 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.38 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.22 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.59 (1H, sec, J = 6.7 Hz), 6.05 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.95 - 7.01 (2H, m), 7.20 - 7.24 (2H, m). (A-56-b) 4-[3,5-ピ 50

ス(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 157 - 160

元素分析: $C_{24}H_{19}F_2NO_4 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値(%): C, 67.51; H, 4.55; N, 3.28; F, 8.90.

分析値(%): C, 67.45; H, 4.52; N, 3.21; F, 8.61.

NMR(CDC1₃): 3.10(3H, s), 3.98(2H, s), 4.09(2H, s), 4.20(2H, s), 6.08(1H, s), 6.95-7.08(4H, m), 7.17-7.24(4H, m).

(A-56-c) 4-[3,5-ビス(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

10

融点: 159 - 161

元素分析: $C_{26}H_{23}F_2NO_4$ として

計算値(%): C, 69.17; H, 5.14; N, 3.10; F, 8.42.

分析値(%): C, 68.94; H, 5.22; N, 3.06; F, 8.07.

NMR(CDC1₃): 1.20(6H, d, J=6.7 Hz), 3.98(2H, s), 4.07(2H, s), 4.21(2H, s), 4.54(1H, sec, J=6.7 Hz), 6.18(1H, d, J=0.9 Hz), 6.96-7.08(4H, m), 7.18-7.24(4H, m).

(A-56-d) 4-[5-tert-ブチル-3-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

20

融点: 179 - 181

元素分析: $C_{21}H_{22}FNO_4$ として

計算値(%): C, 67.91; H, 5.97; N, 3.77; F, 5.12.

分析値(%): C, 67.51; H, 5.88; N, 3.62; F, 4.96.

NMR(CDC1₃): 1.31(9H, s), 3.19(3H, s), 4.22(2H, s), 4.43(2H, s), 6.02(1H, s), 6.96-7.02(2H, m), 7.21-7.26(2H, m).

(A-56-e) 4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-p-トリルフラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

30

融点: 242 - 245

元素分析: $C_{24}H_{20}FNO_4 \cdot 0.1H_2O$ として

計算値(%): C, 70.79; H, 5.00; N, 3.44; F, 4.67.

分析値(%): C, 70.50; H, 5.17; N, 3.41; F, 4.58.

NMR(CDC1₃): 2.41(3H, s), 3.23(3H, s), 4.30(2H, s), 4.57(2H, s), 6.58(1H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.25-7.30(4H, m), 7.54(2H, d, J=8.1 Hz).

(A-56-f) 4-[3-(4-フルオロベンジル)-4,5-ジメチルフラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 202 - 204

40

元素分析: $C_{19}H_{18}FNO_4 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値(%): C, 66.46; H, 5.28; N, 4.08; F, 5.53.

分析値(%): C, 66.46; H, 5.20; N, 4.00; F, 5.44.

NMR(CDC1₃): 1.87(3H, s), 2.32(3H, s), 3.18(3H, s), 4.22(2H, s), 4.43(2H, s), 6.91-6.97(2H, m), 7.17-7.22(2H, m).

(A-56-g) 4-[5-tert-ブチル-3-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-1-エチル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 141 - 143

元素分析: $C_{23}H_{24}FNO_4$ として

50

計算値 (%) : C, 68.56 ; H, 6.28 ; N, 3.63 ; F, 4.93 .

分析値 (%) : C, 68.54 ; H, 6.36 ; N, 3.63 ; F, 4.87 .

NMR (CDCl₃) : 1.21 (3H, t, J = 7.4 Hz) , 1.31 (9H, s) , 3.65 (2H, q, J = 7.2 Hz) , 4.22 (2H, s) , 4.44 (2H, s) , 6.02 (1H, s) , 6.96 - 7.02 (2H, m) , 7.21 - 7.26 (2H, m) .

(A-56-h) 4 - [5 - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 146 - 147

元素分析 : C₂₃H₂₆FNO₄ として

計算値 (%) : C, 69.16 ; H, 6.56 ; N, 3.51 ; F, 4.76 .

分析値 (%) : C, 69.11 ; H, 6.62 ; N, 3.50 ; F, 4.77 .

NMR (CDCl₃) : 1.30 (6H, d, J = 6.6 Hz) , 1.32 (9H, s) , 4.22 (2H, s) , 4.40 (2H, s) , 4.59 (1H, seq, J = 6.6 Hz) , 6.03 (1H, s) , 6.96 - 7.02 (2H, m) , 7.21 - 7.26 (2H, m) .

(A-56-i) 4 - [5 - tert - ブチル - 3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 1 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 148 - 150

元素分析 : C₂₃H₂₄FNO₄ · 0.1H₂O として

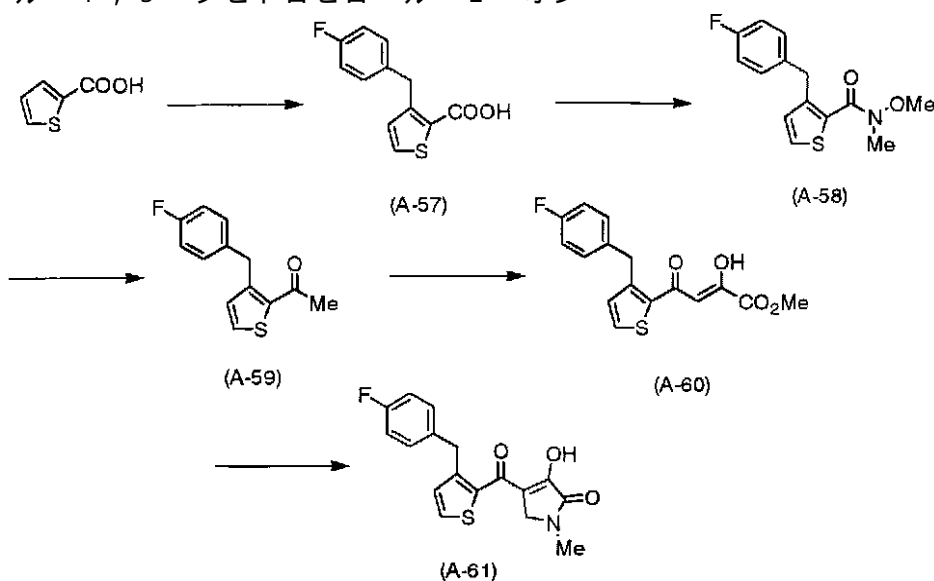
計算値 (%) : C, 69.19 ; H, 6.11 ; N, 3.51 ; F, 4.76 .

分析値 (%) : C, 68.82 ; H, 6.17 ; N, 3.73 ; F, 4.61 .

NMR (CDCl₃) : 0.83 - 0.99 (4H, m) , 1.32 (9H, s) , 2.92 - 3.00 (1H, m) , 4.21 (2H, s) , 4.36 (2H, s) , 6.02 (1H, s) , 6.96 - 7.02 (2H, m) , 7.21 - 7.25 (2H, m) .

化合物 A - 61

4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) チオフェン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



(A-57) 2 - チオフェンカルボン酸 (3.84 g , 30 mmol) を文献 (Tetrahedron Lett . 1985 , 26 , p1777) 記載の方法に準じて、4 - フルオロベンジルブロミド (5.6 ml , 45 mmol) と反応させた。

(A-58) 上記で得られた粗生成物 A - 57 を実施例 A - 36 と同様に N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.93 g , 30 mmol) と反応させた。

10

20

30

40

50

(A-59) 上記で得られた粗生成物 A-58 を実施例 A-37 と同様に 1 M メチルマグネシウムブロミド (30 ml, 30 mmol) と反応させ、1-[3-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-イル]エタノン (3.47 g, 収率: 49%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.55 (3H, s), 4.36 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.93 - 6.99 (2H, m), 7.15 - 7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 5.2 Hz).

(A-60) 実施例 A-38 の方法に従い、上記化合物 A-59 から 4-[3-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテノン酸メチルエステルを合成した。

NMR (CDCl₃) : 3.93 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.95 - 7.01 (2H, m), 7.16 - 7.21 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz).

10

(A-61) 実施例 A-39 の方法に従い、上記化合物 A-60 から 4-[3-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オンを合成した。

融点: 181 - 183

元素分析: C₁₇H₁₄FNO₃S として

計算値 (%): C, 61.62; H, 4.26; N, 4.23; F, 5.73.

分析値 (%): C, 61.34; H, 4.35; N, 3.99; F, 5.59.

NMR (CDCl₃) : 3.19 (3H, s), 4.42 (4H, s), 6.96 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.95 - 7.01 (2H, m), 7.18 - 7.22 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz).

20

同様の方法で以下の化合物を合成した。

4-[3-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 174 - 175

元素分析: C₁₉H₁₈FNO₃S · 0.1H₂O として

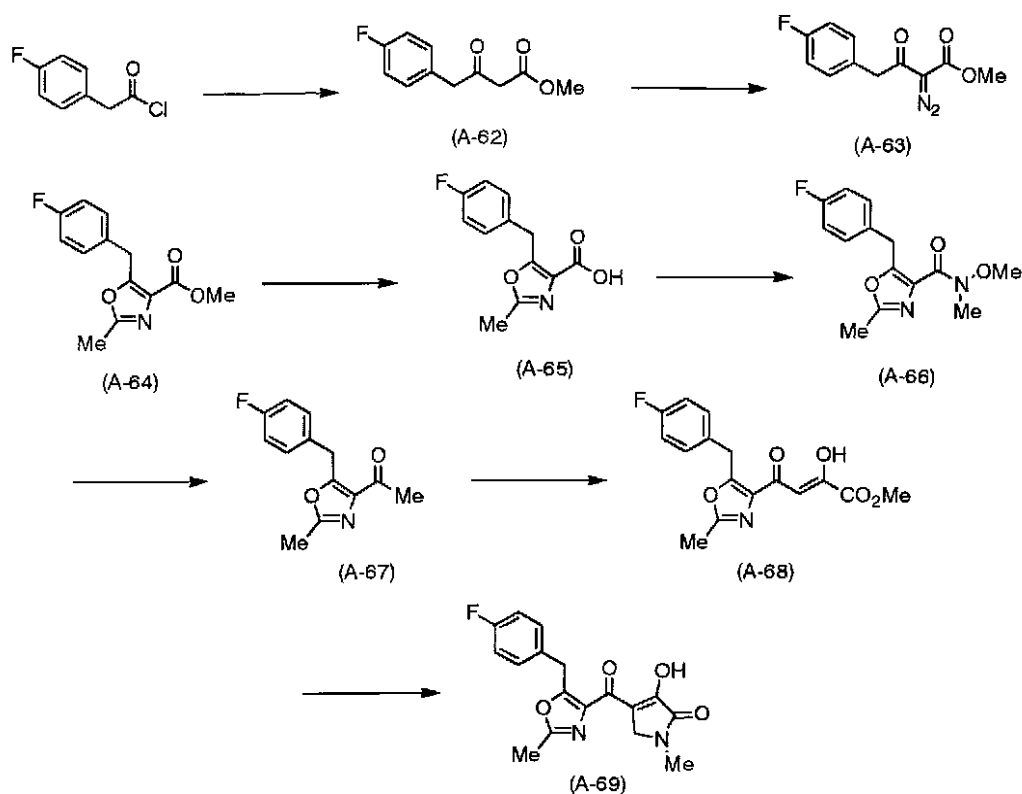
計算値 (%): C, 63.18; H, 5.08; N, 3.88; F, 5.26.

分析値 (%): C, 62.93; H, 5.03; N, 3.78; F, 5.08.

NMR (CDCl₃) : 1.31 (6H, d, J = 6.7 Hz), 4.34 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.60 (1H, sec, J = 6.7 Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.95 - 7.01 (2H, m), 7.18 - 7.22 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 4.9 Hz). 化合物 A-69

30

4-[5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルオキサゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



10

20

(A-62) 4-フルオロフェニルアセチルクロリド (27.6 g, 160 mmol) を文献 (Org. Synth. Coll. VII, 1990, p359) 記載の方法に準じて、ピリジン存在下、メルドラム酸、続いて、メタノールと反応させ、4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソブタン酸メチルエステル 1 (28.9 g, 収率: 86%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.47 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.00 - 7.06 (2H, m), 7.15 - 7.20 (2H, m).

(A-63) 上記化合物 A-62 (4.20 g, 20 mmol) を文献 (Org. Synth. 1992, 70, p93) 記載の方法に準じて、トリエチルアミン存在下、4-アセタミドベンゼンスルホニルアジドと反応させ、2-ジアゾ-4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソブタン酸メチルエステル 2a (3.67 g, 収率: 78%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 3.85 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.23 - 7.28 (2H, m).

同様の方法で文献 (J. Org. Chem. 1962, 27, p1717) 既知化合物 5-(4-フルオロフェニル)-3-オキソペンタン酸メチルエステルから、2-ジアゾ-5-(4-フルオロフェニル)-3-オキソペンタン酸メチルエステルの合成を行った。

NMR (CDCl₃) : 2.93 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.13 - 3.18 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.93 - 6.99 (2H, m), 7.17 - 7.21 (2H, m).

40

(A-64) 上記化合物 A-63 (2.92 g, 12.4 mmol) を文献 (Synthesis, 1993, p793) 記載の方法に準じて、ボロントリフルオリド存在下、アセトニトリルと反応させ、5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル (1.72 g, 収率: 56%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.43 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.97 - 7.02 (2H, m), 7.23 - 7.28 (2H, m).

同様の方法で、5-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-2-メチルオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成を行った。

NMR (CDCl₃) : 2.44 (3H, s), 2.95 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.27 (2H, dd, J = 6.9, 8.7 Hz), 3.87 (3H, s), 6.9

50

4 - 6 . 9 9 (2 H , m) , 7 . 1 2 - 7 . 1 7 (2 H , m) .

(A - 6 5) 上記化合物 A - 6 4 (1 . 7 0 g , 6 . 8 2 m m o l) を加水分解し、5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸 (1 . 2 7 g , 収率 : 7 9 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 3 1 (3 H , s) , 4 . 2 9 (2 H , s) , 6 . 9 0 - 6 . 9 6 (2 H , m) , 7 . 2 2 - 7 . 2 6 (2 H , m) .

同様の方法で、5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸の合成を行った。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 4 9 (3 H , s) , 2 . 9 7 (2 H , t , J = 8 . 0 H z) , 3 . 3 0 (2 H , d d , J = 6 . 9 , 8 . 7 H z) , 6 . 9 4 - 7 . 0 0 (2 H , m) , 7 . 1 2 - 7 . 1 7 (2 H , m) .

(A - 6 6) 上記化合物 A - 6 5 (1 . 2 5 g , 5 . 3 1 m m o l) を実施例 A - 3 6 と同様に N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 5 3 g , 8 . 0 m m o l) と反応させ、5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸メトキシメチルアミド (1 . 3 0 g , 収率 : 8 8 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 4 0 (3 H , s) , 3 . 4 3 (3 H , s) , 3 . 8 0 (3 H , s) , 4 . 2 2 (2 H , s) , 6 . 9 5 - 7 . 0 1 (2 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 3 3 (2 H , m) .

同様の方法で、5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸メトキシメチルアミド 5 b の合成を行った。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 4 2 (3 H , s) , 2 . 9 4 (2 H , t , J = 8 . 1 H z) , 3 . 2 0 (2 H , d d , J = 6 . 8 , 8 . 9 H z) , 3 . 3 7 (3 H , s) , 3 . 7 6 (3 H , s) , 6 . 9 2 - 6 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 1 8 (2 H , m) .

(A - 6 7) 上記化合物 A - 6 6 (1 . 2 8 g , 4 . 6 m m o l) を実施例 A - 3 7 と同様に 1 M メチルマグネシウムブロミド (9 . 2 m l , 9 . 2 m m o l) と反応させ、1 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エタノン A - 7 (0 . 8 9 g , 収率 : 8 3 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 4 2 (3 H , s) , 2 . 5 4 (3 H , s) , 4 . 3 0 (2 H , s) , 6 . 9 5 - 7 . 0 1 (2 H , m) , 7 . 2 4 - 7 . 2 9 (2 H , m) .

同様の方法で、1 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルオキサゾール - 4 - イル } エタノンの合成を行った。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 4 3 (3 H , s) , 2 . 4 9 (3 H , s) , 2 . 9 3 (2 H , t , J = 8 . 0 H z) , 3 . 2 7 (2 H , d d , J = 7 . 1 , 8 . 9 H z) , 6 . 9 3 - 6 . 9 9 (2 H , m) , 7 . 1 2 - 7 . 1 7 (2 H , m) .

(A - 6 8) 実施例 A - 3 8 の方法に従い、上記化合物 A - 6 7 から 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボニル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステルを合成した。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 4 4 (3 H , s) , 3 . 9 2 (3 H , s) , 4 . 3 6 (2 H , s) , 6 . 9 7 - 7 . 0 3 (2 H , m) , 7 . 1 9 (1 H , s) , 7 . 2 5 - 7 . 3 0 (2 H , m) , 1 4 . 8 2 (1 H , b r s) .

同様の方法で、4 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボニル } - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステルの合成を行った。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 4 5 (3 H , s) , 2 . 9 7 (2 H , t , J = 7 . 8 H z) , 3 . 3 3 (2 H , d d , J = 6 . 8 , 8 . 9 H z) , 3 . 9 1 (3 H , s) , 6 . 9 4 - 7 . 0 0 (2 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 1 9 (2 H , m) , 7 . 1 4 (1 H , s) , 1 4 . 7 0 (1 H , b r s) .

(A - 6 9) 実施例 A - 3 9 の方法に従い、上記化合物 A - 6 8 から 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを合成した。

融点：170

元素分析：C₁₇H₁₅FN₂O₄として

計算値(%)：C, 61.82; H, 4.58; N, 8.48; F, 5.75.

分析値(%)：C, 61.66; H, 4.57; N, 8.45; F, 5.64.

NMR(CDCl₃)：2.56(3H, s), 3.15(3H, s), 4.15(2H, d, J=0.6 Hz), 4.41(2H, s), 6.97-7.03(2H, m), 7.26-7.31(2H, m), 15.08(1H, brs).

同様の方法で、以下の化合物の合成を行った。

4-[5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルオキサゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

Negative ESIMS m/z 357 (M-H)⁻

Positive ESIMS m/z 359 (M+H)⁺

NMR(CDCl₃)：1.27(6H, d, J=5.3 Hz), 2.57(3H, s), 4.08(2H, s), 4.14(2H, s), 4.54(1H, sec, J=6.6 Hz), 6.97-7.02(2H, m), 7.27-7.32(2H, m), 15.03(1H, brs).

4-{5-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-2-メチルオキサゾール-4-カルボニル}-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点：184-185

元素分析：C₁₈H₁₇FN₂O₄として

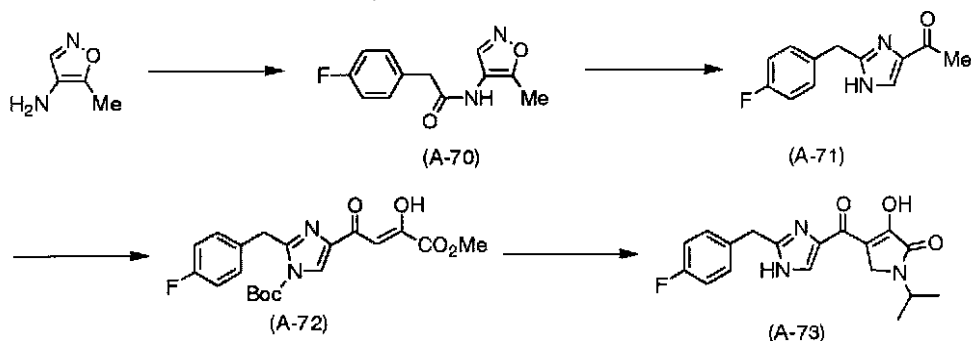
計算値(%)：C, 62.79; H, 4.98; N, 8.14; F, 5.52.

分析値(%)：C, 62.57; H, 4.91; N, 8.03; F, 5.37.

NMR(CDCl₃)：2.56(3H, s), 2.98(2H, t, J=7.2 Hz), 3.14(3H, s), 3.38(2H, dd, J=6.9, 8.7 Hz), 4.07(2H, s), 6.94-7.00(2H, m), 7.15-7.19(2H, m), 15.11(1H, brs).

化合物 A-73

4-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



(A-70) 5-メチルイソキサゾール-4-イルアミン塩酸塩(16.15 g, 120 mmol)を文献(J. Org. Chem. 1987, 52, p2714)記載の方法に準じて、トリエチルアミン存在下、4-フルオロフェニルアセチルクロリド(20.8 g, 120 mmol)と反応させ、2-(4-フルオロフェニル)-N-(5-メチルイソキサゾール-4-イル)アセタミド(22.55 g, 収率：80%)を得た。

NMR(CDCl₃)：2.28(3H, s), 3.69(3H, s), 6.71(1H, brs), 7.06-7.20(2H, m), 7.26-7.32(2H, m), 8.46(1H, s).

(A-71) 上記化合物 A-70 を、接触還元、続いて、水酸化ナトリウムで処理することによって、1-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]エタノン(収率：82%)を得た。

NMR(CDCl₃)：2.45(3H, s), 4.12(2H, s), 6.96-7

10

20

30

40

50

. 01 (2 H, m), 7.19 - 7.23 (2 H, m), 7.64 (1 H, s).
 (A-72) 上記化合物 A-71 を BOC 基で保護した後、実施例 A-38 と同様の方法で 2-(4-フルオロベンジル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニルアクリロイル)イミダゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルを合成した。

NMR (CDCl₃) : 1.55 (9 H, s), 3.93 (3 H, s), 4.41 (2 H, s), 6.94 - 7.00 (2 H, m), 7.17 (1 H, s), 7.19 - 7.23 (2 H, m), 8.06 (1 H, s).

(A-73) A-72 を原料として実施例 A-39 の方法を用いたところ、一部脱保護が進行したため、混合物のままトリフルオロ酢酸を用いて脱保護を行い 4-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オンを得た。

融点: 220

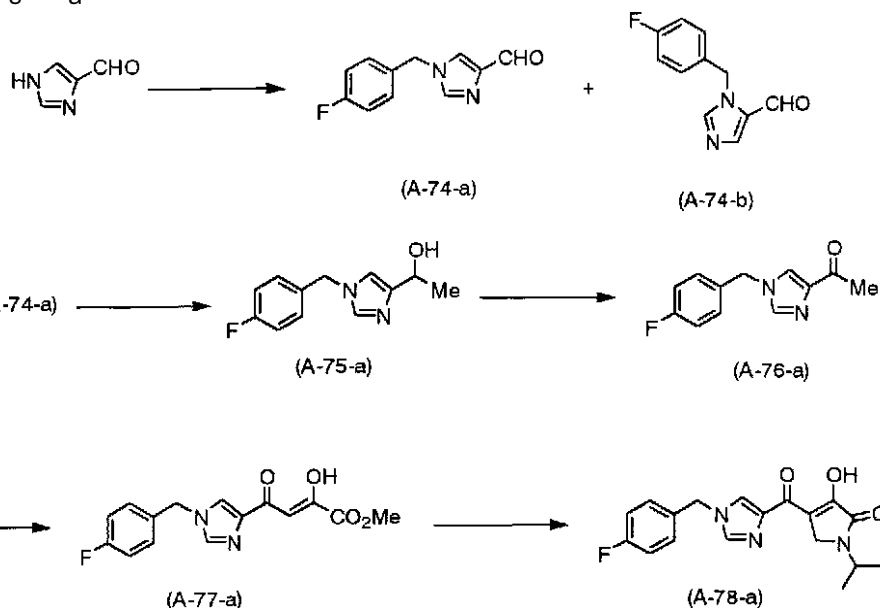
元素分析: C₁₈H₁₈FN₃O₃ · 0.2H₂O として

計算値(%): C, 62.31; H, 5.35; N, 12.11; F, 5.48.

分析値(%): C, 62.13; H, 5.07; N, 11.94; F, 5.57.

NMR (CDCl₃) : 1.24 (6 H, d, J = 6.7 Hz), 4.05 (2 H, s), 4.12 (2 H, s), 4.52 (1 H, sec, J = 6.7 Hz), 6.98 - 7.03 (2 H, m), 7.24 - 7.29 (2 H, m), 7.64 (1 H, s).

化合物 A-78-a



(A-74-a, A-74-b) 1H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド (2.88 g, 30 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) に、氷冷下、カリウム tert-ブトキシド (3.7 g, 33 mmol)、続いて、4-フルオロベンジルブロミド (3.74 ml, 30 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド A-74-a (2.7 g, 収率: 44%) NMR (CDCl₃) : 5.18 (2 H, s), 7.06 - 7.18 (2 H, m), 7.20 - 7.23 (2 H, m), 7.60 (1 H, d, J = 1.1 Hz), 7.62 (1 H, s), 9.87 (1 H, s) と、3-(4-フルオロベンジル)-3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド A-74-b (2.95 g, 収率: 48%) NMR (CDCl₃) : 5.49 (2 H, s), 7.00 - 7.06 (2 H, m), 7.21 - 7.24 (2 H, m), 7.72 (1 H, s), 7.84 (1 H, s), 9.75 (1 H, d, J = 0.9 Hz) をそれぞれ得た。

(A-75-a) 上記化合物 A-74-a (2.7 g, 13.2 mmol) のテトラヒド

ロフラン溶液 (30 ml) に、氷冷下、1 Mメチルマグネシウムブロミド (16 ml, 16 mmol) を滴下した。室温で1時間半攪拌後、さらに1 Mメチルマグネシウムブロミド (16 ml, 16 mmol) を滴下した。1時間半攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1 - [1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] エタノール (2.75 g, 収率: 95%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.50 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.04 (1H, br s), 4.86 (1H, q, J = 6.6 Hz), 5.03 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.01 - 7.08 (2H, m), 7.13 - 7.17 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.3 Hz).

10

(A - 75 - b) 同様の方法で、上記化合物 A - 74 - b から 1 - [3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 H - イミダゾール - 4 - イル] エタノールの合成を行った。

NMR (DMSO - d₆) : 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz), 4.55 (1H, m), 5.18 (1H, q, J = 6.1 Hz), 5.25 (2H, s), 6.81 (1H, t, J = 0.9 Hz), 7.17 - 7.22 (4H, m), 7.65 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(A - 76 - a) 上記化合物 A - 75 - a (2.48 g, 11.3 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (60 ml) に、室温で二酸化マンガン (9.56 g, 110 mmol) を加えた。2時間半攪拌後、セライト濾過、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル - 酢酸エチルで再結晶し、1 - [1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] エタノール (1.77 g, 収率: 72%) を得た。

20

NMR (CDCl₃) : 2.55 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.05 - 7.10 (2H, m), 7.16 - 7.21 (2H, m), 7.54 - 7.56 (2H, m).

(A - 76 - b) 同様の方法で、上記化合物 A - 75 - b から 1 - [3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 H - イミダゾール - 4 - イル] エタノールを得た。

NMR (CDCl₃) : 2.55 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.99 - 7.04 (2H, m), 7.15 - 7.20 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, s).

30

(A - 77 - a) 実施例 A - 39 の方法を用いて、上記化合物 A - 76 - a から 4 - [1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステルを合成した。NMR (DMSO - d₆) : 3.65 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.12 - 7.18 (2H, m), 7.32 - 7.37 (2H, m), 7.54 (1H, br s), 7.67 (1H, br s).

(A - 77 - b) 同様の方法で、上記化合物 A - 76 - b から 4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステルを合成した。

NMR (CDCl₃) : 3.71 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.81 - 6.87 (2H, m), 7.06 - 7.10 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.65 (1H, s).

40

(A - 78 - a) 実施例 A - 39 の方法に従い、上記化合物 A - 77 - a から 4 - [1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを合成した。

融点: 224 - 226

元素分析: C₁₈H₁₈FN₃O₃ として

計算値 (%): C, 62.97; H, 5.28; N, 12.24; F, 5.53.

分析値 (%): C, 62.57; H, 5.15; N, 12.02; F, 5.27.

NMR (DMSO - d₆) : 1.18 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.97 (2H

50

, s), 4.25 (1H, sec, J = 6.7 Hz), 5.37 (2H, s), 7.21 - 7.27 (2H, m), 7.47 - 7.52 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.48 (1H, s).

(A-78-b) 同様の方法で、上記化合物 A-77-b から 4-[3-(4-フルオロベンジル)-3H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オンを合成した。

融点: 156 - 159

Negative ESIMS m/z 342 (M-H)⁻

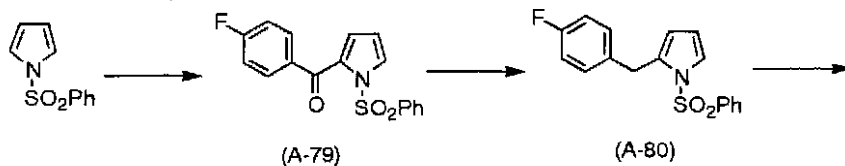
Positive ESIMS m/z 344 (M+H)⁺

NMR (DMSO-d₆) : 1.17 (6H, d, J = 6.7 Hz), 4.02 (2H, s), 4.21 (1H, sec, J = 6.7 Hz), 5.55 (2H, s), 7.03 (2H, brt), 7.21 - 7.25 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 8.11 (1H, brs).

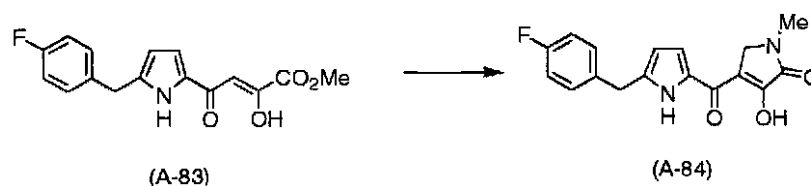
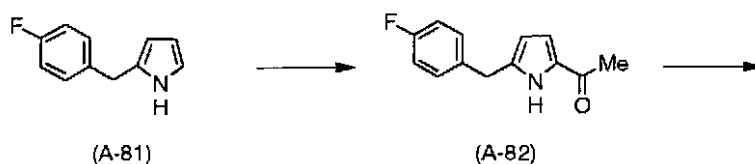
10

化合物 A-84

4-[5-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



20



30

(A-79) 1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロール (J. Org. Chem., 1999, 64, p 3379) (45.0 g, 217 mmol) および塩化4-フルオロベンゾイル (103 g, 651 mmol) を出発原料として文献 (J. Org. Chem., 1983, 48, p 3214) 記載の方法に準じて三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (80.1 ml, 651 mmol) 存在下、塩化メチレン (360 ml) 中、アシル化反応を行なった。得られた残渣を再結晶 (ジイソプロピルエーテル-n-ヘキサン) により精製して (1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロール-2-イル)-(4-フルオロフェニル)メタノン (33 g, 収率: 46%) を得た。

40

NMR (CDCl₃) : 6.36 (1H, dd, J = 3.3, 3.6 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 1.5, 3.6 Hz), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.55 - 7.70 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J = 1.5, 3.3 Hz), 7.80 - 7.89 (2H, m), 8.00 - 8.14 (2H, m).

(A-80) 上記化合物 A-79 (32.5 g, 98.7 mmol) を出発原料として文献 (Synth. Comm., 1990, 20, p 1647) 記載の方法に準じて塩化メチレン (150 ml) 中、塩化アルミニウム (39.5 g, 0.30 mol) 存在下、ボラン-tert-ブチルアミン錯体 (51.5 g, 0.59 mol) による還元反応を行なった。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製 (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4-1:3) をして 1-ベンゼンスルホニル-2-(4-フルオロベンジル)-

50

1 H - ピロール (26.9 g , 収率 : 86%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 4.05 (2H , s) , 5.81 (1H , dd , J = 1.5 , 3.3 Hz) , 6.21 (1H , t , J = 1.5 Hz) , 6.81 - 7.01 (4H , m) , 7.34 (1H , dd , J = 1.5 , 3.3 Hz) , 7.37 - 7.44 (2H , m) , 7.52 - 7.61 (3H , m) .

(A - 81) 上記化合物 A - 80 (26.9 g , 86.5 mmol) のメタノール (400 ml) 溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 85 ml を加え、6 時間還流攪拌した。反応液を放冷後、2 規定塩酸 185 ml を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 3) をして 2 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピロール (14.5 g , 収率 : 97%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.95 (2H , s) , 5.97 (1H , s) , 6.15 (1H , dd , J = 2.7 , 5.7 Hz) , 6.68 (1H , dd , J = 2.7 , 4.2 Hz) , 6.94 - 7.02 (2H , m) , 7.12 - 7.19 (2H , m) , 7.82 (1H , brs) .

(A - 82) 室温下、オキシ塩化リン (7.33 ml , 78.6 mmol) に DMA (12.5 ml) を滴下し 20 分間攪拌した。これに上記化合物 A - 81 (12.5 g , 71.3 mmol) の DMA (12.5 ml) 溶液を室温下滴下した。反応液を 50 で 3 時間攪拌した後、氷水中に移し、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 86 ml を加え攪拌した。6 規定塩酸 30 ml を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテル 40 ml を加え析出した結晶を濾取した。これをジイソプロピルエーテルで洗浄、乾燥して 1 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] エタノン (5.65 g , 収率 : 36%) を得た。減圧下、母液を濃縮して得られた残渣はカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 3 - 1 : 2) および再結晶 (ジイソプロピルエーテル) による精製を行ない、さらに 1 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] エタノン (3.85 g , 収率 : 25%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.37 (3H , s) , 3.96 (2H , s) , 6.00 - 6.04 (1H , m) , 6.82 - 6.86 (1H , m) , 6.96 - 7.05 (2H , m) , 7.12 - 7.18 (2H , m) , 9.11 (1H , brs) .

(A - 83) 実施例 A - 18 の方法に従い、上記化合物 A - 82 から 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステルを合成した。

NMR (CDCl₃) : 3.92 (3H , s) , 4.00 (2H , s) , 6.10 - 6.13 (1H , m) , 6.75 (1H , s) , 6.97 - 7.06 (3H , m) , 7.12 - 7.19 (2H , m) , 9.09 (1H , brs) .

(A - 84) 実施例 A - 19 の方法に従い、上記化合物 A - 83 から 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを合成した。

NMR (DMSO - d₆) : 3.00 (3H , s) , 3.95 (2H , s) , 4.22 (2H , s) , 5.97 - 6.03 (1H , m) , 7.06 - 7.16 (3H , m) , 7.26 - 7.34 (2H , m) , 12.00 (1H , brs) .

融点 : 221 - 223

元素分析 : C₁₇H₁₅FN₂O₃ として

計算値 (%) : C , 64.96 ; H , 4.81 ; N , 8.91 ; F , 6.04 .

分析値 (%) : C , 64.87 ; H , 4.68 ; N , 8.80 ; F , 6.10 .

同様の方法で、4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを合成した。

NMR (DMSO - d₆) : 1.20 (6H , d , J = 6.9 Hz) , 3.95 (2H

10

20

30

40

50

, s), 4.17 (2H, s), 4.19 - 4.31 (1H, m), 5.99 - 6.03 (1H, m), 7.07 - 7.18 (3H, m), 7.27 - 7.35 (2H, m), 11.96 (1H, brs).

融点: 222 - 224

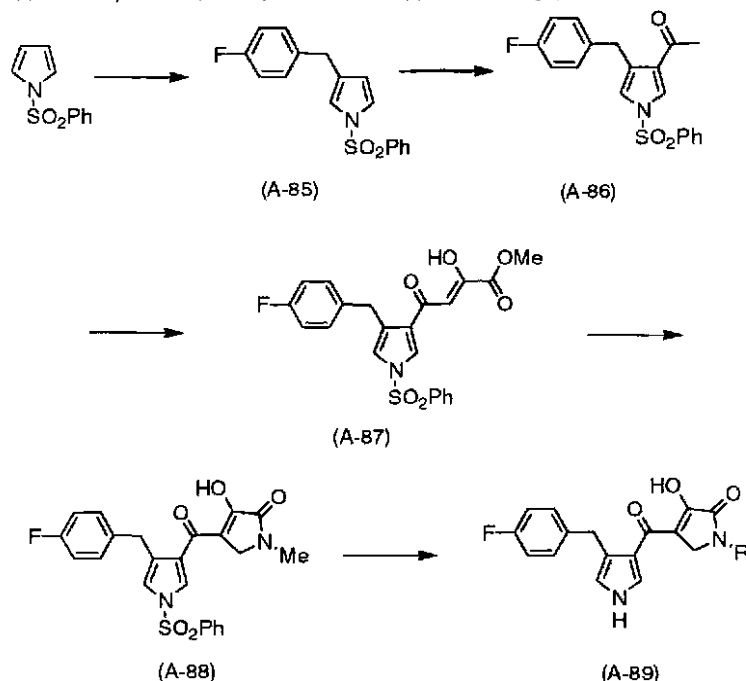
元素分析: $C_{19}H_{19}FN_2O_3$ として

計算値(%): C, 66.66; H, 5.59; N, 8.18; F, 5.55.

分析値(%): C, 66.66; H, 5.49; N, 8.12; F, 5.62.

化合物 A - 89

4 - [4 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール - 3 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1,5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



(A - 85) 1 - ベンゼンスルホニル - 1H - ピロール (J. Org. Chem., 1999, 64, p3379) (5.0g, 24.1mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (2.88ml, 26.5mmol) を出発原料として文献 (J. Org. Chem., 1983, 48, p3214) 記載の方法に準じて塩化アルミニウム (3.25g, 26.5mmol) 存在下、塩化メチレン (40ml) 中、アシル化反応を行い粗製のケトン (9.15g) を得た。これを文献 (Synth. Comm., 1990, 20, p1647) 記載の方法に準じて塩化メチレン (200ml) 中、塩化アルミニウム (8.88g, 66.6mmol) 存在下、ボラン - tert - ブチルアミン錯体 (11.6g, 133mmol) による還元反応を行なった。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n - ヘキサン = 1:4 - 1:3) により精製をして 1 - ベンゼンスルホニル - 3 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール (4.66g, 収率: 61%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.70 (2H, s), 6.10 (1H, dd, J = 1.5, 3.0Hz), 6.86 - 7.12 (6H, m), 7.46 - 7.64 (3H, m), 7.80 - 7.85 (2H, m).

(A - 86) 室温下、塩化アルミニウム (4.33g, 32.5mmol) の塩化メチレン (35ml) 懸濁液に無水酢酸 (1.66g, 16.3mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液を滴下し 15 分間攪拌した。反応液を氷冷し、上記化合物 A - 85 (4.66g, 14.8mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液を滴下した。反応液を氷冷下 1 時間、室温下 30 分間攪拌した後、氷水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテル、n - ヘキサンを加え、析出した結晶を濾取した。母液を減圧下溶媒

10

20

30

40

50

を留去して得られた残渣はカラムクロマトグラフィー精製後（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1：3 - 1：2）結晶化（ジイソプロピルエーテル - n-ヘキサン）を行ない1 - [1 - ベンゼンスルホニル - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール - 3 - イル]エタノン（3.57 g, 収率：68%）を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.39 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.66 - 6.89 (1H, m), 6.91 - 7.15 (4H, m), 7.52 - 7.89 (6H, m).

(A-87) 実施例 A-18 の方法に従い、上記化合物 A-86 から 4 - [1 - ベンゼンスルホニル - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステルを合成した。

NMR (CDCl₃) : 3.93 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.72 - 6.74 (1H, m), 6.93 - 7.15 (4H, m), 7.53 - 7.92 (6H, m).

(A-88) 実施例 A-19 の方法に従い、上記化合物 A-87 から 4 - [1 - ベンゼンスルホニル - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール - 3 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを合成した。

NMR (DMSO-d₆) : 2.99 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.02 (2H, s), 7.00 - 7.21 (6H, m), 7.63 - 7.82 (3H, m), 7.97 - 8.14 (3H, m).

同様の方法で、4 - [1 - ベンゼンスルホニル - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール - 3 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを合成した。

NMR (DMSO-d₆) : 1.18 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.90 (2H, s), 3.97 (2H, s), 4.16 - 4.31 (1H, m), 7.05 - 7.15 (6H, m), 7.63 - 7.82 (5H, m), 8.13 (2H, brs).

(A-89) 上記化合物 A-88 を出発原料として文献 (J. Org. Chem., 1983, 48, p3214) 記載の方法に準じて加水分解によるピロール環のNH基の脱保護反応を行い、4 - [4 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール - 3 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを得た。

NMR (DMSO-d₆) : 2.99 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.19 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.00 - 7.27 (4H, m), 7.62 (1H, s), 11.41 (1H, brs).

融点：265 - 267

元素分析：C₁₇H₁₅FN₂O₃ · 0.1H₂Oとして

計算値 (%)：C, 64.59; H, 4.85; N, 8.86; F, 6.01.

分析値 (%)：C, 64.54; H, 4.72; N, 8.82; F, 5.89.

同様の方法で、4 - [4 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール - 3 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを得た。

NMR (DMSO-d₆) : 1.20 (6H, d, J = 6.7 Hz), 4.02 (2H, s), 4.14 (2H, s), 4.18 - 4.32 (1H, m), 6.56 (1H, s), 7.00 - 7.26 (4H, m), 7.68 (1H, s), 11.39 (1H, brs).

融点：255 - 258

元素分析：C₁₉H₁₉FN₂O₃ · 0.2H₂Oとして

計算値 (%)：C, 65.96; H, 5.65; N, 8.10; F, 5.49.

分析値 (%)：C, 66.06; H, 5.45; N, 8.01; F, 5.42.

化合物 A-92

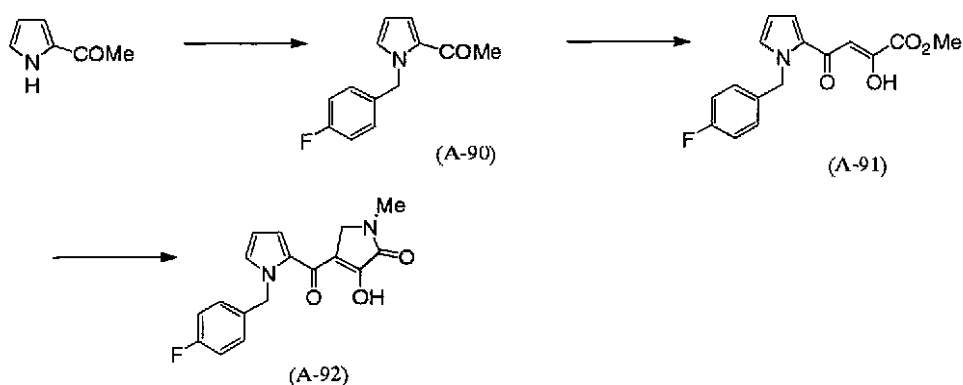
4 - [1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

10

20

30

40



(A-90) 水素化ナトリウム (5 g, 12.5 mmol) を n - ヘキサンで洗浄し、乾燥した後、ジメチルホルムアミド 100 ml に懸濁した。氷冷下で 2 - アセチルピロール (10.9 g, 10 mmol)、および臭化 4 - フルオロベンジル (20 g, 10.6 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム溶液に加え、エチルエーテルで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 10) で精製し、目的物 21.4 g (収率 99%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.41 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.20 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 2.4 Hz), 6.90 (m, 1H), 6.92 - 7.02 (m, 3H), 7.07 - 7.12 (m, 2H).

(A-91) 上記化合物 A-90 (4.35 g, 20 mmol) をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、リチウムヘキサメチルジシラジド (1 規定テトラヒドロフラン溶液, 24 ml) を -78 °C で滴下した。10 分後、しゅう酸ジメチル (2.83 g, 24 mmol) を加え、0 °C で 30 分間攪拌した。反応液を氷水に加え、塩酸酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を n - ヘキサンで結晶化させ、目的物 5.7 g (収率 94%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.90 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 6.28 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 2.4 Hz), 6.84 (s, 1H), 6.95 - 6.99 (m, 3H), 7.07 - 7.16 (m, 3H).

(A-92) 上記化合物 A-91 (1.0 g, 3.3 mmol) をジオキサン 50 ml に溶解し、メチルアミン (40% メタノール溶液) とパラホルムアルデヒド 300 mg を加えて、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、塩化アンモニウム溶液を加え、クロロホルムで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をイソプロピルアルコールから再結晶し、4 - [1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1,5 - ジヒドロピロール - 2 - オン 720 mg (収率 69%) を得た。

融点 : 150 - 151

元素分析 : C₁₇H₁₅N₂O₃F として

計算値 (%) C : 64.96 H : 4.81 N : 8.91 F : 6.04

実測値 (%) C : 65.81 H : 4.68 N : 8.74 F : 5.85

NMR (CDCl₃) : 3.15 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.31 (dd, 1H, J = 4.2 Hz, 2.4 Hz), 6.91 (dd, 1H, J = 4.2 Hz, 1.5 Hz), 6.96 - 7.16 (m, 5H).

同様の方法で 4 - [1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロール - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1,5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを合成した。

融点 : 132

元素分析 : C₁₉H₁₉N₂O₃F として

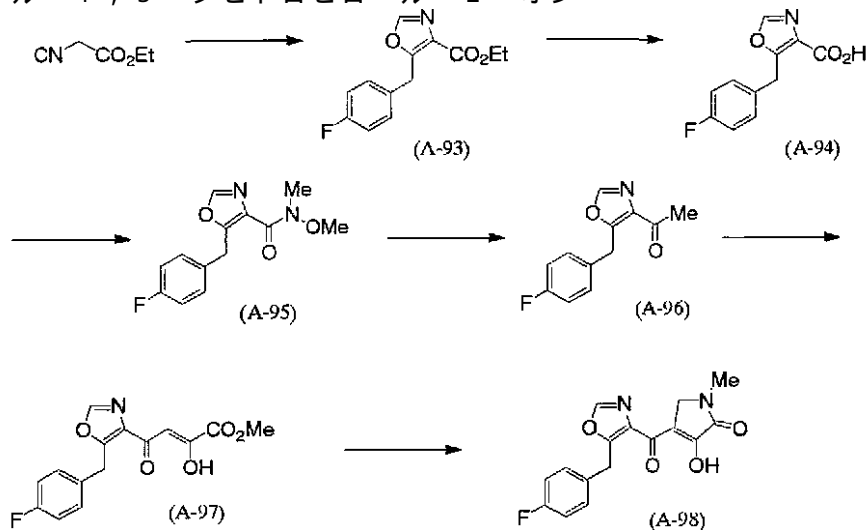
計算値 (%) C : 66.66 H : 5.59 N : 8.18 F : 5.55

実測値 (%) C : 66.46 H : 5.48 N : 8.14 F : 5.47

NMR (CDCl₃) : 1.28 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 4.25 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 6.32 (dd, 1H, J = 4.2 Hz, 2.4 Hz), 6.95 - 7.14 (m, 6H).

化合物 A - 98

4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) オキサゾール - 4 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



10

20

(A - 93) イソシアノ酢酸エチルエステル (3.4 g, 30 mmol) を、氷冷下でカリウム t - ブトキシド (3.4 g, 30 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に滴下して加えた。10分後、4 - フェニル酢酸クロリド (5 g, 29 mmol) を滴下し、氷冷下で1時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2) で精製し、目的物 4.8 g (収率 65%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.42 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.37 (s, 2H), 3.92 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.95 - 7.03 (m, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 7.76 (s, 1H).

(A - 94) 上記化合物 A - 93 (4.8 g, 19.3 mmol) を、エタノール 30 ml に溶かし、1規定水酸化リチウム溶液 20 ml を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧下でエタノールを留去し、1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をイソプロピルアルコールで結晶化して目的物 3.9 g (収率 91%) を得た。

30

NMR (DMSO - d₆) : 4.38 (s, 2H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 7.28 - 7.31 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 13.20 (bs, 1H).

(A - 95) 実施例 A - 20 の方法に従い、上記化合物 A - 94 (3.9 g, 17.6 mmol) を原料として、5 - (4 - フルオロベンジル) オキサゾール - 4 - カルボン酸メトキシメチルアミド 4.4 g (収率 95%) を得た。

40

NMR (CDCl₃) : 3.42 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.95 - 7.01 (m, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 2H), 7.72 (s, 1H).

(A - 96) 実施例 A - 21 の方法に従い、上記化合物 A - 95 (4.4 g, 16.7 mmol) を原料として、1 - [5 - (4 - フルオロベンジル) オキサゾール - 4 - イル] エタノン 3.5 g (収率 96%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.59 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 6.95 - 7.01 (m, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 2H), 7.71 (s, 1H).

(A - 97) 実施例 A - 18 の方法に従い、上記化合物 A - 96 (4.3 g, 19.6 mmol) を原料として、4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) オキサゾール - 4 - イル]

50

- 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - ブテノン酸メチルエステル 5.37 g (収率 90%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.93 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.95 - 7.04 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.77 (s, 1H).

(A-98) 実施例 A-19 の方法に従い、上記化合物 A-97 (1g, 3.3mmol) を原料として、4-[5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン 760mg (収率 67%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.93 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.95 - 7.04 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 8.14 (s, 1H).

融点: 257

元素分析: C₁₆H₁₃N₂O₄F・0.2HCl として

計算値 (%) C: 59.39 H: 4.11 N: 8.66 F: 5.87 Cl: 2.19

実測値 (%) C: 59.51 H: 4.01 N: 8.65 F: 5.69 Cl: 2.12

同様の方法で 4-[5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン を合成した。

NMR (CDCl₃) : 3.93 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.95 - 7.04 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 8.14 (s, 1H).

融点: 193

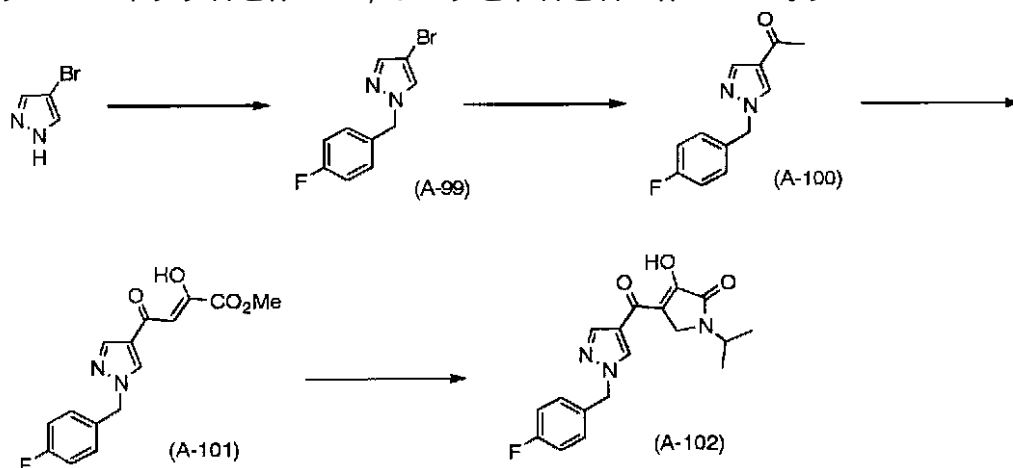
元素分析: C₁₈H₁₇N₂O₄F として

計算値 (%) C: 62.79 H: 4.98 N: 8.14 F: 5.52

実測値 (%) C: 62.73 H: 4.91 N: 8.14 F: 5.42

化合物 A-102

4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



(A-99) 4-プロモピラゾール (5.0g, 34.0mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20ml) を 0 に冷却し、水素化ナトリウム (60%) (2.04g, 51.0mmol) を加え、20分間攪拌した。臭化 4-フルオロベンジル (5.1ml, 40.8mmol) を加えた後に、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) で精製し 4-プロモ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール (7.42g, 収率: 86%) を得た。

(A-100) 上記化合物 A-99 (1.28g, 5.00mmol)、酢酸パラジウム

10

20

30

40

50

(34 mg、0.150 mmol)、1,3-ジフェニルホスフィノプロパン(136 mg、0.330 mmol)、ブチルビニルエーテル(3.24 ml、25.0 mmol)炭酸カリウム(829 mg、6.00 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(12.5 ml)、水(3 ml)混合溶液をシールドチューブ中100 で24時間反応を行なった。反応液を冷却後5%塩酸中に注ぎ30分間攪拌した。飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し1-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタノン(555 mg、収率:51%)を得た。

NMR(CDC1₃) : 2.41(3H, s), 5.28(2H, s), 7.01-7.09(2H, m), 7.21-7.28(2H, m), 7.85(1H, s), 7.93(1H, s).

10

(A-101)実施例A-18の合成と同様の方法で上記化合物A-100(1.00 g、4.59 mmol)より4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸メチル(1.08 g、収率:77%)を得た。

NMR(CDC1₃) : 3.92(3H, s), 5.31(2H, s), 6.67(1H, s), 7.03-7.12(2H, m), 7.23-7.28(2H, m), 7.94(1H, s), 8.02(1H, s).

(A-102)実施例A-19の合成と同様の方法で上記化合物A-101(304 mg、1.00 mmol)より4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン(122 mg、収率:36%)を得た。

20

融点: 129.5-131

元素分析: C₁₈H₁₈FN₃O₃として

計算値(%): C, 62.97; H, 5.28; N, 12.24; F, 5.53.

分析値(%): C, 62.96; H, 5.22; N, 12.22; F, 5.49.

NMR(CDC1₃) : 1.30(6H, d, J=6.7 Hz), 4.22(2H, s), 4.56(1H, sep, J=6.7 Hz), 5.33(2H, s), 7.03-7.12(2H, m), 7.23-7.31(2H, m), 7.97(1H, s), 8.05(1H, s).

30

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

(4-1)4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン融点: 150-151

元素分析: C₁₆H₁₄FN₃O₃として

計算値(%): C, 60.95; H, 4.48; N, 13.33; F, 6.03.

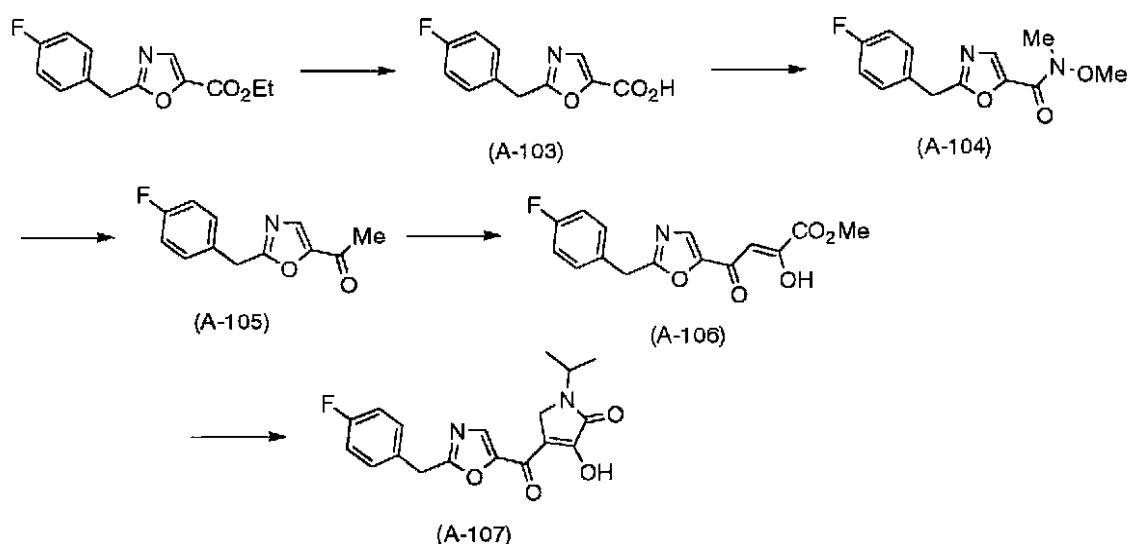
分析値(%): C, 60.73; H, 4.38; N, 13.25; F, 6.00.

NMR(CDC1₃) : 3.18(3H, s), 4.29(2H, s), 5.33(2H, s), 7.03-7.13(2H, m), 7.24-7.31(2H, m), 7.92(1H, s), 8.01(1H, s).

40

化合物A-107

4-[2-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-5-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



10

(A-103) 文献 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, p 2673) 記載の方法に準じて合成した 2-(4-フロロベンジル)オキサゾール-5-カルボン酸エチル (10 g、40.1 mmol) のジオキサン溶液 (30 ml) を 0 に冷却し 1N 水酸化リチウム水溶液 (48 ml、48.0 mmol) を 3 分間かけて加えた。室温で 30 分攪拌した後に、1N 塩酸 (55 ml、55.0 mmol) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルとヘキサンを用いて再結晶し 2-(4-フロロベンジル)オキサゾール-5-カルボン酸 (8.50 g、収率: 95%) を得た。

20

NMR (CDCl₃) : 4.19 (2H, s), 7.00 - 7.08 (2H, m), 7.25 - 7.34 (2H, m), 7.80 (1H, s).

文献記載 (J. Org. Chem., 1996, 61, p 1761) の方法に準じて合成した 2-(4-フロロベンジル)オキサゾール-4-カルボン酸エチルを用い、同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

2-(4-フロロベンジル)オキサゾール-4-カルボン酸

NMR (CDCl₃) : 4.21 (2H, s), 6.97 - 7.06 (2H, m), 7.25 - 7.33 (2H, m), 8.24 (1H, s).

30

(A-104) 実施例 A-20 と同様の方法で上記化合物 A-103 (1.0 g、4.70 mmol) より 2-(4-フロロベンジル)オキサゾール-5-カルボン酸メトキシメチルアミドを (955 mg、収率: 76%) 得た。

NMR (CDCl₃) : 3.33 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.97 - 7.06 (2H, m), 7.25 - 7.34 (2H, m), 7.60 (1H, s).

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

2-(4-フロロベンジル)オキサゾール-4-カルボン酸メトキシメチルアミド

NMR (CDCl₃) : 3.37 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.96 - 7.05 (2H, m), 7.25 - 7.33 (2H, m), 8.08 (1H, s).

40

(A-105) 実施例 A-21 と同様の方法で上記化合物 A-104 (950 mg、3.60 mmol) より 1-[2-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-5-イル]エタノン (7) (730 mg、収率: 92%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.46 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.69 - 7.08 (2H, m), 7.25 - 7.33 (2H, m), 7.68 (1H, s).

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

1-[2-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-4-イル]エタノン

NMR (CDCl₃) : 2.51 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.98 - 7.06 (2H, m), 7.24 - 7.31 (2H, m), 8.11 (1H, s).

50

(A-106) 実施例 A-18 の合成と同様の方法で上記化合物 A-105 (1.20 g、5.48 mmol) より 4-[2-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-5-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸メチル (1.43 g、収率: 86%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.94 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.83 (1H, s).

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

4-[2-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸メチル

10

(A-107) 実施例 A-19 の合成と同様の方法で上記化合物 (8) (305 mg、1.00 mmol) より 4-[2-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-5-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (256 mg、収率: 75%) を得た。

融点: 174-178

元素分析: C₁₈H₁₇FN₂O₄ として

計算値 (%): C, 62.79; H, 4.98; N, 8.14; F, 5.52.

分析値 (%): C, 62.41; H, 4.89; N, 7.98; F, 5.33.

NMR (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz), 4.10 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.54 (1H, sep, J = 6.8 Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.95 (1H, s).

20

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

4-[2-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-4-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

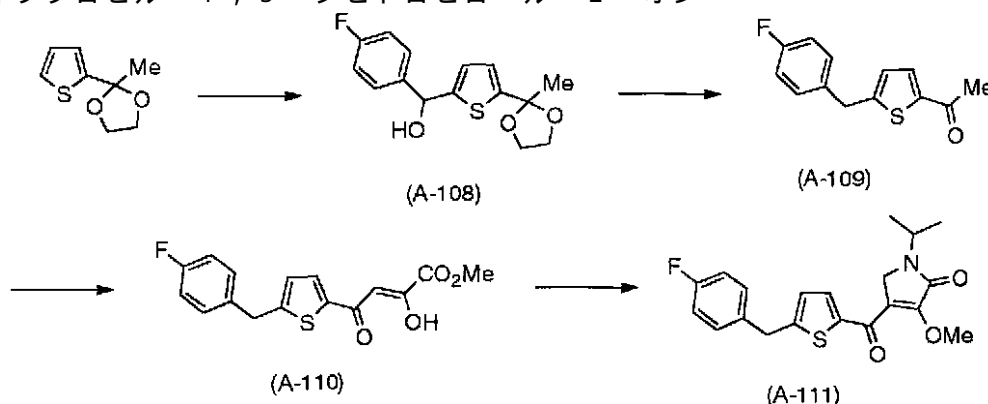
融点: 154-155

NMR (CDCl₃) : 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz), 4.05 (2H, s), 4.22 (2H, s), 4.54 (1H, sep, J = 6.8 Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 8.27 (1H, s).

化合物 A-111

4-[5-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

30



40

(A-108) 2-(2-メチル[1,3]ジオキサラン-2-イル)チオフェン (2.0 g、11.8 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (25 ml) を -78 に冷却した後に 1.55 M n-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液 (9.1 ml、14.1 mmol) を 10 分間かけて滴下した。 -78 で 1 時間攪拌した後、p-フルオロベンズアルデヒド (2.2 g、17.7 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を加えた。 15 分攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し (4-フルオロフェニル)-[5-(2-メチル

50

[1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル] メタノール (3 . 2 0 g 、
収率 : 9 2 %) を得た。

(A - 1 0 9) ヨウ化ナトリウム (7 . 8 5 g 、 5 2 . 4 m m o l) のアセトニトリル溶
液 (3 0 m l) を 0 に冷却しクロロトリメチルシラン (6 . 7 m l 、 5 2 . 4 m m o l)
を加えた。同温度で上記化合物 A - 1 0 8 (3 . 0 8 g 、 1 0 . 5 m m o l) のアセト
ニトリル溶液 (1 0 m l) を加え 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水と 0 . 5 M チオ硫
酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒
を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 /
1) で精製し、1 - [5 - (4 - フルオロベンジル) チオフェン - 2 - イル] エタノン (1 . 3 4 g 、
収率 : 5 5 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 5 0 (3 H , s) , 4 . 1 3 (2 H , s) , 6 . 8 1 (1
H , d , J = 3 . 8 H z) , 6 . 9 7 - 7 . 0 5 (2 H , m) , 7 . 1 6 - 7 . 2 4 (2
H , m) , 7 . 5 3 (1 H , d , J = 3 . 8 H z) .

(A - 1 1 0) 実施例 A - 1 8 の合成と同様の方法で上記化合物 A - 1 0 9 (1 . 2 3 g
、 5 . 2 6 m m o l) より (4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) チオフェン - 2 - イル]
- 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテン酸メチル (1 . 2 7 g 、 収率 : 7 6 %) を
得た。

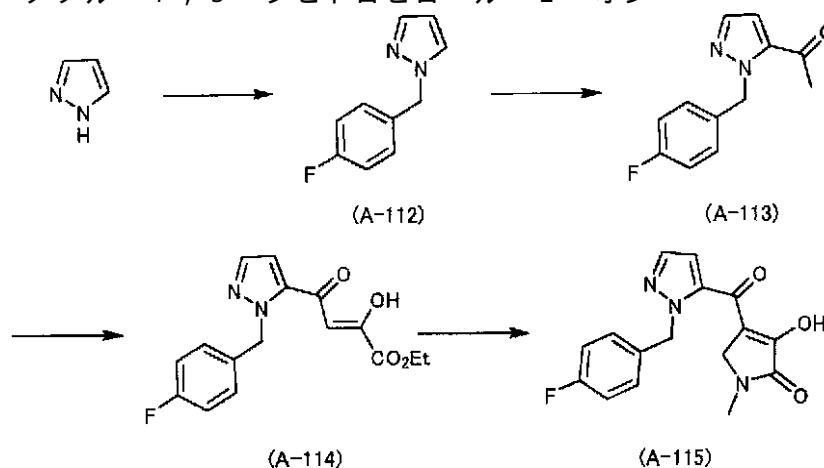
NMR (C D C l ₃) : 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 1 7 (2 H , s) , 6 . 8 5 (1
H , s) , 6 . 8 8 (1 H , d , J = 3 . 9 H z) , 6 . 9 8 - 7 . 0 7 (2 H , m) ,
7 . 1 7 - 7 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 6 9 (1 H , d , J = 3 . 9 H z) .

(A - 1 1 1) 実施例 A - 1 9 の合成と同様の方法で上記化合物 A - 1 1 0 (3 2 0 m g
、 1 . 0 0 m m o l) より 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) チオフェン - 2 - カルボ
ニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (1
8 1 m g 、 収率 : 5 0 %) を得た。

融点 : 1 3 8 - 1 3 9

NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 0 (6 H , d , J = 6 . 8 H z) , 4 . 1 9 (2 H , s)
) , 4 . 2 8 (2 H , s) , 4 . 5 8 (1 H , s e p , J = 6 . 8 H z) , 6 . 9 1 (1
H , d , J = 3 . 9 H z) , 7 . 0 0 - 7 . 0 7 (2 H , m) , 7 . 1 9 - 7 . 2 5 (2
H , m) , 7 . 6 4 (1 H , d , J = 3 . 9 H z) . 化合物 A - 1 1 5

4 - [2 - (4 - フルオロベンジル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - 3 - ヒド
ロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



(A - 1 1 2) 水素化ナトリウム (純度 6 0 % , 3 . 2 3 g , 8 0 . 7 m m o l) のジメ
チルホルムアミド (5 7 m l) 懸濁液に、ピラゾール (5 . 0 0 g , 7 3 . 4 m m o l)
のジメチルホルムアミド (5 m l) 溶液を滴下した。室温で 1 時間攪拌後、4 - フルオロ
ベンジルプロミド (1 4 . 6 g , 7 7 . 1 m m o l) のジメチルホルムアミド (5 m l)
溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄
、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール (1
4 . 2 g , 収率 : 1 0 0 %) を粗精製物として得た。

10

20

30

40

50

NMR (CDCl₃) : 5.29 (2H, s), 6.29 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 2.1 Hz), 7.00 - 7.05 (2H, m), 7.17 - 7.21 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz).

(A-113) 上記化合物 A-112 (2.00 g, 11.4 mmol) のテトラヒドロフラン (35 ml) - ジエチルエーテル (23 ml) 溶液に、ノルマルブチルリチウム (7.90 ml, 12.5 mmol, 1.59 Mヘキサン溶液) を -78 で加えた。同温で 1.5 時間攪拌後、無水酢酸 (2.32 g, 22.7 mmol) を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、1-[2-(4-フルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-エタノン (700 mg, 収率: 28%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 4.50 (3H, s), 5.71 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.95 - 7.00 (2H, m), 7.24 - 7.29 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz).

(A-114) 上記化合物 A-113 (1.00 g, 4.58 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (8 ml) に、リチウムヘキサメチルジシラザン (5.50 ml, 5.50 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液) を -78 で滴下した。同温で 10 分間攪拌後、シュウ酸ジエチル (804 mg, 5.50 mmol) を加えた。0 で 1 時間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し 4-[2-(4-フルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテノン酸エチルエステル (754 mg, 収率: 52%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.40 (3H, q, J = 6.9 Hz), 4.39 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.78 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.96 - 7.01 (3H, m), 7.24 - 7.29 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 14.24 (1H, br).

(A-115) 上記化合物 A-114 (318 mg, 1.00 mmol) をジオキサン (13 ml) に溶解し、メチルアミン (2.20 mmol, 40%エタノール溶液)、パラホルムアルデヒド (90 mg) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応液を塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムで希釈した。不溶物を濾過後、母液をクロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をアセトン-イソプロピルエーテルから再結晶し、4-[2-(4-フルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (161 mg, 収率: 51%) を得た。

融点: 179 - 181

元素分析: C₁₆H₁₄FN₂O₃ として

計算値 (%): C, 60.95; H, 4.48; N, 13.33; F, 6.03.

分析値 (%): C, 60.86; H, 4.24; N, 13.28; F, 5.78.

NMR (CDCl₃) : 3.17 (3H, s), 4.28 (2H, s), 5.77 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.98 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.24 - 7.29 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 2.2 Hz).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

4-[2-(4-フルオロベンジル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (199 mg, 収率: 58%) を得た。

融点: 170 - 171

元素分析: C₁₈H₁₈FN₃O₃ として

計算値 (%): C, 62.97; H, 5.28; N, 12.24; F, 5.58.

分析値 (%): C, 62.95; H, 5.00; N, 12.25; F, 5.59.

NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 6.9 Hz), 4.20 (2H, s)

10

20

30

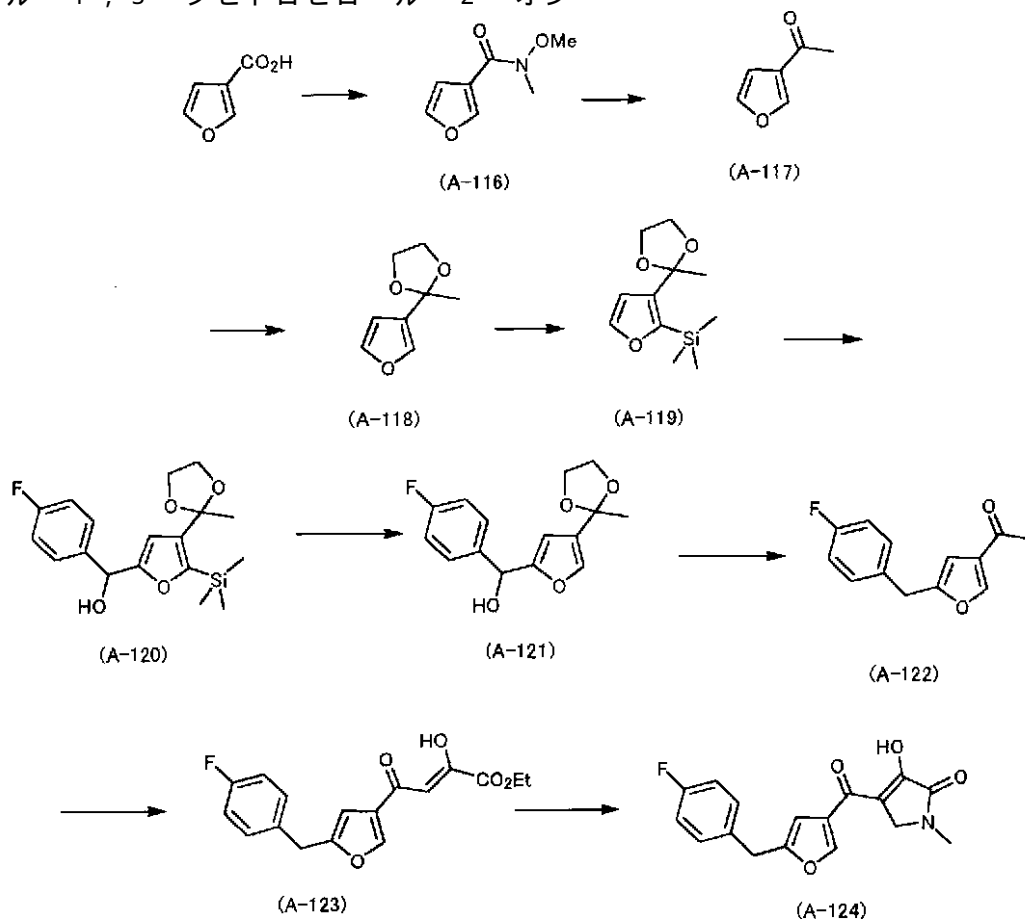
40

50

) , 4 . 5 1 - 4 . 6 0 (1 H , m) , 5 . 7 7 (2 H , s) , 6 . 8 8 (1 H , d , J = 2 . 1 H z) , 6 . 9 6 - 7 . 0 2 (2 H , m) , 7 . 2 5 - 7 . 3 0 (2 H , m) , 7 . 6 5 (1 H , d , J = 2 . 1 H z)

化合物 A - 1 2 4

4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 3 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



(A - 1 1 6) フラン - 3 - カルボン酸 (2 0 . 0 g , 1 7 8 m m o l) 、 ジエチルホルムアミド (0 . 5 m l) の塩化メチレン (2 0 0 m l) 溶液に、オキサリルクロライド (2 4 . 9 g , 1 9 6 m m o l) を滴下した。室温で 1 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン (2 0 0 m l) に溶解した。N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 0 . 8 g , 2 1 4 m m o l) 、 トリエチルアミン (4 3 . 2 g , 4 2 7 m m o l) を 0 で加えた後、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、フラン - 3 - カルボン酸メトキシメチルアミド (3 1 . 3 g) を粗精製物として得た。

NMR (C D C l ₃) : 3 . 3 4 (3 H , s) , 3 . 7 2 (3 H , s) , 6 . 8 7 - 6 . 8 8 (1 H , m) , 7 . 4 2 - 7 . 4 3 (1 H , m) , 8 . 0 3 - 8 . 0 4 (1 H , m) .

(A - 1 1 7) 上記粗生成物 A - 1 1 6 (3 1 . 3 g) のテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) 溶液にメチルマグネシウムブロマイド (2 1 4 m l , 2 1 4 m m o l , 1 M テトラヒドロフラン溶液) を - 5 0 で加えた。0 で 2 時間攪拌後、メチルマグネシウムブロマイド (7 0 m l , 7 0 m m o l , 1 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、同温で 2 時間攪拌した。2 N 塩酸 (2 0 0 m l) を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、3 - アセチルフラン (1 5 . 9 g , 収率 : 8 1 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 4 5 (3 H , s) , 6 . 7 7 - 6 . 7 8 (1 H , m) , 7 . 4 4 - 7 . 4 5 (1 H , m) , 8 . 0 2 - 8 . 0 3 (1 H , m) .

(A - 118) 上記化合物 A - 117 (15.9 g, 144 mmol)、パラトルエン
 スルホン酸 - 水和物 (1.69 g, 8.90 mmol)、エチレングリコール (55.2 g,
 890 mmol) をベンゼン (500 ml) 中、水を除きながら 16 時間還流した。炭
 酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減
 圧下溶媒を留去し、2 - フラン - 3 - イル - 2 - メチル - [1, 3] - ジオキソラン (2
 0.9 g, 収率: 94%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.67 (3H, s), 3.89 - 4.05 (4H, m), 6.
 36 - 6.37 (1H, m), 7.36 - 7.37 (1H, m), 7.41 - 7.42
 (1H, m) .

(A - 119) 上記化合物 A - 118 (19.8 g, 128 mmol) のテトラヒドロフ 10
 ラン (200 ml) 溶液に、ノルマルブチルリチウム (90.0 ml, 141 mmol,
 1.59 M ヘキサン溶液) を -78 で加えた。0 で 30 分間攪拌後、クロロトリメチ
 ルシラン (15.3 g, 141 mmol) を -78 で加えた。0 で 30 分間攪拌後、
 塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、
 溶媒を減圧留去し、トリメチル - [3 - (2 - メチル - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イ
 ル) フラン - 2 - イル] シラン (26.7 g, 収率: 92%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 0.30 (9H, s), 1.63 (3H, s), 3.81 - 4.
 02 (4H, m), 6.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J
 = 1.8 Hz) .

(A - 120) 上記化合物 A - 119 (26.7 g, 118 mmol) のテトラヒドロフ 20
 ラン (130 ml) 溶液に、ノルマルブチルリチウム (89 ml, 142 mmol, 1.
 59 M ヘキサン溶液) を -78 で加えた。0 で 30 分間攪拌後、パラフルオロゼンズ
 アルデヒド (17.6 g, 142 mmol) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を -
 78 で加えた。室温に昇温後、塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽
 出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー (ノルマルヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(4 - フルオロフェ
 ニル) - [4 - (2 - メチル - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル) - 5 - トリメチルシ
 ラニルフラン - 2 - イル] メタノール (18.3 g, 収率: 49%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 0.29 (9H, s), 1.57 (3H, s), 3.78 - 3.
 99 (4H, m), 5.76 (1H, m), 6.02 (1H, s), 7.03 - 7.0 30
 9 (2H, m), 7.41 - 7.46 (2H, m) .

(A - 121) 上記化合物 A - 120 (762 mg, 2.17 mmol) をテトラヒドロ 40
 フラン (8 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (8 ml, 8 mmol,
 1 M テトラヒドロフラン溶液) を加えた。60 で 30 分間攪拌後、反応液をジエチル
 エーテルで希釈し、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、減圧下溶媒を留
 去し (4 - フルオロフェニル) - [4 - (2 - メチル [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル
) フラン - 2 - イル] メタノール (561 mg, 収率: 93%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.61 (3H, s), 3.86 - 4.03 (4H, m), 5.
 76 (1H, s), 6.06 - 6.07 (1H, m), 7.04 - 7.09 (2H, m)
), 7.37 - 7.44 (3H, m) .

(A - 122) よう化ナトリウム (1.90 g, 12.7 mmol)、クロロトリメチル 40
 シラン (1.39 g, 12.7 mmol) をアセトニトリル (7 ml) に懸濁し、室温で
 15 分間攪拌した。0 に冷却後、上記化合物 A - 121 (709 mg, 2.55 mmol)
 のアセトニトリル (7 ml) 溶液を加えた。室温で 30 分間攪拌したのち、反応液に
 水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を順次加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗
 浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノル
 マルヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、3 - アセチル - 5 - (4 - フルオロベン
 ジル) フラン (307 mg, 収率: 55%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.39 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.36 (1
 H, d, J = 0.9 Hz), 6.79 - 7.03 (2H, m), 7.16 - 7.21 (2 50

H, m), 7.26 (1H, d, J = 0.9 Hz).

(A-123) 上記化合物 A-122 (773 mg, 3.54 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、リチウムヘキサメチルジシラザン (4.30 ml, 4.30 mmol, 1M テトラヒドロフラン溶液) を -78 で加えた。10分後、シュウ酸ジエチル (621 mg, 4.25 mmol) を加え、-30 で30分間攪拌した。水、1N塩酸を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテノン酸エチルエステル (689 mg, 収率: 61%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.96 (2H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.40 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.62 (1H, s), 6.99 - 7.04 (2H, m), 7.17 - 7.22 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 0.9 Hz).

10

(A-124) 上記化合物 A-123 (200 mg, 0.628 mmol) をジオキサン (8 ml) に溶解し、メチルアミン (1.38 mmol, 30% エタノール溶液)、パラホルムアルデヒド (57 mg) を加えた。室温で30分間攪拌したのち、反応液を塩化アンモニウム水溶液、クロロホルムで希釈した。不要物を濾過後、母液をクロロホルムで抽出した。抽出液を1N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶して4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-3-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (56 mg, 収率: 28%) を得た。

20

融点: 158 - 160

元素分析: C₁₇H₁₄FNO₄ として

計算値 (%): C, 64.76; H, 4.48; N, 4.44; F, 6.03.

分析値 (%): C, 64.54; H, 4.48; N, 4.41; F, 6.03.

NMR (CDCl₃) : 3.17 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.24 (2H, s), 6.43 (1H, s), 6.99 - 7.05 (2H, m), 7.18 - 7.23 (2H, m), 7.98 (1H, s).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-3-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (87 mg, 収率: 43%) を得た。

30

融点: 162 - 164

元素分析: C₁₉H₁₈FNO₄ として

計算値 (%): C, 66.46; H, 5.28; N, 4.08; F, 5.53.

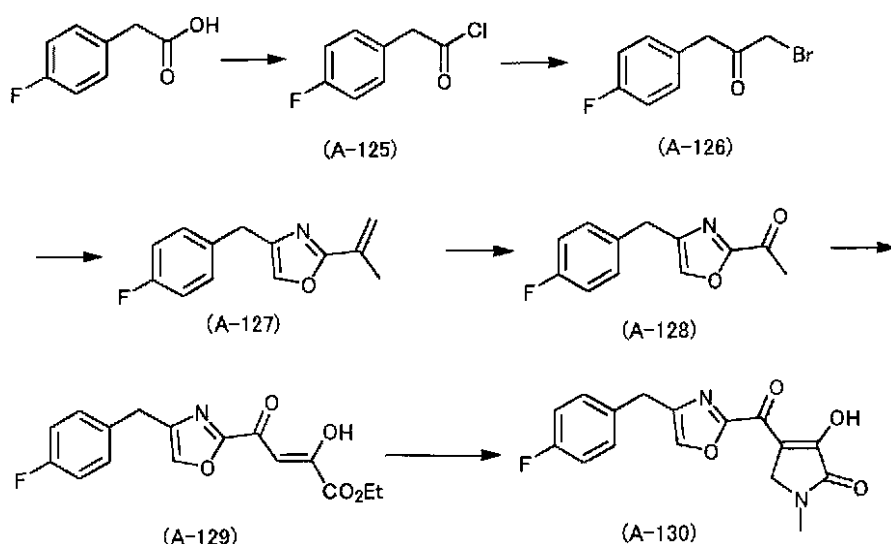
分析値 (%): C, 66.42; H, 5.30; N, 3.96; F, 5.53.

NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.98 (2H, s), 4.17 (2H, s), 4.51 - 4.60 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.18 - 7.23 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 0.9 Hz).

40

化合物 A-130

4-[4-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



(A-125) 4-フルオロフェニル酢酸 (10.0 g, 64.9 mmol) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、ジメチルホルムアミド (0.5 ml) を加えた。室温下、オキザリルクロライド (9.06 g, 71.4 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち残渣を蒸留し、(4-フルオロフェニル)アセチルクロライド (8.44 g, 収率: 75%) を得た。

沸点: 80 / 15 mmHg

(A-126) 50%水酸化カリウム水溶液 (40 ml) - ジエチルエーテル (250 ml) 溶液に、N, N-ニトロソメチルウレア (10.1 g, 97.8 mmol) を加えた。得られた黄色エーテル層を上記化合物 A-125 (8.44 g, 48.9 mmol) のジエチルエーテル (80 ml) 溶液に氷冷下加えた。0 で15分間、室温で15分間攪拌後、反応液を -30 に冷却し、48%臭化水素酸 (50 ml) を加えた。-30 で30分間、室温で30分間攪拌後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して、1-プロモ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オン (6.52 g, 収率: 58%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.91 (2H, s), 3.94 (2H, s), 7.01 - 7.07 (2H, m), 7.18 - 7.22 (2H, m).

(A-127) 上記化合物 A-126 (6.52 g, 28.2 mmol)、2-メチルアクリルアミド (5.28 g, 62.1 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、100 で3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、4-(4-フルオロベンジル)-2-イソプロペニルオキサゾール (5.68 g, 収率: 93%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.15 - 2.16 (3H, m), 3.86 (2H, s), 5.35 - 5.36 (1H, m), 5.91 - 5.92 (1H, m), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.15 - 7.16 (1H, m), 7.22 - 7.24 (2H, m).

(A-128) 上記化合物 A-127 (5.68 g, 26.1 mmol) のジオキサン (110 ml) - 水 (110 ml) 溶液に、5%四酸化オスミウム (0.44 ml)、過よ素酸ナトリウム (11.2 g, 52.5 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、1-[4-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-イル]エタノン (2.26 g, 収率: 40%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.65 (3H, m), 3.92 (2H, s), 6.99 - 7.05 (2H, m), 7.22 - 7.24 (2H, m), 7.43 (1H, m).

(A-129) 上記化合物 A-128 (110 mg, 0.50 mmol) のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に、リチウムヘキサメチルジシラザン (0.60 mmol, 1

10

20

30

40

50

Mテトラヒドロフラン溶液)を - 78 で滴下した。同温で30分間攪拌後、J. Org. Chem., 1981, 46, 211-213記載の方法に従い合成したイミダゾール-1-イルオキソ酢酸エチルエステル(101mg, 0.60mmol)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液を加えた。-78で1時間攪拌後、2N塩酸-氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、4-[4-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテノン酸エチルエステル(152mg, 収率: 95%)を得た。

NMR(CDCl₃) : 1.41(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.95(2H, s), 4.40(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.99-7.05(2H, m), 7.22-7.26(3H, m), 7.51-7.52(1H, m).

10

(A-130)上記化合物A-129(199mg, 0.623mmol)をジオキサソ(8ml)に溶解し、メチルアミン(1.37mmol, 40%エタノール溶液)、パラホルムアルデヒド(56mg)を加えた。室温で1時間攪拌したのち、反応液を塩化アンモニウム水溶液、クロロホルムで希釈した。不溶物を濾過後、母液をクロロホルムで抽出した。抽出液を1N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をイソプロピルアルコールから再結晶して4-[4-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン(36mg, 収率: 18%)を得た。

融点: 209-210

元素分析: C₁₆H₁₃FN₂O₄として

計算値(%): C, 60.76; H, 4.14; N, 8.86; F, 6.01.

分析値(%): C, 60.63; H, 4.13; N, 8.64; F, 5.91.

NMR(CDCl₃) : 3.16(3H, s), 3.99(2H, s), 4.14(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.23-7.27(2H, m), 7.67(1H, s).

20

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

4-[4-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン(48mg, 収率: 29%)を得た。

融点: 184.5-185.5

元素分析: C₁₈H₁₇FN₂O₄として

計算値(%): C, 62.79; H, 4.98; N, 8.14; F, 5.52.

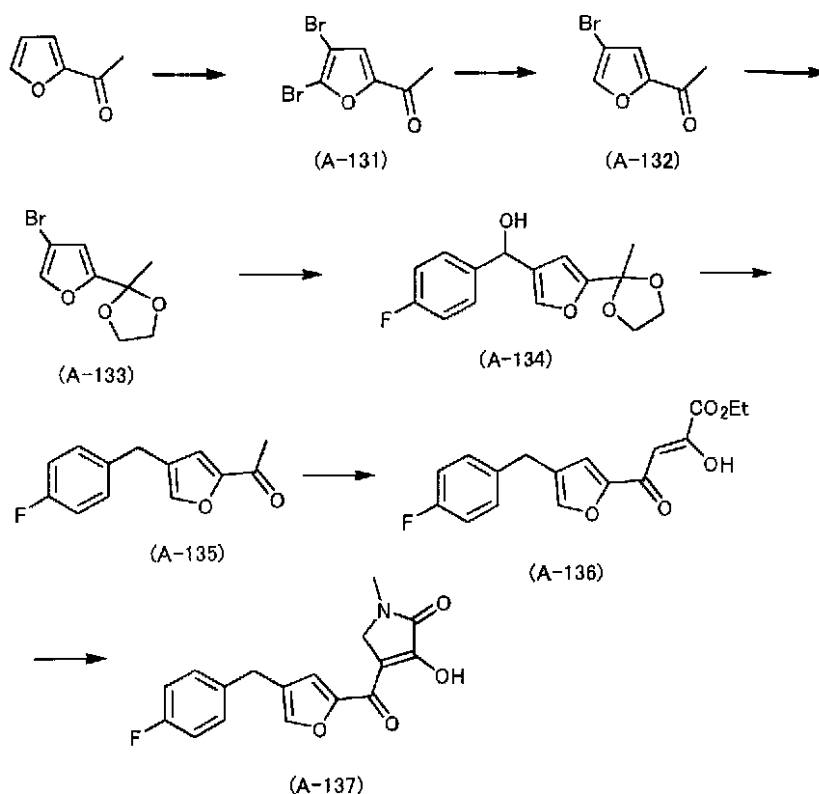
分析値(%): C, 62.70; H, 4.78; N, 8.26; F, 5.43.

NMR(CDCl₃) : 1.27(6H, d, J = 6.6 Hz), 3.99(2H, s), 4.10(2H, s), 4.51-4.60(1H, m), 7.02-7.08(2H, m), 7.22-7.27(2H, m), 7.68(1H, m).

30

化合物A-137

4-[4-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



10

20

(A-131) 塩化アルミニウム (33.3 g, 250 mmol) に 2 - アセチルフラン (11.0 g, 100 mmol)、臭素 (32.0 g, 200 mmol) を室温で順次滴下した。10 分間攪拌後、反応液を氷 - 37% 塩酸に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、2 - アセチル - 4, 5 - ジプロモフラン (20.9 g, 収率 : 78%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.46 (3H, s), 7.17 (1H, s) .

(A-132) 上記化合物 A-131 (7.00 g, 26.1 mmol) をジエチルエーテル (3.5 L) に溶解し、0 で 2 時間光照射した。減圧下溶媒を留去したのち、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して、2 - アセチル - 4 - プロモフラン (2.03 g, 収率 : 41%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 2.47 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 0.6 Hz) .

(A-133) 上記化合物 A-132 (1.80 g, 9.52 mmol)、エチレングリコール (3.00 g, 47.6 mmol)、パラトルエンスルホン酸 (91 mg, 0.475 mmol) をベンゼン (100 ml) に溶解し、水を除きながら 5 時間還流した。反応液をジエチルエーテルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、2 - (4 - プロモフラン - 2 - イル) - 2 - メチル - [1, 3] ジオキソラン (1.96 g, 収率 : 88%) を得た。

40

NMR (CDCl₃) : 1.70 (3H, s), 3.95 - 4.08 (4H, m), 6.38 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 0.9 Hz) .

(A-134) 上記化合物 A-133 (1.50 g, 6.44 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、ノルマルブチルリチウム (4.45 ml, 7.08 mmol, 1.59 M ヘキサン溶液) を -78 で滴下した。-78 で 10 分間攪拌後、パラフルオロベンズアルデヒド (959 mg, 7.73 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を加え、さらに 1.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して (4 - フル

50

オロフェニル) - [5 - (2 - メチル - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル) フラン - 3 - イル] メタノール (9 3 9 m g , 収率 : 5 3 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 1 . 6 9 (3 H , s) , 3 . 9 8 - 4 . 0 4 (4 H , m) , 5 . 7 2 (1 H , s) , 6 . 2 5 (1 H , d , J = 0 . 9 H z) , 7 . 0 2 - 7 . 0 5 (2 H , m) , 7 . 2 2 (1 H , d , J = 0 . 9 H z) , 7 . 3 5 - 7 . 4 0 (2 H , m) .

(A - 1 3 5) よう化ナトリウム (2 . 3 5 g , 1 5 . 7 m m o l) のアセトニトリル (2 0 m l) 懸濁液にクロロトリメチルシラン (1 . 7 1 g , 1 5 . 7 m m o l) を加え、室温で 1 5 分間攪拌した。反応液を氷冷後、上記化合物 A - 1 3 4 (8 7 6 m g , 3 . 1 5 m m o l) のアセトニトリル (2 0 m l) 溶液を加え、3 0 分間攪拌した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、1 - [4 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン (2 9 9 m g , 収率 : 4 4 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 4 3 (3 H , s) , 3 . 7 7 (2 H , s) , 6 . 9 7 - 7 . 0 2 (3 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 1 8 (2 H , m) , 7 . 3 5 (1 H , d , J = 0 . 9 H z) .

(A - 1 3 6) 上記化合物 A - 1 3 5 (2 9 9 m g , 1 . 3 7 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 0 m l) に溶解し、リチウムヘキサメチルジシラザン (1 . 6 4 m l , 1 . 6 4 m m o l , 1 M テトラヒドロフラン溶液) を - 7 8 で滴下した。- 7 8 で 1 0 分間攪拌後、シュウ酸ジエチル (2 4 0 m g , 1 . 6 4 m m o l) を加え、- 3 0 で 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、4 - [4 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸エチルエステル (4 3 6 m g , 収率 : 1 0 0 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 1 . 4 0 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 3 . 8 0 (2 H , s) , 4 . 3 8 (2 H , q , J = 6 . 9 H z) , 6 . 8 8 (1 H , d , J = 1 . 4 H z) , 6 . 9 9 - 7 . 0 4 (2 H , m) , 7 . 1 4 - 7 . 1 9 (3 H , m) , 7 . 4 4 (1 H , b r) .

(A - 1 3 7) 上記化合物 A - 1 3 6 (2 0 0 m g , 0 . 6 2 8 m m o l) のジオキサン (8 m l) 溶液に、メチルアミン (1 . 3 8 m m o l , 4 0 % エタノール溶液) 、パラホルムアルデヒド (5 7 m g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液、クロロホルムで希釈した。不溶物を濾過後、母液をクロロホルムで抽出した。抽出液を 1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をイソプロピルアルコールから再結晶して 4 - [4 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (7 2 m g , 収率 : 3 6 %) を得た。

融点 : 1 4 3 - 1 4 5

元素分析 : C ₁₇ H ₁₄ F N O ₄ として

計算値 (%) : C , 6 4 . 7 6 ; H , 4 . 4 8 ; N , 4 . 4 4 ; F , 6 . 0 3 .

分析値 (%) : C , 6 4 . 5 6 ; H , 4 . 5 9 ; N , 4 . 3 5 ; F , 5 . 9 5 .

NMR (C D C l ₃) : 3 . 1 7 (3 H , s) , 3 . 8 1 (2 H , s) , 4 . 4 2 (2 H , s) , 6 . 9 9 - 7 . 0 4 (2 H , m) , 7 . 1 4 - 7 . 1 9 (2 H , m) , 7 . 2 2 (1 H , s) , 7 . 4 3 (1 H , s) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

4 - [4 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (2 6 m g 収率 : 3 6 %) を得た。

融点 : 1 4 8 - 1 5 0

元素分析 : C ₁₉ H ₁₈ F N O ₄ として

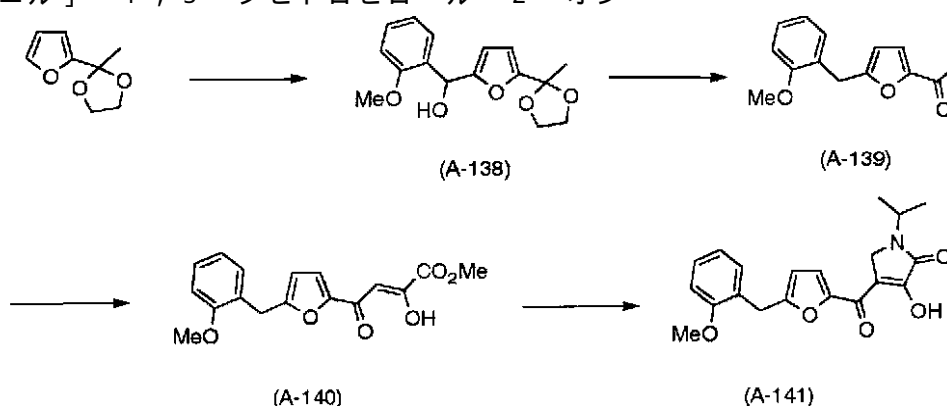
計算値 (%) : C , 6 6 . 4 6 ; H , 5 . 2 8 ; N , 4 . 0 8 ; F , 5 . 5 3 .

分析値 (%) : C , 6 6 . 1 1 ; H , 5 . 2 3 ; N , 4 . 1 0 ; F , 5 . 3 7 .

NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.81 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.54 - 4.63 (1H, m), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.14 - 7.19 (2H, m), 7.23 (1H, br), 7.44 (1H, d, J = 0.9 Hz).

化合物 A - 141

3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 4 - [5 - (2 - メトキシベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



10

(A - 138) 2 - (2 - メチル [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル) フラン (2.50 g, 16.2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (25 ml) を - 78 に冷却した後
に 1.58 M n - ブチルリチウム n - ヘキサン溶液 (11.3 ml, 17.9 mmol) を 10 分間かけて滴下した。 - 30 で 1 時間攪拌した後に再度 - 78 に冷却し、o - イソプロポキシベンズアルデヒド (2.06 g, 18.7 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を加えた。 0 に昇温して 20 分攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製し (2 - メトキシフェニル) - [5 - (2 - メチル [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル) フラン - 2 - イル] メタノール (3.97 g、収率 : 77%) を得た。

20

(A - 139) ヨウ化ナトリウム (4.65 g, 31.1 mmol) のアセトニトリル溶液 (40 ml) を 0 に冷却しクロロトリメチルシラン (3.90 ml, 31.1 mmol) を加えた。同温度で上記化合物 A - 138 (3.95 g, 12.5 mmol) のアセトニトリル溶液 (20 ml) を加え 20 分攪拌した。反応液に飽和重曹水と 0.5 M チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 8 / 1) で精製し 1 - [5 - (2 - メトキシベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン (1.82 g、収率 : 57%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 2.43 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.87 - 6.94 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.4, 1.7 Hz), 7.25 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz).

40

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

1 - (5 - ベンゾ [1, 3] ジオキソル - 4 - イルメチルフラン - 2 - イル) エタノン

NMR (CDCl₃) : 2.43 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.96 (2H, s), 6.15 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.68 - 6.81 (3H, m), 7.10 (1H, d, J = 3.6 Hz).

1 - (5 - ナフタレン - 1 - イルメチルフラン - 2 - イル) エタノン

NMR (CDCl₃) : 2.43 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.94 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.36 - 7.53 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 - 7.90 (1H, m), 7.93 - 7.98 (1H, m).

50

1 - [5 - (2 - イソプロポキシベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン

NMR (CDCl₃) : 1 . 2 9 (6 H , d , J = 6 . 1 H z) , 2 . 4 2 (3 H , s) , 4 . 0 2 (2 H , s) , 4 . 5 5 (1 H , s e p , J = 6 . 1 H z) , 6 . 0 7 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) , 6 . 8 4 - 6 . 9 1 (2 H , m) , 7 . 0 9 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) , 7 . 1 4 - 7 . 2 5 (2 H , m) .

1 - [5 - (3 - イソプロポキシベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン

NMR (CDCl₃) : 1 . 3 2 (6 H , d , J = 6 . 0 H z) , 2 . 4 3 (3 H , s) , 4 . 0 0 (2 H , s) , 4 . 5 3 (1 H , s e p , J = 6 . 0 H z) , 6 . 1 2 (1 H , d d , J = 4 . 0 , 0 . 9 H z) , 6 . 7 5 - 6 . 8 3 (3 H , m) , 7 . 1 0 (1 H , d , J = 4 . 0 H z) . 7 . 1 7 - 7 . 2 4 (1 H , m) .

10

1 - [5 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン

NMR (CDCl₃) : 2 . 4 2 (3 H , s) , 3 . 8 0 (3 H , s) , 3 . 9 8 (2 H , s) , 6 . 0 4 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 6 . 5 8 - 6 . 6 4 (2 H , m) , 7 . 0 6 - 7 . 1 2 (2 H , m) .

1 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン

NMR (CDCl₃) : 2 . 4 4 (3 H , s) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 4 . 0 0 (2 H , s) , 6 . 1 2 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 6 . 7 6 (1 H , d d d , J = 8 . 1 , 4 . 1 , 2 . 1 H z) , 6 . 8 5 (1 H , d d , J = 8 . 3 , 2 . 1 H z) , 7 . 0 2 (1 H , d d , J = 1 1 . 0 , 8 . 1 H z) , 7 . 1 1 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) .

20

1 - [5 - (4 - フルオロ - 2 - イソプロポキシベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン

NMR (CDCl₃) : 1 . 2 9 (6 H , d , J = 6 . 0 H z) , 2 . 4 2 (3 H , s) , 3 . 9 6 (2 H , s) , 4 . 4 9 (1 H , s e p , J = 6 . 0 H z) , 6 . 0 4 - 6 . 0 6 (1 H , m) , 6 . 5 4 - 6 . 6 2 (2 H , m) , 7 . 0 7 - 7 . 1 3 (2 H , m) .

1 - (5 - ベンジルフラン - 2 - イル) エタノン

NMR (CDCl₃) : 2 . 4 3 (3 H , s) , 4 . 0 4 (2 H , s) , 6 . 1 0 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) , 7 . 0 9 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) , 7 . 2 3 - 7 . 3 6 (4 H , m) .

1 - [5 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - 4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン

30

NMR (CDCl₃) : 2 . 4 3 (3 H , s) , 3 . 9 8 - 4 . 1 6 (4 H , m) , 4 . 1 7 (2 H , s) , 5 . 9 1 (1 H , s) , 6 . 0 2 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) , 7 . 0 1 (1 H , t d , J = 8 . 4 , 2 . 9 H z) , 7 . 0 8 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) , 7 . 1 7 (1 H , d d , J = 5 . 6 , 2 . 9 H z) , 7 . 3 3 (1 H , d d , J = 9 . 6 , 2 . 9 H z) .

1 - [5 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イルベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン

NMR (CDCl₃) : 2 . 4 3 (3 H , s) , 3 . 9 9 - 4 . 1 6 (2 H , m) , 4 . 2 2 (2 H , s) , 5 . 9 3 (1 H , s) , 6 . 0 1 (1 H , d , J = 3 . 4 H z) , 7 . 0 8 (1 H , d , J = 3 . 4 H z) , 7 . 1 8 - 7 . 2 2 (1 H , m) , 7 . 2 9 - 7 . 3 4 (2 H , m) , 7 . 5 8 - 7 . 6 2 (1 H , m)

40

(A - 1 4 0) 実施例 A - 1 8 の合成と同様の方法で上記化合物 A - 1 3 9 (8 1 0 m g 、 3 . 5 2 m m o l) より 2 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (2 - メトキシベンジル) フラン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 2 - ブテン酸メチル (9 7 7 m g 、 収率 : 8 8 %) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3 . 8 3 (3 H , s) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 0 7 (2 H , s) , 6 . 1 5 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 6 . 8 8 (1 H , s) , 6 . 8 9 - 6 . 9 5 (2 H , m) , 7 . 1 6 (1 H , d d , J = 7 . 5 , 1 . 8 H z) 7 . 2 3 - 7 . 3 0 (2 H , m) .

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

50

4 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソル - 4 - イルメチルフラン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテン酸メチル

NMR (C D C l ₃) : 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 0 4 (2 H , s) , 5 . 9 7 (2 H , s) , 6 . 2 5 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 6 . 6 7 - 6 . 8 4 (3 H , m) , 6 . 8 9 (1 H , s) , 7 . 2 7 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) .

2 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ナフタレン - 1 - イルメチルフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 2 - プテン酸メチル

NMR (C D C l ₃) : 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 5 3 (2 H , s) , 6 . 0 5 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 6 . 8 8 (1 H , s) , 7 . 2 2 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 7 . 3 6 - 7 . 5 5 (1 H , m) , 7 . 8 0 - 7 . 9 7 (3 H , m) .

10

2 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (2 - イソプロポキシベンジル) フラン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 2 - プテン酸メチル

NMR (C D C l ₃) : 1 . 2 9 (6 H , d , J = 6 . 1 H z) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 0 6 (2 H , s) , 4 . 5 7 (1 H , s e p , J = 6 . 1 H z) , 6 . 1 7 (1 H , d , J = 3 . 9 H z) , 6 . 8 5 - 6 . 9 2 (3 H , m) , 7 . 1 5 - 7 . 2 8 (3 H , m) .

2 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (3 - イソプロポキシベンジル) フラン - 2 - イル] - 4 - オキソ - 2 - プテン酸メチル

NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 3 (6 H , d , J = 6 . 0 H z) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 0 3 (2 H , s) , 4 . 5 4 (1 H , s e p , J = 6 . 0 H z) , 6 . 2 2 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 6 . 7 6 - 6 . 8 2 (3 H , m) , 6 . 8 8 (1 H , s) , 7 . 2 0 - 7 . 2 6 (1 H , m) , 7 . 2 7 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) .

20

4 - [5 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテン酸メチル

NMR (C D C l ₃) : 3 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 0 2 (2 H , s) , 6 . 1 4 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) , 6 . 6 0 - 6 . 6 6 (2 H , m) , 6 . 8 8 (1 H , s) , 7 . 0 7 - 7 . 1 4 (1 H , m) , 7 . 2 6 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) .

4 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテン酸メチル

NMR (C D C l ₃) : 3 . 8 8 (3 H , s) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 0 3 (2 H , s) , 6 . 2 2 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) , 6 . 7 7 (1 H , d d d , J = 8 . 3 , 4 . 1 , 1 . 9 H z) , 6 . 8 4 - 6 . 8 8 (1 H , m) , 6 . 8 7 (1 H , s) , 7 . 0 3 (1 H , d d , J = 1 1 . 1 , 8 . 3 H z) , 7 . 2 8 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) .

30

4 - [5 - (4 - フルオロ - 2 - イソプロポキシベンジル) フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテン酸メチル

NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 0 (6 H , d , J = 6 . 0 H z) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 0 0 (2 H , s) , 4 . 5 0 (1 H , s e p , J = 6 . 0 H z) , 6 . 1 5 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) , 6 . 5 5 - 6 . 6 2 (2 H , m) , 6 . 8 7 (1 H , s) , 7 . 0 8 - 7 . 1 4 (1 H , m) , 7 . 2 6 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) .

40

4 - (5 - ベンジルフラン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテン酸メチル

NMR (C D C l ₃) : 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 0 8 (2 H , s) , 6 . 2 0 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 6 . 8 8 (1 H , s) , 7 . 2 3 - 7 . 3 7 (5 H , m) .

(A - 1 4 1) 実施例 A - 1 9 の合成と同様の方法で上記化合物 A - 1 4 0 (3 1 6 m g 、 1 . 0 0 m m o l) より 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 4 - [5 - (2 - メトキシベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (1 6 8 m g 、 収率 : 4 7 %) を得た。

融点 : 1 2 3 - 1 2 4

50

元素分析：C₂₀H₂₁NO₅として

計算値(%)：C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94.

分析値(%)：C, 67.36; H, 5.94; N, 3.88.

NMR(CDCl₃) : 1.24(6H, d, J = 6.8 Hz), 3.81(3H, s), 4.09(2H, s), 4.15(2H, s), 4.55(1H, sep, J = 6.8 Hz), 6.30(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.89 - 6.98(2H, m), 7.19 - 7.34(3H, m).

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

(A-141-a) 4-(5-ベンゾ[1,3]ジオキシル-4-イルメチルフラン-2-カルボニル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

10

融点：130 - 132

NMR(CDCl₃) : 1.25(6H, d, J = 6.8 Hz), 4.06(2H, s), 4.20(2H, s), 4.56(1H, sep, J = 6.8 Hz), 5.96(2H, s), 6.36(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.72 - 6.87(3H, m), 7.34(1H, d, J = 3.6 Hz).

(A-141-b) 4-(5-ベンゾ[1,3]ジオキシル-4-イルメチルフラン-2-カルボニル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点：169 - 170

NMR(CDCl₃) : 3.14(3H, s), 4.06(2H, s), 4.23(2H, s), 5.97(2H, s), 6.34(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.68 - 6.74(1H, m), 6.77 - 6.87(2H, m), 7.33(1H, d, J = 3.6 Hz).

20

(A-141-c) 3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-4-(5-ナフタレン-1-イルメチルフラン-2-カルボニル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点：165 - 166.5

NMR(CDCl₃) : 1.14(6H, d, J = 6.8 Hz), 3.92(2H, s), 4.47(1H, sep, J = 6.8 Hz), 4.55(2H, s), 6.37(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.33(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.43 - 7.56(4H, m), 7.83 - 7.96(3H, m). (A-141-d) 3-ヒドロキシ-4-[5-(2-イソプロポキシベンジル)フラン-2-カルボニル]-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

30

NMR(CDCl₃) : 1.22(6H, d, J = 3.6 Hz), 1.24(6H, d, J = 3.3 Hz), 4.06(2H, s), 4.11(2H, s), 4.50 - 4.61(2H, m), 6.32(1H, d, J = 3.5 Hz), 6.87 - 6.95(2H, m), 7.21 - 7.30(2H, m), 7.34(1H, d, J = 3.5 Hz).

(A-141-e) 3-ヒドロキシ-4-[5-(3-イソプロポキシベンジル)フラン-2-カルボニル]-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点：98 - 99

元素分析：C₂₂H₂₅NO₅として

計算値(%)：C, 68.91; H, 6.57; N, 3.65.

分析値(%)：C, 68.74; H, 6.49; N, 3.65.

NMR(CDCl₃) : 1.24(6H, d, J = 6.9 Hz), 1.32(6H, d, J = 6.0 Hz), 4.04(2H, s), 4.18(2H, s), 4.48 - 4.63(2H, m), 6.35(1H, d, J = 3.8 Hz), 6.77 - 6.84(3H, m), 7.22 - 7.29(1H, m), 7.33(1H, d, J = 3.8 Hz).

(A-141-f) 4-[5-(4-フルオロ-2-メトキシベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点：112 - 113

元素分析：C₂₀H₂₀FNO₅として

40

50

計算値(%) : C, 64.34; H, 5.40; N, 3.75; F, 5.09.
 分析値(%) : C, 64.24; H, 5.45; N, 3.69; F, 4.97.
 NMR(CDC1₃) : 1.25(6H, d, J = 6.8 Hz), 3.80(3H, s), 4.04(2H, s), 4.15(2H, s), 4.56(1H, sep, J = 6.8 Hz), 6.28(1H, d, J = 3.8 Hz), 6.62 - 6.70(2H, m), 7.13 - 7.19(1H, m), 7.33(1H, d, J = 3.8 Hz).
 (A-141-g) 4-[5-(4-フルオロ-2-メトキシベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン
 融点: 134 - 135

元素分析: C₁₈H₁₆FNO₅として

10

計算値(%) : C, 62.61; H, 4.67; N, 4.06; F, 5.50.
 分析値(%) : C, 62.36; H, 4.64; N, 3.73; F, 5.43.
 NMR(CDC1₃) : 3.13(3H, s), 3.82(3H, s), 4.04(2H, s), 4.18(2H, s), 6.25(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.63 - 6.70(2H, m), 7.10 - 7.16(1H, m), 7.32(1H, d, J = 3.6 Hz).
 (A-141-h) 4-[5-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン
 融点: 160 - 161

元素分析: C₂₀H₂₀FNO₅として

20

計算値(%) : C, 64.34; H, 5.40; N, 3.75; F, 5.09.
 分析値(%) : C, 64.12; H, 5.42; N, 3.68; F, 5.04.
 NMR(CDC1₃) : 1.24(6H, d, J = 6.7 Hz), 3.87(3H, s), 4.06(2H, s), 4.15(2H, s), 4.55(1H, sep, J = 6.7 Hz), 6.33(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.77 - 6.85(2H, m), 7.06(1H, dd, J = 11.1, 8.1 Hz), 7.33(1H, d, J = 3.6 Hz).
 (A-141-i) 4-[5-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン
 融点: 164 - 166

30

元素分析: C₁₈H₁₆FNO₅として

計算値(%) : C, 62.61; H, 4.67; N, 4.06; F, 5.50.
 分析値(%) : C, 62.36; H, 4.61; N, 3.87; F, 5.38.
 NMR(CDC1₃) : 3.13(3H, s), 3.89(3H, s), 4.05(2H, s), 4.21(2H, s), 6.30(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.78(1H, ddd, J = 8.2, 4.1, 2.2 Hz), 6.84(1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.06(1H, dd, J = 11.1, 8.2 Hz), 7.32(1H, d, J = 3.6 Hz).
 (A-141-j) 4-[5-(4-フルオロ-2-イソプロポキシベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン
 融点: 98 - 100

40

融点: 98 - 100

元素分析: C₂₂H₂₄FNO₅として

計算値(%) : C, 65.82; H, 6.03; N, 3.49; F, 4.73.
 分析値(%) : C, 65.68; H, 5.98; N, 3.49; F, 4.65.
 NMR(CDC1₃) : 1.23(6H, d, J = 6.9 Hz), 1.25(6H, d, J = 6.3 Hz), 4.02(2H, s), 4.11(2H, s), 4.42 - 4.62(2H, m), 6.29(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.60 - 6.67(2H, m), 7.14 - 7.20(1H, m), 7.34(1H, d, J = 3.6 Hz).
 (A-141-k) 4-[5-(4-フルオロ-2-イソプロポキシベンジル)フラン-

50

2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン
融点: 126 - 129

NMR (CDCl₃) : 1.26 (6H, d, J = 6.1 Hz), 3.12 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.15 (2H, s), 4.49 (1H, sep, J = 6.1 Hz), 6.26 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.60 - 6.67 (2H, m), 7.11 - 7.17 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 3.3 Hz).

(A-141-l) 4 - (5 - ベンジルフラン - 2 - カルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点: 162 - 163

元素分析: C₁₉H₁₉NO₄として

計算値(%): C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31.

分析値(%): C, 70.11; H, 5.81; N, 4.31.

NMR (CDCl₃) : 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 4.10 (2H, s), 4.14 (2H, s), 4.55 (1H, sep, J = 6.8 Hz), 6.34 - 6.36 (1H, m), 7.25 - 7.31 (2H, m), 7.32 - 7.40 (3H, m).

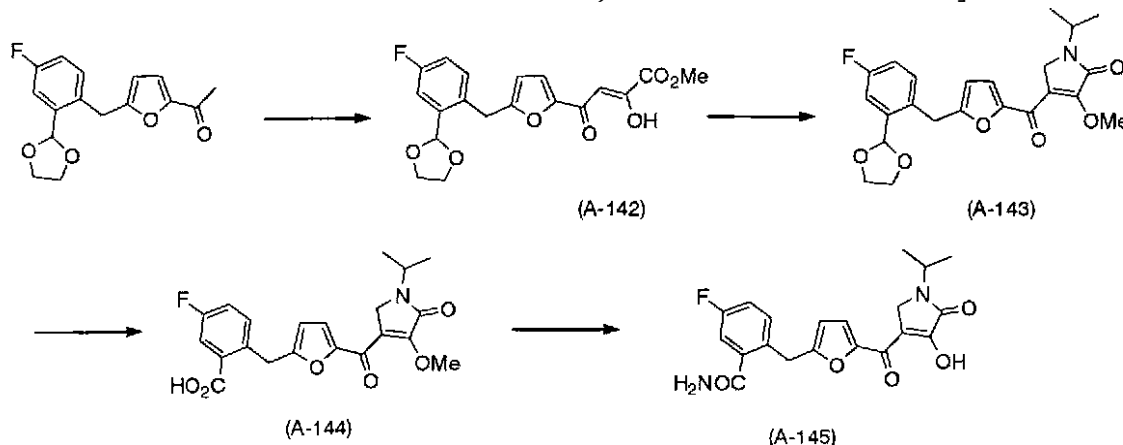
(A-141-m) 4 - (5 - ベンジルフラン - 2 - カルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点: 116 - 118

NMR (CDCl₃) : 3.12 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.18 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.24 - 7.29 (2H, m), 7.31 - 7.41 (3H, m).

化合物 A-145

5 - フルオロ - 2 - [5 - (4 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 5 - オキシ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボニル) フラン - 2 - イルメチル] ベンズアミド



(A-142) 実施例 A-18 の合成と同様の方法で上記化合物 1 - [5 - (2 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - 4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] エタン (2.03 g, 7.00 mmol) より 4 - [5 - (2 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - 4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキシ - 2 - プテン酸メチルの粗生成物 (2.78 g) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.93 (3H, s), 4.02 - 4.15 (4H, m), 4.21 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.88 (1H, s), 7.03 (1H, td, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.3, 5.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 9.8, 2.8 Hz).

同様の方法で以下の化合物を合成した。

4 - [5 - (2 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イルベンジル) フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキシ - 2 - プテン酸メチル

10

20

30

40

50

NMR (CDCl₃) : 3.93 (3H, s), 4.00 - 4.17 (4H, m), 4.26 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.12 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.89 (1H, s), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.26 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.31 - 7.35 (2H, m), 7.58 - 7.62 (1H, m).

(A-143) 実施例 A-19 の合成と同様の方法で上記化合物 A-142 (1.39 g) よりえられた 4-[5-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オンの粗生成物 (1.51 g) を、メタノール (3 ml) エーテル (10 ml) の混合溶液とし、0 でジアゾメタンのエーテル溶液を泡が出なくなるまで加えた。10 分間攪拌した後に溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し 4-[5-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-1-イソプロピル-3-メトキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (880 mg、収率: 59% (2-9 より)) を得た。

10

NMR (CDCl₃) : 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 4.00 - 4.15 (4H, m), 4.07 (2H, s), 4.16 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.45 (1H, sep, J = 6.8 Hz), 5.91 (1H, s), 6.09 (1H, dd, J = 3.6, 0.9 Hz), 7.02 (1H, td, J = 8.3, 2.7 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 5.4 Hz), 7.30 - 7.37 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 3.6 Hz).

20

同様の方法で以下の化合物を合成した。

4-[5-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イルベンジル)フラン-2-カルボニル]-1-イソプロピル-3-メトキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

NMR (CDCl₃) : 1.22 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.99 - 4.16 (4H, m), 4.08 (2H, s), 4.15 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.45 (1H, sep, J = 6.7 Hz), 5.93 (1H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.22 - 7.27 (1H, m), 7.31 - 7.36 (3H, m), 7.59 - 7.63 (1H, m)

(A-144) 上記化合物 A-143 (880 mg、2.05 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) メタノール (10 ml) 混合溶液に 2N 塩酸 (1.0 ml) を加え 50 で 3 時間攪拌した。冷却後飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し 5-フルオロ-2-[5-(1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-2-イルメチル]ベンズアルデヒドの粗生成物 (764 mg、収率: 97%) を得た。これをジオキサン (10 ml) メタノール (5 ml) の混合溶液とし 2-メチル-2-ブテン (2.1 ml、19.8 mmol) を加えた。0 に冷却し亜塩素酸ナトリウム (538 mg、5.94 mmol)、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (929 mg、5.94 mmol) 水溶液 (10 ml) を 5 分間かけて加えた。同温度で 1 時間攪拌した後に、2N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し 5-フルオロ-2-[5-(1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-2-イルメチル]安息香酸 (609 mg、収率: 77%) を得た。

30

40

NMR (CDCl₃) : 1.23 (6H, d, J = 6.7 Hz), 4.08 (2H, s), 4.11 (3H, s), 4.46 (1H, sep, J = 6.7 Hz), 4.52 (2H, s), 6.15 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.20 - 7.27 (1H, m), 7.30 - 7.36 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J = 9.3, 2.7 Hz).

同様の方法で以下の化合物を合成した。

2-[5-(1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-2-イルメチル]安息香酸

NMR (CDCl₃) : 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 4.03 - 4.16

50

(4 H, m), 4.08 (2 H, s), 4.10 (3 H, s), 4.45 (1 H, sep, J = 6.8 Hz), 4.56 (2 H, s), 6.15 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.32 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.34 - 7.42 (2 H, m), 7.54 (1 H, td, J = 7.5, 1.5 Hz), 8.11 (1 H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz).

(A-145) 上記化合物 A-144 (300 mg、0.748 mmol)、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 (215 mg、1.12 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (127 mg、0.898 mmol)、塩化アンモニウム (60 mg、1.12 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) を 0 に冷却しトリエチルアミン (0.16 ml、1.12 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 2 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 40/1) で精製し 5-フルオロ-2-[5-(1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-2-イルメチル]ベンズアミド (82 mg、収率: 27%) を得た。得られた化合物 (82 mg、0.205 mmol) より武智氏実施例記載 (化合物 (16) 合成法) と同様の方法で 5-フルオロ-2-[5-(4-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-2-イルメチル]ベンズアミド (39 mg、収率: 49%) を得た。

融点: 215 - 218

元素分析: C₂₀H₁₉FN₂O₅ として

計算値 (%): C, 62.17; H, 4.96; N, 7.25; F, 4.92.

分析値 (%): C, 62.14; H, 5.03; N, 7.18; F, 4.92.

NMR (DMSO) : 1.19 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 4.10 (2 H, s), 4.25 (1 H, sep, J = 6.6 Hz), 4.31 (2 H, s), 6.29 (1 H, d, J = 3.5 Hz), 7.23 - 7.31 (2 H, m), 7.35 - 7.40 (2 H, m), 7.52 (1 H, s), 7.55 (1 H, d, J = 3.5 Hz), 7.90 (1 H, s).

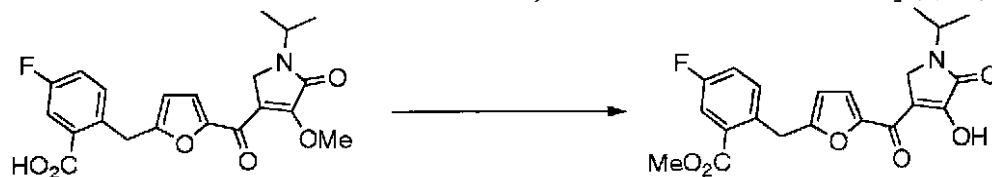
同様の方法で以下の化合物を合成した。

2-[5-(4-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-2-イルメチル]ベンズアミド 融点: 195 - 197

NMR (CDCl₃) : 1.26 (6 H, d, J = 7.0 Hz), 4.20 (2 H, s), 4.41 (2 H, s), 4.56 (1 H, sep, J = 7.0 Hz), 5.60 (1 H, brs), 5.83 (1 H, brs), 6.35 (1 H, d, J = 3.9 Hz), 7.31 - 7.39 (3 H, m), 7.43 - 7.50 (1 H, m), 7.53 - 7.58 (1 H, m).

化合物 A-146

5-フルオロ-2-[5-(4-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-2-イルメチル]安息香酸メチル



(A-146)

(A-146) 上記化合物 5-フルオロ-2-[5-(1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボキシ)フラン-2-イルメチル]安息香酸のメタノール (2 ml) エーテル (4 ml) の混合溶液を 0 に冷却しジアゾメタンのエーテル溶液を泡が出なくなるまで加えた。10 分間攪拌した後、溶媒を

減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2 / 1 - 1 / 1）で精製し5-フルオロ-2-[5-(1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-2-イルメチル]安息香酸メチル（187mg、収率：60%）を得た。得られた化合物（187mg, 0.451mmol）より武智氏実施例記載（化合物（16）合成法）と同様の方法で5-フルオロ-2-[5-(4-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-2-イルメチル]安息香酸メチル（121mg、収率：70%）を得た。

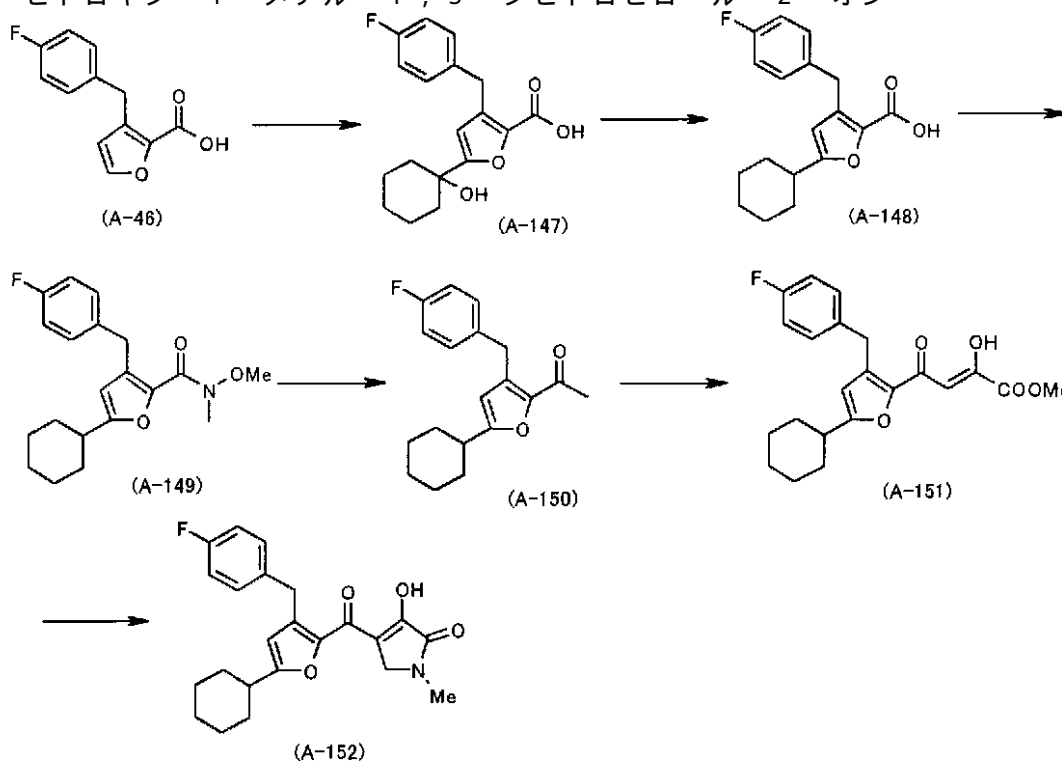
融点：110 - 111

元素分析：C₂₁H₂₀FN₂O₆として

計算値（%）：C, 62.84; H, 5.02; N, 3.49; F, 4.73. 分析値（%）：C, 62.99; H, 5.15; N, 3.43; F, 4.66. NMR (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.87 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.56 (1H, sep, J = 6.8 Hz), 6.30 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.20 - 7.29 (1H, m), 7.31 - 7.37 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz).

化合物 A - 152

4-[5-シクロヘキシル-3-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



(A-147) ジイソプロピルアミン（1.54ml, 11mmol）のテトラヒドロフラン溶液（14ml）にドライアイス冷却下、1.58M *n*-ブチルリチウム（7.0ml, 11mmol）を加え、30分攪拌した。上記化合物 A-46（1.10g, 5.0mmol）のテトラヒドロフラン溶液（7ml）を10分かけて滴下した。1時間攪拌後、シクロヘキサノン（0.62ml, 6.0mmol）を加えた。そのままの温度で30分攪拌後、2N塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、2N塩酸、ブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル-2-フロイン酸の粗生成物（1.8g）を得た。

(A-148) A-35の方法に従い、上記粗生成物 A-147 から、5-シクロヘキシル

10

20

30

40

50

ル - 3 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - フロイン酸の粗生成物 (1 . 6 g) を得た。
 (A - 1 4 9) A - 3 6 の方法に従い、上記粗生成物 A - 1 4 8 から、5 - シクロヘキシル - 3 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - フロイン酸メトキシメチルアミド (1 . 0 5 g , 3 工程通算収率 : 6 1 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 1 . 1 - 2 . 1 (1 0 H , m) , 2 . 5 - 2 . 6 (1 H , m) , 3 . 3 2 (3 H , s) , 3 . 8 4 (3 H , s) , 4 . 0 8 (2 H , s) , 5 . 8 3 (1 H , d , J = 0 . 9 H z) , 6 . 9 3 - 6 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 5 (2 H , m) .

(A - 1 5 0) A - 3 7 の方法に従い、上記化合物 A - 1 4 9 (1 . 0 g , 2 . 9 m m o l) から、1 - [5 - シクロヘキシル - 3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] エタノン (8 6 0 m g , 収率 : 9 9 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 1 . 2 - 2 . 1 (1 0 H , m) , 2 . 4 6 (3 H , s) , 2 . 5 - 2 . 7 (1 H , m) , 4 . 1 3 (2 H , s) , 5 . 8 9 (1 H , s) , 6 . 9 3 - 6 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 1 8 - 7 . 2 2 (2 H , m) .

(A - 1 5 1) A - 1 8 の方法に従い、上記化合物 A - 1 5 0 (8 5 0 m g , 2 . 8 3 m m o l) から、4 - [5 - シクロヘキシル - 3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸メチルエステル (7 0 9 m g , 収率 : 6 5 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 1 . 1 - 2 . 1 (1 0 H , m) , 2 . 6 4 (1 H , m) , 3 . 9 4 (3 H , s) , 4 . 2 0 (2 H , s) , 5 . 9 7 (1 H , s) , 6 . 9 5 - 7 . 0 1 (2 H , m) , 6 . 9 8 (1 H , s) , 7 . 1 9 - 7 . 2 4 (2 H , m) .

(A - 1 5 2) A - 1 9 の方法に従い、上記化合物 A - 1 5 1 (2 9 0 m g , 0 . 7 5 m m o l) から、4 - [5 - シクロヘキシル - 3 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (1 0 2 m g , 収率 : 3 4 %) を得た。

融点 : 1 7 5 - 1 7 6

元素分析 : C ₂₃ H ₂₄ F N O ₄ として

計算値 (%) : C , 6 9 . 5 1 ; H , 6 . 0 9 ; N , 3 . 5 2 ; F , 4 . 7 8 .

分析値 (%) : C , 6 9 . 4 5 ; H , 6 . 1 1 ; N , 3 . 5 7 ; F , 4 . 6 9 .

NMR (C D C l ₃) : 1 . 2 0 - 2 . 0 5 (1 0 H , m) , 2 . 6 5 (1 H , m) , 3 . 2 0 (3 H , s) , 4 . 2 2 (2 H , s) , 4 . 4 2 (2 H , s) , 6 . 0 2 (1 H , s) , 6 . 9 6 - 7 . 0 2 (2 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 5 (2 H , m) .

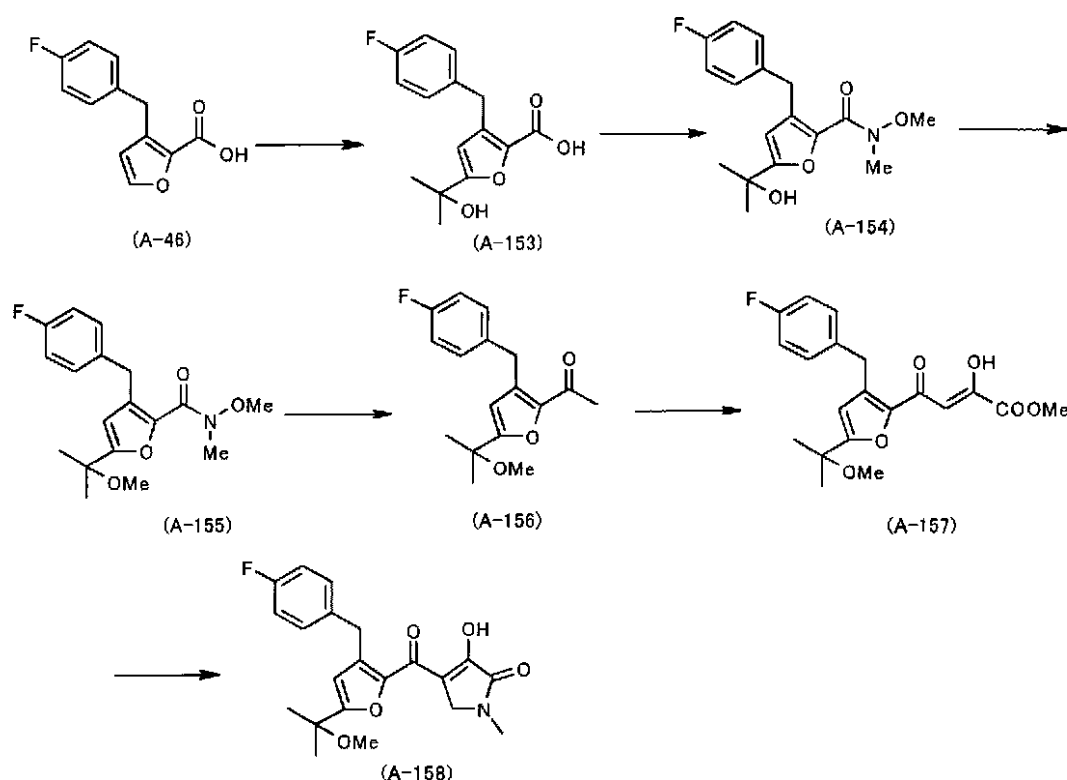
化合物 A - 1 5 8

4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエチル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

10

20

30



10

20

(A-153) ジイソプロピルアミン (3.1 ml, 22 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (28 ml) にドライアイス冷却下、1.58 M n-ブチルリチウム (14 ml, 22 mmol) を加え、30分攪拌した。上記化合物 A-46 (2.2 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を10分かけて滴下した。1時間攪拌後、アセトン (1 ml) を加えた。そのままの温度で30分攪拌後、2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、2 N 塩酸、ブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-フロイン酸の粗生成物 (3.07 g) を得た。

(A-154) A-36の方法に従い、上記粗生成物 A-153 から、3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-フロイン酸メトキシメチルアミド (1.97 g, 2工程通算収率: 61%) を得た。NMR (CDCl₃) : 1.56 (6H, s), 3.31 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.93 - 6.99 (2H, m), 7.21 - 7.25 (2H, m)。

30

(A-155) 上記化合物 A-154 (964 mg, 3.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (8 ml) に氷冷下、60%水素化ナトリウム (144 mg, 3.6 mmol)、ヨウ化メチル (0.28 ml, 4.5 mmol) を順次加え、室温で攪拌した。3時間後、反応液に水、2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-2-フロイン酸メトキシメチルアミド (774 mg, 収率: 77%) を得た。

40

NMR (CDCl₃) : 1.50 (6H, s), 3.07 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.09 (1H, s), 6.94 - 7.00 (2H, m), 7.21 - 7.26 (2H, m)。

(A-156) A-37の方法に従い、上記化合物 A-155 (760 mg, 2.27 mmol) から、1-[3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-メトキシ-1-メチルエチル)フラン-2-イル]エタノン (624 mg, 収率: 95%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.52 (6H, s), 2.51 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.94 - 7.00 (2H,

50

m), 7.18 - 7.23 (2H, m).

(A-157) A-18の方法に従い、上記化合物A-156 (620mg, 2.10mmol) から、4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-メトキシ-1-メチルエチル)フラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-プテノン酸メチルエステルの粗生成物 (822mg) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.54 (6H, s), 3.11 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.97 - 7.02 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.20 - 7.24 (2H, m).

(A-158) A-19の方法に従い、上記粗生成物A-157 (410mg, 1.09mmol) から、4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-メトキシ-1-メチルエチル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (143mg, 収率: 34%) を得た。

融点: 144 - 145

元素分析: C₂₁H₂₂FNO₅ として

計算値 (%): C, 65.11; H, 5.72; N, 3.62; F, 4.90.

分析値 (%): C, 65.00; H, 5.63; N, 3.62; F, 4.67.

NMR (CDCl₃) : 1.54 (6H, s), 3.09 (3H, s), 3.19 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.45 (2H, d, J = 0.6 Hz), 6.25 (1H, s), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.21 - 7.26 (2H, m).

同様の方法で、上記粗生成物A-157 (376mg, 1.0mmol) から、1-エチル-4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-メトキシ-1-メチルエチル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (187mg, 収率: 47%) を得た。

融点: 146 - 148

元素分析: C₂₂H₂₄FNO₅ として

計算値 (%): C, 65.82; H, 6.03; N, 3.49; F, 4.73.

分析値 (%): C, 65.78; H, 6.00; N, 3.45; F, 4.55.

NMR (CDCl₃) : 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.54 (6H, s), 3.09 (3H, s), 3.65 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.24 (2H, s), 4.45 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.97 - 7.02 (2H, m), 7.21 - 7.25 (2H, m).

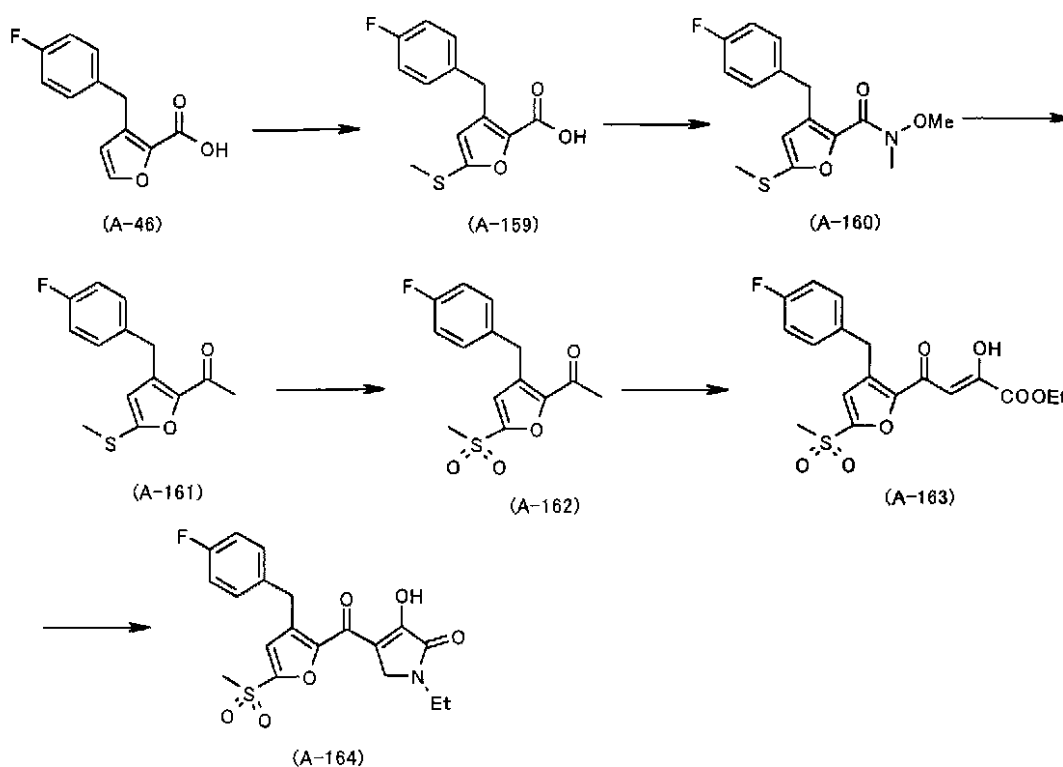
化合物A-164

1-エチル-4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルフラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

10

20

30



10

20

(A-159) ジイソプロピルアミン (3.4 ml, 24 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) にドライアイス冷却下、1.58 M n-ブチルリチウム (15 ml, 24 mmol) を加え、30分攪拌した。上記化合物 A-46 (2.2 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を10分かけて滴下した。1時間攪拌後、ジメチルジスルフィド (0.9 ml, 10 mmol) を加えた。そのままの温度で30分攪拌後、2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、2 N 塩酸、ブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して3-(4-フルオロベンジル)-5-メチルスルファニル-2-フロイン酸の粗生成物 (2.82 g) を得た。

(A-160) A-36の方法に従い、上記粗生成物 A-159 から、3-(4-フルオロベンジル)-5-メチルスルファニル-2-フロイン酸メトキシメチルアミドの粗生成物 (3.14 g) を得た。

30

(A-161) A-37の方法に従い、上記粗生成物 A-160 から、1-[3-(4-フルオロベンジル)-5-メチルスルファニルフラン-2-イル]エタノン (2.44 g) を得た。

(A-162) 上記粗生成物 A-161 (1.06 g, 4 mmol) の塩化メチレン溶液 (6 ml) に、氷冷下で80% m-クロロ過安息香酸 (1.73 g, 8 mmol) の塩化メチレン溶液 (8 ml) を10分かけて滴下した。30分攪拌後、さらに80% m-クロロ過安息香酸 (863 mg, 4 mmol) を追加した。2時間後、結晶を濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回、ブラインで1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1-[3-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルフラン-2-イル]エタノン (942 mg, 4工程通算収率: 64%) を得た。

40

NMR (CDCl₃) : 2.59 (3H, s), 3.19 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.95 (1H, s), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.17 - 7.21 (2H, m).

(A-163) A-18の方法に従い、上記化合物 A-162 (148 mg, 0.5 mmol) から、4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルフラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテノン酸エチルエステルの粗生成物 (213 mg) を得た。

50

NMR (CDCl₃) : 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.21 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.99 - 7.05 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.18 - 7.23 (2H, m).

(A-164) A-19の方法に従い、上記粗生成物15 (213 mg, 0.5 mmol) から、1-エチル-4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルフラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (69 mg 収率: 34%) を得た。

融点: 154 - 157

元素分析: C₁₉H₁₈FNO₆Sとして

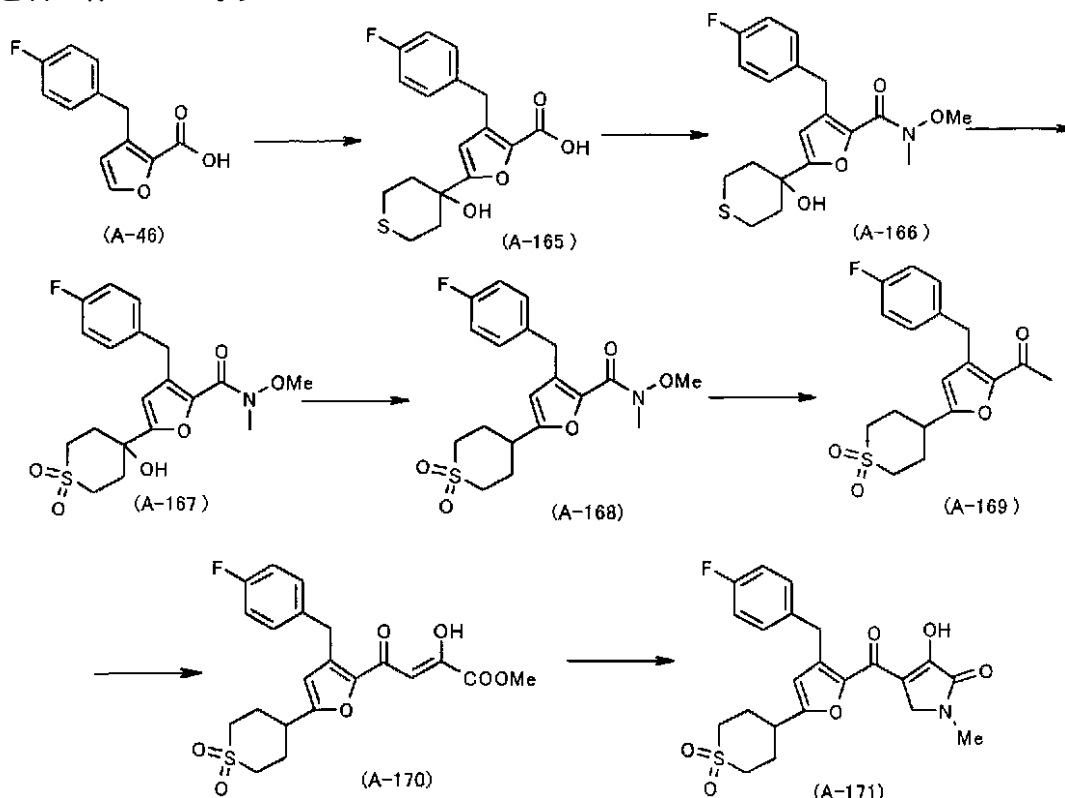
計算値(%): C, 56.01; H, 4.45; N, 3.44; F, 4.66; S, 7.87.

分析値(%): C, 55.77; H, 4.36; N, 3.39; F, 4.43; S, 7.69.

NMR (CDCl₃) : 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.19 (3H, s), 3.65 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H, s), 4.48 (2H, s), 7.00 - 7.05 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.20 - 7.25 (2H, m).

化合物 A-171

4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



(A-165) ジイソプロピルアミン (3.08 ml, 22 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) にドライアイス冷却下、1.57 M n-ブチルリチウム (14 ml, 22 mmol) を加え、30分攪拌した。上記化合物 A-46 (2.2 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を10分かけて滴下した。1時間攪拌後、テトラヒドロチオピラン-4-オン (1.39 g, 12 mmol) を加えた。そのままの温度で30分攪拌後、2N塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、2N塩酸、ブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して3-(4-フルオ

10

20

30

40

50

ロベンジル) - 5 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロチオピラン - 4 - イル) - 2 - フロイン酸の粗生成物 (3.95 g) を得た。

(A - 166) A - 36 の方法に従い、上記粗生成物 A - 165 から、3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロチオピラン - 4 - イル) - 2 - フロイン酸メトキシメチルアミド (2.97 g, 2 工程通算収率: 78%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.15 - 2.19 (4 H, m), 2.43 - 2.51 (2 H, m), 3.00 - 3.09 (2 H, m), 3.31 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.07 (2 H, s), 6.07 (1 H, s), 6.93 - 6.99 (2 H, m), 7.19 - 7.24 (2 H, m) .

(A - 167) 上記化合物 A - 166 (2.86 g, 7.54 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) に、氷冷下で 80% m - クロロ過安息香酸 (3.11 g, 18 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) を 15 分かけて滴下した。2 時間攪拌後、さらに 80% m - クロロ過安息香酸 (650 mg, 3.77 mmol) を追加した。1 時間後、結晶を濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 3 回、ブラインで 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル - アセトンで再結晶し、3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (4 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラン - 4 - イル) - 2 - フロイン酸メトキシメチルアミド (2.63 g, 収率: 85%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.30 - 2.37 (2 H, m), 2.51 - 2.61 (2 H, m), 2.88 - 2.94 (2 H, m), 3.30 (3 H, s), 3.46 (2 H, dt, J = 3.3, 13.5 Hz), 3.81 (3 H, s), 4.03 (2 H, s), 6.12 (1 H, s), 6.94 - 6.99 (2 H, m), 7.17 - 7.22 (2 H, m) .

(A - 168) A - 35 の方法に従い、上記化合物 A - 167 (1.65 g, 4.0 mmol) から、3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (1, 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラン - 4 - イル) - 2 - フロイン酸メトキシメチルアミド (1.53 g, 収率: 97%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.29 - 2.43 (4 H, m), 2.90 - 3.16 (5 H, m), 3.32 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.07 (2 H, s), 5.95 (1 H, s), 6.94 - 7.00 (2 H, m), 7.19 - 7.24 (2 H, m) .

(A - 169) A - 37 の方法に従い、上記化合物 A - 168 (1.40 g, 3.54 mmol) から、1 - [3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (1, 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラン - 4 - イル) フラン - 2 - イル] エタノン (1.14 g, 収率: 92%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.31 - 2.43 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.91 - 3.17 (5 H, m), 4.13 (2 H, s), 6.00 (1 H, s), 6.94 - 7.00 (2 H, m), 7.16 - 7.21 (2 H, m) .

(A - 170) A - 18 の方法に従い、上記化合物 A - 169 (350 mg, 1.0 mmol) から、4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (1, 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラン - 4 - イル) フラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 2 - プテノン酸エチルエステル (286 mg, 収率: 66%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.28 - 2.48 (4 H, m), 2.94 - 3.18 (5 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.20 (2 H, s), 6.07 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 6.97 - 7.02 (2 H, m), 7.18 - 7.23 (2 H, m) .

(A - 171) A - 19 の方法に従い、上記化合物 A - 170 (175 mg, 0.4 mmol) から、4 - [3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (1, 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (69 mg, 収率: 34%) を得た。

融点: 200 - 203

10

20

30

40

50

元素分析：C₂₂H₂₂FNO₆Sとして

計算値(%)：C, 59.05; H, 4.96; N, 3.13; F, 4.25; S, 7.17.

分析値(%)：C, 58.67; H, 4.85; N, 2.95; F, 4.06; S, 7.05.

NMR(CDCl₃)：2.29 - 2.45 (4H, m), 2.93 - 3.15 (5H, m), 3.20 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.40 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.19 - 7.24 (2H, m).
同様の方法で、上記化合物 A-170 (100 mg, 0.23 mmol) から、1-エチル-4-[3-(4-フルオロベンジル)-5-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (55 mg, 収率：52%) を得た。

10

融点：213 - 216

元素分析：C₂₃H₂₄FNO₆S · 0.2H₂Oとして

計算値(%)：C, 59.39; H, 5.29; N, 3.01; F, 4.08; S, 6.89.

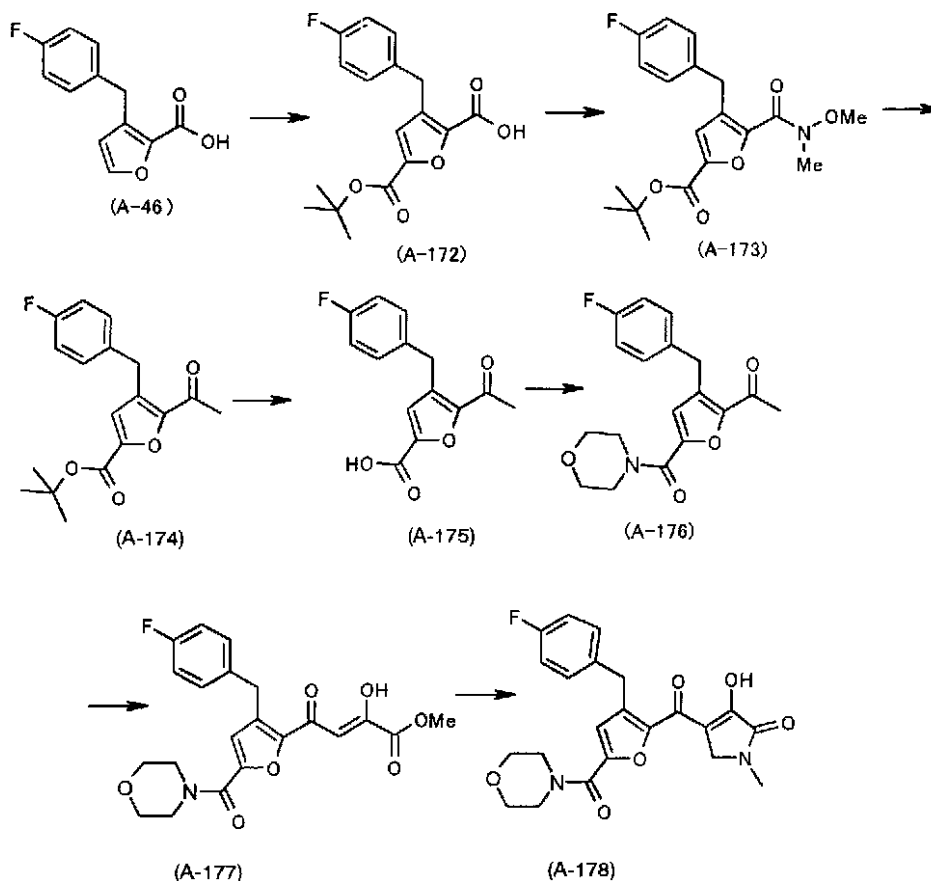
分析値(%)：C, 59.22; H, 5.20; N, 2.91; F, 3.95; S, 6.76.

NMR(CDCl₃)：1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.35 - 2.43 (4H, m), 2.95 - 3.19 (5H, m), 3.65 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.23 (2H, s), 4.40 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.19 - 7.24 (2H, m).

20

化合物 A-178

4-[3-(4-フルオロ-ベンジル)-5-(モルホリン-4-カルボニル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン



30

40

(A-172) 反応コルベンを十分に窒素置換後、テトラヒドロフラン (75 ml) 及び

50

ジイソプロピルアミン (8 . 4 1 m l , 6 0 m m o l) を入れ窒素気流中、ドライアイス - アセトン冷却下 (- 7 0) 滴下ロートより *n* - ブチルリチウム - *n* - ヘキサン溶液 (1 . 5 8 M) (3 8 m l , 6 0 m m o l) を 2 0 分 で 滴 下 し (L D A 調 製) 3 0 分 その ま ま 攪 拌 後、 3 - (4 - フ ル オ ロ - ベ ン ジ ル) - フ ラ ン - 2 - カ ル ボ ン 酸 (A - 4 6) (5 . 5 0 5 g , 2 5 m m o l) の テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン (3 5 m l) 溶 液 を 2 0 分 で 滴 下 し 1 時 間 攪 拌 後、 再 び 滴 下 ロートより二炭酸ジ - *t* - ブチル (1 9 . 3 g , 8 8 . 4 m m o l) の テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン (2 5 m l) 溶 液 を 1 5 分 で 滴 下 し 攪 拌 を 続 け る。 1 . 5 時 間 後、 氷 冷 攪 拌 に 切 り 替 え 1 5 分 後 に 水 (1 0 0 m l) を 滴 下 し 2 0 分 後 に 処 理 を 行 な っ た。 反 応 混 合 物 を 分 液 ロートに移し、ジエチルエーテル (3 0 0 m l) 及び水 (2 0 0 m l) を 加 え 振 とう 分 液 し、エーテル層を 2 規 定 水 酸 化 ナ ト リ ウ ム (1 5 m l) と 水 (5 0 m l) で 4 回 抽 出 し た。アルカリ層を合併し氷冷攪拌下、2 規 定 塩 酸 (1 0 5 m l) を 加 え 酢 酸 エ チ ル エ ス テ ル (3 0 0 m l) で 1 回 抽 出 し 水 洗 1 回 (1 0 0 m l) 行 い 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し 減 圧 留 去 し て 3 - (4 - フ ル オ ロ - ベ ン ジ ル) - フ ラ ン - 2 , 5 - ジ カ ル ボ ン 酸 5 - *t e r t* - ブ チ ル エ ス テ ル (A - 1 7 2) の 粗 生 成 体 (7 . 7 0 g , 収 率 : 9 6 . 1 %) で 得 た。

(A - 1 7 3) 3 - (4 - フ ル オ ロ - ベ ン ジ ル) - フ ラ ン - 2 , 5 - ジ カ ル ボ ン 酸 5 - *t e r t* - ブ チ ル エ ス テ ル (A - 1 7 2) (7 . 7 0 g , 2 4 . 0 4 m m o l) 及 び *N* , *O* - ジ メ チ ル ヒ ド ロ キ シ ル ア ミ ン 塩 酸 (2 . 9 3 g , 3 0 m m o l)、ハイドロオキシベンズトリアゾール (4 . 0 5 g , 3 0 m m o l) を ジ ク ロ ロ メ タ ン (2 5 0 m l) に 懸 濁 し、 室 温 攪 拌 下、 ト リ エ チ ル ア ミ ン (4 . 2 5 m l , 3 0 . 5 m m o l) 続 い て 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 (5 . 7 5 g , 3 0 m m o l) を 一 時 に 加 え い れ、 その ま ま 攪 拌 を 行 な う。 一 晩 室 温 放 置 後、 反 応 液 に 酢 酸 エ チ ル を 加 え ジ ク ロ ロ メ タ ン を 減 圧 留 去 し、 残 液 に 氷 水 及 び 飽 和 重 曹 水 (8 0 m l) を 加 え、 振 とう 分 液 後、 水 洗 1 回 行 い 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し て 減 圧 留 去 し た。 得 ら れ た 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (*n* - ヘキサン : アセトン = 1 9 : 1) で 精 製 し た 後、 *n* - ヘキサンで処理し、 4 - (4 - フ ル オ ロ - ベ ン ジ ル) - 5 - (メ ト キ シ - メ チ ル - カ ル バ モ イ ル) - フ ラ ン - 2 - カ ル ボ ン 酸 *t e r t* - ブ チ ル エ ス テ ル (3 . 9 0 1 g , 収 率 : 4 4 . 6 %) を 得 た。

融点 : 1 0 3 - 1 0 7

NMR (C D C l ₃) : 1 . 5 5 (9 H , s) , 3 . 3 3 (3 H , s) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 0 9 (2 H , s) , 6 . 8 3 (1 H , s) , 6 . 9 4 - 7 . 0 1 (2 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (2 H , m) .

(A - 1 7 4) 上 記 化 合 物 A - 1 7 3 (3 . 8 0 g , 1 0 . 4 6 m m o l) を テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン (4 0 m l) に 溶 解 し、 窒 素 気 流 中、 ド ラ イ ア イ ス - ア セ ト ン 冷 却 下 (- 3 0) 滴 下 ロートよりメチルマグネシウムプロマイド - テトラヒドロフラン溶液 (1 M) (1 5 . 7 m l , 1 5 . 7 m m o l) を 1 0 分 で 滴 下 し その ま ま 攪 拌 を 行 な っ た。 4 0 分 後、 メ チ ル マ グ ネ シ ウ ム プ ロ マ イ ド - テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン 溶 液 (1 M) (1 8 . 8 m l , 1 8 . 8 m m o l) を 追 加 滴 下 し た。 その 後、 1 . 5 時 間 後、 反 応 混 合 物 を 氷 水 中 に 注 入 し 酢 酸 エ チ ル を 加 え て か ら、 2 規 定 塩 酸 (1 7 . 3 m l , 3 4 . 5 m m o l) を 加 え、 振 とう 分 液 し 水 洗 1 回 行 い 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し た 後、 減 圧 留 去 し た。 得 ら れ た 結 晶 性 残 渣 (3 . 3 7 5 g) に *n* - ヘキサン (8 m l) を 加 え 氷 冷 後、 結 晶 を ろ 取 し 5 - ア セ チ ル - 4 - (4 - フ ル オ ロ - ベ ン ジ ル) - フ ラ ン - 2 - カ ル ボ ン 酸 *t e r t* - ブ チ ル エ ス テ ル (2 . 9 0 6 g , 収 率 : 8 7 . 3 %) を 無 色 粉 末 で 得 た。 又、 母 液 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (*n* - ヘキサン : アセトン = 2 4 : 1) で 精 製 し た 後、 同 様 に *n* - ヘキサン処理し更に A - 1 7 4 (2 0 0 m g , 収 率 : 6 . 0 %) を 得 た。

融点 : 1 0 2 - 1 0 3

NMR (C D C l ₃) : 1 . 5 6 (9 H , s) , 2 . 5 8 (3 H , s) , 4 . 1 6 (2 H , s) , 6 . 8 3 (1 H , s) , 6 . 9 5 - 7 . 0 1 (2 H , m) , 7 . 1 6 - 7 . 2 1 (2 H , m) .

(A - 1 7 5) 上 記 化 合 物 A - 1 7 4 (1 . 2 7 3 g , 4 . 0 m m o l) を ジ ク ロ ロ メ タ

ン(20ml)に溶解し、室温攪拌下、トリフルオロ酢酸(12ml)を加え入れ攪拌を行なった。1.5時間後、反応液を減圧留去し残渣にトルエンを加え2回留去し、得られた結晶にn-ヘキサンを加える取し5-アセチル-4-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボン酸(1.004g, 収率: 95.7%)を無色粉末で得た。

融点: 143 - 144

NMR(CDC1₃) : 2.61(3H, s), 4.18(2H, s), 6.96 - 7.02(2H, m), 7.07(1H, s), 7.17 - 7.22(2H, m).

(A-176)上記化合物A-175(262mg, 1.0mmol)及びヒドロキシベンズトリアゾール(162mg, 1.2mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁し、室温攪拌下、モルホリン(0.105ml, 1.2mmol)を加え続いて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(230mg, 1.2mmol)を加え攪拌を行なった。3時間後、反応液を減圧留去し(776mg)に氷水及び酢酸エチルを加え溶解し、2規定塩酸(0.5ml, 1mmol)を加え振とう分液し続いて、飽和重曹水で洗浄後、水洗1回を行い硫酸マグネシウムで乾燥し減圧留去して1-[3-(4-フルオロ-ベンジル)-5-(モルホリン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-エタノン(343mg, 103%)を黄緑色オイルとして得た。

NMR(CDC1₃) : 2.53(3H, s), 3.70 - 3.85(8H, m), 4.16(2H, s), 6.81(1H, s), 6.94 - 7.00(2H, m), 7.17 - 7.22(2H, m).

同様の方法で5-アセチル-4-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボン酸ジエチルアミド(収率: 91.8%)を得た。

融点: 74 - 75

NMR(CDC1₃) : 1.15 - 1.40(6H, m), 2.53(3H, s), 3.40 - 3.65(4H, m), 4.16(2H, s), 6.85(1H, s), 6.94 - 6.99(2H, m), 7.18 - 7.22(2H, m).

(A-177)A-18の方法に従い上記化合物A-176(343mg, 1.0mmol)から4-[3-(4-フルオロ-ベンジル)-5-(モルホリン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-プテン酸メチルエステル(407mg, 収率: 97.6%)を黄色結晶として得た。

融点: 143 - 146

NMR(CDC1₃) : 3.73 - 3.83(8H, m), 3.95(3H, s), 4.23(2H, s), 6.84(1H, s), 6.97 - 7.03(3H, m), 7.18 - 7.25(2H, m).

同様の方法で4-[5-ジエチルカルバモイル-3-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-プテン酸メチルエステル(収率: 93.1%)を黄色粉末結晶として得た。

融点: 128 - 130

NMR(CDC1₃) : 1.15 - 1.45(6H, m), 3.45 - 3.65(4H, m), 3.94(3H, s), 4.23(2H, s), 6.91(1H, s), 6.96 - 7.03(3H, m), 7.19 - 7.24(2H, m).

(A-178)A-19の方法に従い前述化合物A-177(401mg, 0.961mmol)から4-[3-(4-フルオロ-ベンジル)-5-(モルホリン-4-カルボニル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン(237mg, 収率: 57.5%)を黄色結晶として得た。

融点: 209 - 211 (dec)

元素分析: C₂₂H₂₁FN₂O₆として

計算値(%): C, 61.68; H, 4.94; N, 6.54; F, 4.43.

分析値(%): C, 61.33; H, 4.92; N, 6.36; F, 4.34.

NMR(CDC1₃) : 3.19(3H, s), 3.75(8H, bs), 4.27(2H, s), 4.47(2H, s), 6.69(1H, s), 6.98 - 7.03(2H

10

20

30

40

50

, m), 7.20 - 7.25 (2H, m).

(A-178-a) 同様の方法で4-(4-フルオロ-ベンジル)-5-(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)-フラン-2-カルボン酸ジエチルアミド(収率:36.5%)を黄土色プリズム状結晶として得た。

融点:122-123

元素分析:C₂₂H₂₃FN₂O₅として

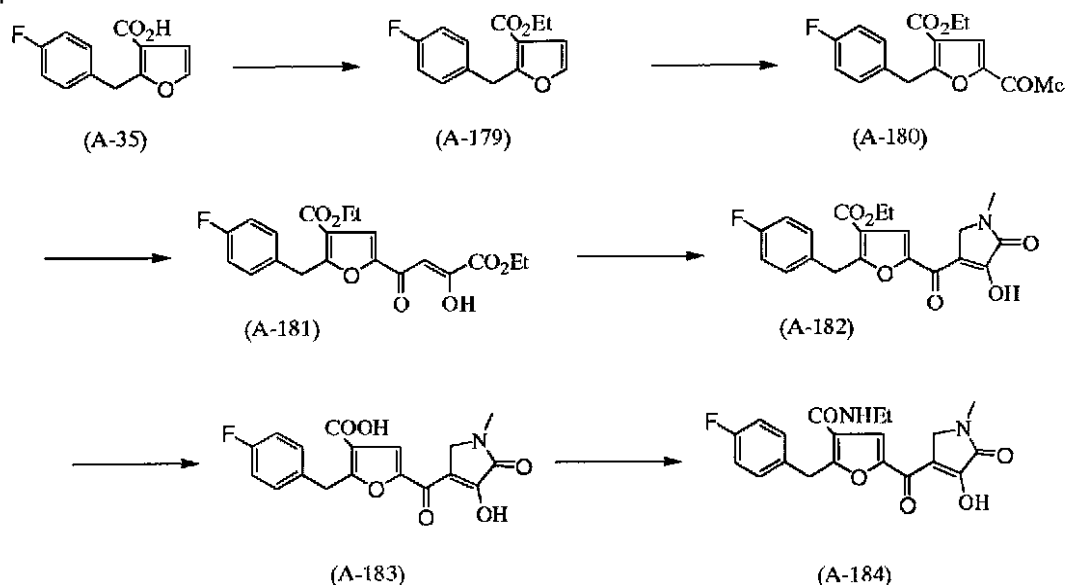
計算値(%):C,63.76;H,5.59;N,6.76;F,4.58.

分析値(%):C,63.63;H,5.58;N,6.61;F,4.44.

NMR(CDCl₃):1.25(6H,t,J=6.9Hz),3.18(3H,s),3.53(4H,q,J=6.9Hz),4.27(2H,s),4.51(2H,s),6.64(1H,s),6.97-7.03(2H,m),7.20-7.27(2H,m).

化合物A-184

2-(4-フルオロ-ベンジル)-5-(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)-フラン-3-カルボン酸エチルアミド



(A-179) 上記化合物A-35(3.55g,16.1mmol)をエタノール(40ml)に溶解し、濃硫酸(0.1ml)を加えて9時間脱水還流した。室温にて一晩放置し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄、乾燥後、減圧留去して2-(4-フルオロベンジル)フラン-3-カルボン酸エチルエステルの粗生成体(4.18g,収率:100%)を得た。

NMR(CDCl₃):1.35(3H,t,J=7.2Hz),4.31(2H,q,J=7.2Hz),4.32(2H,s),6.67(1H,d,J=2.1Hz),6.94-7.00(2H,m),7.22-7.27(3H,m).

(A-180) 塩化アルミニウム(11.2g,84mmol)を塩化メチレン(30ml)に加え、さらに上記化合物A-179(4.18g,16.8mmol)の塩化メチレン溶液(5ml)を氷冷下に加えた。同温にて30分間攪拌し、塩化アセチル(6.6g,84mmol)を加えて、室温にて15分間攪拌した。反応液を氷水に加え、塩化メチレンで抽出し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。乾燥後、減圧留去して5-アセチル-2-(4-フルオロベンジル)フラン-3-カルボン酸エチルエステルの粗生成体(4.54g,収率:93%)を得た。

NMR(CDCl₃):1.37(3H,t,J=7.2Hz),2.44(3H,s),4.35(2H,q,J=7.2Hz),4.38(2H,s),6.94-7.00(2H,m),7.26-7.31(2H,m),7.41(1H,s).

(A-181) 実施例 A-18 と同様の方法で、上記化合物 A-180 (1.0 g, 3.44 mmol) から 5-(3-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシアクリロイル)-2-(4-フルオロベンジル)フラン-3-カルボン酸エチルエステル (1.1 g, 収率: 82%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.41 (2H, s), 6.84 (1H, s), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.57 (1H, s).

(A-182) 実施例 A-19 と同様の方法で、上記化合物 A-181 (1.0 g, 2.56 mmol) から 2-(4-フルオロベンジル)-5-(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-3-カルボン酸エチルエステル (850 mg, 収率: 86%) を得た。

融点: 172 - 173

元素分析: C₂₀H₁₈FN₂O₆ として

計算値 (%): C, 62.01; H, 4.68; N, 3.62; F, 4.90.

分析値 (%): C, 61.95; H, 4.45; N, 3.60; F, 4.73.

NMR (CDCl₃) : 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.10 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.45 (2H, s), 7.03 - 7.10 (2H, m), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.61 (1H, s).

(A-183) 上記化合物 A-182 (500 mg, 1.29 mmol) をジオキサン (20 ml) に溶解し、1 規定水酸化リチウム溶液 (3 ml) を加えて、50 で 30 分間攪拌した。濃縮後、水で希釈し、塩酸酸性とした後、クロロホルムで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧留去して粗生成体 (420 mg, 収率: 91%) を得た。これをメタノールから再結晶して 2-(4-フルオロベンジル)-5-(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)フラン-3-カルボン酸を得た。

融点: 255 - 258 (decomp.)

元素分析: C₁₈H₁₄FN₂O₆ として

計算値 (%): C, 60.17; H, 3.93; N, 3.90; F, 5.29.

分析値 (%): C, 59.86; H, 3.86; N, 3.80; F, 5.04.

NMR (DMSO-d₆) : 2.99 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.42 (2H, s), 7.13 - 7.19 (2H, m), 7.29 - 7.34 (2H, m), 7.85 (1H, s), 13.22 (1H, bs).

(A-184) 上記化合物 A-183 (359 mg, 1 mmol)、HOBt (13.5 mg, 0.1 mmol)、WSCD (575 mg, 3 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に、氷冷下エチルアミン (2 mol/l in THF, 1.5 ml, 3 mmol) を加えた。室温まで昇温して 20 時間攪拌した後、水を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた析出結晶をイソプロパノールで再結晶化して 2-(4-フルオロベンジル)-5-(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)-フラン-3-カルボン酸エチルアミド (91 mg, 収率: 24%) を得た。

融点: 169 - 170

元素分析: C₂₀H₁₉O₅FN₂ として

計算値 (%): C: 62.17 H: 4.96 F: 4.92 N: 7.25

実測値 (%): C: 62.05 H: 4.89 F: 4.75 N: 7.22

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.10 (3H, s), 3.40 - 3.53 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.49 (2H, s), 5.93 (1H, bs), 7.03 - 7.08 (2H, m), 7.25 - 7.33 (2H, m), 7.41 (1H, s).

10

20

30

40

50

同様の方法を用いて、以下の化合物を合成した。

(A-184-a) 2-(4-フルオロ-ベンジル)-5-(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボニル)-フラン-3-カルボン酸ベンジルアミド

融点：181-184

元素分析：C₂₅H₂₁O₅FN₂として

計算値(%) C: 66.96 H: 4.72 F: 4.24 N: 6.25

実測値(%) C: 66.63 H: 4.64 F: 4.06 N: 6.12

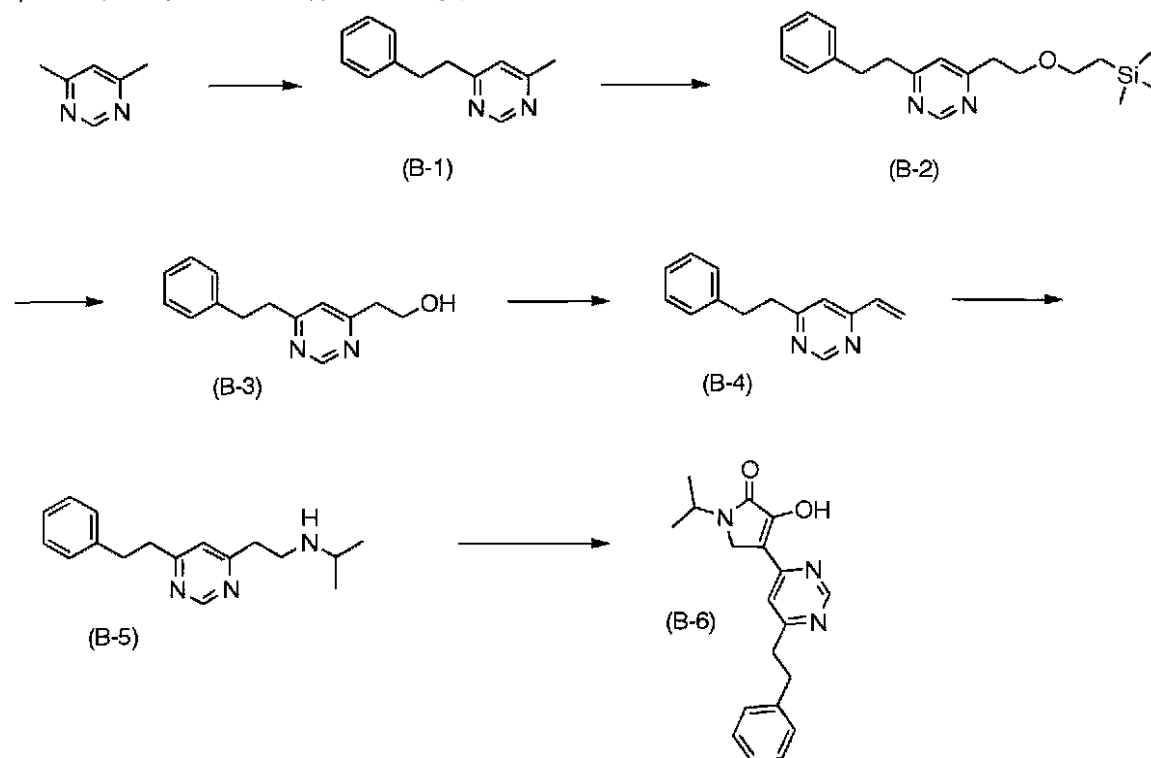
¹H-NMR(CDC1₃) : 3.9(3H, s), 4.00(2H, s), 4.51(2H, s), 4.62(2H, d, J=5.5Hz), 6.28(1H, bs), 7.02-7.08(2H, m), 7.26-7.42(8H, m).

10

B群化合物

化合物B-6

3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-4-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



20

30

(B-1) WO 01/17968記載の方法に準じて4-メチル-6-フェネチルピリミジンを合成した。

(B-2) 上記化合物B-1(19.8g, 100mmol)のTHF(100ml)溶液に、-78の冷却下ノルマルブチルリチウム溶液(100mmol)を滴下した。次に2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(16.7g, 100mmol)のTHF(50ml)溶液を加え、0に昇温し30分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去して4-フェネチル-6-[2-(2-トリメチルシラニルエトキシ)エチル]ピリミジンと、4-メチル-6-[2-フェニル-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)エチル]ピリミジンの9:1混合物(32.7g, 収率:100%)を得た。

40

(4-フェネチル-6-[2-(2-トリメチルシラニルエトキシ)エチル]ピリミジン)

NMR(CDC1₃) : -0.03(9H, s), 0.89(2H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 2.95(2H, t, J=6.5Hz), 3.04(4H, s), 3.50(2H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 3.75(2H, t, J=6.5Hz)

50

, 7.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.18 - 7.31 (5H, m), 9.05 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(B-3) 上記化合物 B-2 (32.7 g, 100 mmol) の 1,4-ジオキサン (50 ml) 溶液に、5N-塩酸水溶液 (100 ml) を加えた。その後、60 に加温し 1 時間攪拌した。反応液がアルカリ性を示すまで炭酸ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し 2-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)エタノールと、2-(6-メチルピリミジン-4-イル)-3-フェニルプロパン-1-オールの混合粗生成物 (23.6 g) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.94 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.06 (4H, s), 4.00 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.16 - 7.31 (5H, m), 9.05 (1H, d, J = 1.2 Hz).

10

(B-4) 上記粗生成物 B-3 (23.6 g) のクロロホルム (100 ml) 溶液に、ピリジン (15.8 g, 200 mmol) を加え、氷冷下トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (28.2 g, 100 mmol) を加えた。10 分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、減圧下クロロホルムを留去した。1,4-ジオキサン (50 ml) を加え、次いで氷冷下で 5N-水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。30 分攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン-酢酸エチル = 5:1-1:1) で精製し、4-フェネチル-6-ピニルピリミジン (3.7 g, 収率: 18%) を得た。

20

NMR (CDCl₃) : 3.07 (4H, s), 5.67 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 6.42 (1H, dd, J = 17.4, 1.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 10.4, 17.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.17 - 7.32 (5H, m), 9.09 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(B-5) 上記化合物 B-4 (316 mg, 1.5 mmol) のエタノール (3 ml) 溶液に、酢酸 (90 mg, 1.5 mmol) とイソプロピルアミン (266 mg, 4.5 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール = 9:1) で精製し、イソプロピル-[2-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)エチル]アミン (309 mg, 収率: 76%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 1.07 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.85 - 3.06 (9H, m), 6.96 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.16 - 7.31 (5H, m), 9.05 (1H, d, J = 1.2 Hz).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

メチル-[2-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)エチル]アミン

NMR (CDCl₃) : 2.45 (3H, s), 2.86 - 3.04 (4H, m), 3.06 (4H, s), 6.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.16 - 7.31 (5H, m), 9.05 (1H, d, J = 1.2 Hz).

ベンジル-[2-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)エチル]アミン

40

NMR (CDCl₃) : 2.90 - 3.05 (8H, m), 3.84 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.15 - 7.33 (5H, m), 9.03 (1H, d, J = 1.3 Hz).

(1-エチル-プロピル)-[2-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)エチル]アミン

NMR (CDCl₃) : 0.87 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.45 (4H, dq, J = 7.6, 7.0 Hz), 2.44 (1H, tt, J = 6.1, 5.8 Hz), 2.89 - 3.06 (8H, m), 6.99 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.17 - 7.31 (5H, m), 9.04 (1H, d, J = 1.2 Hz).

シクロヘキシル-[2-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)エチル]アミン

50

NMR (CDCl₃) : 1.07 - 1.28 (6H, m), 1.60 - 1.91 (4H, m), 2.48 (1H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.01 - 3.06 (6H, m), 6.96 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.16 - 7.31 (5H, m), 9.05 (1H, d, J = 1.2 Hz). [2-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)エチル]フェニルアミン

NMR (CDCl₃) : 2.97 - 3.05 (6H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.65 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.75 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.14 - 7.30 (7H, m), 9.08 (1H, d, J = 1.2 Hz).

tert-ブチル-[2-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)エチル]アミン

NMR (CDCl₃) : 1.19 (9H, s), 2.99 - 3.06 (8H, m), 6.97 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.16 - 7.31 (5H, m), 9.04 (1H, d, J = 1.2 Hz).

O-tert-ブチル-N-[2-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)エチル]ヒドロキシルアミン

NMR (CDCl₃) : 1.20 (9H, s), 2.95 (2H, brs), 3.04 (4H, s), 3.27 (2H, brs), 6.99 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.16 - 7.31 (5H, m), 9.04 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(B-6) 上記化合物 B-5 (269 mg, 1 mmol) のエタノール (1.5 ml) 溶液に、シュウ酸ジエチル (175 mg, 1.2 mmol) とナトリウムエトキシド (4.5 mmol, 20% エタノール溶液) を加え、60 で5時間加熱した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた析出結晶をメタノールにて洗浄、減圧下乾燥して3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-4-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (209 mg, 収率: 65%) を得た。

融点: 229 - 231

元素分析: C₁₉H₂₁N₃O₂ · 0.2 H₂O として

計算値 (%): C, 69.79; H, 6.60; N, 12.85.

分析値 (%): C, 69.85; H, 6.46; N, 12.83.

NMR (CDCl₃) : 1.28 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.09 (4H, s), 4.05 (2H, s), 4.57 (1H, qq, J = 6.9, 6.7 Hz), 6.93 (1H, s), 7.18 - 7.32 (5H, m), 9.02 (1H, s).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-6-a) 3-ヒドロキシ-1-メチル-4-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 211 - 213

元素分析: C₁₇H₁₇N₃O₂ として

計算値 (%): C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23.

分析値 (%): C, 69.09; H, 5.61; N, 14.23.

NMR (CDCl₃) : 3.09 (4H, s), 3.16 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.16 - 7.29 (5H, m), 9.01 (1H, s).

(B-6-b) 1-ベンジル-3-ヒドロキシ-4-(6-フェネチルピリミジン-4-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 222 - 223

元素分析: C₂₃H₂₁N₃O₂ · 0.3 H₂O として

計算値 (%): C, 73.31; H, 5.78; N, 11.15.

分析値 (%): C, 73.37; H, 5.49; N, 11.19.

NMR (CDCl₃) : 3.05 (4H, s), 3.93 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.13 - 7.39 (10H, m), 9.00 (1H, s).

, s) .

(B - 6 - c) 1 - (1 - エチルプロピル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - フェネチルピリミジン - 4 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 182 - 183

元素分析 : $C_{21}H_{25}N_3O_2$ として

計算値 (%) : C , 71.77 ; H , 7.17 ; N , 11.96 .

分析値 (%) : C , 71.69 ; H , 7.13 ; N , 11.90 .

NMR ($CDCl_3$) : 0.88 (6 H , t , $J = 7.3$ Hz) , 1.48 - 1.74 (4 H , m) , 3.10 (4 H , s) , 3.96 (2 H , s) , 4.10 (1 H , m) , 6.94 (1 H , s) , 7.19 - 7.33 (5 H , m) , 9.06 (1 H , s) .

10

(B - 6 - d) 1 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - フェネチルピリミジン - 4 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 248 - 250

元素分析 : $C_{22}H_{25}N_3O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

計算値 (%) : C , 72.34 ; H , 6.95 ; N , 11.50 .

分析値 (%) : C , 72.28 ; H , 6.92 ; N , 11.55 .

NMR ($CDCl_3$) : 1.41 - 1.51 (4 H , m) , 1.71 - 1.88 (6 H , m) , 3.10 (4 H , s) , 4.07 (2 H , s) , 4.15 (1 H , m) , 6.92 (1 H , s) , 7.18 - 7.32 (5 H , m) , 9.03 (1 H , s) .

(B - 6 - e) 1 - ヒドロキシ - 4 - (6 - フェネチルピリミジン - 4 - イル) - 1 - フェニル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

20

融点 : 253 - 255

元素分析 : $C_{22}H_{19}N_3O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

計算値 (%) : C , 73.56 ; H , 5.39 ; N , 11.70 .

分析値 (%) : C , 73.37 ; H , 5.16 ; N , 11.65 .

NMR ($CDCl_3$) : 3.13 (4 H , s) , 4.56 (2 H , s) , 6.98 (1 H , s) , 7.18 - 7.33 (6 H , m) , 7.44 (2 H , t , $J = 7.6$ Hz) , 7.81 (2 H , d , $J = 7.6$ Hz) , 9.08 (1 H , s) .

(B - 6 - f) 1 - tert - ブチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - フェネチル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

30

融点 : 199 - 200

元素分析 : $C_{20}H_{23}N_3O_2$ として

計算値 (%) : C , 71.19 ; H , 6.87 ; N , 12.45 .

分析値 (%) : C , 70.84 ; H , 6.81 ; N , 12.30 .

NMR ($CDCl_3$) : 1.53 (9 H , s) , 3.09 (4 H , s) , 4.16 (2 H , s) , 7.03 (1 H , s) , 7.19 - 7.32 (5 H , m) , 9.03 (1 H , s) .

(B - 6 - g) 1 - tert - ブトキシ - 3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - フェネチル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 230 - 232

40

元素分析 : $C_{20}H_{23}N_3O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

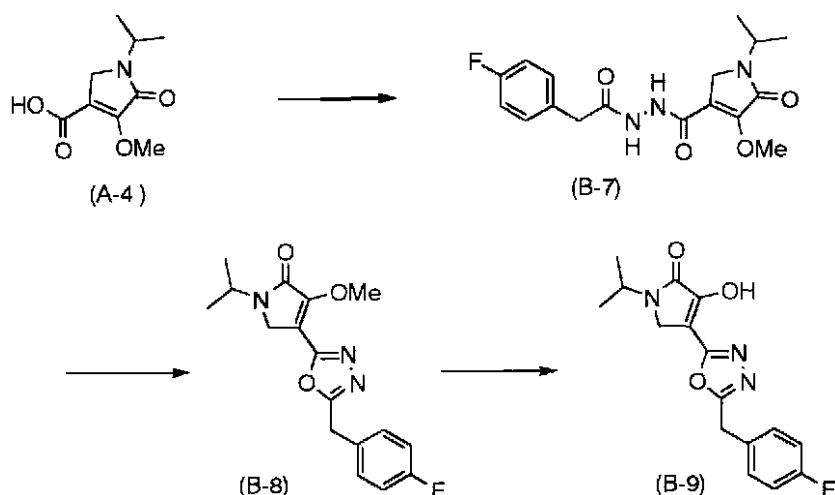
計算値 (%) : C , 67.62 ; H , 6.58 ; N , 11.83 .

分析値 (%) : C , 67.51 ; H , 6.42 ; N , 11.83 .

NMR ($CDCl_3$) : 1.39 (9 H , s) , 3.10 (4 H , s) , 4.27 (2 H , s) , 6.76 (1 H , s) , 7.17 - 7.32 (5 H , m) , 9.02 (1 H , s) .

化合物 B - 9

4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



(B-7) 4-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸 A-4 (995 mg, 5 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、(4-フルオロフェニル)酢酸ヒドラジド (924 mg, 5.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (67 mg, 0.5 mmol)、および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (931 mg, 6 mmol) を加え 2 時間攪拌した。水を加えて反応を停止させたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン-酢酸エチル = 1 : 4 - 0 : 1) で精製し、1-イソプロピル-4-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸 N'-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ヒドラジド (1.46 g, 収率 : 84%) を得た。

融点 : 157 - 158

NMR (CDCl₃) : 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.63 (2H, s), 3.94 (2H, s), 4.36 - 4.45 (4H, m), 7.00 - 7.08 (2H, m), 7.26 - 7.32 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.26 (1H, s) .

(B-8) トリフェニルホスフィン (629 mg, 2.4 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、氷冷下プロミン (2.4 mmol, 1M 塩化メチレン溶液) を滴下し、その後室温に昇温し 30 分間攪拌した。次に、トリエチルアミン (506 mg, 5 mmol) を加え、上記化合物 B-7 (699 mg, 2 mmol) を加え室温に昇温した。反応液に水を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1 - 1 : 3) で精製し、4-[5-(4-フルオロベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1-イソプロピル-3-メトキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (595 mg, 収率 : 90%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.24 (6H, d, J = 6.7 Hz), 4.16 (2H, s), 4.22 (2H, s), 4.30 (3H, s), 4.46 (1H, qq, J = 6.7 Hz), 7.00 - 7.08 (2H, m), 7.27 - 7.34 (2H, m) .

(B-9) 上記化合物 B-8 (550 mg, 1.66 mmol) のアセトニトリル溶液 (5 ml) にヨウ化ナトリウム (1.99 g, 13.3 mmol) を加えた。次に氷冷下クロロトリメチルシラン (1.44 g, 13.3 mmol) を加え、50 に加温して 2 時間攪拌した。反応液に水および 10% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、得られた析出結晶を水および酢酸エチルにて洗浄、減圧下乾燥して 4-[5-(4-フルオロベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン (441 mg, 収率 : 84%) を得た。

融点 : 204 - 206

元素分析 : C₁₆H₁₆N₃O₃ として

10

20

30

40

50

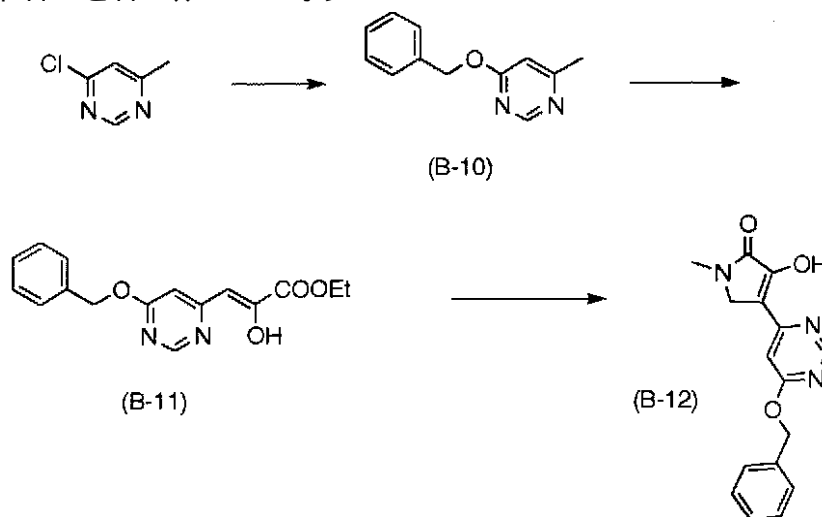
計算値 (%) : C, 60.56 ; H, 5.08 ; N, 13.24 ; F, 5.99 .

分析値 (%) : C, 60.43 ; H, 4.93 ; N, 13.14 ; F, 5.93 .

NMR (CDCl₃) : 1.28 (6H, d, J = 6.7 Hz), 4.22 (2H, s), 4.24 (2H, s), 4.50 (1H, qq, J = 6.7 Hz), 6.99 - 7.07 (2H, m), 7.26 - 7.34 (2H, m) .

化合物 B - 12

4 - (6 - ベンジルオキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1,5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



10

20

(B - 10) 水素化ナトリウム (192 mg, 8 mmol) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液にベンジルアルコールのジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を加え 30 分間攪拌した。次に、WO01/17968 記載の方法に準じて合成した 4 - クロロ - 6 - メチル - ピリミジン (1.03 g, 8 mmol) を加え 10 分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させたのち、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 - 2 : 1) で精製し、4 - ベンジルオキシ - 6 - メチルピリミジン (1.49 g, 収率 : 93%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 2.45 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.36 - 7.43 (5H, m), 8.69 (1H, s) .

(B - 11) 上記化合物 B - 10 (601 mg, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、シュウ酸ジエチル (2.2 g, 15 mmol) とカリウム tert - ブトキシド (672 mg, 6 mmol) を加え、60 に加温し 30 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をノルマルヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥して 3 - (6 - ベンジルオキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステル (694 mg, 収率 : 77%) を得た。

融点 : 136 - 137

40

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.46 (2H, s), 6.42 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.35 - 7.46 (5H, m), 8.69 (1H, s) .

(B - 12) 上記化合物 B - 11 (100 mg, 0.33 mmol) のジオキサン (1 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (50 mg, 1.65 mmol) とメチルアミン (0.66 mmol, 30% エタノール溶液) を加え、室温で 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して 4 - (6 - ベンジルオキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1,5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (83 mg, 収率 : 85%) を得た。

50

融点：203 - 204

元素分析：C₁₆H₁₅N₃O₃ · 0.1H₂Oとして

計算値(%)：C, 64.25; H, 5.12; N, 14.05.

分析値(%)：C, 64.09; H, 4.94; N, 13.99.

NMR(CDC1₃)：1.15(3H, s), 4.07(2H, s), 5.47(2H, s), 6.47(1H, s), 7.30 - 7.48(5H, m), 8.72(1H, s).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-12-a) 4-(6-ベンジルオキシ-ピリミジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

10

融点：177 - 178

元素分析：C₁₈H₁₉N₃O₃ · 0.1H₂Oとして

計算値(%)：C, 66.08; H, 5.92; N, 12.84.

分析値(%)：C, 65.99; H, 5.80; N, 12.68.

NMR(CDC1₃)：1.26(6H, d, J = 6.7 Hz), 4.04(2H, s), 4.56(1H, sept), 5.47(2H, s), 6.55(1H, s), 7.30 - 7.47(5H, m), 8.72(1H, s).

(B-12-b) 4-[6-(4-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

H-NMR(CDC1₃)：3.15(s, 3H), 4.08(s, 2H), 5.43(s, 2H), 6.47(d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05 - 7.15(m, 2H), 7.40 - 7.50(m, 2H), 8.71(d, 1H, J = 1.2 Hz).

20

融点：232 - 234

元素分析：C₁₆H₁₄N₃O₃Fとして

計算値(%) C: 60.95 H: 4.48 N: 13.33 F: 6.03

実測値(%) C: 60.89 H: 4.36 N: 13.27 F: 6.14

(B-12-c) 4-[6-(4-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

H-NMR(CDC1₃)：1.26(d, 6H, J = 6.9 Hz), 4.05(s, 2H), 4.55(m, 1H), 5.43(s, 2H), 6.50(d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05 - 7.15(m, 2H), 7.40 - 7.50(m, 2H), 8.71(d, 1H, J = 1.2 Hz).

30

融点：191

元素分析：C₁₈H₁₈N₃O₃F · 0.3H₂Oとして

計算値(%) C: 61.99 H: 5.38 N: 12.05 F: 5.45

実測値(%) C: 61.87 H: 5.11 N: 12.05 F: 5.35

(B-12-d) 4-[6-(2-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

H-NMR(CDC1₃)：3.15(s, 3H), 4.07(s, 2H), 5.53(s, 2H), 6.48(d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.10 - 7.20(m, 2H), 7.34(m, 1H), 7.48(m, 1H), 8.72(d, 1H, J = 1.2 Hz).

40

融点：215 - 217

元素分析：C₁₆H₁₄N₃O₃F · 0.3H₂Oとして

計算値(%) C: 59.92 H: 4.59 N: 13.10 F: 5.92

実測値(%) C: 60.10 H: 4.51 N: 13.05 F: 5.64

(B-12-e) 4-[6-(2-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

H-NMR(CDC1₃)：1.26(d, 6H, J = 6.9 Hz), 4.06(s, 2H), 4.55(m, 1H), 5.54(s, 2H), 6.63(d, 1H, J = 1.2 Hz).

50

2 Hz), 7.05 - 7.20 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.72 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

融点: 170 - 171

元素分析: C₁₈H₁₈N₃O₃Fとして

計算値 (%) C: 62.97 H: 5.28 N: 12.24 F: 5.53

実測値 (%) C: 62.94 H: 5.33 N: 12.21 F: 5.31

(B-12-f) 3-ヒドロキシ-4-[6-(3-イソプロピルベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

H-NMR (CDCl₃) : 1.27 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 2.93 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.48 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.20 - 7.36 (m, 4H), 8.73 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

10

融点: 149 - 150

元素分析: C₁₉H₂₁N₃O₃として

計算値 (%) C: 67.24 H: 6.24 N: 12.38

実測値 (%) C: 67.17 H: 6.08 N: 12.38

(B-12-g) 3-ヒドロキシ-4-[6-(3-イソプロピルベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.27 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 2.93 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.56 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 6.58 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.20 - 7.36 (m, 4H), 8.73 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

20

融点: 191

元素分析: C₂₁H₂₅N₃O₃として

計算値 (%) C: 68.64 H: 6.86 N: 11.44

実測値 (%) C: 68.63 H: 6.64 N: 11.38

(B-12-h) 1-エチル-4-[6-(4-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.61 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.10 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.57 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 8.70 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

30

融点: 171 - 173

元素分析: C₁₇H₁₆N₃O₃Fとして

計算値 (%) C: 62.00 H: 4.90 N: 12.76 F: 5.77

実測値 (%) C: 61.97 H: 4.83 N: 12.69 F: 5.77

(B-12-i) 4-[6-(4-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1-プロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.65 (m, 2H), 3.51 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.08 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.52 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 8.71 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

40

融点: 159 - 160

元素分析: C₁₈H₁₈N₃O₃Fとして

計算値 (%) C: 62.97 H: 5.28 N: 12.24 F: 5.53

実測値 (%) C: 63.00 H: 5.24 N: 12.21 F: 5.65

(B-12-j) 4-[6-(4-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

H-NMR (DMSO-d₆) : 3.50 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.85 (bs, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.19 - 7.2

50

8 (m, 3H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 8.75 (m, 1H).

融点: 178 - 180

元素分析: C₁₇H₁₆N₃O₄Fとして

計算値(%) C: 59.13 H: 4.67 N: 12.17 F: 5.50

実測値(%) C: 59.07 H: 4.64 N: 12.07 F: 5.55

(B-12-k) 4-[6-(4-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1-(2-メトキシエチル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン
H-NMR (CDCl₃) : 3.35 (s, 3H), 3.59 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.72 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 4.23 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.48 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 8.71 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

10

融点: 153 - 154

元素分析: C₁₈H₁₈N₃O₄Fとして

計算値(%) C: 60.16 H: 5.05 N: 11.69 F: 5.29

実測値(%) C: 60.17 H: 5.01 N: 11.64 F: 5.37

(B-12-l) 4-[6-(4-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン
H-NMR (DMSO-d₆) : 4.11 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 3H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.76 (m, 1H).

20

融点: 194 - 196

元素分析: C₁₅H₁₂N₃O₃Fとして

計算値(%) C: 59.80 H: 4.01 N: 13.95 F: 6.31

実測値(%) C: 59.53 H: 4.00 N: 13.83 F: 6.21

(B-12-m) 4-[6-(4-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン
H-NMR (CDCl₃) : 3.80 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.38 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 6.87 and 7.20 (ABq, 2H x 2, J = 8.4 Hz), 7.02 - 7.09 (m, 2H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 8.69 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

30

融点: 227 - 228

元素分析: C₂₃H₂₀N₃O₄F · 0.1H₂Oとして

計算値(%) C: 65.27 H: 4.81 N: 9.93 F: 4.49

実測値(%) C: 65.06 H: 4.52 N: 9.94 F: 4.43

(B-12-n) 1-アリル-4-[6-(4-フルオロベンジロキシ)ピリミジン-4-イル]-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン
H-NMR (CDCl₃) : 4.05 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 5.20 - 5.23 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.75 - 5.90 (m, 1H), 6.48 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.04 - 7.10 (m, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 8.71 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

40

融点: 167 - 168

元素分析: C₁₈H₁₆N₃O₃Fとして

計算値(%) C: 63.34 H: 4.72 N: 12.31 F: 5.57

実測値(%) C: 63.43 H: 4.59 N: 12.37 F: 5.62

(B-12-o) 3-ヒドロキシ-4-[6-(2-イソプロピル-ベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 240 - 241

元素分析: C₁₉H₂₁N₃O₃として

計算値(%) : C, 67.24; H, 6.24; N, 12.38.

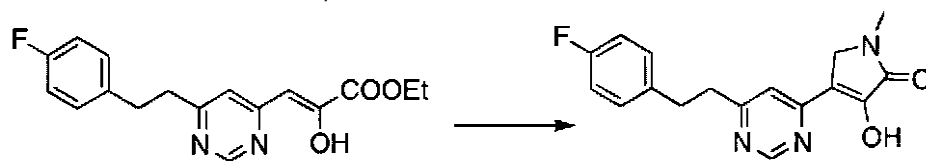
分析値(%) : C, 67.03; H, 6.07; N, 12.31.

50

NMR (CDCl₃) : 1.28 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.15 (3H, s), 3.22 (1H, m), 4.08 (2H, s), 5.52 (2H, s), 6.42 (1H, s), 7.19 - 7.23 (1H, m), 7.37 - 7.42 (3H, m), 8.73 (1H, s).

化合物 B - 14

4 - { 6 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



(B-13)

(B-14)

(B - 13) WO 0 1 / 1 7 9 6 8 記載の方法に準じて 3 - { 6 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - ピリミジン - 4 - イル } - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステルを合成した。

融点 : 139 - 141

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.04 (4H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.39 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.93 - 6.99 (2H, m), 7.10 - 7.18 (2H, m), 8.95 (1H, s).

(B - 14) 上記化合物 B - 13 (100 mg , 0.33 mmol) のジオキサソ (2 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (20 mg , 0.66 mmol) とメチルアミン (0.66 mmol , 3.0 % エタノール溶液) を加え、室温で 2 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をメタノールで洗浄し、減圧下乾燥して 4 - { 6 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン (72 mg , 収率 : 72 %) を得た。

融点 : 225 - 228

元素分析 : C₁₇H₁₆FN₃O₂ として

計算値 (%) : C, 65.17 ; H, 5.15 ; N, 13.41 ; F, 6.06 .

分析値 (%) : C, 65.03 ; H, 5.31 ; N, 13.37 ; F, 5.93 .

NMR (CDCl₃) : 3.06 (3H, s), 3.16 (2H, s), 4.08 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.94 - 7.00 (2H, m), 7.10 - 7.15 (2H, m), 9.01 (1H, d, J = 1.2 Hz).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 14 - a) 4 - { 6 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 225 - 228

元素分析 : C₁₉H₂₀FN₃O₂ として

計算値 (%) : C, 66.85 ; H, 5.91 ; N, 12.31 ; F, 5.57 .

分析値 (%) : C, 66.61 ; H, 6.10 ; N, 12.25 ; F, 5.43 .

NMR (CDCl₃) : 1.28 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.06 (4H, s), 4.05 (2H, s), 4.57 (1H, sept), 6.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.91 - 6.99 (2H, m), 7.00 - 7.16 (2H, m), 9.02 (1H, d, H = 1.2 Hz).

化合物 B - 16

4 - { 6 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチ

10

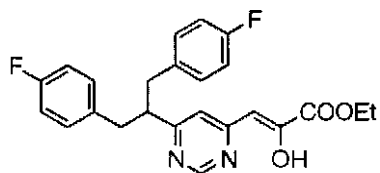
20

30

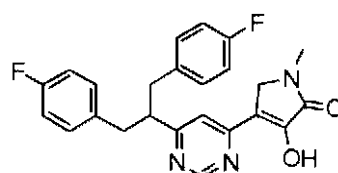
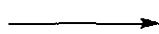
40

50

ル] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロ
 ール - 2 - オン



(B-15)



(B-16)

(B - 15) WO 0 1 / 1 7 9 6 8 記載の方法に準じて 3 - { 6 - [1 - (4 - フルオロ
 - ベンジル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - ピリミジン - 4 - イル } -
 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステルを合成した。

10

融点：132 - 133

NMR (CDCl₃) : 1.36 (3 H , t , J = 7.0 Hz) , 2.95 - 3.15
 (5 H , m) , 4.33 (2 H , q , J = 7.0 Hz) , 6.22 (1 H , s) , 6.4
 2 (1 H , d , J = 1.4 Hz) , 6.85 - 7.00 (8 H , m) , 8.97 (1 H ,
 s) .

(B - 16) 上記化合物 B - 15 (100 mg , 0.24 mmol) のジオキサソ (2 m
 l) 溶液にパラホルムアルデヒド (14 mg , 0.48 mmol) とメチルアミン (0 .
 48 mmol , 3.0 % エタノール溶液) を加え、室温で 2 時間攪拌した。塩化アンモニウ
 ム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減
 圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して 4
 - { 6 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル
] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロ
 ール - 2 - オン (60 mg , 収率：59%) を得た。

20

融点：162 - 164

元素分析：C₂₄H₂₁F₂N₃O₂ · 0.2 H₂O として

計算値 (%) : C , 67.82 ; H , 5.07 ; N , 9.89 ; F , 8.94 .

分析値 (%) : C , 67.82 ; H , 5.09 ; N , 9.87 ; F , 8.79 .

NMR (CDCl₃) : 2.99 - 3.15 (8 H , m) , 3.89 (2 H , s) , 6
 . 28 (1 H , s) , 6.85 - 6.99 (8 H , m) , 9.04 (1 H , s) .

30

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 16 - a) 4 - { 6 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - (4 - フルオロ -
 フェニル) - エチル] - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル -
 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点：181 - 183

元素分析：C₂₆H₂₅F₂N₃O₂ として

計算値 (%) : C , 69.47 ; H , 5.61 ; N , 9.35 ; F , 8.45 .

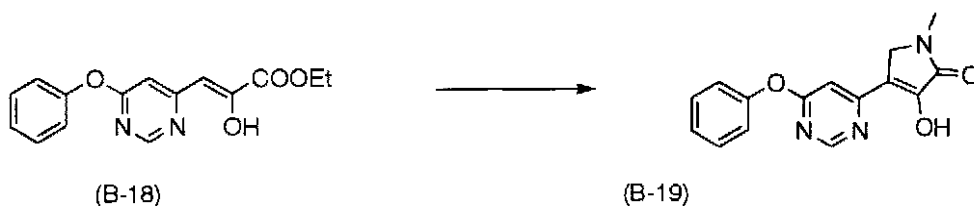
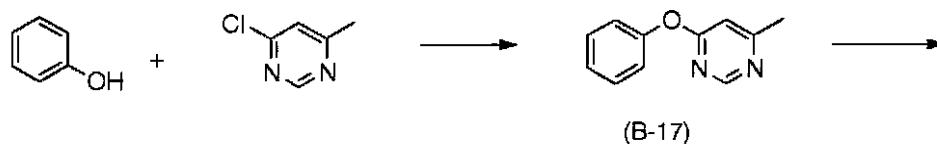
分析値 (%) : C , 69.49 ; H , 5.65 ; N , 9.32 ; F , 8.32 .

NMR (CDCl₃) : 1.23 (6 H , d , J = 6.7 Hz) , 3.00 - 3.20
 (5 H , m) , 3.87 (2 H , s) , 4.53 (1 H , sept) , 6.42 (1 H ,
 s) , 6.86 - 7.00 (8 H , m) , 9.05 (1 H , s) .

40

化合物 B - 19

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - (6 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 1, 5
 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



(B-17) (B-10) の合成法に準じて 4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリミジン を合成した。

NMR (CDCl₃) : 2.50 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.13 - 7.17 (2H, m), 7.25 - 7.31 (1H, m), 7.42 - 7.47 (2H, m), 8.68 (1H, s).

(B-18) 上記化合物 B-17 を用いて、B-11 の合成法に準じて 2 - ヒドロキシ - 3 - (6 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - イル) - アクリル酸エチルエステル を合成した。

NMR (CDCl₃) : 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.46 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.14 - 7.18 (2H, m), 7.29 - 7.34 (1H, m), 7.44 - 7.49 (2H, m), 8.69 (1H, s).

(B-19) 上記化合物 B-18 を用いて、B-12 の合成法に準じて 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - (6 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 1,5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン を合成した。

融点: 235 - 236

元素分析: C₁₅H₁₃N₃O₃ · 0.3H₂O して

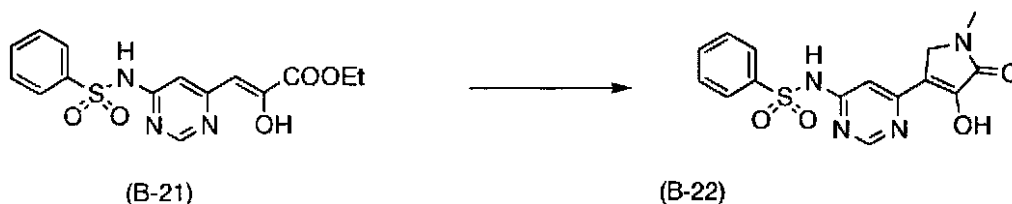
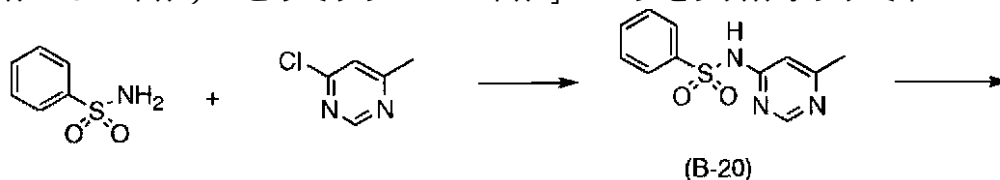
計算値 (%): C, 62.41; H, 4.75; N, 14.56.

分析値 (%): C, 62.48; H, 4.41; N, 14.49.

NMR (DMSO-d₆) : 3.02 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.21 - 7.32 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.44 - 7.49 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 1.0 Hz).

化合物 B-22

N - [6 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - オキソ - 2,5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - ベンゼンスルホンアミド



(B-20) WO01/17968 記載の方法に準じて合成した 4 - クロロ - 6 - メチル - ピリミジン (128 mg, 1 mmol) の DMSO (2 ml) 溶液に、ベンゼンスルホンアミド (236 mg, 1.5 mmol) と炭酸カリウム (207 mg, 1.5 mmol) を加え、120 で 3 時間加熱した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ

10

20

30

40

50

たのち、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶を酢酸エチルとジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥してN-(6-メチル-ピリミジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド(151mg, 収率: 61%)を得た。

融点: 188 - 189

NMR(CDC1₃) : 2.45(3H, s), 7.11(1H, s), 7.45 - 7.63(3H, m), 7.92 - 7.95(2H, m), 8.71(1H, s).

(B-21)上記化合物B-20を用い、(B-11)の合成法に準じて3-(6-ベンゼンスルホニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-アクリル酸エチルエステルを合成した。

融点: 205 - 208

NMR(CDC1₃) : 1.40(3H, t, J = 7.0 Hz), 4.37(2H, q, J = 7.0 Hz), 6.44(1H, s), 7.08(1H, s), 7.52 - 7.67(3H, m), 7.93 - 8.00(2H, m), 8.84(1H, s), 10.82(1H, bs), 13.81(1H, bs), 8.69(1H, s).

(B-22)上記化合物B-21を用い、(B-12)の合成法に準じてN-[6-(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ベンゼンスルホンアミド

融点: > 300

元素分析: C₁₅H₁₄N₄O₄S · 0.9H₂Oとして

計算値(%): C, 49.69; H, 4.39; N, 15.45; S, 8.84.

分析値(%): C, 49.67; H, 4.17; N, 15.32; S, 8.82.

NMR(DMSO-d₆) : 3.00(3H, s), 4.12(2H, s), 7.54 - 7.65(3H, m), 7.69(1H, s), 7.90(2H, m), 8.53(1H, s).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-22-a) N-[6-(4-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ベンゼンスルホンアミド

融点: 255 - 260

元素分析: C₁₇H₁₈N₄O₄S · 0.5H₂Oとして

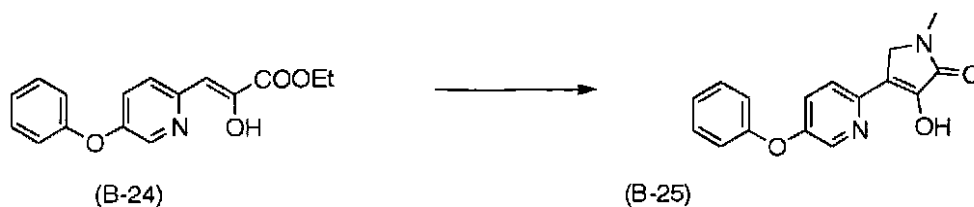
計算値(%): C, 53.25; H, 4.99; N, 14.61; S, 8.36.

分析値(%): C, 53.55; H, 4.72; N, 14.61; S, 8.09.

NMR(DMSO-d₆) : 1.18(6H, d, J = 6.7 Hz), 4.05(2H, s), 4.25(1H, m), 7.52 - 7.62(4H, m), 7.89 - 7.92(2H, m), 8.48(1H, s).

化合物 B-25

3-ヒドロキシ-1-メチル-4-(5-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン



(B-23) 6-メチル-ピリジン-3-オールとヨードベンゼンを用い、文献(J. Am. Chem. Soc. 1997, 119(43), 10539-10540)に準じて

10

20

30

40

50

2 - メチル - 5 - フェノキシ - ピリジンを合成した。

NMR (CDCl₃) : 2.54 (3H, s), 6.67 - 7.01 (2H, m), 7.09 - 7.15 (2H, m), 7.21 - 7.24 (1H, m), 7.31 - 7.38 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 2.7 Hz) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - ピリジン

NMR (CDCl₃) : 2.54 (3H, s), 6.94 - 7.07 (4H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.8, 5.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.8 Hz) .

(B - 24) 上記化合物 B - 23 を用い、WO 01 / 17968 記載の方法に準じて 2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - フェノキシ - ピリジン - 2 - イル) - アクリル酸エチルエステルを合成した。

融点 : 73 - 75

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.58 (1H, s), 7.04 - 7.08 (2H, m), 7.17 - 7.22 (2H, m), 7.35 - 7.43 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 2.7 Hz) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

3 - [5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステル

融点 : 99 - 101

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.58 (1H, s), 7.01 - 7.13 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.7, 8.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.7 Hz) .

(B - 25) 上記化合物 B - 24 を用い、(B - 12) の合成法に準じて 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - (5 - フェノキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オンを合成した。

融点 : 200 - 202

元素分析 : C₁₆H₁₄N₂O₃ 0.2H₂O として

計算値 (%) : C, 67.22; H, 5.08; N, 9.80 .

分析値 (%) : C, 67.22; H, 4.97; N, 9.74 .

NMR (CDCl₃) : 3.15 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.03 - 7.07 (2H, m), 7.15 - 7.22 (2H, m), 7.36 - 7.43 (3H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.3 Hz) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 25 - a) 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 4 - (5 - フェノキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 181 - 183

元素分析 : C₁₈H₁₈N₂O₃ 0.2H₂O として

計算値 (%) : C, 68.86; H, 5.91; N, 8.92 .

分析値 (%) : C, 68.65; H, 5.65; N, 8.89 .

NMR (CDCl₃) : 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 4.12 (2H, s), 4.57 (1H, sept), 7.02 - 7.07 (2H, m), 7.17 - 7.28 (2H, m), 7.37 - 7.43 (3H, m), 8.32 (1H, dd, J = 0.6, 2.7 Hz) .

(B - 25 - b) 4 - [5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 229 - 230

元素分析 : C₁₆H₁₃FN₂O₃ として

10

20

30

40

50

計算値 (%) : C, 64.00 ; H, 4.36 ; N, 9.33 ; F, 6.33 .

分析値 (%) : C, 63.90 ; H, 4.27 ; N, 9.32 ; F, 6.13 .

NMR (CDCl₃) : 3.15 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.01 - 7.13 (4H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.7, 8.5 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.7 Hz) .

(B-25-c) 4-[5-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

融点 : 178 - 179

元素分析 : C₁₈H₁₇FN₂O₃として

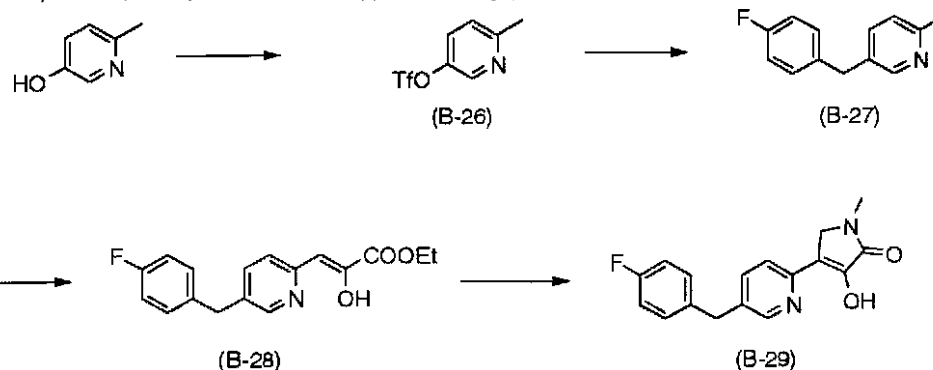
計算値 (%) : C, 65.84 ; H, 5.22 ; N, 8.49 ; F, 5.79 .

分析値 (%) : C, 65.63 ; H, 5.14 ; N, 8.49 ; F, 5.58 .

NMR (CDCl₃) : 1.28 (6H, d, J = 7.0 Hz), 4.12 (2H, s), 4.56 (1H, sept), 7.00 - 7.13 (4H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 0.6, 2.7 Hz) .

化合物 B-29

4-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン



(B-26) 5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン (10.9 g, 100 mmol)、ピリジン (12.2 ml, 150 mmol) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (18.5 ml, 120 mmol) を滴下した。同温にて1.5時間攪拌したのち、メタノール (2 ml) を加え、更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) を加えて、塩化メチレンで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 - 4 : 1) で精製し、2-メチル-5-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)ピリジン (23.0 g, 収率 : 95%) を得た。

(B-27) 上記化合物 B-26 (10.4 g, 43.2 mmol) のテトラヒドロフラン (130 ml) 溶液に、文献 (J. Org. Chem., 1994, 59, p 2671) に記載の方法に準じて合成された臭化4-フルオロベンジル亜鉛-テトラヒドロフラン溶液 (65 mmol) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.4 g) を加え、5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した残渣に水と酢酸エチルを加え、不溶物をセライトで濾別した。濾過液を酢酸エチルで抽出し、水洗浄した。得た酢酸エチル溶液を1規定塩酸で抽出し、塩酸抽出溶液を2規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。再び酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルピリジン (5.42 g, 収率 : 62%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.53 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.96 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.06 - 7.15 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.5 Hz) .

(B-28) 上記化合物 B-27 (2.88 g, 14.3 mmol) のテトラヒドロフラ

ン (30 ml) 溶液に、-78 の冷却下ノルマルブチルリチウム溶液 (15.7 mmol) を滴下した。次にシュウ酸ジエチル (6.27 g, 42.9 mmol) を加えて30分間攪拌した後、0 に昇温し30分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をノルマルヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥して3-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシ-アクリル酸エチルエステル (2.72 g, 収率: 63%) を得た。

融点: 94 - 96

元素分析: $C_{17}H_{16}FNO_3$ として

計算値 (%): C, 67.76; H, 5.35; N, 4.65; F, 6.31.

分析値 (%): C, 67.83; H, 5.21; N, 4.63; F, 6.13.

NMR (CDCl₃): 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.96 (2H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.56 (1H, s), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.11 - 7.18 (3H, m), 7.51 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.0 Hz).

(B-29) 上記化合物 B-28 (151 mg, 0.50 mmol) のジオキサン (7.5 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (40 mg, 1.0 mmol) とメチルアミン (1.0 mmol, 4.0% メタノール溶液) を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化アンモニウム水溶液、水、クロロホルムを加えて濾過を行った。濾液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶を2-プロパノールで再結晶し、減圧下乾燥して4-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン (55 mg, 収率: 37%) を得た。

融点: 204 - 206

元素分析: $C_{17}H_{15}FN_2O_2$ として

計算値 (%): C, 68.45; H, 5.07; N, 9.39; F, 6.37.

分析値 (%): C, 68.14; H, 5.14; N, 9.09; F, 6.00.

NMR (CDCl₃): 3.14 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.12 (2H, s), 6.98 - 7.16 (5H, m), 7.53 (1H, dd, J = 2.1, 8.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.5 Hz).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-29-a) 4-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

融点: 162 - 164

元素分析: $C_{19}H_{19}FN_2O_2$ として

計算値 (%): C, 69.92; H, 5.87; N, 8.58; F, 5.82.

分析値 (%): C, 69.77; H, 5.81; N, 8.57; F, 5.58.

NMR (CDCl₃): 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.98 (2H, s), 4.08 (2H, s), 4.57 (1H, sept, J = 6.7 Hz), 6.98 - 7.16 (5H, m), 7.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 8.37 - 8.38 (1H, m).

(B-29-b) 4-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

融点: 202 - 204

元素分析: $C_{18}H_{17}FN_2O_3$ として

計算値 (%): C, 65.84; H, 5.22; N, 8.53; F, 5.79.

分析値 (%): C, 60.49; H, 4.89; N, 7.66; F, 5.09.

NMR (CDCl₃): 3.70 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.90 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.98 (2H, s), 4.27 (2H, s), 6.98 - 7.04 (3H, m), 7.11 - 7.16 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J = 1.9

10

20

30

40

50

, 8.9 Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.9 Hz).

(B-29-c) 4-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン
融点: 202-204

元素分析: C₂₀H₂₃FN₂O₃として

計算値(%): C, 67.02; H, 6.47; N, 7.82; F, 5.30.

分析値(%): C, 66.23; H, 5.52; N, 8.02; F, 5.33.

NMR(CDCl₃): 3.35(3H, s), 3.60(2H, t, J = 4.9 Hz), 3.73(2H, t, J = 4.9 Hz), 3.97(2H, s), 4.26(2H, s), 6.98-7.05(3H, m), 7.11-7.15(2H, m), 7.52(1H, dd, J = 2.3, 8.1 Hz), 8.37(1H, d, J = 1.4 Hz).

(B-29-d) 4-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン
融点: 164-166

元素分析: C₂₄H₂₁FN₂O₃として

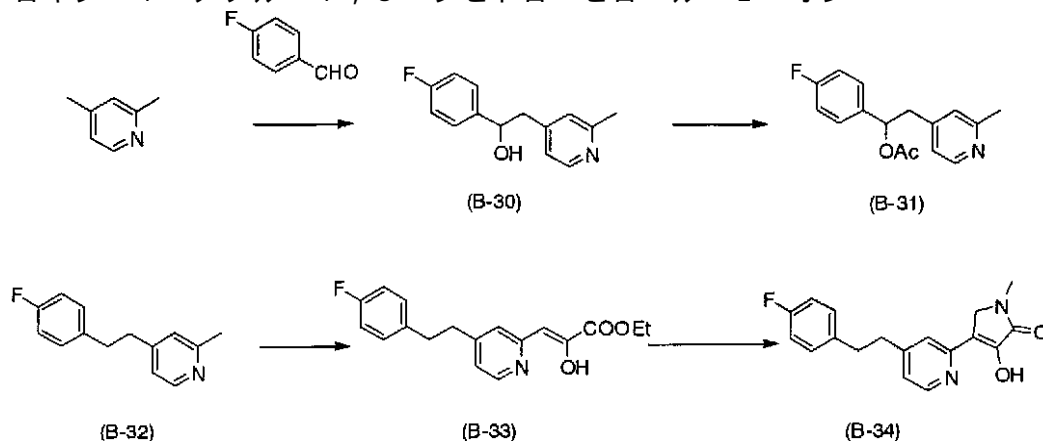
計算値(%): C, 71.27; H, 5.23; N, 6.93; F, 4.70.

分析値(%): C, 70.28; H, 5.15; N, 6.93; F, 4.38.

NMR(CDCl₃): 3.79(3H, s), 3.94(2H, s), 3.96(2H, s), 4.66(2H, s), 6.85-6.89(2H, m), 6.96-7.02(3H, m), 7.08-7.13(2H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.46(1H, dd, J = 2.2, 8.0 Hz), 8.34(1H, d, J = 2.3 Hz).

化合物 B-34

4-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-ピリジン-2-イル}-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン



(B-30) ジイソプロピルアミン(5.06g, 50mmol)のTHF(20ml)溶液に、0℃冷却下ノルマルブチルリチウム溶液(50mmol)を加えた。5分間攪拌後、-78℃に冷却し、2,4-ジメチルピリジン(5.35g, 50mmol)のTHF(10ml)溶液を滴下した。-78℃で30分間攪拌後、10℃に昇温し、4-フルオロベンズアルデヒド(6.8g, 55mmol)を加えた(35℃まで発熱)。10分間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、1-(4-フルオロ-フェニル)-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-エタノール(6.2g, 収率: 54%)を得た。

(B-31) 上記化合物B-30(6.15g, 26.6mmol)、トリエチルアミン(4.03g, 39.9mmol)、ジメチルアミノピリジン(200mg, 1.6mmol)のTHF(20ml)溶液に氷冷下無水酢酸(4.07g, 36mmol)を滴下した。45分間攪拌後、氷水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を

洗淨、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、酢酸 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - エチルエステル (7 . 2 5 g , 収率 : 9 9 %) を得た。
 (B - 3 2) 上記化合物 B - 3 1 (7 . 2 5 g , 2 6 . 5 m m o l) のエタノール (2 5 0 m l) 溶液にトリエチルアミン (5 . 3 7 g , 5 3 m m o l) 、 1 0 % パラジウム炭素 (1 g) を加え、水素雰囲気下室温で攪拌した。パラジウム炭素を除去し、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して 4 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - 2 - メチル - ピリジン (5 . 2 3 g , 収率 : 9 2 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 5 2 (3 H , s) , 2 . 9 0 - 3 . 0 0 (4 H , m) , 6 . 8 8 (1 H , d d , J = 5 . 5 , 1 . 2 H z) , 6 . 9 0 - 7 . 0 0 (3 H , m) , 7 . 0 4 - 7 . 1 4 (2 H , m) , 8 . 3 7 (1 H , d , J = 5 . 1 H z) .

10

(B - 3 3) イソプロピルアミン (1 . 0 1 g , 1 0 m m o l) の THF (1 0 m l) 溶液に、氷却下ノルマルブチルリチウム溶液 (1 0 m m o l) を加えた。5 分間攪拌後、- 7 8 に冷却し B - 3 2 (2 . 1 5 g , 1 0 m m o l) の THF (5 m l) 溶液を滴下した。2 0 分間攪拌後、シュウ酸ジエチル (5 . 8 4 g , 4 0 m m o l) を滴下した。4 5 分間攪拌後、室温で 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗淨、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して 3 - { 4 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - ピリジン - 2 - イル } - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステル (2 2 4 m g , 収率 : 1 1 %) を得た。

20

融点 : 1 2 9 - 1 3 0

NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 9 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 2 . 9 2 (4 H , s) , 4 . 3 6 (2 H , q , J = 6 . 9) , 6 . 4 8 (1 H , s) , 5 . 4 7 (2 H , s) , 6 . 9 0 - 7 . 0 4 (3 H , m) , 7 . 0 4 - 7 . 1 4 (2 H , m) , 8 . 2 5 (1 H , d , J = 5 . 1 H z) .

元素分析 : C ₁₈ H ₁₈ N F O ₃ として

計算値 (%) : C , 6 8 . 5 6 ; H , 5 . 7 5 ; N , 4 . 4 4 ; F , 6 . 0 2 .

分析値 (%) : C , 6 8 . 8 5 ; H , 5 . 5 5 ; N , 4 . 5 7 ; F , 5 . 9 3 .

(B - 3 4) 上記化合物 B - 3 3 (2 0 0 m g , 0 . 6 3 5 m m o l) 、 9 5 % パラホルムアルデヒド (5 2 m g , 1 . 7 3 m m o l) のジオキサン (3 m l) 溶液に、3 0 % メチルアミン - エタノール溶液 (2 5 0 μ l) を加え、室温で 2 時間 3 0 分攪拌する。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗淨、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた析出結晶をジエチルエーテルで洗淨して、4 - { 4 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - ピリジン - 2 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン (1 0 8 m g , 収率 : 5 5 %) を得た。

30

融点 : 1 6 7 - 1 6 8

NMR (C D C l ₃) : 2 . 9 2 (4 H , s) , 3 . 1 5 (3 H , s) , 4 . 0 7 (2 H , s) , 6 . 7 4 (1 H , s) , 6 . 9 3 (1 H , d d , J = 5 . 7 , 2 . 1 H z) , 6 . 9 8 (2 H , t , J = 8 . 4 H z) , 7 . 0 8 - 7 . 1 4 (2 H , m) , 8 . 3 3 (1 H , d , J = 6 . 7 H z) .

40

元素分析 : C ₁₈ H ₁₇ N ₂ F O ₂ として

計算値 (%) : C , 6 9 . 2 2 ; H , 5 . 4 9 ; N , 8 . 9 7 ; F , 6 . 0 8 .

分析値 (%) : C , 6 9 . 0 8 ; H , 5 . 3 9 ; N , 8 . 5 8 ; F , 6 . 0 0 .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 3 4 - a) 4 - { 4 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - ピリジン - 2 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 1 6 7 - 1 6 8

NMR (C D C l ₃) : 1 . 2 7 (6 H , d , J = 6 . 6 H z) , 2 . 9 3 (4 H , s

50

) , 4 . 0 3 (2 H , s) , 4 . 5 8 (1 H , m) , 6 . 8 2 (1 H , s) , 6 . 9 3 (1 H , d d , J = 6 . 0 , 1 . 5 H z) , 6 . 9 8 (2 H , t , J = 8 . 7 H z) , 7 . 0 5 - 7 . 1 4 (2 H , m) , 8 . 3 5 (1 H , d , J = 6 . 0 H z) .

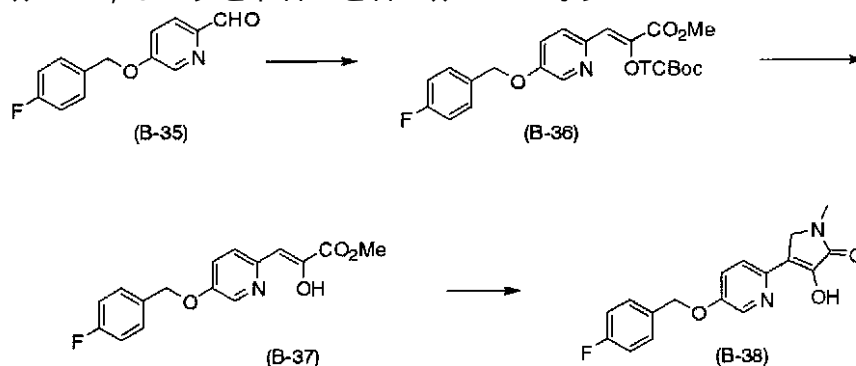
元素分析 : C₂₀H₂₁N₂FO₂として

計算値 (%) : C , 70 . 57 ; H , 6 . 22 ; N , 8 . 23 ; F , 5 . 58 .

分析値 (%) : C , 70 . 10 ; H , 6 . 10 ; N , 8 . 11 ; F , 5 . 50 .

化合物 B - 38

4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



(B - 35) 文献 (J . Med . Chem . 20 , 1258 , 1977) 記載の方法に準じて 5 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボアルデヒドを合成した。

(B - 36) 文献 (Tetrahedron Lett . 25 , 3529 , 1984) 記載の方法により合成した (ジメトキシ - ホスホリル) - (2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 , 1 - ジメチル - エトキシカルボニルオキシ) - 酢酸メチルエステル (1 . 91 g , 4 . 76 mmol) の THF (50 ml) 溶液に、 - 78 冷却下、リチウムビストリメチルシリルアミン (1 M - THF 溶液 , 5 . 62 mmol) を加え 30 分間攪拌した。上記化合物 B - 35 (1 g , 4 . 3 mmol) を少しずつ加えた。15 分間攪拌後 0 まで昇温し 30 分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン = 1 : 1) で精製し、3 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - (2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 , 1 - ジメチル - エトキシカルボニルオキシ) - アクリル酸メチルエステル (1 . 096 g , 50 %) を得た (B - 37) 上記化合物 B - 36 (1 . 2 g , 2 . 36 mmol) のメタノール (25 ml) 溶液に、0 下で 28 % ナトリウムメトキシド (910 mg , 4 . 72 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、3 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸メチルエステル (233 mg , 収率 : 32 %) を得た。

融点 : 131 - 132

NMR (CDCl₃) : 3 . 89 (3 H , s) , 5 . 10 (2 H , s) , 6 . 56 (1 H , s) , 7 . 10 (2 H , t , J = 8 . 4 H z) , 7 . 18 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 33 (1 H , d d , J = 8 . 4 , 2 . 7 H z) , 7 . 36 - 7 . 45 (2 H , m) , 8 . 13 (1 H , d , J = 2 . 7 H z) .

元素分析 : C₁₆H₁₄NFO₄として

計算値 (%) : C , 60 . 36 ; H , 4 . 65 ; N , 4 . 62 ; F , 6 . 26 .

分析値 (%) : C , 60 . 63 ; H , 4 . 57 ; N , 4 . 66 ; F , 6 . 06 .

(B - 38) 上記化合物 B - 37 (150 mg , 0 . 495 mmol) 95 % パラホルムアルデヒド (40 mg , 1 . 33 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液に 30 % メチル

10

20

30

40

50

アミン - エタノール溶液 (150 μ l) を加え、室温で5時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、析出結晶をジエチルエーテルで洗浄して4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン (70 mg, 収率: 45%) を得た。

融点: 210 - 211

NMR (CDCl₃) : 3.14 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 3.0 Hz) .

元素分析: C₁₇H₁₅N₂FO₃として

計算値 (%): C, 64.96; H, 4.81; N, 8.91; F, 6.04 .

分析値 (%): C, 64.68; H, 4.77; N, 8.78; F, 5.81 .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 38 - a) 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点: 195 - 196

NMR (CDCl₃) : 1.26 (6H, d, J = 6.6), 4.09 (2H, s), 4.56 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 8.4, 5.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 3.0 Hz) .

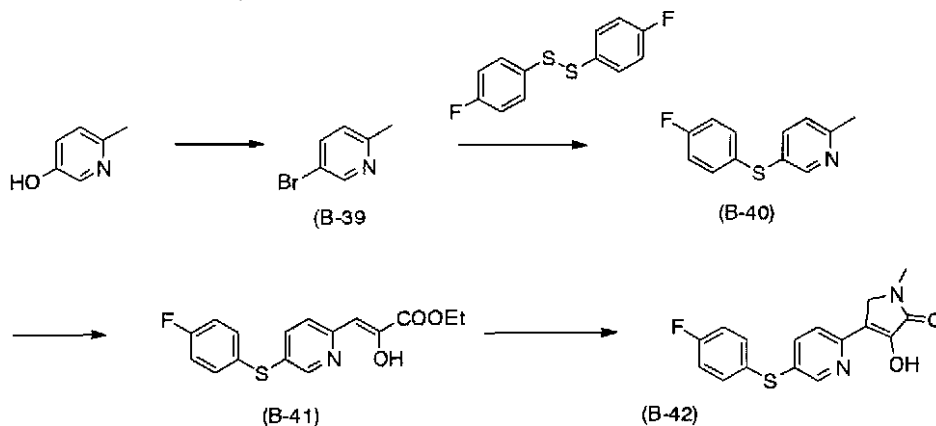
元素分析: C₁₉H₁₉N₂FO₃として

計算値 (%): C, 66.66; H, 5.59; N, 8.18; F, 5.55 .

分析値 (%): C, 66.46; H, 5.61; N, 8.20; F, 5.54 .

化合物 B - 42

4 - [5 - (4 - フルオロ - フェニルсульファニル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



(B - 39) 6 - メチル - ピリジン - 3 - オールを用い、文献 (J. Org. Chem. 1967, 32, 1607) に記載の合成法に準じて5 - ブロモ - 2 - メチル - ピリジンを合成した。

NMR (CDCl₃) : 2.51 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.5, 8.3 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.3 Hz) .

(B - 40) 上記化合物 B - 39 (6.0 g, 35 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、-78 °C でノルマルブチルリチウム (35 mmol) を加え、その後文献 (Tetrahedron Lett. 1990, 31, 5007) に記載の方法に準じて合成した4 - フルオロ - フェニルジスルフィド (8.9 g, 35 mmol) を加え30分攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液

10

20

30

40

50

を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ノルマルヘキサン - 酢酸エチル = 6 : 1）で精製し、5 - （4 - フルオロ - フェニルスルファニル） - 2 - メチル - ピリジン（2.8 g，収率：34%）を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.54 (3H, s), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 - 7.36 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 2.3, 8.1 Hz), 8.46 (1H, d, 2.3 Hz).

(B-41) 上記化合物 B-40 を用い、(B-11) の合成法に準じて 3 - [5 - (4 - フルオロ - フェニルスルファニル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステルを合成した。

融点：96 - 98

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.54 (1H, s), 7.06 - 7.13 (3H, m), 7.42 - 7.46 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(B-42) 上記化合物 B-41 を用い、(B-12) の合成法に準じて 4 - [5 - (4 - フルオロ - フェニルスルファニル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1,5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オンを合成した。

融点：210 - 212

元素分析：C₁₆H₁₃FN₂O₂S として

計算値 (%) : C, 60.75; H, 4.14; N, 8.86; F, 6.01; S, 10.14.

分析値 (%) : C, 60.44; H, 4.01; N, 8.66; F, 5.75; S, 9.97.

NMR (CDCl₃) : 1.14 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.02 - 7.11 (3H, m), 7.41 - 7.46 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.6 Hz).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-42-a) 4 - [5 - (4 - フルオロ - フェニルスルファニル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1,5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点：163 - 164

元素分析：C₁₈H₁₇FN₂O₂S として

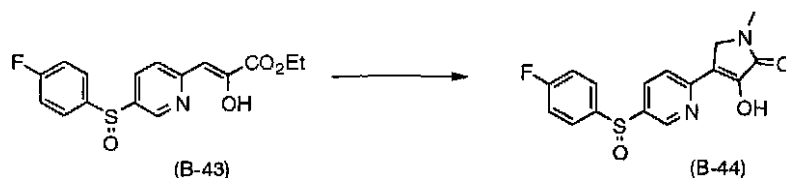
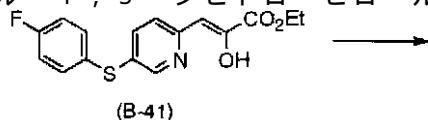
計算値 (%) : C, 62.77; H, 4.98; N, 8.13; F, 5.52; S, 9.31.

分析値 (%) : C, 62.62; H, 4.74; N, 7.98; F, 5.28; S, 9.10.

NMR (CDCl₃) : 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 4.08 (2H, s), 4.56 (1H, sept), 7.05 - 7.11 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 0.6, 8.3 Hz), 7.39 - 7.45 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 0.6, 2.3 Hz).

化合物 B-44

4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルフィニル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1,5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



10

20

30

40

50

(B-43) B-41 (640 mg, 2 mmol) のクロロホルム (6 ml) 溶液に、氷冷下 mCPBA (690 mg, 4 mmol) を加えた。30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルフィニル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステル (400 mg, 収率 : 60%) を得た。

融点 : 148 - 150

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.58 (1H, s), 7.20 - 7.26 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 - 7.71 (2H, m), 7.93 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.3 Hz).

10

(B-44) 上記化合物 B-43 を用い、B-12 の合成法に準じて 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルフィニル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オンを合成した。

融点 : 228 - 230

元素分析 : C₁₆H₁₃FN₂O₃S として

計算値 (%) : C, 57.82; H, 3.94; N, 8.43; F, 5.72; S, 9.65.

分析値 (%) : C, 57.56; H, 3.74; N, 8.20; F, 5.52; S, 9.49.

20

NMR (CDCl₃) : 3.16 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.19 - 7.26 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 0.9, 8.5 Hz), 7.66 - 7.71 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 0.9, 2.4 Hz).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-44-a) 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルフィニル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 205 - 207

元素分析 : C₁₈H₁₇FN₂O₃S として

計算値 (%) : C, 59.99; H, 4.75; N, 7.77; F, 5.27; S, 8.90.

分析値 (%) : C, 59.75; H, 4.57; N, 7.58; F, 5.08; S, 8.84.

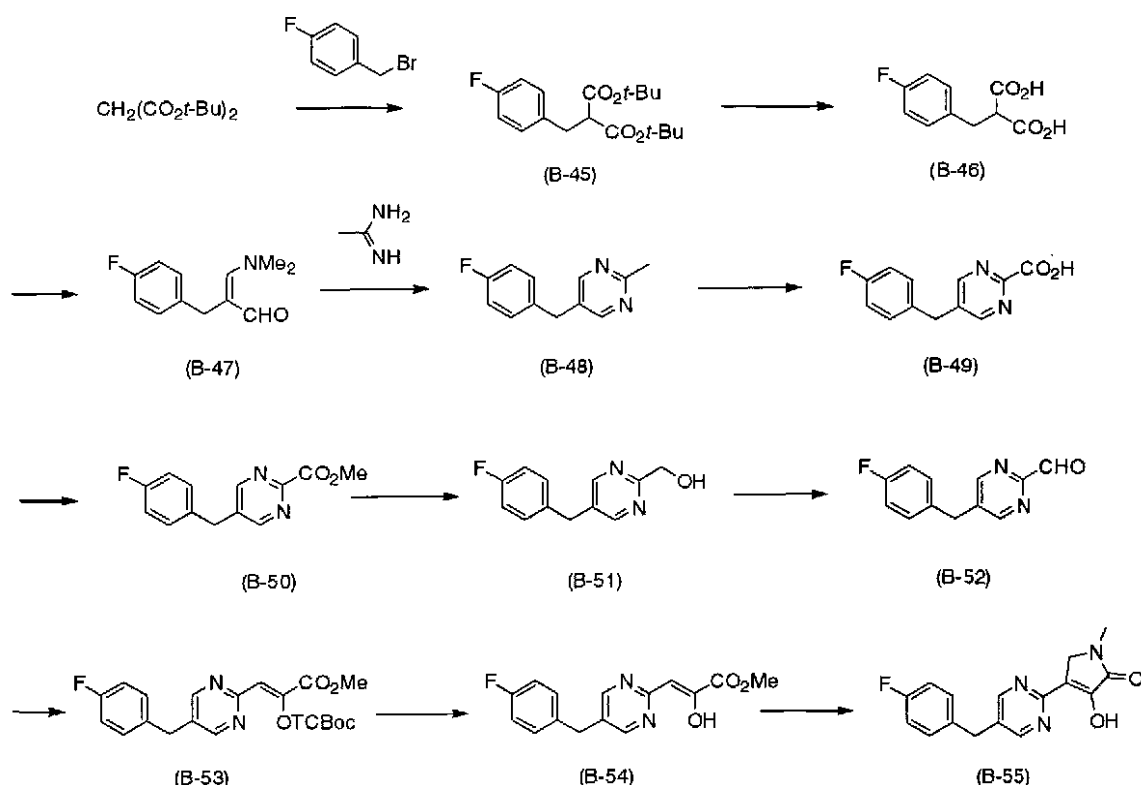
30

NMR (CDCl₃) : 1.27 (6H, d, J = 7.0 Hz), 4.12 (2H, s), 4.56 (1H, sept), 7.19 - 7.26 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 - 7.71 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 0.9, 2.4 Hz).

化合物 B-55

4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピリミジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

40



10

20

(B-45) 文献 (J. Org. Chem. vol. 64, No. 3, (1999), p 992, experimental (25)) に記載の方法に準じ、4-フルオロベンジルブロマイドとマロン酸ジ-t-ブチルを用いて2-(4-フルオロ-ベンジル)-マロン酸-t-ブチルエステルを合成した。

NMR (CDCl₃) : 1.41 (18H, s), 3.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.42 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.93 - 6.98 (2H, m), 7.15 - 7.19 (2H, m).

(B-46) 上記化合物 B-45 (16.4 g, 50.6 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (15 ml) を加えて室温で1時間攪拌した。減圧下で反応液の溶媒を留去し、残渣をエチルエーテルとノルマルヘキサンで再結晶することにより2-(4-フルオロ-ベンジル)-マロン酸 (8.90 g, 収率: 83%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 3.13 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.60 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.95 - 7.01 (2H, m), 7.22 - 7.27 (2H, m).

(B-47) 文献 (Collection Czechoslov. Chem. Commun. vol. 32 (1967), p 3792 - 3793) に記載の方法に準じ、上記化合物 B-46 を用いて3-ジメチルアミノ-2-(4-フルオロ-ベンジル)-プロペナルを合成した。

(B-48) 上記化合物 B-47 (1.42 g, 7.5 mmol) とアセトアミド塩酸塩 (1.42 g, 15 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に、ナトリウムメチラートメタノール溶液 (15 ml) を加えて4時間加熱還流した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン: 酢酸エチル = 1:2-1:3) で精製し、5-(4-フルオロ-ベンジル)-2-メチル-ピリジン (956 mg, 収率: 69%) を得た。

40

NMR (CDCl₃) : 2.71 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.12 - 7.15 (2H, m), 8.46 (2H, s).

(B-49) 上記化合物 B-48 (3.01 g, 15 mmol) のピリジン (22 ml) 溶液に、二酸化セレン (11.0 g, 99 mmol) を加えて17.5時間加熱還流した

50

。反応液にクロロホルムと水を加え、セライト濾過を行った。濾液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピリミジン - 2 - カルボン酸の粗生成物 (3.57 g) を得た。

NMR (CDCl₃) : 4.07 (2H, s), 6.99 - 7.06 (2H, m), 7.13 - 7.18 (2H, m), 8.83 (2H, s) .

(B - 50) 上記粗生成物 B - 49 (3.57 g) のテトラヒドロフラン (43 ml) 溶液に、ジアゾメタンのエチルエーテル溶液 (30 mmol) を加えて 0 ° で 10 分間攪拌した。その後、室温に昇温し 10 分間攪拌した。氷冷下で反応液に酢酸を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で中性にした後に酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) で精製し、5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.98 g, 収率 : 54%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 4.05 (2H, s), 4.07 (3H, s), 7.01 - 7.06 (2H, m), 7.12 - 7.17 (2H, m), 8.75 (2H, s) .

(B - 51) 上記化合物 B - 50 (1.98 g, 8.04 mmol) のテトラヒドロフラン (26 ml) と t - ブタノール (13 ml) の混合溶液に、- 30 ° で水素化ホウ素ナトリウム (338 mg, 8.04 mmol) を加えた後、室温に昇温し 4 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、[5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピリミジン - 2 - イル] - メタノール (470 mg, 収率 : 27%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 4.05 (2H, s), 4.07 (3H, s), 7.01 - 7.06 (2H, m), 7.12 - 7.17 (2H, m), 8.75 (2H, s) .

(B - 52) - 78 ° の冷却下オキサリルクロリド (281 μ l, 3.23 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (457 μ l, 6.45 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を滴下して 10 分間攪拌した。次に上記化合物 B - 51 (470 mg, 2.15 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液を滴下して 30 分間攪拌した。最後にトリエチルアミン (1.79 ml, 12.9 mmol) を滴下した後、0 ° に昇温し 30 分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピリミジン - 2 - カルボアルデヒド (337 mg, 収率 : 72%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 4.08 (2H, s), 7.01 - 7.07 (2H, m), 7.15 - 7.20 (2H, m), 8.81 (2H, s), 10.09 (1H, s) .

(B - 53) - 78 ° の冷却下リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (1.87 ml) に、文献 (Tetrahedron Lett. 25, 3529, 1984) 記載の方法により合成した (ジメトキシ - ホスホリル) - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1, 1 - ジメチル - エトキシカルボニルオキシ) - 酢酸メチルエステル (688 mg, 1.71 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下して 10 分間攪拌した。次に上記化合物 B - 52 (337 mg, 1.56 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加えて 5 分間攪拌した後、0 ° に昇温し 30 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、3 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピリミジン - 2 - イル] - 2 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1, 1 - ジメチル - エトキシカルボニルオキシ) - アクリル酸メチルエステル (500 mg, 収率 : 66%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.98 (6H, s), 3.76 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.88 (1H, s), 6.99 - 7.04 (2H, m), 7.10 - 7.16 (2H, m), 8.52 (2H, s) .

(B - 54) 上記化合物 B - 53 (380 mg, 0.77 mmol) のメタノール (12

10

20

30

40

50

m l) 溶液に、氷冷下ナトリウムメチラートメタノール溶液 (3 7 6 u l) を加えた後、室温に昇温し 3 0 分間攪拌した。最後にトリエチルアミン (1 . 7 9 m l , 1 2 . 9 m m o l) を滴下した後、0 に昇温し 3 0 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた析出結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して 3 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピリミジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸メチルエステル (1 2 9 m g , 収率 : 5 8 %) を得た。

融点 : 1 3 2 - 1 3 4

元素分析 : $C_{15}H_{13}FN_2O_3$ として

計算値 (%) : C , 6 2 . 5 0 ; H , 4 . 5 5 ; N , 9 . 7 2 ; F , 6 . 5 9 .

分析値 (%) : C , 6 0 . 8 1 ; H , 4 . 5 5 ; N , 9 . 6 9 ; F , 6 . 4 2 .

NMR ($CDCl_3$) : 3 . 9 1 (3 H , s) , 3 . 9 7 (2 H , s) , 6 . 7 5 (1 H , s) , 7 . 0 1 - 7 . 0 6 (2 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 1 8 (2 H , m) , 8 . 5 4 (2 H , s) .

(B - 5 5) (B - 1 2) と同様の方法により、4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピリミジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを得た。

融点 : 1 6 3 - 1 6 5

元素分析 : $C_{16}H_{14}FN_3O_2$ として

計算値 (%) : C , 6 4 . 2 1 ; H , 4 . 7 1 ; N , 1 4 . 0 4 ; F , 6 . 3 5 .

分析値 (%) : C , 6 3 . 0 5 ; H , 4 . 8 2 ; N , 1 3 . 4 8 ; F , 6 . 0 7 .

NMR ($CDCl_3$) : 3 . 1 6 (3 H , s) , 3 . 9 7 (2 H , s) , 4 . 2 2 (2 H , s) , 7 . 0 1 - 7 . 0 6 (2 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 1 8 (2 H , m) , 8 . 5 3 (2 H , s) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 5 5 - a) 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピリミジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 1 5 5 - 1 5 7

元素分析 : $C_{18}H_{18}FN_3O_2$ として

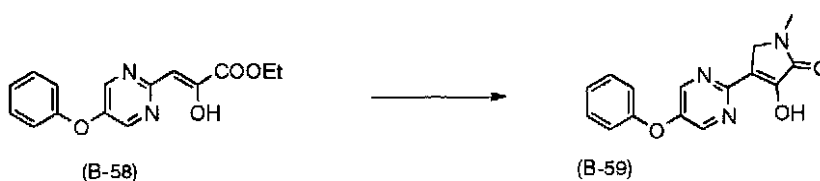
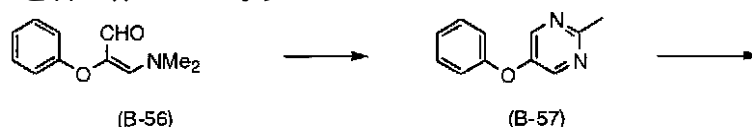
計算値 (%) : C , 6 6 . 0 4 ; H , 5 . 5 4 ; N , 1 2 . 8 4 ; F , 5 . 8 0 .

分析値 (%) : C , 6 5 . 0 9 ; H , 5 . 4 4 ; N , 1 2 . 3 5 ; F , 5 . 6 7 .

NMR ($CDCl_3$) : 1 . 2 7 (6 H , d , $J = 6 . 7$ Hz) , 3 . 9 7 (2 H , s) , 4 . 1 9 (2 H , s) , 4 . 5 8 (1 H , sept , $J = 6 . 9$ Hz) , 7 . 0 1 - 7 . 0 6 (2 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 1 7 (2 H , m) , 8 . 5 3 (2 H , s) .

化合物 B - 5 9

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - (5 - フェノキシ - ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



(B - 5 6) 文献 (J . Med . Chem . 1 9 8 0 , 2 3 , 1 0 1 6) に記載の方法に準じて 3 - ジメチルアミノ - 2 - フェノキシ - プロペナルを合成した。

NMR ($CDCl_3$) : 3 . 1 0 (6 H , s) , 6 . 5 7 (1 H , s) , 6 . 9 3 - 6 . 9 9 (3 H , m) , 7 . 2 4 - 7 . 3 0 (2 H , m) , 8 . 8 3 (1 H , s) .

10

20

30

40

50

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

3 - ジメチルアミノ - 2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - プロペナール

NMR (CDCl₃) : 3 . 1 1 (6 H , s) , 6 . 5 7 (1 H , s) , 6 . 8 6 - 6 . 9 8 (4 H , m) , 8 . 8 1 (1 H , s) .

(B - 5 7) 上記化合物 B - 5 6 (1 7 . 9 g , 9 7 m m o l) とアセトアミジン塩酸塩 (1 7 . 7 g , 1 8 7 m m o l) のメタノール (2 0 0 m l) 溶液に、ナトリウムメトキシド (5 6 2 m m o l) を加え 3 時間加熱還流した。その後室温下で塩化アンモニウム (2 0 g) を加え 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にクロロホルム (2 0 0 m l) を加え、不溶物を濾別した。減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、2 - メチル - 5 - フェノキシ - ピリミジン (1 3 . 2 g , 収率 : 7 6 %) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2 . 7 3 (3 H , s) , 7 . 0 1 - 7 . 0 5 (2 H , m) , 7 . 1 6 - 7 . 2 1 (1 H , m) , 7 . 3 6 - 7 . 4 2 (2 H , m) , 8 . 4 0 (2 H , s) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - ピリミジン

NMR (CDCl₃) : 2 . 7 2 (3 H , s) , 6 . 9 9 - 7 . 1 2 (4 H , m) , 8 . 3 7 (2 H , s) .

(B - 5 8) 上記化合物 B - 5 7 を用い、(B - 1 1) の合成法に準じて 2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - フェノキシ - ピリミジン - 2 - イル) - アクリル酸エチルエステルを合成した。

融点 : 5 2 - 5 3

NMR (CDCl₃) : 1 . 3 9 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 4 . 3 7 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 6 . 7 8 (1 H , s) , 7 . 0 7 - 7 . 1 1 (2 H , m) , 7 . 2 4 - 7 . 2 8 (1 H , m) , 7 . 4 1 - 7 . 4 6 (2 H , m) , 8 . 4 7 (2 H , s) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

3 - [5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - 2 - ヒソロキシ - アクリル酸エチルエステル

融点 : 9 2 - 9 3

NMR (CDCl₃) : 1 . 3 9 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 4 . 3 7 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 6 . 7 8 (1 H , s) , 7 . 0 5 - 7 . 1 6 (4 H , m) , 8 . 4 4 (2 H , s) .

(B - 5 9) 上記化合物 B - 5 8 を用い、(B - 1 2) の合成法に準じて 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - (5 - フェノキシ - ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オンを合成した。

融点 : 2 0 7 - 2 0 8

元素分析 : C₁₅H₁₃N₃O₃ として

計算値 (%) : C , 6 3 . 6 0 ; H , 4 . 6 3 ; N , 1 4 . 8 3 .

分析値 (%) : C , 6 3 . 5 3 ; H , 4 . 4 7 ; N , 1 4 . 8 2 .

NMR (CDCl₃) : 3 . 1 7 (3 H , s) , 4 . 2 3 (2 H , s) , 7 . 0 7 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 7 . 2 2 - 7 . 2 7 (1 H , m) , 7 . 4 1 - 7 . 4 6 (2 H , m) , 8 . 4 7 (2 H , s) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 5 9 - a) 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 4 - (5 - フェノキシ - ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 1 6 4 - 1 6 5

元素分析 : C₁₇H₁₇N₃O₃ · 0 . 2 H₂O として

計算値 (%) : C , 6 4 . 8 3 ; H , 5 . 5 7 ; N , 1 3 . 3 4 .

分析値 (%) : C , 6 4 . 9 8 ; H , 5 . 4 8 ; N , 1 3 . 2 2 .

NMR (CDCl₃) : 1 . 2 8 (6 H , d , J = 7 . 0 H z) , 4 . 2 0 (2 H , s

10

20

30

40

50

), 4.59 (1H, sept), 7.05 - 7.10 (2H, m), 7.22 - 7.27 (1H, m), 7.40 - 7.47 (2H, m), 8.47 (2H, s).

(B-59-b) 4-[5-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリミジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン 融点: 230 - 232

元素分析: C₁₅H₁₂FN₃O₃として

計算値(%): C, 59.80; H, 4.01; N, 13.95; F, 6.31.

分析値(%): C, 59.60; H, 3.89; N, 13.81; F, 6.05.

NMR (CDCl₃): 3.17 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.04 - 7.16 (4H, m), 8.44 (2H, s).

10

(B-59-c) 4-[5-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリミジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

融点: 165 - 166

元素分析: C₁₇H₁₆FN₃O₃として

計算値(%): C, 62.00; H, 4.90; N, 12.76; F, 5.77.

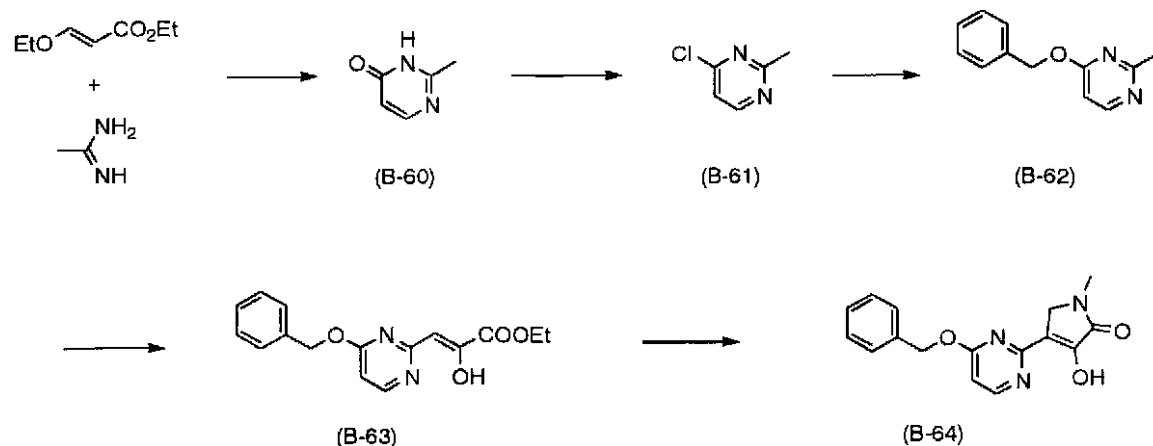
分析値(%): C, 62.00; H, 4.91; N, 12.71; F, 5.51.

NMR (CDCl₃): 1.28 (6H, d, J = 7.0 Hz), 4.19 (2H, s), 4.59 (1H, m), 7.04 - 7.16 (4H, m), 8.45 (2H, s).

化合物 B-64

4-(4-ベンジルオキシピリミジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

20



30

(B-60) 3-エトキシアクリル酸エチルエステル (12.95 g, 89.82 mmol) とアセトアミジン塩酸塩 (25.44 g, 269.1 mmol) のエタノール (130 ml) 溶液に炭酸カリウム (37.23 g, 269.4 mmol) を加え、2.5時間加熱還流した。反応液をろ過したのち、減圧下溶媒を留去して得られた析出結晶をクロロホルムで洗浄し、減圧下乾燥して2-メチル-3H-ピリミジン-4-オンの粗生成物を得た。

(B-61) 上記化合物 B-60 の粗生成物にオキシ塩化リン (60 ml) を加え、80 に加温し1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に氷 (120 g) を加えたのち、5N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルで希釈したのち、4N塩酸酢酸エチル溶液 (20 ml) を加えた。得られた析出結晶を酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して4-クロロ-2-メチルピリミジン塩酸塩 (8.08 g, 収率: 55%) を得た。

40

NMR (DMSO-d₆): 2.62 (3H, s), 7.55 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.69 (1H, d, J = 5.7 Hz).

(B-62) 水素化ナトリウム (973 mg, 24.3 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に氷冷下ベンジルアルコール (2.50 ml, 24.2 mmol) を

50

加え、室温で30分間攪拌した。次に、氷冷下上記化合物B-x x (2.02 g, 12.2 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。水を加えて反応を停止させたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ノルマルヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、4-ベンジルオキシ-2-メチルピリミジン(2.45 g, 収率:100%)を得た。

NMR(CDC1₃) : 2.64(3H, s), 5.42(2H, s), 6.58(1H, d, J=5.9 Hz), 7.29-7.48(5H, m), 8.33(1H, d, J=5.9 Hz)。

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-メチルピリミジン

10

NMR(CDC1₃) : 2.63(3H, s), 5.38(2H, s), 6.57(1H, d, J=5.7 Hz), 7.07(2H, m), 7.43(2H, m), 8.34(1H, d, J=5.7 Hz)。

(B-63)上記化合物B-62(1.00 g, 4.99 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に、氷冷下シュウ酸ジエチル(3.40 ml, 25.0 mmol)とカリウムtert-ブトキシド(1.12 g, 9.98 mmol)を加え、50 に加温し45分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶を酢酸エチル-ノルマルヘキサンで再結晶を行い、3-(4-ベンジルオキシピリミジン-2-イル)-2-ヒドロキシアクリル酸エチルエステル(911 mg, 収率:61%)を得た。

20

融点:124-126

元素分析:C₁₆H₁₆N₂O₄ 0.1H₂Oとして

計算値(%):C, 63.61; H, 5.40; N, 9.27。

分析値(%):C, 63.51; H, 5.21; N, 9.13。

NMR(CDC1₃) : 1.40(3H, t, J=7.2 Hz), 4.38(2H, q, J=7.2 Hz), 5.45(2H, s), 6.57(1H, d, J=6.0 Hz), 6.60(1H, s), 7.34-7.48(5H, m), 8.29(1H, d, J=6.0 Hz)。

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

30

3-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸エチルエステル

融点:150-151

元素分析:C₁₆H₁₅FN₂O₄として

計算値(%):C, 60.37; H, 4.75; N, 8.80; F, 5.97。

分析値(%):C, 60.28; H, 4.61; N, 8.78; F, 5.81。

NMR(CDC1₃) : 1.41(3H, t, J=7.5 Hz), 4.38(2H, q, J=7.5 Hz), 5.42(2H, s), 6.57(1H, d, J=5.9 Hz), 6.60(1H, s), 7.08(2H, m), 7.43(2H, m), 8.29(1H, d, J=5.9 Hz)。

40

(B-64)上記化合物B-63(150 mg, 0.50 mmol)のジオキサン(7.5 ml)溶液にパラホルムアルデヒド(80.5 mg, 2.01 mmol)とメチルアミン(2.00 mmol, 40%メタノール溶液)を加え、室温で18時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をメタノールで再結晶を行い、4-(4-ベンジルオキシピリミジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン(86.0 mg, 収率:58%)を得た。

融点:222-224

元素分析:C₁₆H₁₅N₃O₃ 0.1CH₃OH 0.2H₂Oとして

計算値(%):C, 63.59; H, 5.24; N, 13.82。

50

分析値 (%) : C, 63.58 ; H, 5.03 ; N, 13.75 .

NMR (CDCl₃) : 3.17 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.59 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.33 - 7.47 (5H, m), 8.34 (1H, d, J = 5.9 Hz) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-64-a) 4-(4-ベンジルオキシピリミジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点 : 155 - 157

元素分析 : C₁₈H₁₉N₃O₃ · 0.3H₂Oとして

計算値 (%) : C, 65.36 ; H, 5.97 ; N, 12.70 .

分析値 (%) : C, 65.31 ; H, 5.84 ; N, 12.62 .

NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 6.6 Hz), 4.15 (2H, s), 4.60 (1H, sept), 5.45 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.35 - 7.48 (5H, m), 8.36 (1H, d, J = 6.0 Hz) .

(B-64-b) 4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン 融点 : 227 - 230

元素分析 : C₁₆H₁₄FN₃O₃として

計算値 (%) : C, 60.95 ; H, 4.48 ; N, 13.33 ; F, 6.03 .

分析値 (%) : C, 60.82 ; H, 4.30 ; N, 13.12 ; F, 5.78 .

NMR (CDCl₃) : 3.18 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.09 (2H, m), 7.42 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 6.2 Hz) .

(B-64-c) 4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点 : 148 - 149

元素分析 : C₁₈H₁₈FN₃O₃ · 0.3H₂Oとして

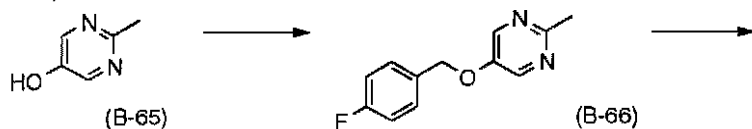
計算値 (%) : C, 61.99 ; H, 5.38 ; N, 12.05 ; F, 5.45 .

分析値 (%) : C, 61.95 ; H, 5.17 ; N, 11.78 ; F, 5.23 .

NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 6.6 Hz), 4.16 (2H, s), 4.60 (1H, sept), 5.41 (2H, s), 6.59 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.09 (2H, m), 7.43 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 6.0 Hz) .

化合物 B-68

4-[5-(4-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



(B-65) US 5010193記載の方法に準じて2-メチルピリミジン-5-オールを合成した。

(B-66) 上記化合物 B-65 (640 mg, 5.81 mmol) と炭酸カリウム (1

10

20

30

40

50

20 g, 8.68 mmol) のアセトン (20 ml) 溶液に 4 - フルオロベンジルブロミド (1.10 ml, 8.83 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液をろ過したのち、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、5 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 2 - メチルピリミジン (758 mg, 収率 : 60%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.68 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.10 (2H, m), 7.40 (2H, m), 8.36 (2H, s).

(B-67) 上記化合物 B-66 (699 mg, 3.20 mmol) と 18 - クラウン - 6 (94.0 mg, 0.355 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液にシウ酸ジエチル (4.35 ml, 32.0 mmol) とカリウム tert - ブトキシド (1.44 g, 12.8 mmol) を加え、60 に加温し 1 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画から減圧下溶媒を留去して得られた析出結晶をイソプロパノールで再結晶を行い、3 - [5 - (4 - フルオロベンジルオキシ) ピリミジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシアクリル酸エチルエステル (530 mg, 収率 : 52%) を得た。

融点 : 134 - 135

元素分析 : C₁₆H₁₅FN₂O₄ として

計算値 (%) : C, 60.37; H, 4.75; N, 8.80; F, 5.97.

分析値 (%) : C, 59.95; H, 4.66; N, 8.68; F, 5.70.

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.15 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.12 (2H, m), 7.41 (2H, m), 8.45 (2H, s), 12.74 (1H, brs).

(B-68) 上記化合物 B-67 (151 mg, 0.474 mmol) のジオキサソ (7.5 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (75.7 mg, 1.89 mmol) とメチルアミン (3.86 mmol, 30% エタノール溶液) を加え、室温で 22 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をイソプロパノールで再結晶を行い、4 - [5 - (4 - フルオロベンジルオキシ) ピリミジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (104 mg, 収率 : 70%) を得た。

融点 : 185 - 187

元素分析 : C₁₆H₁₄FN₃O₃ として

計算値 (%) : C, 60.95; H, 4.48; N, 13.33; F, 6.03.

分析値 (%) : C, 60.82; H, 4.44; N, 13.20; F, 5.78.

NMR (CDCl₃) : 3.15 (3H, s), 4.20 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.42 (2H, m), 8.44 (2H, s), 10.53 (1H, brs).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-68-a) 4 - [5 - (4 - フルオロベンジルオキシ) ピリミジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 219 - 221

元素分析 : C₁₈H₁₈FN₃O₃ として

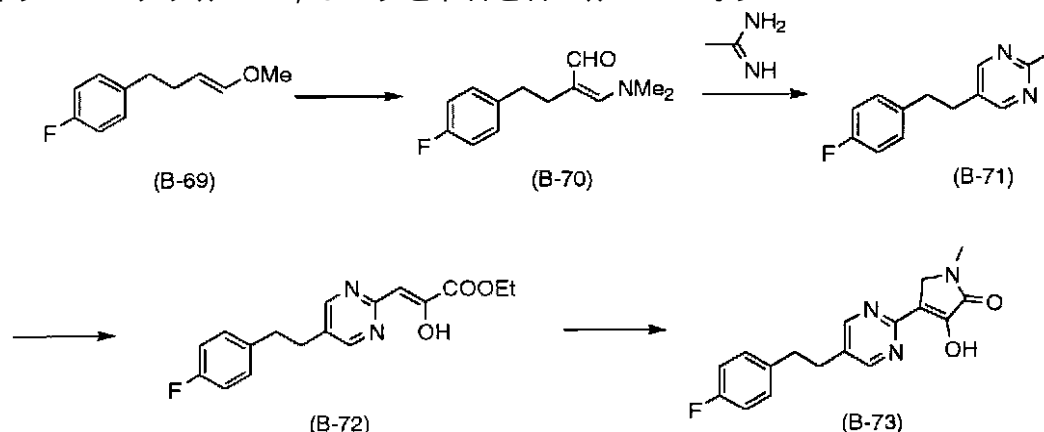
計算値 (%) : C, 62.97; H, 5.28; N, 12.24; F, 5.53.

分析値 (%) : C, 62.71; H, 4.85; N, 12.10; F, 5.36.

NMR (CDCl₃) : 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 4.17 (2H, s), 4.58 (1H, m), 5.16 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.42 (2H, m), 8.44 (2H, s), 10.43 (1H, brs).

化合物 B-73

4 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピリミジン - 2 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン



(B - 6 9) 文献 (J . O r g . C h e m . 1 9 9 3 , 5 8 , 1 6 9 6 - 1 7 0 1 .) 記載の方法に準じて 1 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - 3 - ブテニル) ベンゼンを合成した。

(B - 7 0) ジメチルホルムアミド (3 . 3 5 m l , 4 3 . 3 m m o l) に氷冷下オキシ塩化リン (4 . 0 0 m l , 4 2 . 9 m m o l) を滴下し、 5 0 に加温し 4 5 分間攪拌した。次にクロロホルム (6 m l) で希釈したのち、 7 5 で上記化合物 B - 6 9 (2 . 6 0 g , 1 4 . 4 m m o l) のクロロホルム (3 m l) を加え、 5 時間加熱還流した。次に 20 反応液を氷冷下炭酸カリウム (4 0 g) の水 - トルエン - エタノール (1 0 : 9 : 1 , 8 0 m l) 溶液に滴下し、 1 時間攪拌した。反応液をろ過したのち、クロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、 2 - ジメチルアミノメチレン - 4 - (4 - フルオロフェニル) プチルアルデヒドの粗生成物を得た。

(B - 7 1) 上記化合物 B - 7 0 の粗生成物のメタノール (1 5 m l) 溶液にアセトアミジン塩酸塩 (2 . 6 1 g , 2 7 . 6 m m o l) とナトリウムメトキシド (8 3 m m o l , 2 8 % メタノール溶液) を加え、 3 時間加熱還流した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させたのち、クロロホルムで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン (7 6 4 m g , 収率 : 2 5 %) を得た。 30

NMR (C D C l ₃) : 2 . 7 0 (3 H , s) , 2 . 8 8 (4 H , m) , 6 . 9 7 (2 H , m) , 7 . 0 6 (2 H , m) , 8 . 3 7 (2 H , s) .

(B - 7 2) 上記化合物 B - 7 1 (7 5 9 m g , 3 . 5 1 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 5 m l) 溶液に氷冷下シュウ酸ジエチル (2 . 4 0 m l , 1 7 . 7 m m o l) とカリウム tert - ブトキシド (7 8 7 m g , 7 . 0 1 m m o l) を加え、 5 0 に加温し 2 . 5 時間攪拌したのち、 1 . 5 時間加熱還流した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶を酢酸エチル - イソプロピルエーテルで再結晶を行い、 3 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピリミジン - 2 - イル } - 2 - ヒドロキシアクリル酸エチルエステル (7 0 4 m g , 収率 : 6 3 %) を得た。 40

融点 : 1 3 3 - 1 3 4

元素分析 : C ₁₇ H ₁₇ F N ₂ O ₃ として

計算値 (%) : C , 6 4 . 5 5 ; H , 5 . 4 2 ; N , 8 . 8 6 ; F , 6 . 0 1 .

分析値 (%) : C , 6 4 . 3 8 ; H , 5 . 3 5 ; N , 8 . 7 3 ; F , 6 . 0 6 .

NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 9 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) , 2 . 9 3 (4 H , s) , 4 . 3 7 (2 H , q , J = 7 . 2 H z) , 6 . 7 4 (1 H , s) , 6 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 0 7 (2 H , m) , 8 . 4 4 (2 H , s) , 1 3 . 2 5 (1 H , b r s) .

(B - 7 3) 上記化合物 B - 7 2 (1 5 2 m g , 0 . 4 8 1 m m o l) のジオキサン (7 . 5 m l) 溶液にパラホルムアルデヒド (7 6 . 9 m g , 1 . 9 2 m m o l) とメチルア 50

ミン (1 . 9 3 m m o l , 3 0 % エタノール溶液) を加え、室温で 1 4 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。

得られた析出結晶をイソプロパノールで再結晶を行い、4 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピリミジン - 2 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (8 6 . 9 m g , 収率 : 5 8 %) を得た。

融点 : 1 5 8 - 1 6 0

元素分析 : $C_{17}H_{16}FN_3O_2$ として

計算値 (%) : C , 6 5 . 1 7 ; H , 5 . 1 5 ; N , 1 3 . 4 1 ; F , 6 . 0 6 .

分析値 (%) : C , 6 5 . 1 0 ; H , 5 . 1 7 ; N , 1 3 . 1 9 ; F , 6 . 0 6 .

NMR ($CDCl_3$) : 2 . 9 3 (4 H , s) , 3 . 1 6 (3 H , s) , 4 . 2 1 (2 H , s) , 6 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 0 7 (2 H , m) , 8 . 4 1 (2 H , s) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 7 3 - a) 4 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピリミジン - 2 - イル } - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 , 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

融点 : 1 4 3 - 1 4 4

元素分析 : $C_{19}H_{20}FN_3O_2$ として

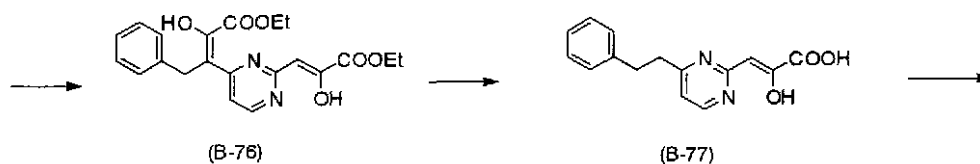
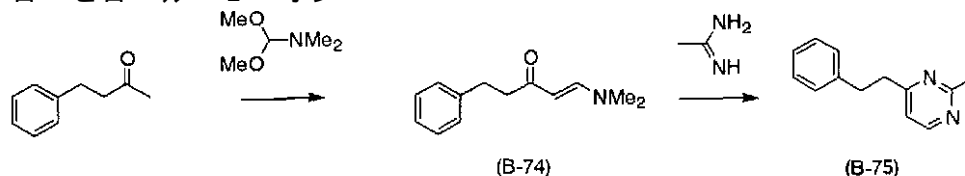
計算値 (%) : C , 6 6 . 8 5 ; H , 5 . 9 1 ; N , 1 2 . 3 1 ; F , 5 . 5 7 .

分析値 (%) : C , 6 6 . 7 1 ; H , 5 . 8 7 ; N , 1 2 . 1 8 ; F , 5 . 5 7 .

NMR ($CDCl_3$) : 1 . 2 7 (6 H , d , J = 6 . 9 H z) , 2 . 9 3 (4 H , s) , 4 . 1 8 (2 H , s) , 4 . 5 8 (1 H , s e p t) , 6 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 0 7 (2 H , m) , 8 . 4 1 (2 H , s) .

化合物 B - 7 9

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - (4 - フェネチル - ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



(B - 7 4) 4 - フェニル - ブタン - 2 - オン (7 4 g , 5 0 0 m m o l) と N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6 0 g , 5 0 0 m m o l) の、DMF (5 0 m l) 溶液を 3 時間加熱還流した。その後減圧下溶媒を留去し、残油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン = 1 : 1) で精製して、1 - ジメチルアミノ - 5 - フェニル - ペント - 1 - エン - 3 - オン (2 3 . 1 1 g , 収率 : 2 7 . 6 %) を得た。

(B - 7 5) 上記化合物 B - 7 4 (2 3 . 1 1 g , 1 1 3 . 7 m m o l) とアセトアミジン塩酸塩 (1 2 . 8 9 g , 2 2 7 . 4 m m o l) のメタノール (5 0 m l) 溶液に、ナト

10

20

30

40

50

リウムメトキシド (3 N - メタノール溶液, 564 mmol) を加え、6 時間加熱還流した。メタノールを減圧下留去し、残渣に水を加えて反応を停止させ、塩酸、及び塩化アンモニウム水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して 2 - メチル - 4 - フェネチル - ピリミジンを得た。

NMR (CDCl₃) : 2.73 (3H, s), 3.03 (4H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.14 - 7.32 (5H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.1 Hz) .

(B - 76) 上記化合物 B - 75 (1 g, 5 mmol) とシユウ酸ジエチル (3.68 g, 25 mmol) の THF (15 ml) 溶液に、室温下カリウム - tert - ブトキシド (2.24 g, 20 mmol) を加え、80 で 2 時間 30 分攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄後、乾燥、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、3 - { 2 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシ - ビニール) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル } - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニール - 2 - プテン酸エチルエステル (520 mg, 26%) を得た。

(B - 77) 上記化合物 B - 76 (628 mg, 1.58 mmol) のメチルアルコール (20 ml) と水 (5 ml) 溶液に、水酸化リチウム (1 N - 水溶液, 1.6 mmol) を加え 60 で 1.5 時間攪拌した。メチルアルコールを減圧下留去後水を加え、クロロホルムで洗浄した。水層にクエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - フェネチル - ピリミジン - 2 - イル) - アクリル酸 (510 mg, 99%) を得た。

(B - 78) 上記化合物 B - 77 (510 mg, 1.9 mmol) に塩酸メタノール溶液 (8 ml) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、炭酸水素ナトリウム水溶液に投入し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - フェネチル - ピリミジン - 2 - イル) - アクリル酸メチルエステル (511 mg, 94%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.09 (4H, s), 3.93 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15 - 7.35 (5H, m), 8.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 13.8 (1H, bs) .

(B - 79) 上記化合物 B - 78 (230 mg, 0.8195 mmol) と 95% パラホルムアルデヒド (51 mg, 1.7 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液に 30% メチルアミン - エタノール溶液 (170 μl) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた析出結晶をエタノールより再結晶して 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - (4 - フェネチル - ピリミジン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン (120 mg, 収率: 50%) を得た。

融点: 118 - 119

NMR (CDCl₃) : 3.10 (4H, s), 3.17 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.20 - 7.35 (5H, m), 8.52 (1H, d, J = 5.2 Hz) .

元素分析: C₁₇H₁₇N₃O₂ として

計算値 (%): C, 69.14; H, 5.80; N, 14.32 .

分析値 (%): C, 69.04; H, 5.54; N, 14.18 .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 79 - a) 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 4 - (4 - フェネチル - ピリミジン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点: 126 - 127

NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.00 - 3.15 (4H, m), 4.20 (2H, s), 4.60 (1H, sept), 6.90 (1H,

10

20

30

40

50

d, J = 5.4 Hz), 7.15 - 7.35 (5H, m), 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz).

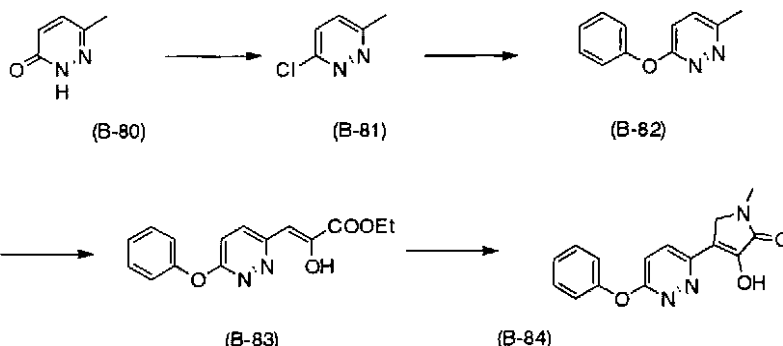
元素分析: C₁₉H₂₁N₃O₃として

計算値(%): C, 70.57; H, 6.55; N, 12.99.

分析値(%): C, 70.39; H, 6.55; N, 12.93.

化合物 B - 84

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - (6 - フェノキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 1,5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



10

(B - 80) 文献 (J . Chem . Soc . 1947 , 239) に記載の方法に準じて、6 - メチル - 2H - ピリダジン - 3 - オンを合成した。

NMR (CDCl₃) : 2.34 (3H , s) , 6.92 (1H , d , J = 9.7 Hz) , 7.16 (1H , d , J = 9.5 Hz) , 11.97 (1H , bs) ,

20

(B - 81) 上記化合物 (B - 80) を用い、WO01 / 17968 記載の方法に準じて 3 - クロロ - 6 - メチル - ピリダジンを合成した。

NMR (CDCl₃) : 2.72 (3H , s) , 7.32 (1H , d , J = 8.9 Hz) , 7.42 (1H , d , J = 8.9 Hz) .

(B - 82) 上記化合物 B - 81 を用い、(B - 10) の合成法に準じて 3 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリダジンを合成した。

NMR (CDCl₃) : 2.66 (3H , s) , 7.07 (1H , d , J = 8.9 Hz) , 7.17 - 7.25 (3H , m) , 7.34 (1H , d , J = 8.9 Hz) , 7.37 - 7.43 (2H , m) .

30

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

3 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メチル - ピリダジン

NMR (CDCl₃) : 2.65 (3H , s) , 7.05 - 7.19 (5H , m) , 7.34 (1H , d , J = 8.9 Hz) .

(B - 83) 上記化合物 B - 82 を用い、(B - 11) の合成法に準じて 2 - ヒドロキシ - 3 - (6 - フェノキシ - ピリダジン - 3 - イル) - アクリル酸エチルエステルを合成した。

融点: 127 - 128

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H , t , J = 7.2 Hz) , 4.36 (2H , q , J = 7.2 Hz) , 6.47 (1H , s) , 7.19 - 7.32 (4H , m) , 7.41 - 7.49 (3H , m) .

40

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

3 - [6 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステル

融点: 164 - 165

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H , t , J = 7.0 Hz) , 4.36 (2H , q , J = 7.0 Hz) , 6.48 (1H , s) , 7.11 - 7.26 (5H , m) , 7.44 (1H , dd , J = 0.6 , 9.1 Hz) .

(B - 84) 上記化合物 B - 83 を用い、(B - 12) の合成法に準じて 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - (6 - フェノキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 1,5 - ジヒドロ - ピ

50

ロール - 2 - オンを合成した。

融点：220 - 225

元素分析：C₁₅H₁₃N₃O₃として

計算値(%)：C, 63.60; H, 4.63; N, 14.83.

分析値(%)：C, 63.49; H, 4.36; N, 14.54.

NMR(CDCl₃) : 3.17(3H, s), 4.29(2H, s), 7.20 - 7.30(4H, m), 7.42 - 7.48(2H, m), 7.85(1H, d, J = 9.5 Hz).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-84-a) 3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-4-(6-フェノキシ-ピリダジン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

10

融点：203 - 205

元素分析：C₁₇H₁₇N₃O₃ · 0.1H₂Oとして

計算値(%)：C, 65.21; H, 5.54; N, 13.42.

分析値(%)：C, 65.17; H, 5.22; N, 13.17.

NMR(CDCl₃) : 1.28(6H, d, J = 6.7 Hz), 4.31(2H, s), 4.53(1H, sept), 7.20 - 7.29(4H, m), 7.41 - 7.47(2H, m), 8.03(1H, d, J = 9.2 Hz).

(B-84-b) 4-[6-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン 融点：240 - 243

20

元素分析：C₁₅H₁₂FN₃O₃ · 0.2H₂Oとして

計算値(%)：C, 59.09; H, 4.10; N, 13.78; F, 6.23.

分析値(%)：C, 59.06; H, 3.70; N, 13.72; F, 6.02.

NMR(CDCl₃) : 3.17(3H, s), 4.30(2H, s), 7.09 - 7.27(5H, m), 7.94(1H, d, J = 9.2 Hz).

(B-84-c) 4-[6-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

融点：204 - 206

元素分析：C₁₇H₁₆FN₃O₃として

計算値(%)：C, 62.00; H, 4.90; N, 12.76; F, 5.77.

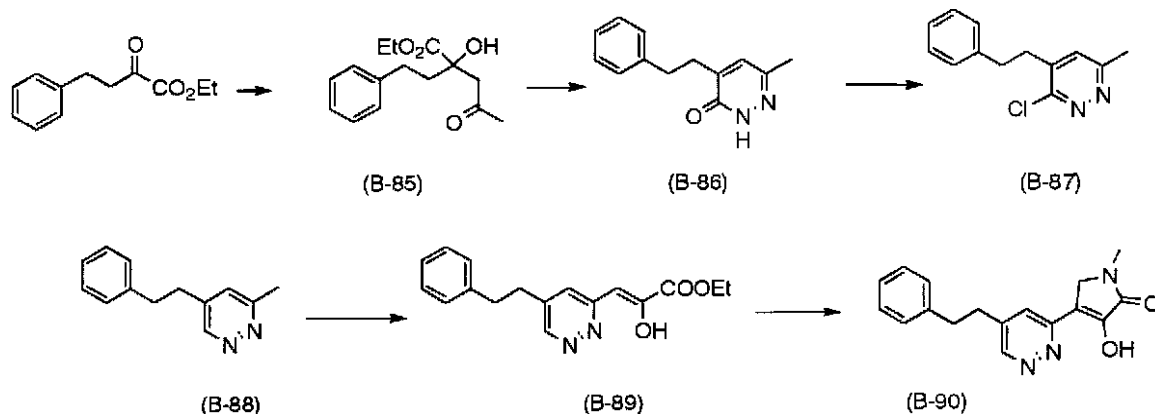
分析値(%)：C, 61.95; H, 4.61; N, 12.67; F, 5.58.

NMR(CDCl₃) : 1.28(6H, d, J = 6.7 Hz), 4.31(2H, s), 4.50(1H, m), 7.09 - 7.23(5H, m), 8.06(1H, d, J = 9.2 Hz).

30

化合物 B-90

3-ヒドロキシ-1-メチル-4-(5-フェネチル-ピリダジン-3-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



40

(B-85) ジイソプロピルアミン (11.5 ml, 82.1 mmol) のテトラヒドロ

50

フラン (100 ml) 溶液に氷冷下ノルマルブチルリチウム溶液 (79.5 mmol) を滴下し、20分間攪拌した。次に -78 の冷却下アセトン (5.85 ml, 79.7 mmol) を滴下し、30分間攪拌した。次に2-オキソ-4-フェニルブタン酸エチルエステル (15.0 g, 72.7 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン:酢酸エチル = 5:1-2:1) で精製し、2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-フェネチルペンタン酸エチルエステル (16.7 g, 収率: 87%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.96 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.49 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.88 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.07 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.81 (1H, brs), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.13 - 7.31 (5H, m).

10

(B-86) 上記化合物 B-85 (16.7 g, 63.2 mmol) の95%エタノール (35 ml) 溶液にヒドラジン-水和物 (4.70 ml, 95.0 mmol) を加え、2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた析出結晶を水で洗浄し、減圧下乾燥して6-メチル-4-フェネチル-2H-ピリダジン-3-オン (8.71 g, 収率: 64%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.25 (3H, s), 2.92 (4H, m), 6.82 (1H, s), 7.16 - 7.33 (5H, m), 11.03 (1H, brs).

20

(B-87) 上記化合物 B-86 (4.29 g, 20.0 mmol) にオキシ塩化リン (10 ml) を加え、80 に加温し30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に氷 (40 g) を加えたのち、5N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、3-クロロ-6-メチル-4-フェネチルピリダジンの粗生成物を得た。

(B-88) 上記化合物 B-87 の粗生成物、28%アンモニア水 (4 g)、10%パラジウム炭素 (0.80 g) の95%エタノール (400 ml) 懸濁液を4気圧の水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。反応液をろ過したのち、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、3-メチル-5-フェネチルピリダジン (3.49 g, 収率: 88%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 2.66 (3H, s), 2.93 (4H, m), 7.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.10 - 7.33 (5H, m), 8.84 (1H, d, J = 2.3 Hz).

(B-89) 上記化合物 B-88 (3.00 g, 15.1 mmol) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、-78 の冷却下ノルマルブチルリチウム溶液 (16.7 mmol) を滴下し、次にシュウ酸ジエチル (6.20 ml, 45.6 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に氷冷下塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画から減圧下溶媒を留去して得られた析出結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ノルマルヘキサンで再結晶を行い、2-ヒドロキシ-3-(5-フェネチルピリダジン-3-イル)-アクリル酸エチルエステル (954 mg, 収率: 21%) を得た。

40

融点: 94 - 95

元素分析: C₁₇H₁₈N₂O₃ として

計算値 (%): C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39.

分析値 (%): C, 68.35; H, 5.88; N, 9.36.

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.88 - 3.02 (4H, m), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.02 (1H, s), 7.0

50

0 (1H, s), 7.10 - 7.16 (2H, m), 7.21 - 7.35 (3H, m), 8.31 (1H, s).

(B-90) 上記化合物 B-89 (149 mg, 0.50 mmol) のジオキサソラン (7.5 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (79.8 mg, 2.00 mmol) とメチルアミン (2.01 mmol, 40% メタノール溶液) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をエタノールで再結晶を行い、3-ヒドロキシ-1-メチル-4-(5-フェネチル-ピリダジン-3-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン (119 mg, 収率: 81%) を得た。

融点: 203 - 205

元素分析: C₁₇H₁₇N₃O₂ として

計算値 (%): C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23.

分析値 (%): C, 68.76; H, 5.68; N, 14.04.

NMR (CDCl₃): 2.99 (4H, s), 3.17 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.11 - 7.18 (3H, m), 7.21 - 7.37 (3H, m), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-90-a) 3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-4-(5-フェネチル-ピリダジン-3-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン

融点: 182 - 184

元素分析: C₁₉H₂₁N₃O₂ 0.1 C₃H₇OH として

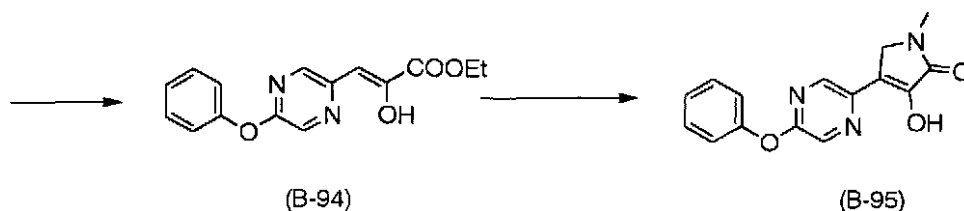
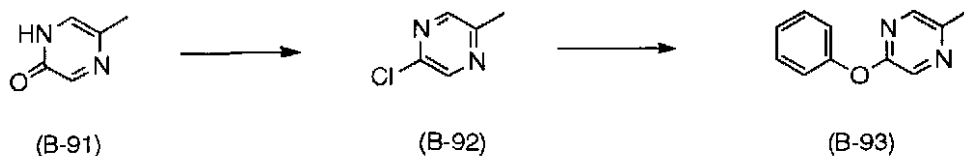
計算値 (%): C, 70.37; H, 6.67; N, 12.76.

分析値 (%): C, 70.06; H, 6.40; N, 12.64.

NMR (CDCl₃): 1.29 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.00 (4H, s), 4.17 (2H, s), 4.57 (1H, m), 7.12 - 7.17 (2H, m), 7.21 - 7.37 (5H, m), 8.67 (1H, d, J = 2.1 Hz).

化合物 B-95

3-ヒドロキシ-1-メチル-4-(5-フェノキシ-ピラジン-2-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン



(B-91) 文献 (J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 1580) に記載の方法に準じて、5-メチル-1H-ピラジン-2-オンを合成した。

NMR (CDCl₃): 2.34 (3H, s), 7.08 (1H, s), 8.21 (1H, s).

(B-92) 上記化合物 B-91 を用い、WO 01/17968 記載の方法に準じて 2-クロロ-5-メチル-ピラジンを合成した。

NMR (CDCl₃): 2.56 (3H, s), 8.24 (1H, s), 8.49 (1H, s).

(B-93) 上記化合物 B-92 を用い、(B-10) の合成法に準じて 2-メチル-5-フェノキシ-ピラジンを合成した。

NMR (CDCl₃) : 2.51 (3H, s), 7.12 - 7.26 (3H, m), 7.39 - 7.44 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.31 (1H, s).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ピラジン

NMR (CDCl₃) : 2.51 (3H, s), 7.09 - 7.12 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.32 (1H, s).

(B - 94) 上記化合物 B - 93 を用い、(B - 11) の合成法に準じて 2 - ヒドロキシ - 3 - (5 - フェノキシ - ピラジン - 2 - イル) - アクリル酸エチルエステルを合成した。

融点 : 128 - 129

10

NMR (CDCl₃) : 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.63 (1H, s), 7.16 - 7.19 (2H, m), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.43 - 7.48 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.2 Hz).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

3 - [5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ピラジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステル

融点 : 139 - 140

NMR (CDCl₃) : 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.63 (1H, s), 7.12 - 7.14 (4H, m), 8.11 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.30 (1H, d, J = 0.9 Hz).

20

(B - 95) 上記化合物 B - 94 を用い、(B - 12) の合成法に準じて 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - (5 - フェノキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オンを合成した。

融点 : 233 - 235

元素分析 : C₁₅H₁₃N₃O₃ 0.3H₂O として

計算値 (%) : C, 62.41; H, 4.75; N, 14.56.

分析値 (%) : C, 62.52; H, 4.48; N, 14.61.

NMR (CDCl₃) : 3.16 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.16 - 7.18 (2H, m), 7.25 - 7.31 (1H, m), 7.42 - 7.48 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.5 Hz).

30

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 95 - a) 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 4 - (5 - フェノキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 216 - 217

元素分析 : C₁₇H₁₇N₃O₃ として

計算値 (%) : C, 65.58; H, 5.50; N, 13.50.

分析値 (%) : C, 65.27; H, 5.35; N, 13.47.

NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 7.0 Hz), 4.17 (2H, s), 4.51 (1H, sept), 7.15 - 7.20 (2H, m), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.41 - 7.47 (2H, m), 8.34 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.78 (1H, bs).

40

(B - 95 - b) 4 - [5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 237 - 238

元素分析 : C₁₅H₁₂FN₃O₃ 0.1H₂O として

計算値 (%) : C, 59.44; H, 4.06; N, 13.86; F, 6.27.

分析値 (%) : C, 59.34; H, 4.01; N, 13.95; F, 6.31.

NMR (CDCl₃) : 3.16 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.11 - 7.15 (4H, m), 8.26 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.36 (1H, d, J

50

= 0.9 Hz), 8.93 (1H, bs).

(B-95-c) 4-[5-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピラジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

融点: 227-229

元素分析: C₁₇H₁₆FN₃O₃として

計算値(%): C, 62.00; H, 4.90; N, 12.76; F, 5.77.

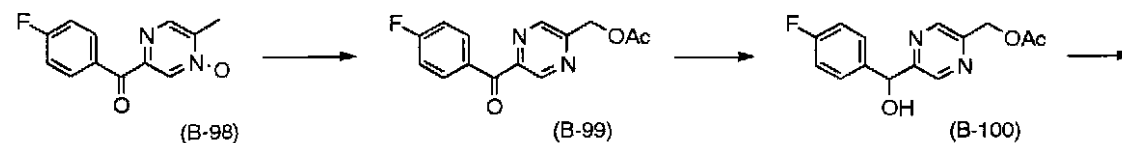
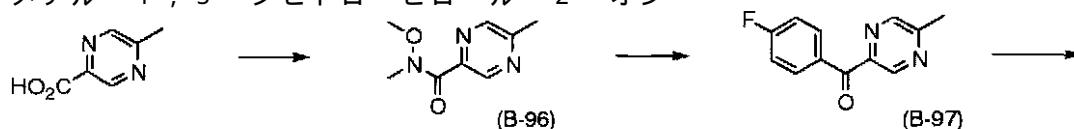
分析値(%): C, 62.05; H, 4.81; N, 12.75; F, 5.72.

NMR(CDCl₃): 1.29(6H, d, J=6.7 Hz), 4.17(2H, s), 4.51(1H, sept), 7.09-7.16(4H, m), 8.35(1H, s), 8.40(1H, s), 8.69(1H, bs).

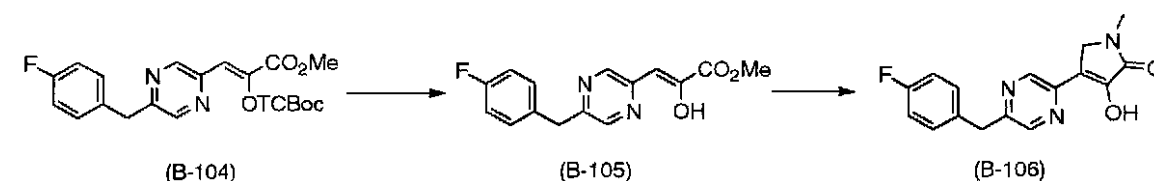
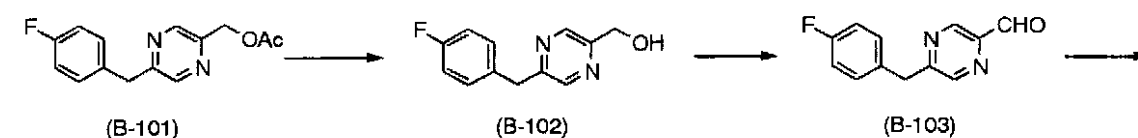
10

化合物 B-106

4-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-ピラジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン



20



30

(B-96) 5-メチル-2-ピラジニルカルボン酸 (25 g, 180 mmol)、HOBt (4.9 g, 36 mmol)、及びN,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (21 g, 220 mmol) の塩化メチレン (100 ml) とクロロホルム (400 ml) の混合溶液に、トリエチルアミン (30 ml, 220 mmol) とWSCD (41 g, 220 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、5-メチル-ピラジン-2-カルボン酸メトキシ-メチル-アミドの粗生成物 (30.5 g) を得た。

40

NMR(CDCl₃): 2.63(3H, s), 3.41(3H, s), 3.75(3H, s), 8.47(1H, s), 8.82(1H, s).

(B-97) 上記粗生成物 B-96 (16.3 g, 90 mmol) のテトラヒドロフラン (220 ml) 溶液に、-40 の冷却下4-フルオロフェニルマグネシウムプロマイド (99 ml) を滴下し、-20 に昇温した後30分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液、水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた析出結晶をノルマルヘキサンにて洗浄、減圧下乾燥して(4-フルオロ-フェニル)-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-メタノン (16.8 g, 収率: 86%) を得た。

50

NMR (CDCl₃) : 2.70 (3H, s), 7.15 - 7.21 (2H, m), 8.16 - 8.20 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.17 (1H, s).

(B-98) 上記化合物 B-97 (16.8 g, 78 mmol) のクロロホルム (250 ml) 溶液に、m-クロロ過安息香酸 (22.7 g, 86 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液がアルカリ性を示すまで炭酸水素ナトリウムを加え、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた析出結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して (4-フルオロ-フェニル)-(5-メチル-4-オキシ-ピラジン-2-イル)-メタノン (15.8 g, 収率: 88%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.56 (3H, s), 7.14 - 7.22 (2H, m), 8.18 - 8.24 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.77 (1H, s).

(B-99) 上記化合物 B-98 (15.8 g, 78 mmol) の無水酢酸 (160 ml) 溶液を、135 で3時間攪拌した後、室温に戻して水 (500 ml) を加えて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、酢酸 5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピラジン-2-イルメチルエステル (8.0 g, 収率: 43%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.22 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.16 - 7.22 (2H, m), 8.17 - 8.22 (2H, m), 8.72 (1H, s), 9.24 (1H, s).

(B-100) 上記化合物 B-99 (8.0 g, 29 mmol) のメタノール (60 ml) 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (491 mg, 11.7 mmol) を加えて2時間攪拌した後、室温に昇温し30分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、酢酸 5-[(4-フルオロ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル]-ピラジン-2-イルメチルエステルの粗生成物 (8.0 g) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.15 (3H, s), 5.25 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.02 - 7.08 (2H, m), 8.34 - 8.39 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.58 (1H, s).

(B-101) 上記粗生成物 B-100 (8.0 g) のトリフルオロ酢酸 (200 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルシラン (40 ml, 250 mmol) を加えて室温で4日攪拌した。減圧下で反応液の溶媒を留去した後、液性が中性を示すまで炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸 5-(4-フルオロ-ベンジル)-ピラジン-2-イルメチルエステル (4.5 g, 収率: 60%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.15 (3H, s), 4.14 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.20 - 7.25 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.57 (1H, s).

(B-102) 上記化合物 B-101 (4.5 g, 17.3 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液に、2規定の水酸化ナトリウム水溶液 (26 ml) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に、液性が中性を示すまで塩酸と塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) で精製し、[5-(4-フルオロ-ベンジル)-ピラジン-2-イル]-メタノール (3.1 g, 収率: 82%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.15 (1H, br s), 4.14 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.97 - 7.02 (2H, m), 7.19 - 7.24 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.55 (1H, s).

(B-103) 上記化合物 B-102 (3.0 g, 13.7 mmol) のクロロホルム (90 ml) 溶液に、二酸化マンガンを加えて3時間加熱

10

20

30

40

50

還流した。反応液をセライト濾過した後、濾液を、減圧下溶媒を留去し、5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピラジン - 2 - カルボアルデヒドの粗生成物 (2.46 g) を得た。
 NMR (CDCl₃) : 4.25 (2H, s), 7.00 - 7.06 (2H, m), 7.23 - 7.28 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.11 (1H, s).

(B - 104) (B - 105) - 78 の冷却下リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (13.6 ml) に、文献 (Tetrahedron Lett. 25, 3529, 1984) 記載の方法により合成した (ジメトキシ - ホスホリル) - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1, 1 - ジメチル - エトキシカルボニルオキシ) - 酢酸メチルエステル (5.03 g, 12.5 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下して10分間攪拌した。次に上記化合物 B - 103 (337 mg, 1.56 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加えて10分間攪拌した後、0 に昇温し20分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 - 1 : 2) で精製し、3 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1, 1 - ジメチル - エトキシカルボニルオキシ) - アクリル酸メチルエステル (3.46 g, 収率 : 62%) と 3 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸メチルエステル (0.70 g, 収率 : 21%) を得た。

3 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1, 1 - ジメチル - エトキシカルボニルオキシ) - アクリル酸メチルエステル
 NMR (CDCl₃) : 1.98 (6H, s), 3.76 (2H, s), 4.15 (3H, s), 6.93 (1H, s), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.20 - 7.25 (2H, m), 8.42 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.69 (1H, d, J = 1.5 Hz).

3 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸メチルエステル

融点 : 122 - 123

元素分析 : C₁₅H₁₃FN₂O₃ として

計算値 (%) : C, 62.50; H, 4.55; N, 9.72; F, 6.59.

分析値 (%) : C, 62.45; H, 4.35; N, 9.72; F, 6.45.

NMR (CDCl₃) : 3.91 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.99 - 7.05 (2H, m), 7.22 - 7.25 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.50 (1H, s).

(B - 106) 上記化合物 B - 105 を用い、(B - 12) と同様の方法により、4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オンを得た。

融点 : 223 - 225

元素分析 : C₁₆H₁₄FN₃O₂ として

計算値 (%) : C, 64.21; H, 4.71; N, 14.04; F, 6.35.

分析値 (%) : C, 63.65; H, 4.31; N, 13.89; F, 6.19; Cl, 0.82.

NMR (CDCl₃) : 3.16 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.21 (2H, s), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.21 - 7.27 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.60 (1H, s).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B - 106 - a) 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン

融点 : 207 - 209

元素分析 : C₁₈H₁₈FN₃O₂ として

10

20

30

40

50

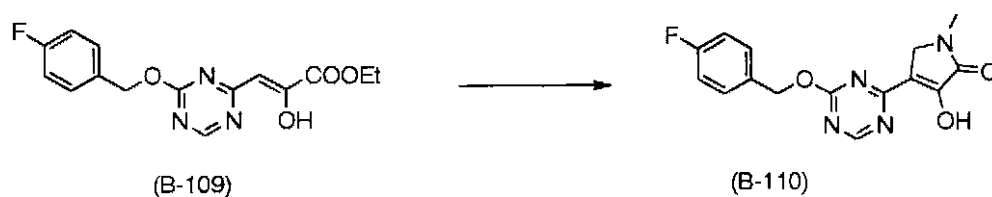
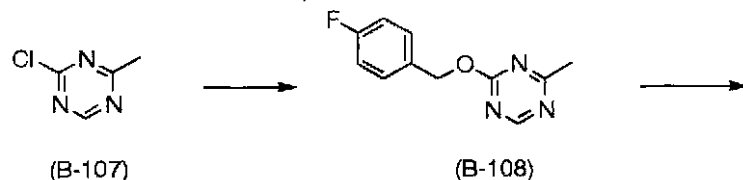
計算値 (%) : C, 66.04 ; H, 5.54 ; N, 12.84 ; F, 5.80 .

分析値 (%) : C, 65.25 ; H, 5.38 ; N, 12.46 ; F, 5.51 .

NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 6.9 Hz), 4.16 (2H, s), 4.18 (2H, s), 4.55 (1H, sept, J = 6.9 Hz), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.21 - 7.26 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.74 (1H, s) .

化合物 B - 110

4 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



(B - 107) 文献 (S y n t h e s i s 1981, 907) に記載の方法に準じて、2 - クロロ - 4 - メチル - [1 , 3 , 5] トリアジンを合成した。

NMR (CDCl₃) : 2.71 (3H, s), 8.92 (1H, s) .

(B - 108) 炭酸カルシウム (7.8 g, 57 mmol) の 4 - フルオロ - ベンジルアルコール (15 ml) 溶液に、上記化合物 (B - 107) (7.4 g, 57 mmol) を加えて 90 で 3 時間加熱した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 - 1 : 1) で精製し、2 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 4 - メチル - [1 , 3 , 5] トリアジン (3.3 g, 収率 : 26%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.60 (3H, s), 5.44 (2H, s), 7.32 - 7.36 (2H, m), 7.43 - 7.48 (2H, m), 8.77 (1H, s) .

(B - 109) 上記化合物 B - 108 を使い、(B - 11) の合成法に準じて 3 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステルを合成した。

融点 : 142 - 143

NMR (CDCl₃) : 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.47 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.05 - 7.11 (2H, m), 7.44 - 7.48 (2H, m), 8.80 (1H, s) .

(B - 110) 上記化合物 B - 109 を使い、(B - 12) の合成法に準じて 4 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オンを合成した。

融点 : 169 - 171

元素分析 : C₁₅H₁₃FN₄O₃ · 0.3H₂O として

計算値 (%) : C, 56.00 ; H, 4.26 ; N, 17.42 ; F, 5.91 .

分析値 (%) : C, 55.92 ; H, 3.89 ; N, 17.58 ; F, 5.62 .

NMR (CDCl₃) : 3.17 (3H, s), 4.20 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.05 - 7.11 (2H, m), 7.44 - 7.48 (2H, m), 8.82 (1H, s) .

10

20

30

40

50

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-110-a) 4-[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

融点：105-106

元素分析：C₁₇H₁₇FN₄O₃として

計算値(%)：C, 59.30; H, 4.98; N, 16.27; F, 5.52.

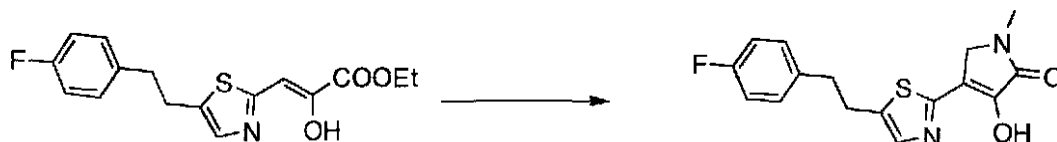
分析値(%)：C, 59.12; H, 4.68; N, 16.29; F, 5.36.

NMR(CDCl₃)：1.27(6H, d, J=6.7 Hz), 4.15(2H, s), 4.57(1H, sept), 5.48(2H, s), 7.03-7.11(2H, m), 7.44-7.48(2H, m), 8.82(1H, s).

10

化合物 B-112

4-{5-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-チアゾール-2-イル}-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン



(B-111)

(B-112)

20

(B-111) WO 01/17968 記載の方法に準じて 3-{5-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシ-アクリル酸エチルエステルを合成した。

融点：146-148

元素分析：C₁₆H₁₆FN₃O₃Sとして

計算値(%)：C, 59.80; H, 5.02; N, 4.36; F, 5.91; S, 9.98.

分析値(%)：C, 59.85; H, 4.90; N, 4.32; F, 5.82; S, 10.03.

NMR(CDCl₃)：1.38(3H, t, J=7.1 Hz), 2.95(2H, t, J=7.5 Hz), 3.14(2H, t, J=7.5 Hz), 4.36(2H, q, J=7.1 Hz), 6.69(1H, s), 6.95-7.01(2H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.41(1H, s).

30

(B-112) 上記化合物 B-111 を用い、(B-12) と同様の方法により、4-{5-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-チアゾール-2-イル}-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オンを得た。

融点：214-216

元素分析：C₁₆H₁₅FN₂O₂Sとして

計算値(%)：C, 60.36; H, 4.75; N, 8.80; F, 5.97; S, 10.07.

分析値(%)：C, 59.98; H, 4.59; N, 8.59; F, 5.77; S, 9.95.

NMR(CDCl₃)：2.93(2H, t, J=7.6 Hz), 2.98(3H, s), 3.15(2H, t, J=7.4 Hz), 4.21(2H, s), 7.07-7.12(2H, m), 7.25-7.29(2H, m), 7.48(1H, s).

40

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-112-a) 4-{5-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-チアゾール-2-イル}-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

融点：208-210

50

元素分析：C₁₈H₁₉FN₂O₂Sとして

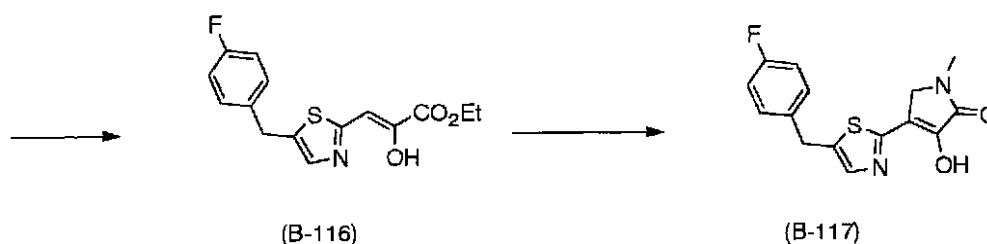
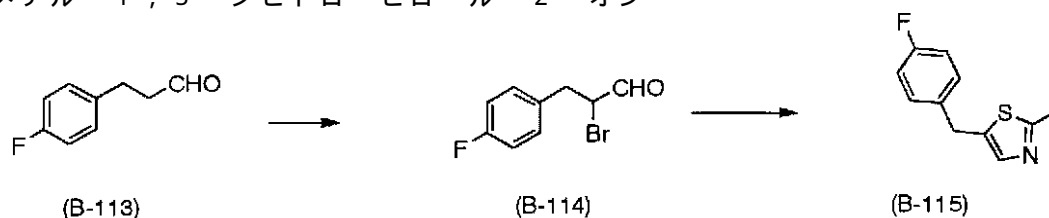
計算値(%)：C, 62.41; H, 5.53; N, 8.09; F, 5.48; S, 9.26.

分析値(%)：C, 62.21; H, 5.51; N, 8.02; F, 5.39; S, 9.24.

NMR(CDC1₃) : 1.28(6H, d, J = 6.7 Hz), 2.96(2H, t, J = 7.4 Hz), 3.16(2H, t, J = 7.4 Hz), 4.23(2H, s), 4.53(1H, sept, J = 6.7 Hz), 6.95 - 7.00(2H, m), 7.10 - 7.14(2H, m), 7.41(1H, s).

化合物 B - 117

4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ - ピロール - 2 - オン



(B - 113) 文献 (J . O r g . C h e m . 1993 , 58 , 1696 - 1701 .)
記載の方法に準じて 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアルデヒドを合成した。

(B - 114) 上記化合物 B - 113 (4 . 6 g , 30 mmol) のアセトニトリル (120 ml) 溶液に、テトラブチルアンモニウムトリプロマイド (14 . 5 g , 30 mmol) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧下留去した後、残渣に水を加えてからジエチルエーテルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、2 - プロモ - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアルデヒドの粗生成物 (6 . 0 g) を得た。

NMR(CDC1₃) : 3.14(1H, dd, J = 7.8, 14.8 Hz), 3.46(1H, dd, J = 6.6, 14.8 Hz), 4.41(1H, dt, J = 2.4, 6.7 Hz), 6.98 - 7.04(2H, m), 7.17 - 7.21(2H, m), 9.49(1H, s).

(B - 115) 上記粗生成物 B - 114 (6 . 0 g) のアセトニトリル (60 ml) 溶液に、チオアセトアミド (3 . 9 g , 52 mmol) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液に、液性が中性を示すまで炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - メチル - チアゾール (3 . 8 g , 収率 : 71%) を得た。

NMR(CDC1₃) : 2.64(3H, s), 4.06(2H, s), 6.96 - 7.02(2H, m), 7.15 - 7.20(2H, m), 7.32(1H, s).

(B - 116) 上記化合物 B - 115 を用い、(B - 11) と同様の方法により、3 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - アクリル酸エチルエステルを得た。

融点：160 - 162

元素分析：C₁₅H₁₄FNO₃Sとして

計算値(%)：C, 58.62; H, 4.59; N, 4.56; F, 6.18; S, 10.43.

分析値(%)：C, 58.84; H, 4.32; N, 4.76; F, 6.45; S, 10.90.

NMR (CDCl₃) : 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.13 (2H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.68 (1H, s), 7.00 - 7.05 (2H, m), 7.17 - 7.21 (2H, m), 7.48 (1H, s).

(B-117) 上記化合物 B-116 を用い、(B-12) と同様の方法により、4-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オンを得た。

10

融点：222 - 224

元素分析：C₁₅H₁₃FN₂O₂Sとして

計算値(%)：C, 59.20; H, 4.31; N, 9.20; F, 6.24; S, 10.54.

分析値(%)：C, 57.01; H, 4.08; N, 8.68; F, 5.91; S, 10.06.

NMR (CDCl₃) : 2.98 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.22 (2H, s), 7.11 - 7.17 (2H, m), 7.30 - 7.35 (2H, m), 7.60 (1H, s).

20

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(B-117-a) 4-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

融点：212 - 214

元素分析：C₁₇H₁₇FN₂O₂Sとして

計算値(%)：C, 61.43; H, 5.16; N, 8.43; F, 5.72; S, 9.65.

分析値(%)：C, 61.17; H, 5.06; N, 8.30; F, 5.62; S, 9.58.

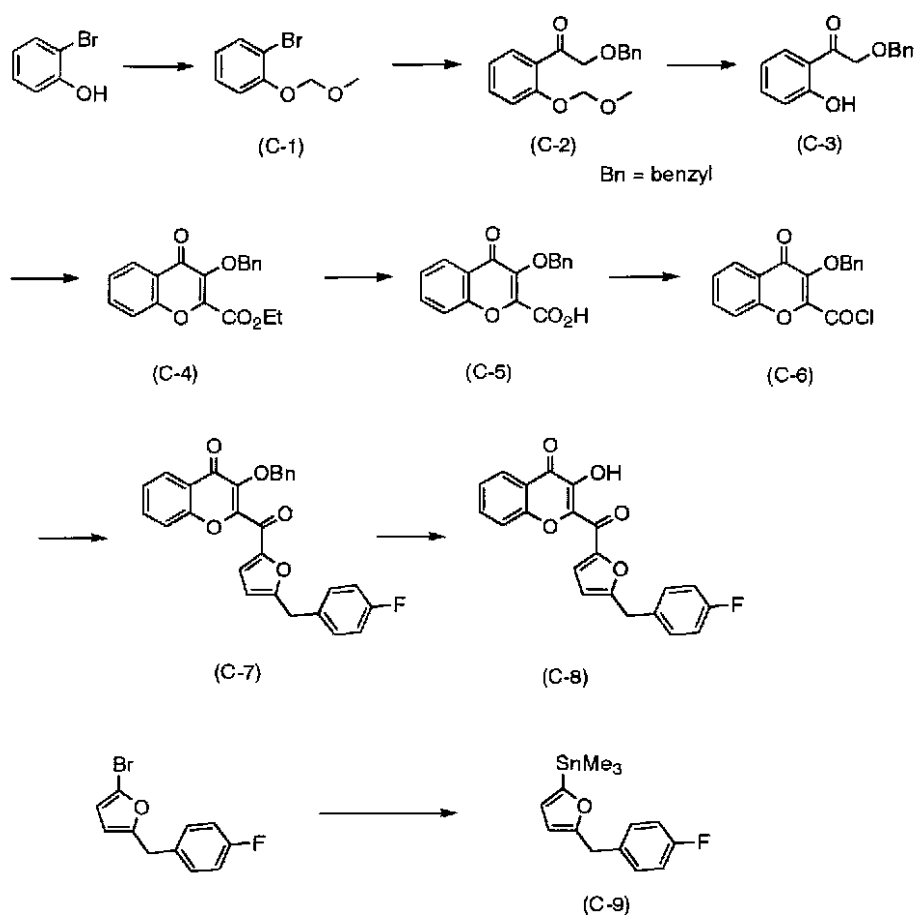
30

NMR (CDCl₃) : 1.26 (6H, d, J = 6.7 Hz), 4.16 (2H, s), 4.22 (2H, s), 4.51 (1H, sept, J = 6.7 Hz), 6.98 - 7.03 (2H, m), 7.17 - 7.22 (2H, m), 7.53 (1H, s).

C群化合物

化合物 C-8

2-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン



10

20

(C-1) 60%水素化ナトリウム(3.61g, 90.3mmol)のジメチルホルムアミド(50ml)懸濁液に、2-ブロモフェノール(15.1g, 87.3mmol)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液を氷冷下滴下した。滴下終了後、同温にて40分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル(7.29ml, 96.0mmol)を滴下し、更に45分間攪拌を続けた。水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を減圧蒸留して1-ブロモ-2-メトキシメトキシベンゼン(17.7g, 収率: 94%)を得た。

30

沸点: 67 - 68 (0.7mmHg)

(C-2) 上記化合物C-1(14.9g, 68.7mmol)のテトラヒドロフラン(250ml)溶液に、ノルマルブチリチウム溶液(1.55N, 46.5ml, 72.1mmol)を-78にて滴下した。滴下終了後、同温にて20分間攪拌した後、塩化亜鉛-ジエチルエーテル溶液(1.0N, 72.1ml, 72.1mmol)を滴下し、更に30分間攪拌を続けた。反応液に塩化(ベンジルオキシ)アセチル(13.0ml, 82.4mmol)とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.59g, 1.4mmol)を加え、室温に戻しながら2時間攪拌した。希塩酸を加えた反応液を酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: ノルマルヘキサン = 1: 9 - 1: 3)にて精製し、2-ベンゾイロキシ-1-(2-メトキシメトキシフェニル)エタノン(10.2g, 収率: 52%)を得た。

40

NMR(CDC1₃) : 3.43(3H, s), 4.69(2H, s), 4.73(2H, s), 5.22(2H, s), 7.05 - 7.18(2H, m), 7.27 - 7.49(6H, m), 7.86(1H, dd, J = 1.8, 7.8Hz).

(C-3) 上記化合物C-2(10.2g, 35.7mmol)のメタノール(100ml)溶液に、2規定塩酸(25ml)を加え、50で4時間30分攪拌した。水(100ml)を加えた反応液を酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: ノルマルヘキサン = 1: 4)で

50

精製し、2-ベンジルオキシ-1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノン(7.89g, 収率: 91%)を得た。

NMR(CDC1₃) : 4.70(2H, s), 4.77(2H, s), 6.83-6.90(1H, m), 7.00(1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 7.28-7.51(6H, m), 7.63(1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 11.9(1H, s).

(C-4) 上記化合物C-3(7.64g, 31.6mmol)のピリジン(76ml)溶液に、クロログリオキシル酸エチル(5.29ml, 47.4mmol)を氷冷下加えた。室温に戻しながら20分間攪拌した後、100で37時間攪拌した。水(5ml)を加え室温で15分間攪拌した反応液を減圧濃縮し、残渣に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ノルマルヘキサン=1:3)で精製し、3-ベンジルオキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルエステル(3.48g, 収率: 34%)を得た。

NMR(CDC1₃) : 1.36(3H, t, J = 7.2 Hz), 4.40(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.28(2H, s), 7.30-7.76(8H, m), 8.23-8.27(1H, m).

(C-5) 上記化合物C-4(1.73g, 5.34mmol)のエタノール(16ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した反応液残渣に2規定塩酸(3.2ml)及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を酢酸エチル-ノルマルヘキサンから結晶化して3-ベンジルオキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(1.24g, 収率: 79%)を得た。融点: 145-146

NMR(CDC1₃) : 5.63(2H, s), 7.36-7.52(6H, m), 7.62-7.66(1H, m), 7.75-7.82(1H, m), 8.25(1H, dd, J = 2.1, 7.8 Hz).

(C-6) 上記化合物C-5(157mg, 0.53mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、オキサリルクロリド(50μl, 0.69mmol)、ジメチルホルムアミド(2μl)を氷冷下加えた。室温に戻しながら20分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、粗製の3-ベンジルオキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸クロリドを得た。

(C-7) 上記化合物C-6のクロロホルム(1ml)溶液に、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)(12mg, 0.046mmol)および下記別途合成したトリメチルスズ化合物(250mg)を室温に加えた。室温で5分間攪拌した後、50で20分間攪拌した。水を加えた反応液を酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ノルマルヘキサン=1:4)で精製し、酢酸エチル-ノルマルヘキサンから結晶化して3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]クロメン-4-オン(82mg, 収率: 21%)を得た。

融点: 158

NMR(CDC1₃) : 4.02(2H, s), 5.24(2H, s), 6.96-7.76(13H, m), 8.30(1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz).

(C-8) 上記化合物C-7(79mg, 0.17mmol)のエタノール(2ml)、テトラヒドロフラン(6ml)溶液に、10%パラジウム炭素(20mg)を加えた。反応液を水素雰囲気下、室温で10分間攪拌した。パラジウム炭素を濾去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン-メタノールから結晶化して2-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(45mg, 収率: 71%)を得た。

融点: 226-227

元素分析: C₂₁H₁₃FO₅として

10

20

30

40

50

計算値 (%) : C, 69.23 ; H, 3.60 ; F, 5.21 .

分析値 (%) : C, 69.00 ; H, 3.53 ; F, 5.15 .

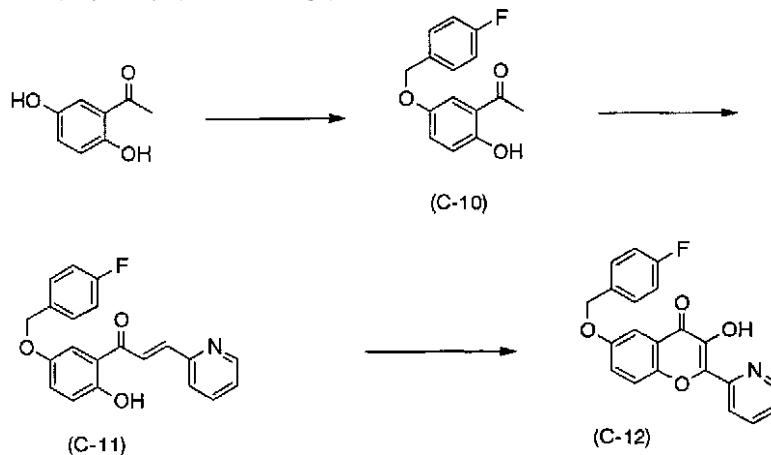
NMR (CDCl₃) : 4.14 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01 - 7.79 (7H, m), 7.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 11.86 (1H, s) .

(C-9) プロモフラン (500 mg, 1.96 mmol) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ノルマルブチルリチウム溶液 (1.55 N, 1.3 ml, 2.02 mmol) を -78 °C にて滴下した。滴下終了後、同温にて5分間攪拌した後、塩化トリメチルスズ (423 mg, 2.06 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液を滴下した。-78 °C で30分間攪拌後、室温に戻しながら30分間攪拌した。水を加えた反応液を酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗製のトリメチルスズ化合物を得た。

NMR (CDCl₃) : 0.20 - 0.40 (9H, m), 3.98 (2H, s), 5.92 - 5.96 (1H, m), 6.46 - 6.50 (1H, m), 6.94 - 7.22 (4H, m) .

化合物 C-12

6 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - (2 - ピリジン - 2 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン



(C-10) 2', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン (23.1 g, 152 mmol) と粉末炭酸カリウム (23.1 g, 167 mmol) のアセトニトリル (400 ml) 懸濁液に、4-フルオロベンジルブロミド (18.9 ml, 152 mmol) を室温に加え、3時間加熱還流した。室温に戻した反応液を濾過し、固形物を酢酸エチルで洗浄した。濾過液と洗浄液をあわせ減圧濃縮した残渣に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、活性炭 (10 g) を加え、濾過の後減圧濃縮した。残渣をメタノール (100 ml) より結晶化して 1 - [5 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシフェニル] エタノール (30.3 g, 収率 : 77%) を得た。

融点 : 88 - 89

NMR (CDCl₃) : 2.60 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.90 - 7.45 (7H, m), 11.87 (1H, s) .

(C-11) 上記化合物 C-10 (470 mg, 1.81 mmol) のエタノール (14 ml) 溶液にピリジン - 2 - アルデヒド (202 mg, 1.90 mmol)、50%水酸化ナトリウム水溶液 (0.490 ml) を加え、室温で43時間攪拌した。反応液を2規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ノルマルヘキサン = 1 : 4) で精製し、メタノール - ジイソプロピルエーテルで結晶化して 1 - [5 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - ピリジン - 2 - イルプロペノン (157 mg, 収率 : 25%) を得た。

融点 : 118

NMR (CDCl₃) : 5.04 (2H, s), 6.96 - 7.89 (11H, m), 8.20 (1H, d, J = 15.3 Hz), 8.70 - 8.75 (1H, m).

(C-12) 上記化合物 C-11 (155 mg, 0.44 mmol) のメタノール (7.5 ml) 懸濁液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.89 ml)、30% 過酸化水素水 (0.151 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を 2 規定塩酸で中和し、水およびメタノールを加えて析出した結晶を濾取した。この粗結晶を水洗、乾燥後、メタノールから結晶化して 6 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - (2 - ピリジン - 2 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン (31 mg, 収率: 19%) を得た。

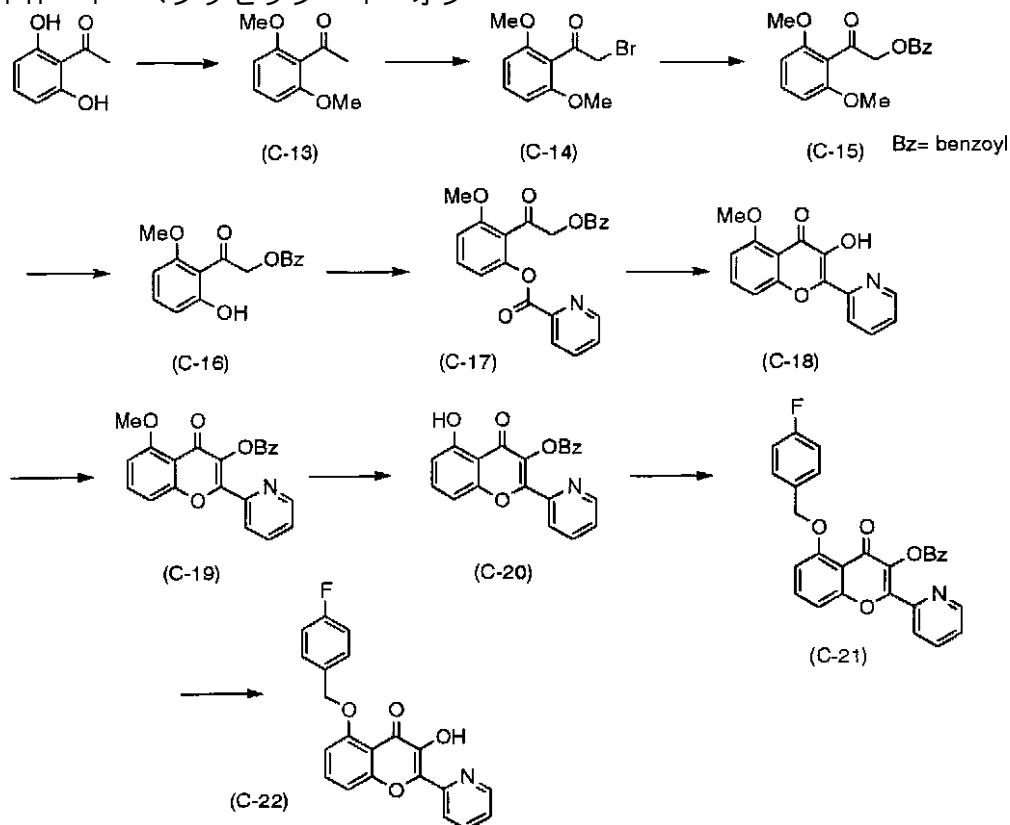
融点: 204 - 205

元素分析: C₁₉H₁₈FNO₄ として

計算値 (%): C, 69.42; H, 3.88; N, 3.86; F, 5.23. 分析値 (%): C, 69.39; H, 3.81; N, 3.86; F, 5.01. NMR (CDCl₃) : 5.13 (2H, s), 7.05 - 7.54 (7H, m), 7.76 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 8.11 - 8.17 (1H, m), 8.62 - 8.63 (1H, m), 13.02 (1H, br s).

化合物 C-22

5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - (2 - ピリジン - 2 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン



(C-13) 2', 6' - ジヒドロキシアセトフェノン (5.0 g, 32.9 mmol) と粉末炭酸カリウム (10.0 g, 72.4 mmol) のジメチルホルムアミド (30 ml) 懸濁液に、ヨウ化メチル (7.1 ml, 114 mmol) を室温に加え、同温にて一晩攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 (45 ml)、水 (45 ml) を加え、析出した結晶を濾取した。この粗結晶を水洗、乾燥後、酢酸エチル - ノルマルヘキサンから結晶化して 1 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) エタノン (4.2 g, 収率: 71%) を得た。

融点: 69

NMR (CDCl₃) : 2.48 (3H, s), 3.81 (6H, s), 6.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.1 Hz).

(C-14) 上記化合物 C-13 (4.0 g, 22.2 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、室温でフェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド (8.34 g, 22.2 mmol) を 10 分間かけて加えた。同温にて 1 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ノルマルヘキサン = 1: 4) で精製した。室温で放置後、固化した残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、2-ブロモ-1-(2, 6-ジメトキシフェニル)エタノン (4.22 g, 収率: 70%) を得た。

融点: 78 - 82

NMR (CDCl₃) : 3.82 (6H, s), 4.38 (2H, s), 6.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, t, J = 8.4 Hz).

10

(C-15) 安息香酸 (1.13 g, 9.3 mmol) と粉末炭酸カリウム (0.91 g, 6.56 mmol) のジメチルホルムアミド (30 ml) 懸濁液を、90 で 1 時間攪拌したのち室温に冷却した。上記化合物 C-14 (2.0 g, 7.7 mmol) を加え、100 で 30 分間攪拌した。室温に戻した反応液に水 (120 ml) を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して安息香酸 2-(2, 6-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチルエステル (2.0 g, 収率: 86%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.82 (6H, s), 5.25 (2H, s), 6.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.41 - 7.61 (3H, m), 8.06 - 8.12 (2H, m).

(C-16) 上記化合物 C-15 (1.5 g, 4.99 mmol) の塩化メチレン (250 ml) 溶液に、三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (1.0 N, 4.99 ml, 4.99 mmol) を -78 にて滴下し、同温にて 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。室温で放置後、固化した残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄し、安息香酸 2-(2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)-2-オキソエチルエステル (1.14 g, 収率: 80%) を得た。

20

NMR (CDCl₃) : 3.97 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 7.37 - 7.63 (4H, m), 8.13 - 8.19 (2H, m), 12.76 (1H, s).

(C-17) 上記化合物 C-18 (1.14 g, 3.98 mmol) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、氷冷下ピコリン酸クロリド塩酸塩 (0.92 g, 5.18 mmol)、トリエチルアミン (1.36 ml, 9.75 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ノルマルヘキサン = 1: 2-1: 1) で精製し、ピリジン-2-カルボン酸 2-(2-ベンゾイロキシアセチル)-3-メトキシフェニルエステル (1.17 g, 収率: 75%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 3.90 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.35 - 7.58 (5H, m), 7.88 (1H, dt, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.95 - 8.01 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.80 - 8.85 (1H, m).

40

(C-18) 上記化合物 C-17 (805 mg, 2.06 mmol) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム (205 mg, 5.15 mmol) を加え、55 で 15 分間攪拌した。冷却後、反応液を 2 規定塩酸 (2.6 ml) - 氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を酢酸 (6 ml) に溶解し、硫酸 (0.16 ml) を加え 60 で 2 時間攪拌した。冷却後、反応液を氷水中に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。これを酢酸エチル-クロロホルムで抽出し、洗浄、乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20: 1) で精製し、3-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-ピリジン-2-イル-クロメン-4-オン (234 mg, 収率: 42%) を得た。

50

NMR (CDCl₃) : 4.02 (3H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 1.2, 5.1, 7.5 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.97 (1H, dt, J = 1.8, 8.1 Hz), 8.07 - 8.12 (1H, m), 8.61 - 8.66 (1H, m), 12.48 (1H, brs).

(C-19) 上記化合物 C-18 (234 mg, 0.87 mmol) と粉末炭酸カリウム (240 mg, 1.74 mmol) のジメチルホルムアミド (7 ml) 懸濁液に、塩化ベンゾイル (0.20 ml, 1.74 mmol) を室温で加え、115 で10分間攪拌した。室温に戻した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20:1) で精製し、安息香酸5-メトキシ-4-オキソ-2-ピリジン-2-イル-4H-クロメン-3-イルエステル (213 mg, 収率: 66%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.98 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 0.9, 8.4 Hz), 7.33 - 7.67 (5H, m), 7.80 (1H, dt, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.91 - 7.96 (1H, m), 8.17 - 8.23 (1H, m), 8.69 - 8.73 (1H, m).

(C-20) 上記化合物 C-19 (213 mg, 0.57 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (1.0 N, 0.685 ml, 0.685 mmol) を -78 にて滴下し、同温にて10分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ノルマルヘキサン = 1:1) で精製し、安息香酸5-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ピリジン-2-イル-4H-クロメン-3-イルエステル (66 mg, 収率: 32%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 - 7.70 (5H, m), 7.84 (1H, dt, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.18 - 8.24 (1H, m), 8.61 - 8.66 (1H, m), 12.04 (1H, s).

(C-21) 上記化合物 C-20 (91 mg, 0.25 mmol) と粉末炭酸カリウム (53 mg, 0.38 mmol) のジメチルホルムアミド (2 ml) 懸濁液に、4-フルオロベンジルプロミド (40 μl, 0.32 mmol) を室温で加え、3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ノルマルヘキサン = 1:1 - 1:2) で精製し、安息香酸5-(4-フルオロベンジルオキシ)-4-オキソ-2-ピリジン-2-イル-4H-クロメン-3-イルエステル (108 mg) を得た。

(C-22) 上記化合物 C-21 (105 mg, 0.23 mmol) のエタノール (5 ml) 懸濁液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.124 ml) を加え、60 で25分間攪拌した。冷却後、反応液を2規定塩酸で中和し、析出した結晶を濾取し、水、エタノールで洗浄後、乾燥した。この粗結晶をメタノールから結晶化して5-[(4-フルオロベンジル) オキシ] -3-ヒドロキシ-(2-ピリジン-2-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (30 mg, 収率: 33%) を得た。

融点: 213

元素分析: C₂₁H₁₄FN₂O₄ · 0.1H₂Oとして

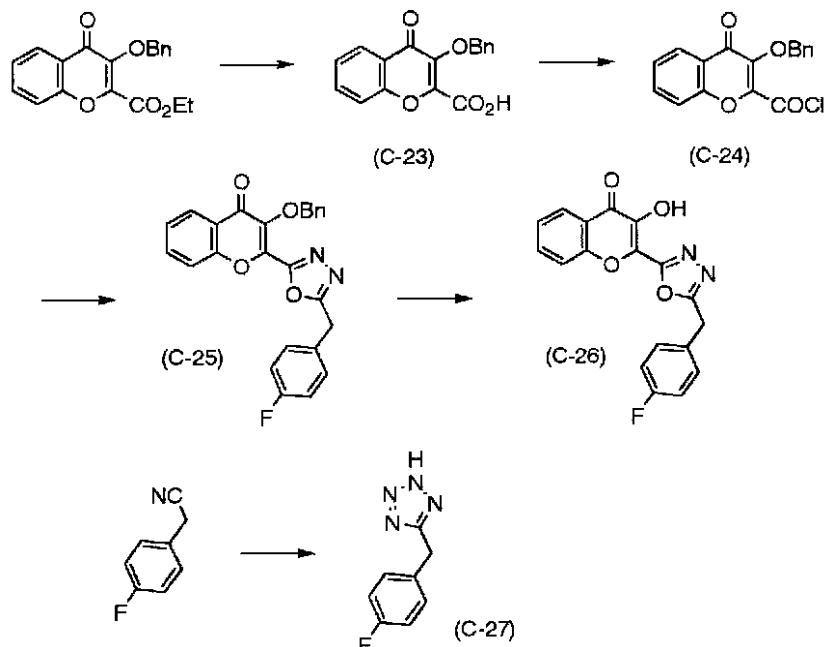
計算値(%): C, 69.08; H, 3.92; N, 3.84; F, 5.20

分析値(%): C, 68.98; H, 3.81; N, 3.85; F, 5.01.

NMR (CDCl₃) : 5.24 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.06 - 7.17 (3H, m), 7.38 - 7.44 (1H, m), 7.55 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.70 - 7.78 (2H, m), 7.98 (1H, dt, J = 1.8, 8.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.62 - 8.67 (1H, m), 12.79 (1H, brs).

化合物 C-26

2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - [1 , 3 , 4] - オキサジアゾール - 2 - イル]
- 3 - ヒドロキシ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン



10

(C - 23) 化合物 C - 4 (1 . 73 g , 5 . 34 mmol) のメタノール (16 ml)
溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応
液を 2 規定塩酸で中和し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減
圧下溶媒を留去し、粗製の 3 - ベンジルオキシベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロ
メン - 2 - カルボン酸 (48 mg) を得た。

20

(C - 24) 上記化合物 C - 23 (48 mg) のジグリム (1 ml) 溶液に、オキサリル
クロリド (14 μl , 0 . 16 mmol)、ジメチルホルムアミド (2 μl) を氷冷下で
加えた。室温に戻しながら 30 分間攪拌し、粗製の 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4
H - クロメン - 2 - カルボン酸クロリド溶液を得た。

(C - 25) 上記酸クロリド溶液 (C - 24) に別途合成した下記テトラゾール (25 mg
g , 0 . 14 mmol)、ピリジン (47 μl , 0 . 58 mmol) を加え、室温で 30
分、続いて 130 °C で 15 分間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、析出した結晶を濾
取し、水洗、乾燥して 3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - [1
、 3 、 4] - オキサジアゾール - 2 - イル] クロメン - 4 - オン (37 mg , 収率 : 62
%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 4 . 23 (2 H , s) , 5 . 36 (2 H , s) , 6 . 98 - 7
. 78 (12 H , m) , 8 . 25 - 8 . 30 (1 H , m) .

(C - 26) 上記化合物 C - 25 (34 mg , 0 . 079 mmol) のエタノール (2 ml)、
テトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (8 mg) を加えた
。反応液を水素雰囲気下、室温で 10 分間攪拌した。パラジウム炭素を濾去後、反応液を
減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化して 2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) -
[1 , 3 , 4] - オキサジアゾール - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 4 H - 1 - ベンゾピ
ラン - 4 - オン (19 mg , 収率 : 70%) を得た。

40

融点 : 221

元素分析 : C₁₈H₁₁FN₂O₄ として

計算値 (%) : C , 63 . 91 ; H , 3 . 28 ; N , 8 . 28 ; F , 5 . 62 .

分析値 (%) : C , 63 . 84 ; H , 3 . 23 ; N , 8 . 18 ; F , 5 . 48 .

NMR (CDCl₃) : 4 . 36 (2 H , s) , 7 . 04 - 7 . 13 (2 H , m) , 7
. 34 - 7 . 60 (5 H , m) , 8 . 13 (1 H , br s) , 8 . 29 (1 H , dd , J
= 1 . 2 , 7 . 8 Hz) .

(C - 27) 4 - フルオロベンジルシアニド (7 . 5 g , 55 . 5 mmol) のジメチル

50

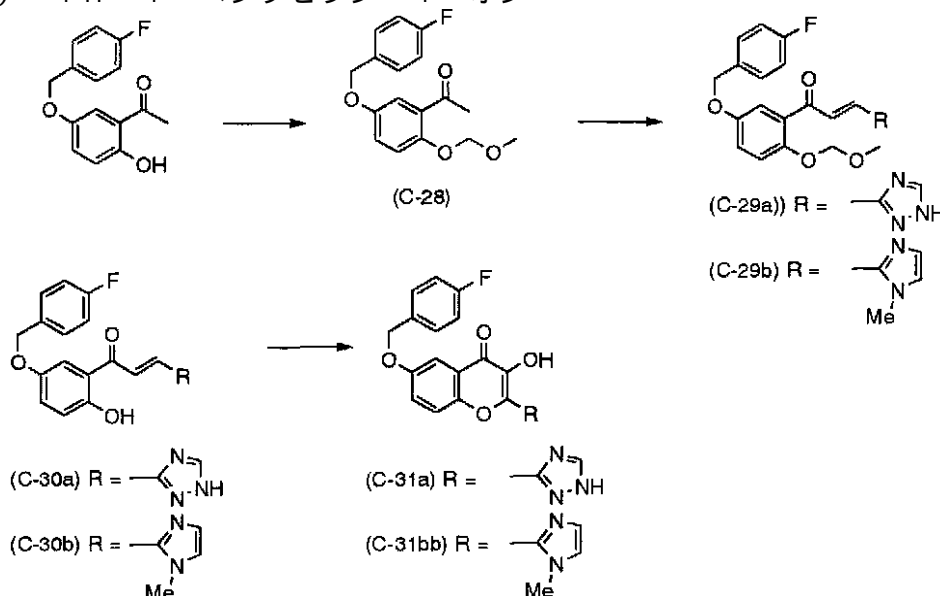
ホルムアミド (75 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (5.9 g, 111.0 mmol)、アジ化ナトリウム (7.2 g, 111.0 mmol) を室温で加え、130 で3時間攪拌した。室温に戻した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をジイソプロピルエーテル-ノルマルヘキサンで洗浄、乾燥して5-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール (5.45 g, 収率: 55%) を得た。

融点: 158 - 159

NMR (CDCl₃) : 4.29 (2H, s), 7.13 - 7.36 (4H, m).

化合物 C-31a および C-31b

6-[(4-フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン及び6-[(4-フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1-メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン



(C-28) 60% 水素化ナトリウム (0.45 g, 11.3 mmol) のジメチルホルムアミド (25 ml) 懸濁液に、C-10 (2.64 g, 10.2 mmol) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液を氷冷下滴下した。滴下終了後、同温にて20分間攪拌したのち、クロロメチルメチルエーテル (0.93 ml, 12.3 mmol) を滴下した。更に5分間攪拌した後、室温に昇温しながら25分間攪拌した。水を加えた反応液を酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ノルマルヘキサン = 1:5 - 1:3) で精製し、1-[5-(4-フルオロベンジルオキシ) - 2 - メトキシメトキシフェニル] エタノン (2.93 g, 収率: 95%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.65 (3H, s), 3.51 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.03 - 7.16 (4H, m), 7.33 - 7.42 (3H, m).

(C-29a) 上記化合物 C-28 (304 mg, 1.0 mmol) と 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 2 - アルデヒド (145 mg, 1.5 mmol) をジオキサン (4 ml) - 99% エタノール (6 ml) 混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えて3時間20分加熱還流した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 3:97) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化して1-[5-(4-フルオロベンジルオキシ) - 2 - メトキシメトキシフェニル] - 3 - (1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) プロペノン (260 mg, 収率: 68%) を得た。

融点：114 - 116

NMR (CDCl₃) : 3.47 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.02 - 7.27 (5H, m), 7.37 - 7.43 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.32 (1H, br. s).

(C-29b) 上記化合物 C-28 (304 mg, 1.0 mmol) と 1-メチル-2-イミダゾールカルボキサリデヒド (166 mg, 1.5 mmol) を用い、C-29a と同様の方法で粗生成 1-[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-メトキシメトキシフェニル]-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロペノン (434 mg) を得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

(C-30a) 上記化合物 C-29a (202 mg, 0.527 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、2 規定塩酸 (1.5 ml) を加えて 50 で 3 時間 20 分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して粗結晶の 1-[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-3-(1H-[1, 2, 4]トロアゾール-3-イル)プロペノン (183 mg) を得た。

(C-30b) 上記化合物 C-29b (434 mg) を用い、C-30a と同様の方法で粗結晶 1-[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロペノン (355 mg) を得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

(C-31a) 上記化合物 C-30a (180 mg, 0.53 mmol) のメタノール (8 ml) 懸濁液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.06 ml) 及び 30% 過酸化水素水 (0.18 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 (1.06 ml) を加え 2 時間 20 分攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗して粗結晶 (121 mg) を得た。更にジメチルホルムアミド-水から再結晶して 6-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-ヒドロキシ-2-(1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (110 mg, 収率: 59%) を得た。

融点：277 (分解)

元素分析：C₁₈H₁₂FN₃O₄ · 0.4 H₂O として

計算値 (%) : C, 59.97; H, 3.58; N, 11.66; F, 5.27.

分析値 (%) : C, 59.91; H, 3.63; N, 11.60; F, 5.13.

NMR (DMSO-d₆) : 5.23 (2H, s), 7.22 - 7.28 (2H, m), 7.48 - 7.59 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.79 (1H, br. s).

(C-31b) 上記化合物 C-30b (355 mg) を用い、C-31a と同様の方法で 6-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (169 mg, 3 工程通算収率: 47%) を得た。

融点：239 - 242 (塩化メチレン-メタノール)。

元素分析：C₂₀H₁₅FN₂O₄ として

計算値 (%) : C, 65.57; H, 4.13; N, 7.65; F, 5.19.

分析値 (%) : C, 65.64; H, 4.08; N, 7.65; F, 5.09.

NMR (CDCl₃) : 4.16 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.06 - 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 3.0, 9.3 Hz), 7.39 - 7.46 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 3.0 Hz).

化合物 C-35 および C-36

6-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-ヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン-2-カルボン酸エチルエステルおよび 6-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-ヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン-2-カルボン酸

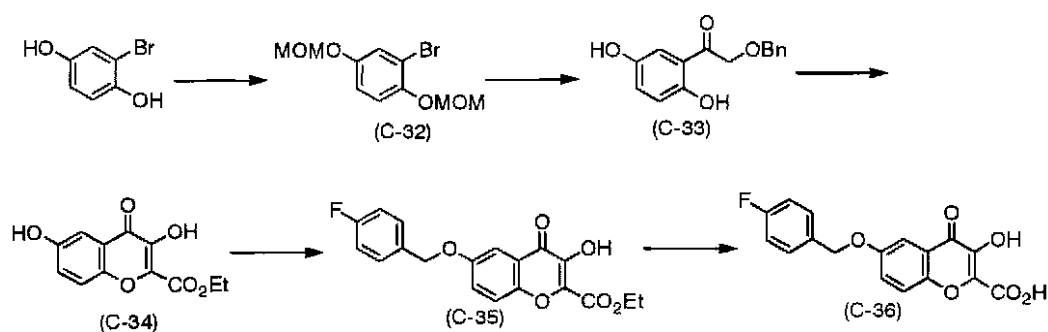
10

20

30

40

50



(C-32) ブロモヒドロキノン (10.0 g, 52.9 mmol) の DMF (50 ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (4.44 g, 111.1 mmol) を氷冷下加えた。室温で 30 分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル (8.44 ml, 111.1 mmol) を氷冷下滴下した。室温で 30 分間攪拌し、反応液に水、2 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:19-1:9) をして 2-ブロモ-1,4-ビスメトキシメチルベンゼン (11.4 g, 収率: 83%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.47 (3H, s), 3.52 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(C-33) 上記化合物 C-32 (2.0 g, 7.22 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液 (1.55 N, 4.7 ml, 7.22 mmol) を -78 °C にて滴下した。滴下終了後、同温で 15 分間攪拌した後、塩化亜鉛-テトラヒドロフラン溶液 (1.3 N, 5.6 ml, 7.22 mmol) を滴下し更に 30 分間攪拌した。反応液に塩化(ベンジルオキシ)アセチル (1.25 ml, 7.94 mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.83 g, 0.72 mmol) を加え、室温に戻しながら 1.5 時間攪拌した。水、2 規定塩酸を加えた反応液を酢酸エチルで抽出し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:9-1:3) をして粗製のケトン (845 mg) を得た。これをメタノール 10 ml に溶解し、2 規定塩酸 3.0 ml を加え、60 °C で 2 時間 30 分攪拌した。放冷後水を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して、2-ベンジルオキシ-1-(2,5-ジヒドロキシフェニル)エタノン (376 mg, 収率: 20%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 4.69 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.88 - 7.42 (8H, m), 11.5 (1H, s).

(C-34) 上記化合物 C-33 (370 mg, 1.43 mmol) のピリジン (6 ml) 溶液にクロログリオキシル酸エチル (0.57 ml, 5.10 mmol) を氷冷下加えた。室温に戻しながら 1 時間攪拌した後、100 °C で 1 時間 30 分攪拌した。放冷後、反応液に水、2 規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2) をして 3,6-ジヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン-2-カルボン酸エチルエステル (109 mg, 収率: 22%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.40 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.25 (2H, s), 7.18 (1H, br s), 7.30 - 7.76 (7H, m), 7.83 (1H, d, J = 3.0 Hz).

(C-35) 上記化合物 C-34 (120 mg, 0.35 mmol) のメタノール (6 ml) - テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (15 mg) を加え 1 気圧の水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧下溶媒を留去し残渣 (93 mg) を得た。この残渣 (33 mg) を DMF 1 ml に溶解し、60% 水素化ナ

10

20

30

40

50

トリウム (12 mg, 0.30 mmol) を氷冷下加えた。室温で30分間、50 で30分間攪拌した後、4-フルオロベンジルブロミド (12 μ l, 96.3 μ mol) を氷冷下滴下した。室温で1時間30分間攪拌し、反応液に水、2規定塩酸を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥した。この粗結晶をクロロホルム-メタノールより再結晶を行ない6-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-ヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン-2-カルボン酸エチルエステル (33 mg, 収率: 70%) を結晶として得た。

NMR (CDCl₃) : 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.11 (2H, s), 7.06 - 7.13 (2H, m), 7.37 - 7.53 (4H, m), 7.66 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.43 (1H, s) .

10

融点: 190 - 192

元素分析: C₁₉H₁₅FO₆ · 0.1H₂Oとして

計算値(%): C, 63.37; H, 4.25; F, 5.28 .

分析値(%): C, 63.31; H, 4.18; F, 5.43 .

(C-36) 上記化合物 C-35 (31 mg, 86.5 μ mol) の DMSO (1.5 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 108 μ l を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に2規定塩酸および水を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥した。この粗結晶をジソプロピルエーテル-メタノールより再結晶を行ない6-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-ヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン-2-カルボン酸 (18 mg, 収率: 62%) を得た。

20

NMR (DMSO-d₆) : 5.21 (2H, s), 7.21 - 7.67 (7H, m)

融点: 219 - 220

元素分析: C₁₉H₁₅FO₆ · 1.3H₂Oとして

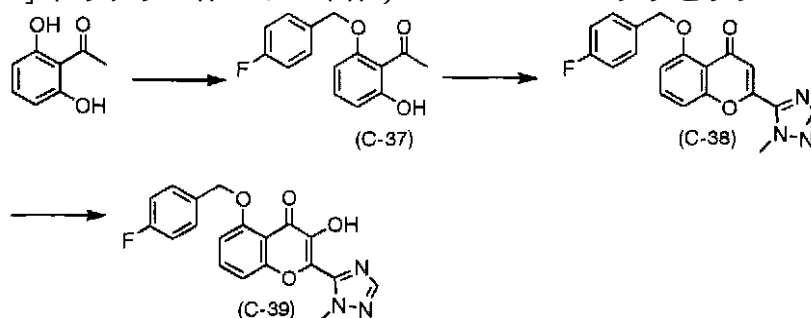
計算値(%): C, 57.73; H, 3.88; F, 5.37 .

分析値(%): C, 57.75; H, 3.90; F, 5.11 .

化合物 C-39

5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン

30



(C-37) 2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノン (5.0 g, 32.9 mmol) と粉末炭酸カリウム (9.1 g, 65.7 mmol) のDNF (30 ml) 懸濁液に4-フルオロベンジルブロミド (4.1 ml, 32.9 mmol) を氷冷下加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水30 ml、2規定塩酸60 mlを加え、析出した結晶を濾取し、水、メタノール、ジソプロピルエーテルで洗浄後乾燥し1-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-6-ヒドロキシフェニル]エタノン (5.52 g, 収率: 65%) を得た。

40

NMR (CDCl₃) : 2.59 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 - 7.45 (5H, m), 13.24 (1H, s) .

(C-38) 上記化合物 C-37 (1.0 g, 3.84 mmol) および2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル (J. Am. Chem

50

. Soc., 1972, 94, p5894, Heterocycles, 1990, 31, p1629) (1.2g, 7.68mmol)のDNF(20ml)溶液にカリウムtert-ブトキシド(1.72mg, 15.4mmol)を氷冷下に加え、室温で20分間攪拌した。反応液を氷冷後、2規定塩酸7.5ml、水33mlを加え、析出した結晶を濾取し、水洗後乾燥した。これをテトラヒドロフラン(15ml)-メタノール(6ml)に懸濁し、室温で濃塩酸1.3mlのメタノール(15ml)溶液を加えた後、60で40分間攪拌した。放冷後、反応液に2規定水酸化ナトリウム7.7ml、水125mlを加えて析出した結晶を濾取した。これを水洗、乾燥して5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(1.16g, 収率:86%)を得た。

10

NMR(CDC1₃) : 4.29(3H, s), 5.25(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.1Hz), 7.04(1H, s), 7.07-7.14(2H, m), 7.56-7.65(5H, m), 7.99(1H, s).

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

(C-38a) 5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-2-(1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン

NMR(DMSO-d₆) : 4.00(3H, s), 5.25(2H, s), 6.75(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.1Hz), 7.21-7.29(3H, m), 7.65-7.76(3H, m), 8.72(1H, s).

(C-38b) 5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-2-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン

20

NMR(DMSO-d₆) : 2.45(3H, s), 5.25(2H, s), 6.72(1H, s), 7.11(1H, d, J=8.1Hz), 7.21-7.29(3H, m), 7.65-7.76(3H, m).

(C-38c) 5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-2-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン

NMR(DMSO-d₆) : 5.26(2H, s), 6.79(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.29(3H, m), 7.66-7.77(3H, m), 8.78(1H, s).

(C-38d) 5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-2-(ピリミジン-2-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン

30

NMR(CDC1₃) : 5.25(2H, s), 6.89(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.07-7.14(2H, m), 7.31-7.43(3H, m), 7.51(1H, s), 7.56-7.66(3H, m), 8.95(2H, d, J=4.8Hz).

(C-39) 上記化合物C-38(500mg, 1.42mmol)の塩化メチレン(25ml)溶液に文献(Chem. Ber., 1991, 124, p2377)記載の方法で合成したジメチルジオキシランのアセトン溶液(0.076N, 18.7ml, 1.42mmol)を氷冷下に加え、室温で28時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を塩化メチレン25mlに溶解し、パラトルエンスルホン酸1水和物(325mg, 1.87mmol)を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール25mlに懸濁して2規定水酸化ナトリウム0.8ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液4.0ml、水20mlを氷冷下に加え攪拌した。析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(280mg, 収率:54%)を得た。

40

NMR(CDC1₃) : 3.97(3H, s), 5.29(2H, s), 7.10(1H, d, J=8.1Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.70-7.77(5H, m), 8.21(1H, s), 10.12(1H, brs).

融点: 215-216

50

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

(C-39a) 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン

NMR (DMSO - d_6) : 4.01 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17 - 7.30 (3H, m), 7.66 - 7.77 (3H, m), 8.78 (1H, s), 9.56 (1H, brs).

融点: 264 - 266

(C-39b) 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (5 - メチル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン

NMR (DMSO - d_6) : 2.47 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17 - 7.30 (3H, m), 7.66 - 7.77 (3H, m).

融点: 289 - 292

(C-39c) 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン

NMR (DMSO - d_6) : 5.28 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.20 - 7.30 (3H, m), 7.68 - 7.78 (3H, m), 8.66 (1H, brs).

融点: 254 - 256

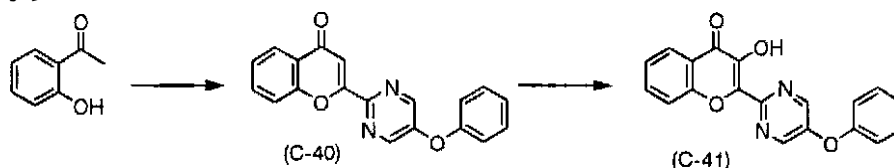
(C-39d) 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) - 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン

NMR (CDCl₃) : 5.28 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22 - 7.31 (3H, m), 7.65 - 7.80 (4H, m), 9.10 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 11.96 (1H, brs).

融点: 252 - 254

化合物 C - 41

3 - ヒドロキシ - 2 - (5 - フェノキシピリミジン - 2 - イル) - 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン



(C-40) 2' - ヒドロキシアセトフェノン (150 mg, 1.10 mmol) および 5 - フェノキシピリミジン - 2 - カルボン酸 (380 mg, 1.65 mmol) を出発原料として化合物 C - 38 の合成法に準じて閉環反応を行ない 2 - (5 - フェノキシピリミジン - 2 - イル) - 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン (296 mg, 収率: 85%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 7.12 - 7.75 (9H, m), 8.24 - 8.28 (1H, m), 8.63 (2H, s).

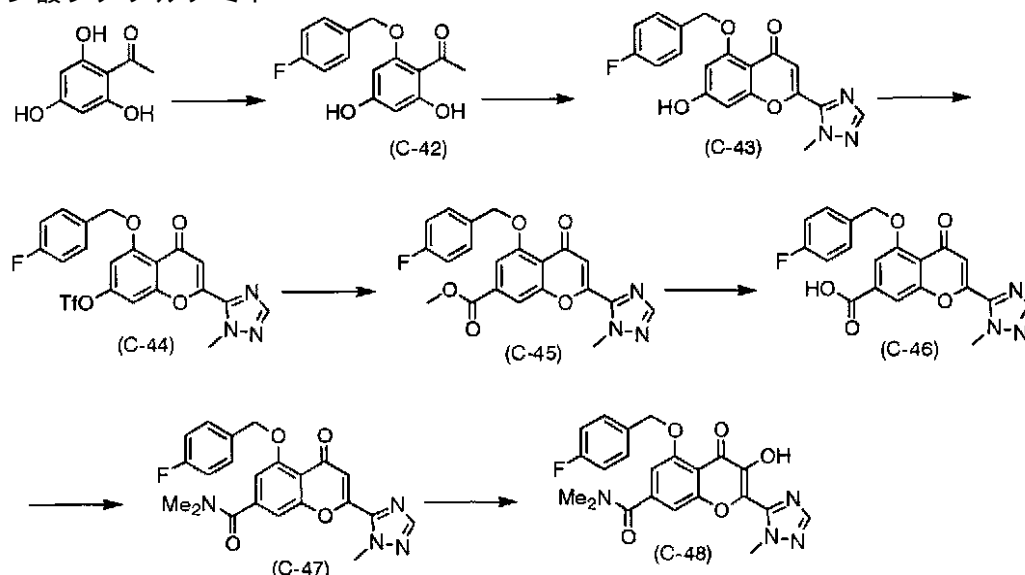
(C-41) 上記化合物 C - 40 (150 mg, 0.42 mmol) を出発原料として化合物 C - 39 の合成法に準じてジメチルジオキシランによる酸化反応を行ない 3 - ヒドロキシ - 2 - (5 - フェノキシピリミジン - 2 - イル) - 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン (32 mg, 収率: 20%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 7.14 - 7.72 (8H, m), 8.31 - 8.35 (1H, m), 8.68 (2H, s), 11.63 (1H, s).

融点: 212

化合物 C - 48

5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 7 - カルボン酸ジメチルアミド



(C - 4 2) 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリヒドロキシアセトフェノン (1 8 . 6 g , 1 0 0 m o l) と粉末炭酸カリウム (2 0 . 7 g , 1 5 0 m m o l) の DMF (1 4 0 m l) 懸濁液に 4 - フルオロベンジルブロミド (1 3 . 7 m l , 1 1 0 m m o l) を氷冷下に加え、室温で 1 時間 1 5 分間攪拌した。反応液に水、2 規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 3 - 1 : 2) をして粗結晶を得た。これをジイソプロピルエーテルで洗浄し 1 - [2 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 4 , 6 - ジヒドロキシフェニル] エタノン (2 . 6 2 g , 収率 : 1 0 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 2 . 4 5 (3 H , s) , 5 . 1 3 (2 H , s) , 5 . 8 8 (1 H , d , J = 1 . 5 H z) , 6 . 0 7 (1 H , d , J = 1 . 5 H z) , 7 . 2 1 - 7 . 2 8 (2 H , m) , 7 . 5 4 - 7 . 6 1 (2 H , m) , 1 0 . 5 9 (1 H , b r s) , 1 3 . 8 1 (1 H , s) .

(C - 4 3) 上記化合物 C - 4 2 (2 . 0 5 g , 7 . 4 2 m m o l) および 2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 . 3 0 g , 1 4 . 8 m m o l) を出発原料として化合物 C - 3 8 の合成法に準じて閉環反応を行ない 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 7 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン (0 . 9 0 g , 収率 : 3 3 %) を得た。

NMR (D M S O - d ₆) : 4 . 2 1 (3 H , s) , 5 . 1 9 (2 H , s) , 6 . 5 2 - 6 . 6 7 (3 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 9 (2 H , m) , 7 . 6 3 - 7 . 7 0 (2 H , m) , 8 . 1 4 (1 H , s) , 1 1 . 1 (1 H , b r s) .

(C - 4 4) 上記化合物 C - 4 3 (0 . 9 0 g , 2 . 4 5 m m o l) トリエチルアミン (1 . 0 2 m l , 7 . 3 5 m m o l) の塩化メチレン (1 4 0 m l) 懸濁液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0 . 6 2 m l , 3 . 6 8 m m o l) を氷冷下に加え、4 0 分間攪拌した。反応液に氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1 - 2 : 1) をしてトリフルオロメタンスルホン酸 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 7 - イルエステル (1 . 1 3 g , 収率 : 9 3 %) を得た。

NMR (C D C l ₃) : 4 . 2 8 (3 H , s) , 5 . 2 6 (2 H , s) , 6 . 8 1 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 7 . 0 5 - 7 . 1 6 (4 H , m) , 7 . 5 6 - 7 . 6 2 (2

10

20

30

40

50

H, m), 8.01 (1H, s).

(C-45) 上記化合物 C-44 (1.06 g, 2.12 mmol)、酢酸パラジウム (II) (48 mg, 0.21 mmol) および 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (109 mg, 0.27 mmol) の DMSO (30 ml) 懸濁液に室温でトリエチルアミン (3.0 ml, 15.1 mmol)、メタノール (10 ml) を順次加えた後、1気圧の一酸化炭素雰囲気下、70 で55分間攪拌した。放冷後反応液に2規定塩酸 10 ml、水 70 ml を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥した。この粗結晶を酢酸エチル-メタノールより再結晶を行ない 5 - [(4-フルオロベンジル)オキシ] - 2 - (2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル) - 4H-1-ベンゾピラン-4-オン-7-カルボン酸メチルエステル (486 mg, 収率: 56%) を得た。

10

NMR (CDCl₃) : 4.00 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.61 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.00 (1H, s).

(C-46) 上記化合物 C-45 (325 mg, 0.79 mmol) の DMSO (16 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 437 μl を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に2規定塩酸および水を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶を水洗、乾燥し 5 - [(4-フルオロベンジル)オキシ] - 2 - (2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル) - 4H-1-ベンゾピラン-4-オン-7-カルボン酸 (300 mg, 収率: 86%) を得た。

20

NMR (DMSO-d₆) : 4.29 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.23 - 7.31 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.68 - 7.77 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(C-47) 上記化合物 C-46 (140 mg, 0.35 mmol) の DMF (7 ml) 溶液に、室温下 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 (75 mg, 0.40 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (55 mg, 0.35 mmol) を加え10分間攪拌した。2規定ジメチルアミン THF 溶液 (195 μl, 0.40 mmol) を加えさらに40分間攪拌した。反応液に2規定塩酸および氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製(クロロホルム:メタノール=50:1-20:1)をして 5 - [(4-フルオロベンジル)オキシ] - 2 - (2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル) - 4H-1-ベンゾピラン-4-オン-7-カルボン酸ジメチルアミド (104 mg, 収率: 90%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 2.93 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.28 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.06 (1H, s), 7.07 - 7.14 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.57 - 7.63 (2H, m), 8.00 (1H, s).

(C-48) 上記化合物 C-47 (103 mg, 0.24 mmol) を出発原料として、化合物 C-39 の合成法に準じてジメチルジオキシランによる酸化反応を行ない 5 - [(4-フルオロベンジル)オキシ] - 3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル) - 4H-1-ベンゾピラン-4-オン-7-カルボン酸ジメチルアミド (15 mg, 収率: 14%) を得た。

40

NMR (DMSO-d₆) : 2.90 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.23 - 7.31 (3H, m), 7.70 - 7.76 (2H, m), 8.21 (1H, s), 10.22 (1H, brs).

融点: 227 - 229

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

(C-48a) 5 - [(4-フルオロベンジル)オキシ] - 3-ヒドロキシ-2-(2-

50

メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 -
- オン - 7 - カルボン酸メチルエステル

NMR (DMSO - d₆) : 3 . 9 4 (3 H , s) , 4 . 0 2 (3 H , s) , 5 . 3 9
(2 H , s) , 7 . 2 4 - 7 . 3 2 (2 H , m) , 7 . 5 1 (1 H , s) , 7 . 7 2 - 7
. 8 2 (3 H , m) , 8 . 2 4 (1 H , s) , 1 0 . 3 6 (1 H , b r s) .

融点 : 2 5 3 - 2 5 5

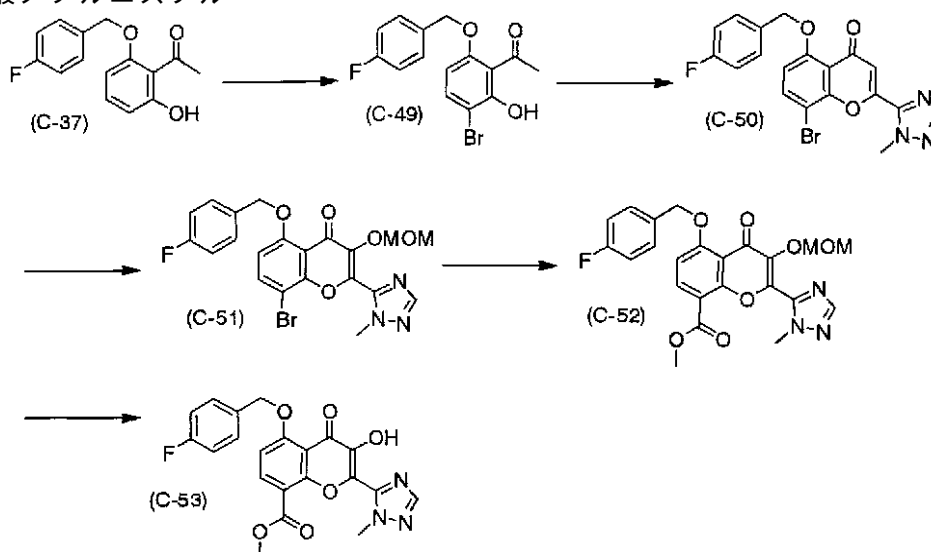
(C - 4 8 b) 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 -
メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 -
- オン - 7 - カルボン酸

NMR (DMSO - d₆) : 4 . 0 1 (3 H , s) , 5 . 3 8 (2 H , s) , 7 . 2 4
- 7 . 3 2 (2 H , m) , 7 . 5 1 (1 H , s) , 7 . 6 9 (1 H , s) , 7 . 7 4 - 7
. 8 2 (2 H , m) , 8 . 2 3 (1 H , s) , 1 0 . 3 4 (1 H , b r s) .

融点 : 2 8 0 - 2 8 2

化合物 C - 5 3

5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H -
[1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 8 - カ
ルボン酸メチルエステル



(C - 4 9) 化合物 C - 3 7 (1 0 . 0 g , 3 8 . 4 m m o l) の塩化メチレン (1 5 0
m l) 溶液にフェニルトリメチルアンモニウム トリプロミド (1 4 . 4 g , 3 8 4 m m
o l) を氷冷下に加え、2 時間 2 0 分間攪拌した。反応液に 1 0 % 亜硫酸水素ナトリウム水
溶液を加えた後、塩化メチレンを減圧下留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出
液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエー
テル - 酢酸エチルで再結晶を行い 1 - [3 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロベンジルオキシ
) - 2 - ヒドロキシフェニル] エタノン (9 . 8 8 g , 収率 : 7 6 %) を得た。

NMR (C D C l₃) : 2 . 6 0 (3 H , s) , 5 . 0 9 (2 H , s) , 6 . 4 2 (1
H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 0 7 - 7 . 1 4 (2 H , m) , 7 . 3 7 - 7 . 4 3 (2
H , m) , 7 . 6 0 (1 H , d , J = 9 . 0 H z) , 1 4 . 0 2 (1 H , s) .

(C - 5 0) 上記化合物 C - 4 9 (1 5 0 m g , 1 1 . 8 m m o l) および 2 - メチル -
2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (3 . 6 6 g , 2 3
. 6 m m o l) を出発原料として化合物 C - 3 8 の合成法に準じて閉環反応を行ない 8 -
ブロモ - 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2
, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン (2 9 6 m g , 収
率 : 8 5 %) を得た。

NMR (C D C l₃) : 4 . 4 6 (3 H , s) , 5 . 2 3 (2 H , s) , 6 . 8 5 (1
H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 0 6 - 7 . 1 4 (2 H , m) , 7 . 1 8 (1 H , s) ,

10

20

30

40

50

7.55 - 7.62 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.99 (1H, s).

(C-51) 上記化合物 C-50 (1.0 g, 0.42 mmol) を出発原料として化合物 C-39 の合成法に準じてジメチルジオキシランによる酸化反応を行ない粗製の置換 3-ヒドロキシベンゾピラノン (550 mg) を得た。これを DMF (15 ml) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (54 mg, 1.35 mmol) を氷冷下加えた。室温で 15 分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル (93 μ l, 1.35 mmol) を氷冷下滴下した。室温で 30 分間攪拌し、反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2) をして 8-ブロモ-5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-メトキシメトキシ-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (119 mg, 収率: 13%) を得た。

10

NMR (CDCl₃) : 3.05 (3H, s), 4.11 (3H, s), 5.22 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 - 7.14 (2H, m), 7.56 - 7.61 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.11 (1H, s).

(C-52) 上記化合物 C-51 (100 mg, 0.20 mmol)、酢酸パラジウム (II) (4.6 mg, 0.02 mmol) および 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (10.5 mg, 0.025 mmol) の DMF (3 ml) 懸濁液に室温でトリエチルアミン (0.28 ml, 2.04 mmol)、メタノール (1.0 ml) を順次加えた後、1 気圧の一酸化炭素雰囲気下、70 で 18 時間攪拌した。放冷後反応液に水 6 ml を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥した。この粗結晶をカラムクロマトグラフィーにより精製 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2-1:3) をして 5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-メトキシメトキシ-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン-8-カルボン酸メチルエステル (53 mg, 収率: 55%) を得た。

20

NMR (CDCl₃) : 3.03 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.11 (3H, s), 5.22 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 - 7.15 (2H, m), 7.57 - 7.63 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.0 Hz).

30

(C-53) 上記化合物 C-52 をテトラヒドロフラン (1 ml) - メタノール (1 ml) に懸濁し、室温で濃塩酸 36 μ l のメタノール (0.5 ml) 溶液を加えた後、50 で 10 分間攪拌した。反応液を氷冷し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0.5 ml、水 2 ml を加えて析出した結晶を濾取した。これを水洗、乾燥して 5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン-8-カルボン酸メチルエステル (38 mg, 収率: 84%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.93 (3H, s), 4.48 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 - 7.15 (2H, m), 7.66 - 7.72 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.94 (1H, br s).

40

融点: 236 - 237

元素分析: C₂₁H₁₆FN₃O₆ · 0.1H₂O として

計算値 (%): C, 59.05; H, 3.82; N, 9.84; F, 4.45.

分析値 (%): C, 58.92; H, 3.78; N, 9.62; F, 4.45.

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

(C-53a) 8-ブロモ-5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン

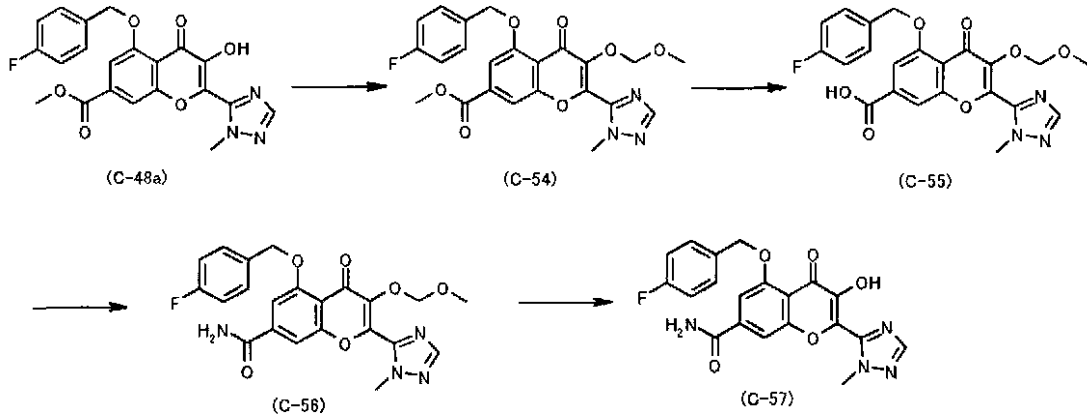
50

NMR (CDCl₃) : 4.53 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 - 7.14 (2H, m), 7.65 - 7.70 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.06 (1H, s), 10.86 (1H, br s).

融点：220 - 223

化合物 C - 57

5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 7 - カルボン酸アミド



10

(C - 54) 化合物 C - 48a (520 mg, 1.22 mmol) を DMF (10.4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.77 ml, 5.52 mmol)、クロロメチルメチルエーテル (0.28 ml, 3.69 mmol) を室温下滴下し、1時間30分間攪拌した。反応液に水 15 ml を加え、析出した結晶を濾取した。これを水洗、乾燥して 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - メトキシメトキシ - 2 - (2 - メチル - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 7 - カルボン酸メチルエステル (543 mg, 収率：95%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.99 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.08 - 7.16 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.60 - 7.67 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.10 (1H, s).

30

(C - 55) 上記化合物 C - 54 (100 mg, 0.21 mmol) の DMSO (4 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 128 μ l を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸および水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にメタノール (2 ml) とジイソプロピルエーテル (4 ml) を加え、析出した結晶を濾取した。これをイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥して 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - メトキシメトキシ - 2 - (2 - メチル - 2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 7 - カルボン酸 (78 g, 収率：80%) を得た。

NMR (DMSO - d₆) : 2.91 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.24 - 7.33 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.65 - 7.76 (3H, m), 8.25 (1H, s).

40

(C - 56) 上記化合物 C - 55 (140 mg, 0.16 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に、室温下 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 (38 mg, 0.20 mmol) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (25 mg, 0.16 mmol) を加え 10 分間攪拌した。塩化アンモニウム (26 mg, 0.49 mmol) とトリエチルアミン (92 μ l, 0.66 mmol) を加えさらに 45 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム：メタノール = 20 : 1 - 15 : 1) をして 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - メ

50

トキシメトキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 7 - カルボン酸アミド (6 2 m g , 収率 : 8 3 %) を得た。

NMR (DMSO - d₆) : 2 . 8 9 (3 H , s) , 3 . 9 8 (3 H , s) , 5 . 0 7 (2 H , s) , 5 . 3 5 (2 H , s) , 7 . 2 5 - 7 . 3 3 (2 H , m) , 7 . 5 6 (1 H , s) , 7 . 6 8 - 7 . 7 5 (3 H , m) , 8 . 2 5 (1 H , s) , 8 . 2 7 (1 H , b r s) .

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

(C - 5 6 a) 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - メトキシメトキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 7 - カルボン酸メトキシメチルアミド

NMR (CDCl₃) : 2 . 9 9 (3 H , s) , 3 . 3 8 (3 H , s) , 3 . 5 0 (3 H , s) , 4 . 0 3 (3 H , s) , 5 . 2 0 (2 H , s) , 5 . 2 9 (2 H , s) , 7 . 0 7 - 7 . 1 5 (2 H , m) , 7 . 1 7 (1 H , d , J = 1 . 2 H z) , 7 . 4 3 (1 H , d , J = 1 . 2 H z) , 7 . 5 7 - 7 . 6 4 (2 H , m) , 8 . 1 0 (1 H , s) .

(C - 5 7) 上記化合物 C - 5 6 (6 1 m g , 0 . 1 3 m m o l) を出発原料として、化合物 C - 5 3 の合成法に準じて脱保護反応を行ない 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 7 - カルボン酸アミド (3 7 m g , 収率 : 6 7 %) を得た。

NMR (DMSO - d₆) : 4 . 0 0 (3 H , s) , 5 . 3 5 (2 H , s) , 7 . 2 3 - 7 . 3 3 (2 H , m) , 7 . 5 2 (1 H , s) , 7 . 7 0 - 7 . 8 3 (4 H , m) , 8 . 2 2 (1 H , s) , 8 . 2 6 (1 H , b r s) , 1 0 . 2 8 (1 H , b r s) .

融点 : 2 5 7 - 2 5 8

同様の方法で以下の化合物の合成を行なった。

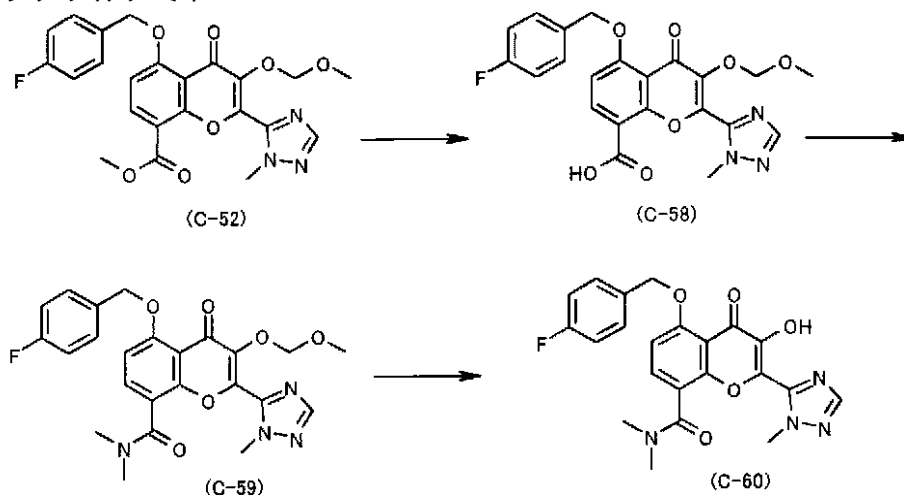
(C - 5 7 a) 5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 7 - カルボン酸メトキシメチルアミド

NMR (CDCl₃) : 3 . 4 0 (3 H , s) , 3 . 5 1 (3 H , s) , 4 . 3 1 (3 H , s) , 5 . 2 8 (2 H , s) , 7 . 0 7 - 7 . 2 8 (3 H , m) , 7 . 4 0 (1 H , s) , 7 . 6 3 - 7 . 7 2 (2 H , m) , 8 . 0 6 (1 H , s) , 1 0 . 0 7 (1 H , b r s) .

融点 : 2 2 0 - 2 2 1

化合物 C - 6 0

5 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 8 - カルボン酸ジメチルアミド



10

20

30

40

50

(C-58) 化合物 C-52 (120 mg, 0.26 mmol) を出発原料として、化合物 C-55 の合成法に準じてエステルの加水分解を行ない 5-[(4-フルオロベンジル) オキシ] - 3 - メトキシメトキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 8 - カルボン酸 (57 mg , 収率 : 49%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.05 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.23 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 - 7.17 (2H, m), 7.56 - 7.64 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.0 Hz) .

(C-59) 上記化合物 C-58 (56 mg, 0.12 mmol) を原料として、化合物 C-56 の合成法に準じてアミド化反応を行ない 5-[(4-フルオロベンジル) オキシ] - 3 - メトキシメトキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 8 - カルボン酸ジメチルアミド (52 mg , 収率 : 88%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.00 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.21 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 - 7.17 (2H, m), 7.55 - 7.64 (3H, m), 8.06 (1H, s) .

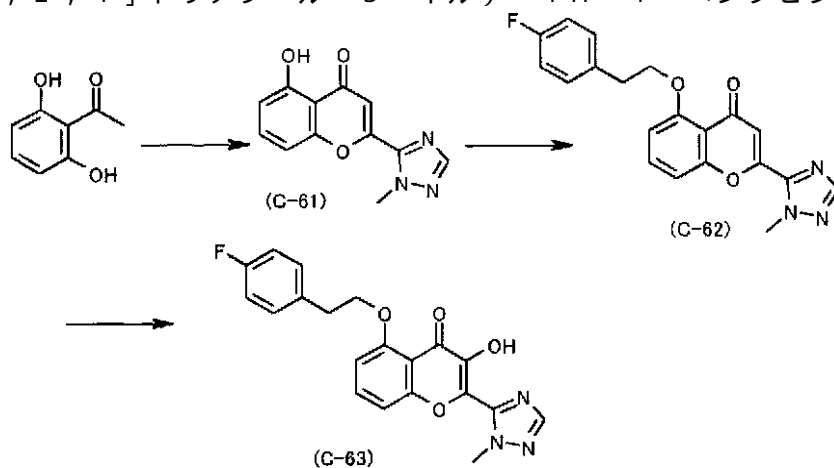
(C-60) 上記化合物 C-59 (51 mg, 0.11 mmol) を出発原料として、化合物 C-53 の合成法に準じて脱保護反応を行ない 5-[(4-フルオロベンジル) オキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン - 8 - カルボン酸ジメチルアミド (34 mg , 収率 : 74%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.95 (3H, s), 3.16 (3H, s), 4.21 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 - 7.72 (2H, m), 8.06 (1H, s), 10.41 (1H, br s) .

融点 : 246 - 247

化合物 C-63

5-[2 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン



(C-61) 2', 6' - ジヒドロキシアセトフェノン (1.0 g , 6.57 mmol) および 2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (2.0 g , 12.9 mmol) を出発原料として化合物 C-38 の合成法に準じて閉環反応を行ない 5 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン (1.13 g , 収率 : 71%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 4.32 (3H, s), 6.89 (1H, dd, J = 0.9, 8.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 0.9, 8.4 Hz), 7.14 (1H, s

10

20

30

40

50

), 7.61 (1H, t, J = 8.4 Hz), 8.00 (1H, s), 12.34 (1H, s).

(C-62) 上記化合物 C-62 (500 mg, 2.06 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)エタノール (0.52 ml, 4.16 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.08 g, 4.12 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液に氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.81 ml, 4.11 mmol) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取した。これを水および酢酸エチルで洗浄後、乾燥して5-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (523 mg, 収率: 70%) を得た。母液は酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取し、これをジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥して5-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (122 mg, 収率: 16%) を得た。

10

NMR (CDCl₃) : 3.23 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.28 (3H, s), 6.82 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.07 - 7.09 (4H, m), 7.40 - 7.60 (3H, m), 7.99 (1H, s).

(C-63) 上記化合物 C-62 (200 mg, 0.55 mmol) を出発原料として化合物 C-39 の合成法に準じてジメチルジオキシランによる酸化反応を行ない5-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (86 mg, 収率: 41%) を得た。

20

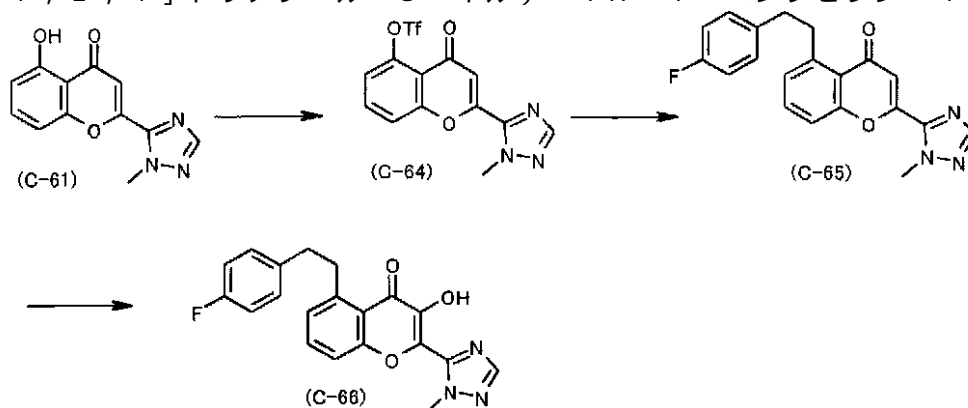
NMR (CDCl₃) : 3.24 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.26 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.29 (3H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 - 7.08 (3H, m), 7.44 - 7.58 (3H, m), 8.05 (1H, s), 9.72 (1H, brs).

融点: 215 - 217

化合物 C-66

30

5-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン



40

(C-64) 化合物 C-61 (500 mg, 2.06 mmol) およびトリエチルアミン (1.15 ml, 8.25 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.69 ml, 4.10 mmol) を氷冷下加え、1時間30分間攪拌した。反応液に氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) をした後、アセトン-ヘキサンで再結晶を行いトリフルオロメタンスルホン酸 2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1

50

- ベンゾピラン - 4 - オン - 5 - イルエステル (495 mg, 収率: 64%) を得た。
NMR (CDCl₃) : 4.31 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 0.9, 8.7 Hz), 7.77 - 7.83 (1H, m), 8.02 (1H, s).

(C-65) 亜鉛 (310 mg, 4.74 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 懸濁液にクロロトリメチルシラン (25 μl, 0.27 mmol) を加え室温で5分間攪拌した。これに2-(4-フルオロフェニル)エタノールより文献 (J. Org. Chem., 1979, 44, p1247) 記載の方法で合成した1-フルオロ-4-(2-ヨードエチル)ベンゼン (1.0 g, 4.0 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液を加え40°Cで4時間攪拌後、室温で一晩静置した。別途調整した化合物C-64 (417 mg, 1.11 mmol) のテトラヒドロフラン (8.3 ml) 溶液にHMPA (1.0 ml)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (64 mg, 0.06 mmol) および上記アルキル亜鉛溶液 (2.8 ml) を加え、60°Cで2.5時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) をした後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い5-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (256 mg, 収率: 66%) を得た。
NMR (CDCl₃) : 2.90 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.55 (2H, t, J = 8.1 Hz), 4.32 (3H, s), 6.93 - 7.02 (2H, m), 7.09 - 7.14 (3H, m), 7.22 - 7.29 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.5, 8.4 Hz), 8.01 (1H, s).

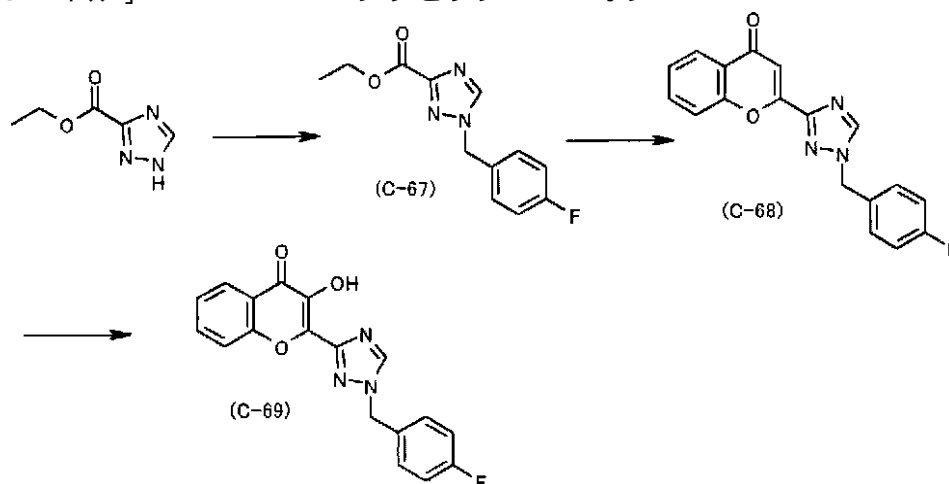
(C-66) 上記化合物C-65 (200 mg, 0.57 mmol) を出発原料として化合物C-39の合成法に準じてジメチルジオキシランによる酸化反応を行ない5-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (99 mg, 収率: 47%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.91 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.57 (2H, t, J = 8.1 Hz), 4.36 (3H, s), 6.93 - 7.02 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 1.2, 7.5 Hz), 7.28 - 7.36 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 1.2, 8.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.5, 8.7 Hz), 8.07 (1H, s), 10.15 (1H, br s).

融点: 192 - 193

化合物C-69

3-ヒドロキシ-2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4H-1-ベンゾピラン-4-オン



10

20

30

40

50

(C-67) 1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル (Farmaiko, 1997, 52, p429) (1.0g, 7.09mmol) のエタノール (25ml) 懸濁液に、20%ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 3.3ml および 4-フルオロベンジルプロミド (0.93ml, 7.46mmol) を氷冷下に加え、1.5時間攪拌した。さらに室温で30分間、80℃で40分間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ノルマルヘキサン=1:1-1:3) で精製し、1-(4-フルオロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル (754mg, 収率:42%) を得た。

10

NMR (CDCl₃) : 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.48 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.39 (2H, s), 7.00 - 7.13 (2H, m), 7.25 - 7.34 (2H, m), 8.08 (1H, s).

(C-68) 2'-ヒドロキシアセトフェノン (145mg, 1.07mmol) および上記化合物 C-67 (533mg, 2.14mmol) を出発原料として化合物 C-38 の合成法に準じて閉環反応を行ない 2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (205mg, 収率:60%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 5.43 (2H, s), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.31 - 7.47 (3H, m), 7.64 - 7.75 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.22 - 8.27 (1H, m).

20

(C-69) 上記化合物 C-68 (204mg, 0.63mmol) を出発原料として化合物 C-39 の合成法に準じてジメチルジオキシランによる酸化反応を行ない 3-ヒドロキシ-2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (137mg, 収率:64%) を得た。

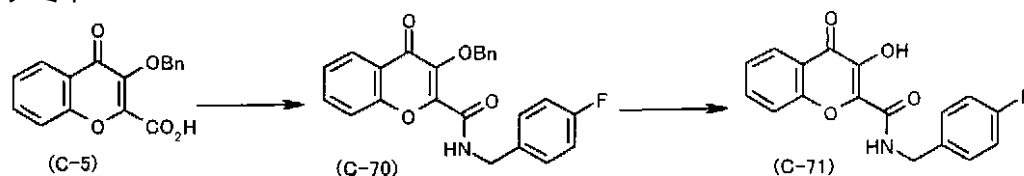
NMR (CDCl₃) : 5.49 (2H, s), 7.09 - 7.18 (2H, m), 7.34 - 7.46 (3H, m), 7.63 - 7.75 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.30 - 8.36 (1H, m), 9.45 (1H, brs).

融点: 260 - 262

化合物 C-71

30

3-ヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン-2-カルボン酸 4-フルオロベンジルアミド



(C-70) 化合物 C-5 (200mg, 0.68mmol) の DMF (4ml) 溶液に、室温下 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 (155mg, 0.81mmol)、4-フルオロベンジルアミン (85μl, 0.74mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (10mg, 0.07mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応液に水と2規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジソプロピルエーテル (6ml) とヘキサン (3ml) を加え、結晶を濾取した。これをジソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥して 3-ベンジルオキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 4-フルオロベンジルアミド (231mg, 収率:85%) を得た。

40

NMR (DMSO-d₆) : 4.45 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.15 (2H, s), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.30 - 7.46 (7H, m), 7.51 - 7.58 (1H, m), 7.70 - 7.76 (1H, m), 7.84 - 7.91 (1H

50

, m), 8.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.33 (1H, d, J = 6.0 Hz).

(C-71) 上記化合物 C-70 (120 mg, 0.30 mmol) を出発原料として、化合物 C-8 の合成法に準じて脱保護反応を行ない 3-ヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン-2-カルボン酸 4-フルオロベンジルアミド (62 mg, 収率: 67%) を得た。

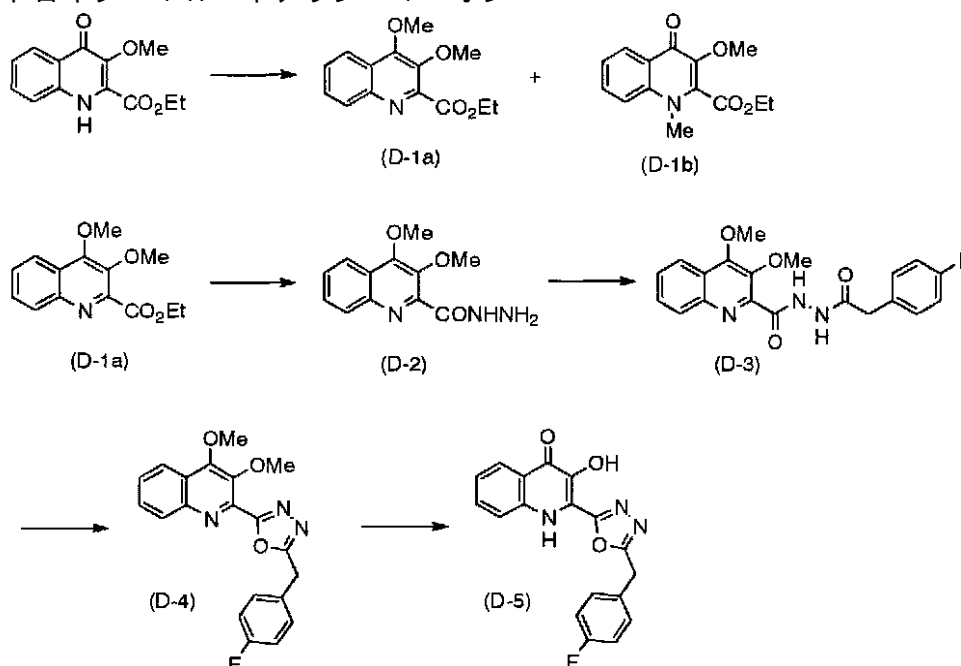
NMR (CDCl₃) : 4.67 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.04 - 7.14 (2H, m), 7.34 - 7.49 (4H, m), 7.67 - 7.75 (1H, m), 7.84 - 7.91 (1H, m), 8.28 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 10.72 (1H, br s).

融点: 235 - 236

D 群化合物

化合物 D-5

2-[5-(4-フルオロベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-1H-キノリン-4-オン



(D-1a, D-1b) 文献 (J. Heterocyclic Chem, 24, p1649, 1987.) 記載の方法に準じて合成した 2-エトキシカルボニル-3-メトキシ-1H-キノリン-4-オン (1.236 g, 5 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、炭酸カリウム (691 mg, 5 mmol) を加え、室温にて 5 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.63 ml, 10.1 mmol) を加え、更に 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ローバーカラム B, トルエン: アセトン = 24:1) で精製し、2-エトキシカルボニル-3,4-ジメトキシキノリン (890 mg, 収率: 34.1%) 及び 2-エトキシカルボニル-3-メトキシ-1-メチルキノリン-4-オン (1.583 g, 収率: 60.6%) を得た。

D-1a: 油状物質

NMR (CDCl₃) : 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.98 (3H, s), 4.22 (3H, s), 4.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.54 - 7.59 (1H, m), 7.65 - 7.70 (1H, m), 8.09 - 8.15 (2H, m).

D-1b: 融点: 103

NMR (CDCl₃) : 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.72 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.40 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.70 (1H, m), 8.52 (1H

10

20

30

40

50

, m) .

(D-2) 上記化合物D-1a (885 mg, 3.39 mmol) のエタノール (4.5 ml) 溶液に、抱水ヒドラジン (0.34 ml, 7.0 mmol) を加え、30分攪拌後、一晚室温放置した。さらに90 にて4時間攪拌し、反応液に水を加え減圧濃縮したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去して、3,4-ジメトキシキノリン-カルボン酸ヒドラジド (832 mg, 収率: 99.3%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.79 (3H, bs), 4.02 (3H, s), 4.24 (3H, s), 7.55 - 7.60 (1H, m), 7.65 - 7.71 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.8 Hz) .

(D-3) 上記化合物D-2 (826 mg, 3.34 mmol) 及び4-フルオロフェニル酢酸 (592 mg, 3.84 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (90 mg, 0.67 mmol)、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 (768 mg, 4 mmol) を加え、6時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。ジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、3,4-ジメトキシ-キノリン-2-カルボン酸N-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ヒドラジド (968 mg, 収率: 75.6%) を得た。

融点: 172 - 173

NMR (CDCl₃) : 3.73 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.23 (3H, s), 7.02 - 7.08 (2H, m), 7.33 - 7.38 (2H, m), 7.55 - 7.60 (1H, m), 7.65 - 7.70 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.83 (1H, bs), 10.35 (1H, bs) .

(D-4) トリフェニルホスフィン (738 mg, 2.81 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液に、氷冷下で臭素 (0.144 ml, 2.81 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を滴下後、室温で30分間攪拌した。再び氷冷後、トリエチルアミン (0.82 ml, 5.87 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を滴下し、続いて上記化合物D-3 (769 mg, 2.01 mmol) を加え、1時間20分攪拌した。さらに室温で15分間攪拌したのち、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ローバークラムB, トルエン: アセトン = 7:1) で精製し、2-[5-(4-フルオロベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3,4-ジメトキシキノリン (615 mg, 収率: 83.9%) を得た。

融点: 126

NMR (CDCl₃) : 3.99 (3H, s), 4.27 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.02 - 7.08 (2H, m), 7.36 - 7.41 (2H, m), 7.57 - 7.63 (1H, m), 7.68 - 7.74 (1H, m), 8.12 - 8.19 (2H, m) .

(D-5) ヨウ化ナトリウム (4.12 g, 27.5 mmol) のアセトニトリル (116 ml) 溶液に、トリメチルクロロシラン (3.49 ml, 27.5 mmol) を加え、20分間攪拌したのち、上記化合物D-4 (628 mg, 1.72 mmol) を加えた。40分間攪拌したのち、さらに2時間加熱還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、室温で1時間攪拌した。析出した黄色結晶を濾取し、得られた粗結晶 (532 mg, 収率: 91.7%) をジメチルホルムアミド (100 ml) に加温溶解し、濾過後30 mlまで減圧濃縮し、水 (20 ml) を加えて室温で一晩放置した。析出した結晶を濾取し、2-[5-(4-フルオロベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-1H-キノリン-4-オン (505 mg, 収率: 87%) を得た。

融点: > 300

元素分析: C₁₈H₁₂FN₃O₃ として

計算値 (%): C, 64.09; H, 3.59; N, 12.46; F, 5.63 .

10

20

30

40

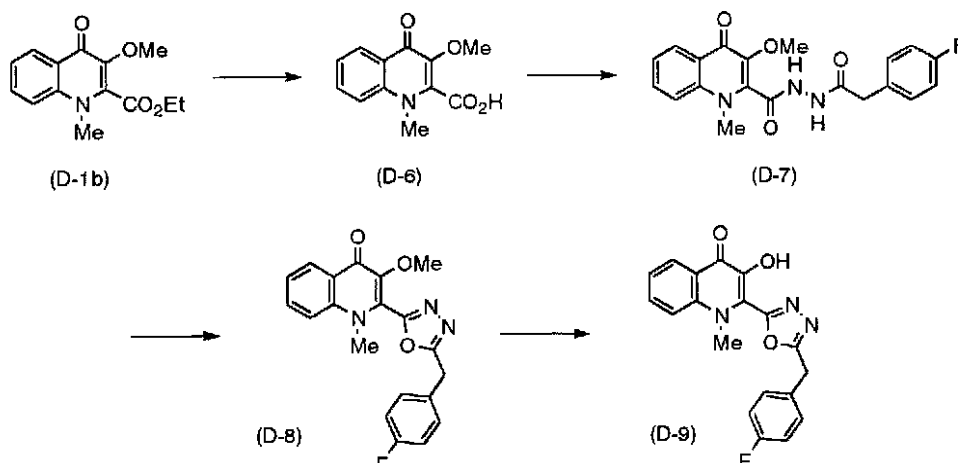
50

分析値 (%) : C, 64.05 ; H, 3.49 ; N, 12.54 ; F, 5.46 .

NMR (DMSO-d₆) : 4.46 (2H, s), 7.19 - 7.31 (3H, m), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.61 - 7.67 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz) .

化合物 D - 9

2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - キノリン - 4 - オン



10

(D - 6) 先に得られた D - 1 b (1 . 2 1 g , 4 . 6 3 m m o l) のエタノール (1 5 . 3 m l) 溶液に、1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1 5 . 3 m l , 1 5 . 3 m m o l) を加え、2 時間加熱還流した。氷冷後に水 (2 5 m l) を加え、さらに1 規定塩酸水溶液 (1 8 . 5 m l , 1 8 . 5 m m o l) を加えて pH = 1 ~ 2 とし、析出した結晶を濾取、水洗して 3 - メトキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 (1 . 1 2 2 g , 収率 : 1 0 0 %) を得た。

20

融点 : 1 5 5 - 1 5 6 (分解)

NMR (DMSO-d₆) : 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.41 - 7.46 (1H, m), 7.78 - 7.80 (2H, m), 8.24 - 8.27 (1H, m) .

(D - 7) 上記化合物 D - 7 (9 9 7 m g , 4 . 2 8 m m o l) 及び 4 - フルオロフェニル酢酸ヒドラジド (1 . 0 8 g , 6 . 4 1 m m o l) のジメチルホルムアミド (1 7 m l) 溶液に、1 - ヒドロキシベンズトリアゾール (8 6 6 m g , 6 . 4 1 m m o l)、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 (1 . 2 3 g , 6 . 4 1 m m o l) を加え、3 時間攪拌した。さらに 4 - フルオロフェニル酢酸ヒドラジド (1 . 0 8 g , 6 . 4 1 m m o l) を追加し、室温で一晩放置した。反応液に氷水を加え、析出した結晶を濾取、水洗して 3 - メトキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 N ' - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] ヒドラジド (9 6 9 m g , 収率 : 5 9 %) を得た。

30

融点 : 1 4 0 - 1 4 2 - (固化) - 2 1 2 - 2 1 3

NMR (CDCl₃) : 3.75 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.03 - 7.08 (2H, m), 7.26 - 7.47 (5H, m), 8.17 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 8.44 (1H, bs), 10.73 (1H, bs) .

40

(D - 8) トリフェニルホスフィン (9 2 9 m g , 3 . 5 4 m m o l) の塩化メチレン (3 5 m l) 溶液に、氷冷下で臭素 (0 . 1 8 2 m l , 3 . 5 4 m m o l) の塩化メチレン (2 m l) 溶液を、室温で 3 0 分間攪拌した。その後再び氷冷し、トリエチルアミン (1 . 0 3 m l , 7 . 3 7 m m o l) の塩化メチレン (2 m l) 溶液を滴下し、上記化合物 D - 7 (9 0 5 m g , 2 . 3 6 m m o l) を加えて 1 時間 3 0 分攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、析出した未反応の原料を濾去した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ローバーカラム B

50

、トルエン：アセトン = 6 : 1) で精製し、2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - キノリン - 4 - オン (5 2 7 m g , 収率 : 5 5 . 1 %) を得た。

融点 : 1 5 6 - 1 5 7

NMR (C D C l ₃) : 3 . 6 0 (3 H , s) , 3 . 8 4 (3 H , s) , 4 . 3 3 (2 H , s) , 7 . 0 4 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 7 . 3 2 - 7 . 3 6 (2 H , m) , 7 . 4 0 - 7 . 4 6 (1 H , m) , 7 . 5 1 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 7 1 - 7 . 7 7 (1 H , m) , 8 . 5 3 (1 H , d d , J = 1 . 5 , 8 . 1 H z) .

D - 9 ヨウ化ナトリウム (1 . 6 2 g , 1 0 . 8 m m o l) のアセトニトリル (9 0 m l) 溶液に、室温でトリメチルクロロシラン (1 . 3 6 m l , 1 0 . 7 m m o l) を加えた。30分間攪拌したのち、上記化合物 D - 8 (4 9 0 m g , 1 . 3 4 m m o l) を加え、30分間攪拌したのち、2時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、氷水に注ぎ、室温で1時間攪拌した。析出した黄色結晶を濾取し、粗結晶 (4 1 2 m g , 収率 : 8 7 . 5 %) を得た。得られた結晶を塩化メチレンに溶解し、ミリポアフィルターを用いて濾過したのち、水浴上で塩化メチレンを濃縮しながらメタノールを加えていき、氷冷後析出した結晶を濾取し、メタノール洗浄して2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - キノリン - 4 - オン (3 6 0 m g , 収率 : 7 6 . 4 %) を得た。

融点 : 2 2 2

元素分析 : C ₁₉ H ₁₄ F N ₃ O ₃ として

計算値 (%) : C , 6 4 . 9 5 ; H , 4 . 0 2 ; N , 1 1 . 9 6 ; F , 5 . 4 1 .

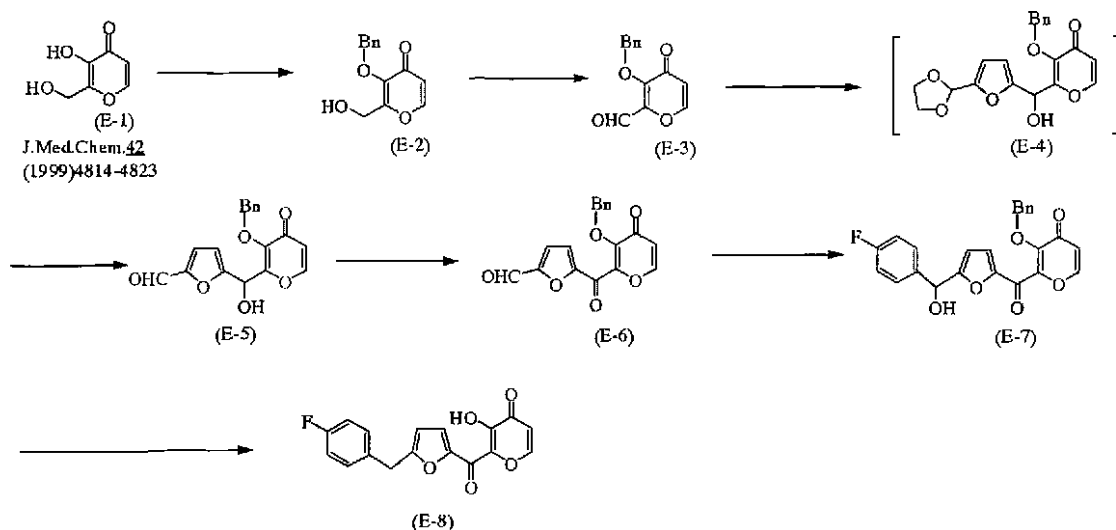
分析値 (%) : C , 6 4 . 9 6 ; H , 3 . 9 1 ; N , 1 1 . 9 6 ; F , 5 . 2 3 .

NMR (C D C l ₃) : 3 . 7 8 (3 H , s) , 4 . 3 5 (2 H , s) , 7 . 0 4 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 7 . 3 5 - 7 . 4 5 (3 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 7 3 - 7 . 7 8 (1 H , m) , 8 . 4 7 - 8 . 5 0 (1 H , m) .

E 群化合物

化合物 E - 8

2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - ピラン - 4 - オン



(E - 2) ヒドロキシメチル体 (E - 1) 2 . 2 g (1 5 . 5 m m) をアセトン 3 3 m l に溶かし、炭酸カリウム 6 . 4 g (4 6 m m) とベンジルプロマイド 3 . 2 g (1 8 . 7 m m) を加えて 3 時間加熱還流を行った。アセトンを留去したのち、水を加えて酢酸エチルで抽出し、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン 3 : 1) で分離精製を行った。目的物 (E - 2) が油状物として 1 . 4 g (収率 3 9 %) 得られた。

¹ H - NMR (C D C l ₃) 4 . 3 2 (s , 2 H) , 5 . 2 1 (s , 2 H) , 6 . 4 0

(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.38 (m, 5H), 7.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H)

(E-3) 塩化オキザリル 1.64 g (13 mm) を塩化メチレン 15 ml に溶かし、-78 に冷却、この溶液にジメチルスルホキシド 2.1 g (26.9 mm) を含む塩化メチレン 10 ml の溶液を滴下する。-78 で15分攪拌後、アルコール体 (E-2) 1.5 g (6.5 mm) を塩化メチレン 10 ml に溶かした液を加える。30分後にトリエチルアミン 5.3 g (42 mm) を加え、更に15分間攪拌する。室温まで昇温した後、氷水を加え酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン 1:1) にて精製すると、目的物 (E-3) が油状物として 1.39 g (収率 93%) 得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) 5.52 (s, 2H), 6.50 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.75 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H)

(E-5) 2-Furan-2-yl-[1.3]dioxolane 920 mg (6.6 mm) を乾燥テトラヒドロフラン 20 ml に溶かし、-78 に冷却、1.57 mol/l n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液 5.4 ml (8.5 mm) を滴下する。15分後、-ピロン体 (E-3) 1.5 g (6.5 mm) のテトラヒドロフラン 15 ml の溶液を加える。30分後、0 まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出、水洗、減圧下に濃縮、得られた残渣をメタノール 10 ml に溶かし、6N塩酸 2 ml を加えて室温で1時間攪拌を行う、炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン 1:1) にて精製すると、目的物 (E-5) が油状物として、730 mg (収率 35%) 得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) 5.22 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 5H), 7.66 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H)

(E-6) 塩化オキザリル 570 mg (4.5 mm) を塩化メチレン 10 ml に溶かし、-78 に冷却する。ジメチルスルホキシド 700 mg (9 mm) を塩化メチレン 5 ml に溶かした液を滴下し、15分攪拌する。アルコール体 (E-5) 730 mg (2.2 mm) の塩化メチレン 10 ml の溶液を加える。30分間攪拌後、トリエチルアミン 1.8 g (18 mm) を滴下する。15分後、0 まで自然昇温した後、食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン 2:1) で精製すると目的物 (E-6) が油状物として 610 mg (収率 84%) 得られた。

¹H-NMR (d6-DMSO) 5.19 (s, 2H), 6.66 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 5H), 7.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H)

(E-7) アルデヒド体 (E-6) 550 mg (1.7 mm) を乾燥テトラヒドロフラン 22 ml に溶かし、氷冷下に 1 mol/l のパラフルオロフェニルマグネシウムプロマイドのテトラヒドロフラン溶液 1.6 ml (1.7 mm) を加える。室温で15分間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン 1:1) にて精製すると、目的物 (E-7) が油状物として 413 mg (収率 58%) 得られた。

¹H-NMR (d6-DMSO) 5.06 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 6.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 7H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.50 (d, J = 3.6

10

20

30

40

50

Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.7 Hz, 1H)

(E-8) アルコール体 (E-7) 290 mg (0.7 mmol) をトリフルオロ酢酸 6 ml に溶かし、氷冷下にトリエチルシラン 0.7 ml を加える、30分後、更に室温で30分間攪拌する。減圧下で濃縮した後、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮後、残渣をアセトンに溶かし活性炭処理した後、酢酸エチル/イソプロピルエーテルで再結晶をすると、目的物 (E-8) が mp 157-9 の淡黄色結晶として 83 mg (収率 39%) 得られた。

¹H-NMR (d6-DMSO) 4.15 (s, 1H), 6.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.70 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 10.77 (br s, 1H)

元素分析 (C₁₇H₁₁FO₅ / 0.3 H₂O)

計算値 (%) C: 63.87 H: 3.66 F: 5.94

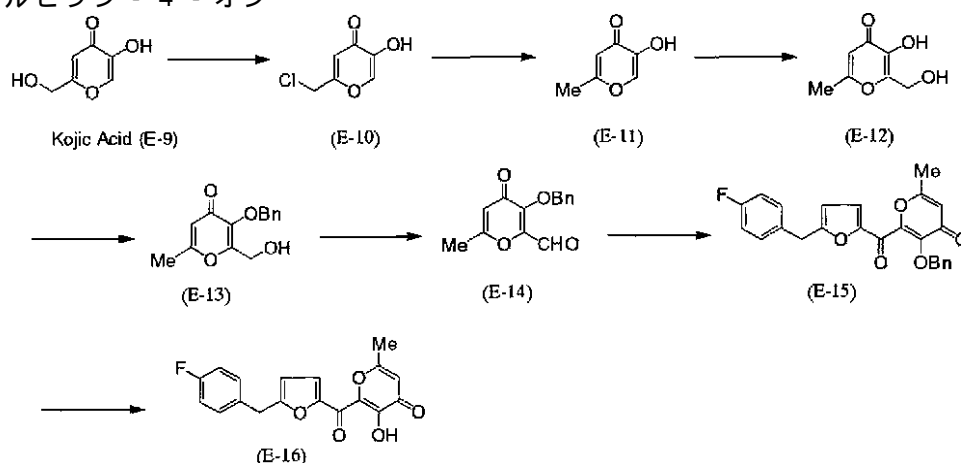
実測値 (%) C: 63.85 H: 3.27 F: 6.27

m/z 313 [M-H]⁻, m/z 315 [M+H]⁺, m/z 359 [M+2Na-H]⁺

IR (nujol) (cm⁻¹) 3400, 1646, 1608

化合物 E-16

2-[5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-6-メチルピラン-4-オン



(E-10) 麴酸 E-9 (14.2 g, 0.1 mol) を塩化チオニル 24 g に溶かし、室温で攪拌した。10分後、固化した内容物をヘキサンで洗浄し、目的物を白色結晶として 16.5 g (収率 100%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 4.36 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

(E-11) 上記化合物 E-10 (16.5 g, 0.1 mol) を水 400 ml に懸濁し、亜鉛末 13 g (0.2 mol) と濃塩酸 10 ml を加えて、75 °C で 1 時間攪拌した。冷却後、吸引濾過にて亜鉛末を除き、濾液をクロロホルムで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をエーテルで結晶化させ、目的物 10.4 g (収率 82%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.31 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H).

(E-12) 上記化合物 E-11 (10.4 g, 82 mmol) をメタノール 54 ml に溶解し、水酸化ナトリウム溶液 (水酸化ナトリウム 4.2 g を水 11 ml に溶解) と 37% ホルマリン溶液 17 ml を加えて、室温で 25 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、濃塩酸で酸性としたのち、硫酸ナトリウムを加え、テトラヒドロフランで希釈した。溶液にモレキュラーシーブを加えて乾燥したのち濾過し、減圧下溶媒を留去した残渣をクロロホルムで結晶化させ、目的物 8.1 g (収率 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.26 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.36 (bs, 1H), 6.22 (s, 1H), 8.91 (bs, 1H).

(E-13) 上記化合物 E-12 (7.0 g, 45 mmol) をアセトン 150 ml に溶解し、炭酸カリウム (20 g, 145 mmol) と臭化ベンジル (9.6 g, 56 mmol) を加えて、16 時間還流した。冷却後、アセトンを減圧留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をエーテルで結晶化させ、目的物 8.5 g (収率 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.26 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.38 (m, 5H).

(E-14) 塩化オキザリル (8.6 g, 67 mmol) を塩化メチレン 80 ml に溶かし、これにジメチルスルホキシド (10.5 g, 135 mmol) の塩化メチレン溶液 50 ml を -78 で滴下した。15 分後、上記化合物 E-13 (8.3 g, 34 mmol) の塩化メチレン溶液 50 ml を -78 で滴下し、同温で 30 分間攪拌した。トリエチルアミン (27 g, 270 mmol) を加え、室温に戻したのち、水を加えてクロロホルムで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をイソプロピルエーテルで結晶化させ、目的物 7.4 g (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.32 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 9.84 (s, 1H).

(E-15) A-6 の合成法に準じて合成した 2-(4-フルオロベンジル)フランリチウム塩のテトラヒドロフラン溶液 (5 mmol) に、上記化合物 E-14 (1.22 g, 5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を -78 で加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した後、残渣をクロロホルム 30 ml に溶解し、二酸化マンガン (20 g) を加えて 60 で 15 分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を乾燥したのち減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製し、目的物 1.15 g (収率 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.29 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.13 (d, 1H, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 6.30 (d, 1H, $J = 0.6 \text{ Hz}$), 6.98 - 7.04 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.15 - 7.24 (m, 7H).

(E-16) 上記化合物 E-15 (3.78 g, 9.0 mmol) をトリフルオロ酢酸 30 ml に溶かし、室温で 30 分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメタノールから再結晶して目的物 1.8 g (収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.36 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.52 (d, 1H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, $J = 3.6 \text{ Hz}$).

融点 : 173 - 175

元素分析 : $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{F}$ として

計算値 (%) C : 65.85 H : 3.99 F : 5.79

実測値 (%) C : 65.64 H : 3.96 F : 5.69

化合物 E-24

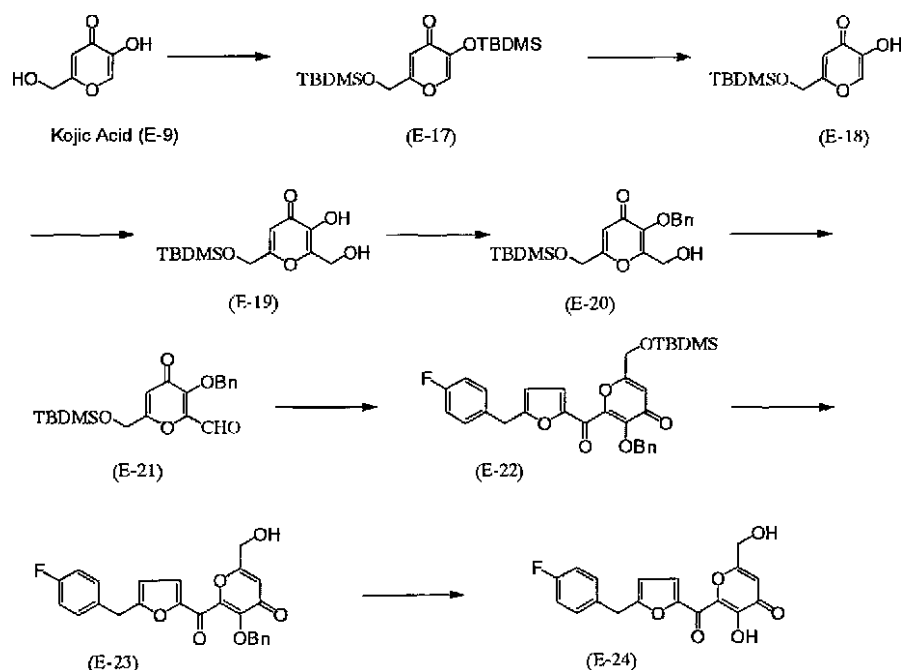
2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-ピラン-4-オン

10

20

30

40



10

(E-17) 麴酸 E-9 (44.9 g, 316 mmol) の DMF (400 ml) 溶液にイミダゾール (45.1 g, 663 mmol) を加え、氷冷下クロロホルム・tert-ブチルジメチルシラン (100 g, 663 mmol) を加えた。室温に昇温し 30 分攪拌した後、水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルで抽出した。水洗、乾燥後減圧下溶媒を留去し 5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピラン-4-オンを得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.11 (6H, s), 0.23 (6H, s), 0.93 (9H, s), 0.96 (9H, s), 4.45 (2H, s), 6.45 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

(E-18) 上記化合物 E-17 に 30% ぎ酸・クロロホルム溶液 (300 ml) を加え 1 時間攪拌した。水 (300 ml) を加えてクロロホルムで抽出し、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出結晶を n-ヘキサンで洗浄して 2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-5-ヒドロキシ-ピラン-4-オン 76.22 g (収率 94%) を得た。

30

融点: 121 - 122

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.12 (6H, s), 0.93 (9H, s), 4.49 (2H, s), 6.50 (1H, bs), 6.57 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

(E-19) 上記化合物 E-18 (76.22 g, 297 mmol) のメタノール (500 ml) 溶液に、氷冷水酸化ナトリウム溶液 (5N-水溶液, 59.4 ml, 297 mmol) と 3% ホルマリン水溶液 (72.3 g, 891 mmol) を加えた。その後、室温まで昇温し 5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、減圧下メタノールを留去した。クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥した。析出結晶を n-ヘキサンで洗浄して 6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピラン-4-オン 74.47 g (収率 88%) を得た。

40

融点: 133 - 134

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.12 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.53 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.56 (1H, bs), 6.57 (1H, s).

(E-20) 上記化合物 E-19 (74.47 g, 260 mmol) をアセトン 350 ml に溶解し、炭酸カリウム (35.9 g, 260 mmol) と臭化ベンジル (44.5 g, 260 mmol) を加えて、2 時間還流した。冷却後、アセトンを減圧留去し、残渣を

50

酢酸エチルで抽出した。洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し析出結晶をn-ヘキサンで洗浄して3-ベンジルオキシ-6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2-ヒドロキシメチル-ピラン-4-オン89.08g(収率91%)を得た。

融点：87-90

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.11(6H, s), 0.93(9H, s), 4.26(2H, s), 4.46(2H, s), 5.22(2H, s), 6.51(1H, s), 7.38(5H, s).

(E-21)上記化合物E-20(89.08g, 237mmol)のクロロホルム(400ml)溶液に、二酸化マンガン(103g, 1.18mmol)を加えて2時間加熱還流した。二酸化マンガンを濾過し、乾燥後、減圧下溶媒を留去して3-ベンジルオキシ-6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボアルデヒド87.7g(収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.11(6H, s), 0.93(9H, s), 4.51(2H, s), 5.51(2H, s), 6.63(1H, s), 7.36(s, 1H), 9.84(1H, s).

(E-22)上記化合物E-21(34.8g, 93mmol)を用い、E-15の合成法に準じて3-ベンジルオキシ-6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-ピラン-4-オン34.0g(収率：67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.11(6H, s), 0.93(9H, s), 4.00(2H, s), 4.47(2H, s), 5.23(2H, s), 6.13(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.59(1H, s), 6.99-7.04(2H, m), 7.14-7.23(8H, m).

(E-23)上記化合物E-22(34.0g, 62mmol)をジオキサン300mlに溶かし、3N-塩酸水溶液(150ml)を加えた。30分攪拌後、酢酸エチルで抽出、洗浄、乾燥して減圧下溶媒を留去した。析出結晶をジエチルエーテルで洗浄して3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-6-ヒドロキシメチル-ピラン-4-オン26.2g(収率97%)を得た。

融点：104-106

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.99(2H, s), 4.48(2H, s), 5.21(2H, s), 6.12(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.58(1H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.12-7.22(8H, m).

(E-24)上記化合物E-23を用い、E-16の合成法に準じて2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-ピラン-4-オンを合成した。

融点：193-195

元素分析： $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{F}$ として

計算値(%) C: 62.79 H: 3.81 F: 5.52

実測値(%) C: 62.73 H: 3.75 F: 5.32

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 4.13(2H, s), 4.55(2H, s), 6.44(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.57(1H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.30-7.35(2H, m), 7.86(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$).

化合物E-26

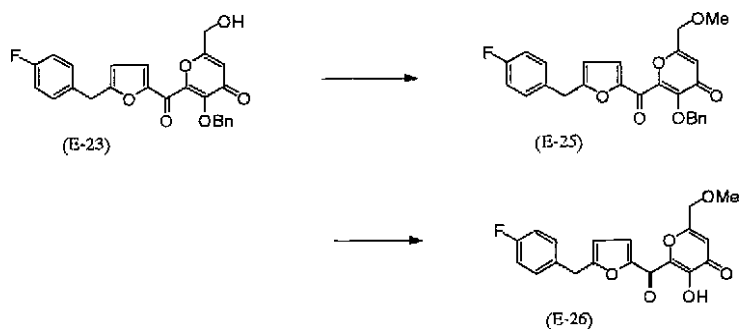
2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-6-メトキシメチル-ピラン-4-オン

10

20

30

40



(E-25) 化合物 E-23 (217 mg, 0.5 mmol) の THF (1 ml) 溶液に、氷冷下ジアゾメタン-エーテル溶液を加え、シリカゲル (100 mg) を加えた。酢酸を加えて反応を停止させ、減圧下溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン 1:1) で精製して 3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-6-メトキシメチル-ピラン-4-オン (118 mg, 収率: 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.44 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.24 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.13 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.54 (1H, s), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.16 - 7.26 (8H, m)

(E-26) 上記化合物 E-25 を用い、E-16 の合成法に準じて 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-6-メトキシメチル-ピラン-4-オンを合成した。

融点: 147 - 148

元素分析: C₁₉H₁₅O₆F として

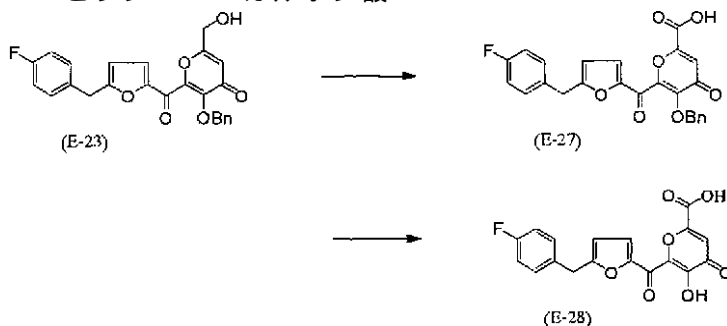
計算値 (%) C: 63.69 H: 4.22 F: 5.30

実測値 (%) C: 63.72 H: 4.27 F: 5.14

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.47 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.26 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.50 (1H, s), 7.01 - 7.07 (2H, m), 7.22 - 7.26 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 3.7 Hz)

化合物 E-28

6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸



(E-27) 化合物 E-23 (10 g, 10 mmol) のアセトン (100 ml) 溶液に、氷冷下 8N-ジューンズ試薬水溶液 (CrO₃ - H₂SO₄, 13.8 ml, 110 mmol) を 30 分で滴下し室温まで昇温した。1 時間攪拌した後、イソプロピルアルコールを加えて反応を停止させ、不溶物を濾過した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して 5-ベンジルオキシ-6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸 (8.29 g, 収率: 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : 4.14 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6

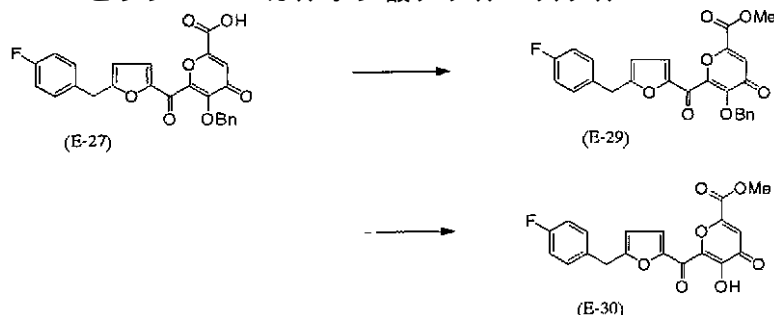
. 51 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.09 - 7.35 (10H, m).
 (E-28) 上記化合物 E-27 を用い、E-16 の合成法に準じて 6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸を合成した。

融点: > 200 分解

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 4.17 (2H, s), 6.59 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.03 (1H, s), 7.15 - 7.21 (2H, m), 7.32 - 7.37 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 3.4 Hz).

化合物 E-30

6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸メチルエステル



(E-29) 化合物 E-27 (400 mg, 0.89 mmol) の THF (3 ml) 溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 mol/l in THF, 0.53 ml, 1.07 mmol) を加えた。酢酸を加えて反応を停止させ、減圧下溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン 3:1) で精製して 5-ベンジルオキシ-6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸メチルエステル (320 mg, 収率: 78%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.95 (3H, s), 4.02 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.16 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.17 - 7.34 (9H, m).

(E-30) 上記化合物 E-29 を用い、E-16 の合成法に準じて 6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸メチルエステルを合成した。

融点: 174 - 176

元素分析: C₁₉H₁₃O₇F として

計算値 (%) C: 61.30 H: 3.52 F: 5.10

実測値 (%) C: 61.30 H: 3.52 F: 4.97

¹H-NMR (CDCl₃) : 4.03 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.01 - 7.07 (2H, m), 7.21 - 7.28 (3H, m), 8.23 (1H, d, J = 3.7 Hz).

化合物 E-32

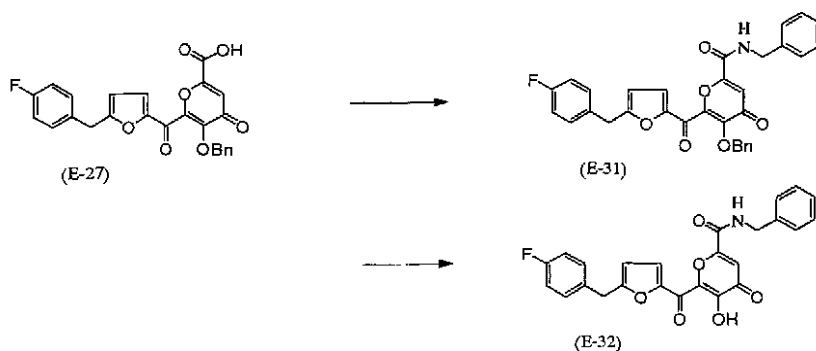
6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸ベンジルアミド

10

20

30

40



(E-31) 化合物 E-27 (224 mg, 0.5 mmol)、HOBt (7 mg, 0.05 mmol)、WSCD (115 mg, 0.6 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に、室温下ベンジルアミン (4 mg, 0.6 mmol) を加えた。20 時間攪拌した後、水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン 2 : 1) で精製して 5-ベンジルオキシ-6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸ベンジルアミド (112 mg, 収率 : 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.92 (2H, s), 4.56 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.24 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.97 - 7.35 (16H, m).

(E-32) 上記化合物 E-31 を用い、E-16 の合成法に準じて 6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸ベンジルアミドを合成した。

融点 : 195 - 197

元素分析 : C₂₅H₁₈O₅F₁N₁ として

計算値 (%) C : 67.11 H : 4.06 F : 4.25 N : 3.13

実測値 (%) C : 65.21 H : 4.06 F : 4.07 N : 3.04

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.72 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.14 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.99 - 7.35 (10H, m), 7.70 (1H, d, J = 3.7 Hz), 11.54 (1H, bs).

同様の方法で、以下の化合物の合成を行った。

(E-32-a) 6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸メチルアミド

融点 : 231 - 232

元素分析 : C₁₉H₁₄NO₆F として

計算値 (%) C : 61.46 H : 3.80 N : 3.77 F : 5.12

実測値 (%) C : 61.26 H : 3.76 N : 3.71 F : 5.02

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 2.97 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 4.14 (s, 2H), 6.35 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.87 (1H, bs), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 3.6 Hz).

(E-32-b) 6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸エチルアミド

融点 : 217 - 219

元素分析 : C₂₀H₁₆O₅F₁N₁ として

計算値 (%) C : 62.34 H : 4.19 F : 4.93 N : 3.63

実測値 (%) C : 62.46 H : 4.15 F : 4.79 N : 3.56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.25 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.46 (2H, m), 4.13 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.78 (1H, bs), 7.03 - 7.09 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.21 - 7

. 26 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 4.0 Hz), 11.30 (1H, bs)

(E-32-c) 6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸イソプロピルアミド

融点: 208 - 210

元素分析: C₂₁H₁₈O₆F₁N₁として

計算値(%) C: 63.16 H: 4.54 F: 4.76 N: 3.51

実測値(%) C: 63.19 H: 4.54 F: 4.55 N: 3.40

¹H-NMR (CDCl₃): 1.29 (6H, d, J = 6.7 Hz), 4.12 (2H, s), 4.26 (1H, m), 6.29 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.02 - 7.09 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.21 - 7.27 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 3.7 Hz), 11.32 (1H, bs).

10

(E-32-d) 6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸フェニルアミド

融点: 263 - 266

¹H-NMR (DMSO-D₆): 4.17 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.14 - 7.21 (3H, m), 7.32 - 7.42 (5H, m), 7.72 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 3.7 Hz), 10.5 (1H, s), 11.00 (1H, bs).

20

(E-32-e) 6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド

融点: 177 - 179

元素分析: C₂₁H₁₈O₇F₁N₁として

計算値(%) C: 60.72 H: 4.37 F: 4.57 N: 3.37

実測値(%) C: 60.94 H: 4.30 F: 4.44 N: 3.31

¹H-NMR (CDCl₃): 3.36 (3H, s), 3.53 - 3.56 (2H, m), 3.61 - 3.65 (2H, m), 4.17 (1H, s), 6.28 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.02 - 7.08 (2H, m), 7.15 (1H, bs), 7.19 - 7.27 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 3.7 Hz), 11.65 (1H, bs).

30

(E-32-f) 6-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸アミド

融点: 259 - 262

¹H-NMR (DMSO-D₆): 4.16 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.11 (1H, s), 7.15 - 7.20 (2H, m), 7.32 - 7.37 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.13 (1H, bs), 8.29 (1H, bs), 10.92 (1H, bs).

(E-32-g) 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-6-(ピペリジン-1-カルボニル)-ピラン-4-オン

40

融点: 146 - 148

元素分析: C₂₃H₂₀O₆F₁N₁として

計算値(%) C: 64.94 H: 4.74 F: 4.47 N: 3.29

実測値(%) C: 64.87 H: 4.82 F: 4.30 N: 3.17

¹H-NMR (CDCl₃): 1.50 - 1.80 (6H, m), 3.40 - 3.75 (4H, m), 4.10 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.57 (1H, s), 7.01 - 7.06 (2H, m), 7.21 - 7.26 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 3.7 Hz), 11.82 (1H, bs).

(E-32-h) 6-[5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルボニル]-5

50

- ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド

融点：182 - 183

元素分析：C₂₀H₁₆NO₆Fとして

計算値 (%) C : 62.34 H : 4.19 N : 3.63 F : 4.93

実測値 (%) C : 62.19 H : 4.16 N : 3.64 F : 4.73

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.13 (m, 6H), 4.10 (s, 2H), 6.28 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.63 (s, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 2H), 7.06 - 7.27 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 11.81 (s, 1H).

(E-32-i) ({ 6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボニル } アミノ) 酢酸エチルエステル

10

融点：150 - 151

元素分析：C₂₂H₁₈NO₈F · 0.2H₂Oとして

計算値 (%) C : 59.12 H : 4.15 N : 3.13 F : 4.25

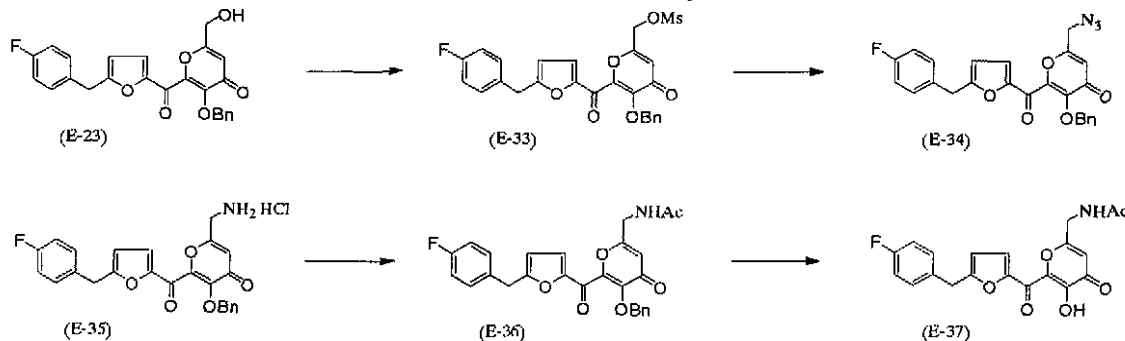
実測値 (%) C : 58.87 H : 4.00 N : 3.15 F : 4.13

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.14 (m, 4H), 7.27 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.01 - 7.07 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 3H), 7.85 (d, 1H, J = 3.6 Hz).

20

化合物 E - 37

N - { 6 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル } - アセトアミド



30

(E-33) 化合物 E - 23 (434 mg, 1 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (142 mg, 1.1 mmol) を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド (126 mg, 1.1 mmol) を加えた。10 分間攪拌した後、水を加えて反応を停止させクロロホルムで抽出、洗浄、乾燥してメタンスルホン酸 5 - ベンジルオキシ - 6 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (521 mg, 収率：100%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.09 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.99 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.15 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.59 (1H, s), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.16 - 7.23 (8H, m)

40

(E-34) 上記化合物 E - 33 (256 mg, 0.5 mmol) の DMF (3 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (49 mg, 0.75 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出、洗浄、乾燥して 6 - アジドメチル - 3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - ピラン - 4 - オン (228 mg, 収率：99%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.99 (2H, s), 4.19 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.15 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.50 (1H, s), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.15 - 7.26 (8H, m).

50

(E-35, 36) 上記化合物 E-34 (228 mg, 0.5 mmol) の THF (3 ml) 溶液に、水 (0.3 ml) を加え、トリフェニルホスフィン (292 mg, 1 mmol) を加えた。30 分間室温で攪拌した後、4 N-HCl / ジオキサン溶液 (0.25 ml) を加えて減圧下溶媒を留去した。塩化メチレン (3 ml) を加えて、氷冷下無水酢酸 (102 mg, 1 mmol) を加え、同温でトリエチルアミン (101 mg, 1 mmol) を加えた。水を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出し、洗浄、乾燥した。減圧下溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して N- { 5 - ベンジルオキシ - 6 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル } - アセトアミド (177 mg, 収率: 74%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.98 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.24 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.13 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.33 (1H, s), 6.82 (1H, bs), 6.98 - 7.05 (2H, m), 7.15 - 7.35 (8H, m).

(E-37) 上記化合物 E-36 (170 mg, 0.36 mmol) を用い、E-16 の合成法に準じて N- { 6 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル } - アセトアミド (110 mg, 80%) を得た。

融点: 263 - 265

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : 1.90 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.25 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.39 (1H, s), 6.52 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.14 - 7.20 (2H, m), 7.32 - 7.36 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.53 (1H, t, J = 5.6 Hz).

20

同様の方法で、以下の化合物の合成を行った。

(E-37-a) N- { 6 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル } - 3 - メチル - ブチルアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.94 (6H, d, J = 4.2 Hz), 2.10 - 2.18 (3H, m), 4.10 (2H, s), 4.23 (2H, d, J = 6.1), 6.22 (1H, bs), 6.29 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.37 (1H, s), 7.01 - 7.08 (2H, m), 7.22 - 7.26 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 3.7 Hz), 11.90 (1H, s).

30

(E-37-b) N- { 6 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル } - 2 - メトキシ - アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.44 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.11 (2H, s), 4.45 (2H, d, J = 6.4), 6.43 (1H, s), 7.01 - 7.08 (3H, m), 7.22 - 7.26 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 3.7 Hz), 11.88 (1H, s).

(E-37-c) N- { 6 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル } - ベンズアミド

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : 4.12 (2H, s), 4.49 (2H, d, J = 5.8), 6.34 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.48 (1H, s), 7.14 - 7.20 (2H, m), 7.29 - 7.33 (2H, m), 7.47 - 7.60 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.88 - 7.91 (2H, m), 9.18 (1H, t, J = 5.5 Hz), 10.83 (1H, s).

(E-37-d) N- { 6 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル } - ベンゼンスルホンアミド

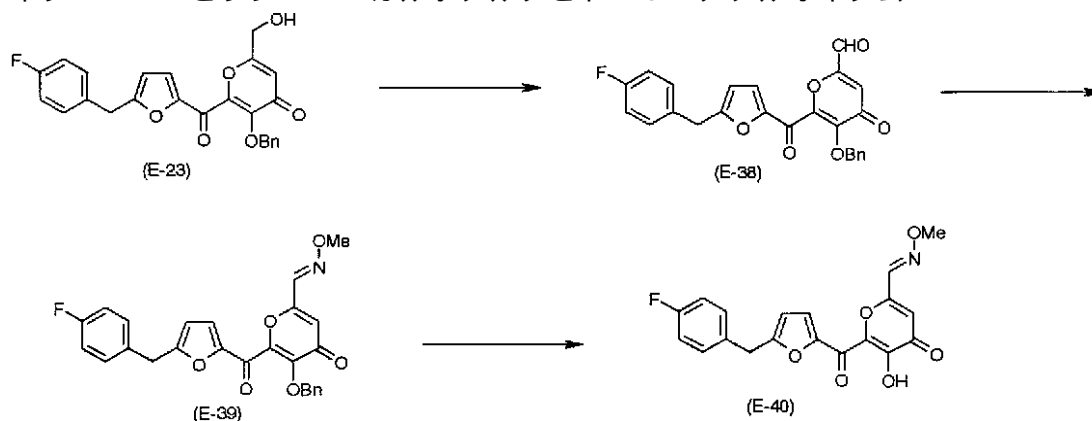
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : 4.09 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.17

50

(2 H, s), 6.42 (1 H, s), 6.52 (1 H, d, J = 3.7 Hz), 7.15 - 7.21 (2 H, m), 7.33 - 7.38 (2 H, m), 7.47 - 7.60 (3 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 3.7 Hz), 7.75 - 7.78 (2 H, m), 8.54 (1 H, t, J = 5.5 Hz), 10.81 (1 H, bs).

化合物 E - 40

6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボアルデヒド O - メチルオキシム



10

(E - 38) アルコール E - 23 (1.00 g, 2.31 mmol) のクロロホルム (40 ml) 溶液に二酸化マンガン (4.02 g, 46.2 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。一度不溶物を濾別し、減圧下濃縮した残渣をクロロホルム (40 ml) 溶液に溶解し、再び二酸化マンガン (4.02 g, 46.2 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。不溶物を濾別し、減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : アセトン = 2 : 1) で精製し、アセトン - ジイソプロピルエーテルから結晶化して 5 - ベンジルオキシ - 6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボアルデヒド (364 mg, 収率 : 36%) を得た。

20

融点 : 69 - 72

NMR (CDCl₃) : 4.01 (2 H, s), 5.29 (2 H, s), 6.17 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.01 (2 H, t like, J = 8.7 Hz), 7.06 (1 H, s), 7.16 - 7.30 (8 H, m), 9.67 (1 H, s).

30

(E - 39) 上記化合物 E - 38 (150 mg, 0.346 mmol) のエタノール (5 ml) - 水 (1 ml) 溶液に、酢酸ナトリウム (85 mg) と塩酸 O - メチルヒドロキシシルアミン (35 mg) を加え、80 で 5 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を、ローバカラム (サイズ B) (トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、酢酸エチル - ジイソプロピルエーテルから結晶化して 5 - ベンジルオキシ - 6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボアルデヒド O - メチルオキシム (103 mg, 収率 : 64%) を得た。

融点 : 116 - 117

NMR (CDCl₃) : 4.01 (2 H, s), 4.02 (3 H, s), 5.27 (2 H, s), 6.14 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.69 (1 H, s), 7.00 (2 H, t like, J = 8.7 Hz), 7.15 - 7.30 (7 H, m), 7.73 (1 H, s).

40

(E - 40) 上記化合物 E - 39 (132 mg, 0.286 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1 ml) に溶解し、室温下 35 分間攪拌した。減圧下、トリフルオロ酢酸を留去した残渣をクロロホルムに溶解し、水洗 2 回及び乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン - ジイソプロピルエーテルから結晶化して 6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボアルデヒド O - メチルオキシム (100 mg, 収率 : 94%) を得た。

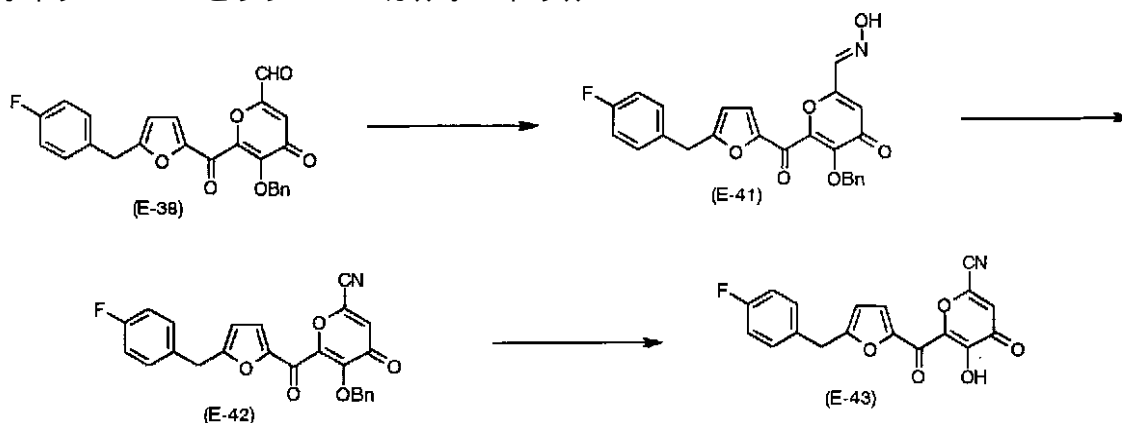
融点 : 180 - 182

50

NMR (CDCl₃) : 4.10 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.26 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.54 (1H, s), 7.04 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.23 - 7.28 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 3.6 Hz), 11.97 (1H, br. s).

化合物 E - 43

6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボニトリル



10

(E - 41) 化合物 E - 38 (264 mg , 0.611 mmol) のエタノール (5 ml) - 水 (1 ml) 溶液に、酢酸ナトリウム (150 mg) と塩酸ヒドロキシルアミン (51 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して 5 - ベンジルオキシ - 6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボアルデヒド オキシムの粗結晶 (250 mg) を得た。この物は精製することなく次の反応に用いた。

20

(E - 42) イミダゾール (250 mg) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、氷冷下塩化チオニル (0.067 ml) を加え 15 分間攪拌した。反応液に、上記化合物 E - 41 (250 mg) の塩化メチレン (10 ml) 懸濁液を加え、室温に戻しながら 51 分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、5 - ベンジルオキシ - 6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボニトリル (195 mg , 2 工程通算収率 : 74%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 4.00 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.18 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.95 (1H, s), 7.02 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.13 - 7.28 (8H, m).

(E - 43) 上記化合物 E - 42 (195 mg , 0.454 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解し、室温下 35 分間攪拌した。減圧下、トリフルオロ酢酸を留去した残渣をクロロホルムに溶解し、水洗 2 回及び乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン - ジソプロピルエーテルから結晶化して 6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボニトリル (98 mg , 収率 : 64%) を得た。

40

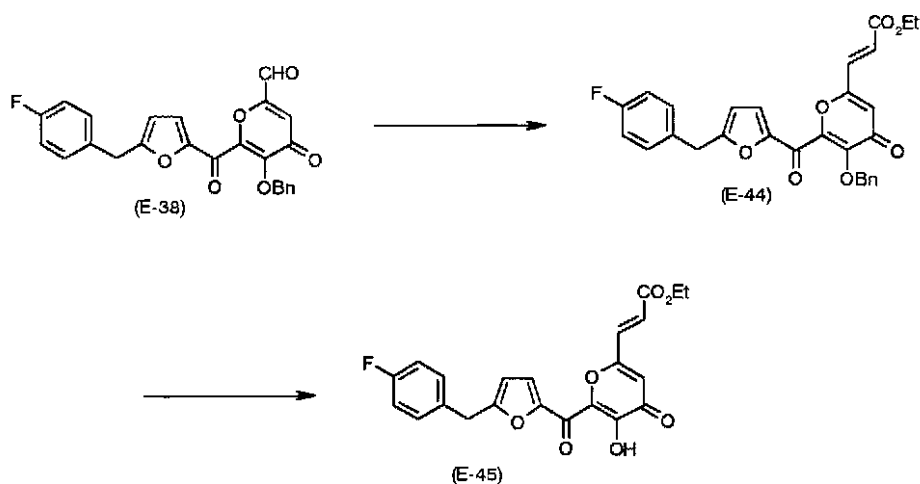
融点 : 190 - 194 (分解)

NMR (CDCl₃) : 4.12 (3H, s), 6.35 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.95 (1H, s), 7.05 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.23 - 7.29 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 3.9 Hz), 12.15 (1H, br. s).

化合物 E - 45

3 - [6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イル] アクリル酸エチル

50



10

(E-44) 60%水素化ナトリウム(20mg, 0.5mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)懸濁液にジエチルホスホノ酢酸エチル(0.119ml)を加え、室温下10分間攪拌した。反応液に、化合物E-38(220mg, 0.506mmol)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を氷冷下に加え、35分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えた反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を、ローバカラム(サイズB)(トルエン:酢酸エチル=5:1)で精製し、3-[5-ベンジルオキシ-[6-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-4-オキシ-4H-ピラン-2-イル]アクリル酸エチル(149mg, 収率: 58%)を得た。

20

融点: 104 - 106

NMR(CDC1₃): 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 4.00(2H, s), 4.26(2H, q, J=7.2Hz), 5.25(2H, s), 6.16(1H, d, J=3.6Hz), 6.56(1H, d, J=15.3Hz), 6.57(1H, s), 7.00(2H, t like, J=8.7Hz), 7.13-7.29(9H, m).

(E-45) 上記化合物E-44(149mg, 0.297mmol)をトリフルオロ酢酸(1ml)に溶解し、室温下35分間攪拌した。減圧下、トリフルオロ酢酸を留去した残渣をクロロホルムに溶解し、水洗2回及び乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン-ジイソプロピルエーテルから結晶化して3-[6-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-5-ヒドロキシ-4-オキシ-4H-ピラン-2-イル]アクリル酸エチル(99mg, 収率: 81%)を得た。

30

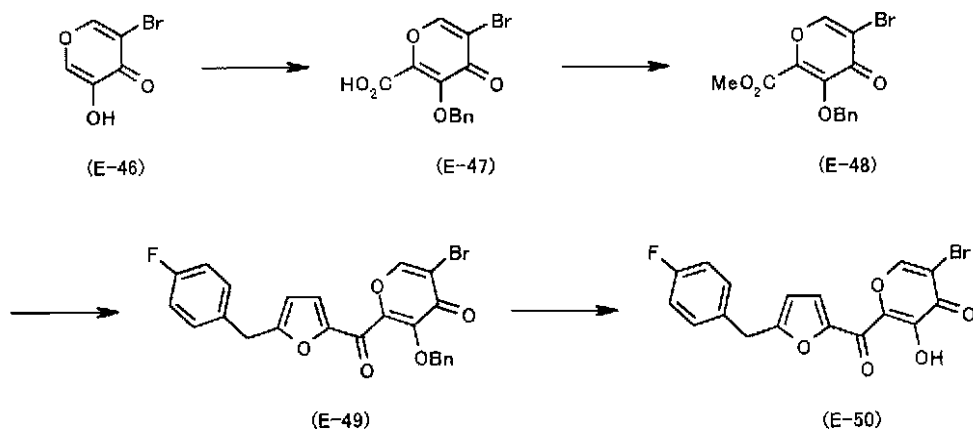
融点: 205 - 207

NMR(CDC1₃): 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 4.17(2H, s), 4.30(2H, q, J=6.9Hz), 6.32(1H, d, J=3.6Hz), 6.62(1H, s), 6.83(1H, d, J=15.6Hz), 7.04(2H, t like, J=8.7Hz), 7.23-7.27(2H, m), 7.30(1H, d, J=15.6Hz), 7.62(1H, d, J=3.6Hz), 11.85(1H, b r. s).

40

化合物E-50

5-プロモ-2-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシピラン-4-オン



(E-47) 文献 (Heterocycles, 1992, 34, p1803) 記載の方法により合成した 3-ブromo-5-ヒドロキシピラン-4-オン E-46 (10.0 g, 52.4 mmol) のメタノール (40 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム (2.61 g, 65.3 mmol) 水溶液 (12 ml) を加え、5 分間攪拌した。37%ホルムアルデヒド水溶液 (10.6 ml, 131 mmol) を 40 分間かけて滴下し、一晩攪拌した。減圧下ホルムアルデヒドとメタノールを除去した後に、残渣にメタノール (40 ml) と塩化ベンジル (7.2 ml, 62.9 mmol) を加え、60 で 2 時間攪拌した。冷却後 2 M 塩酸を用いて中和した後に減圧下メタノールを留去し、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し粗生成物 (12.2 g) を得た。得られた粗生成物 (12.2 g) と 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル, フリーラジカル (613 mg, 3.92 mmol) の酢酸エチル (80 ml) 溶液に 1.0 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (80 ml, 80 mmol) を加えた。5 前後に温度を保ち激しく攪拌しながら 10% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (58 ml, 78.5 mmol) を 50 分間かけて滴下した。水層を分取し 2 M 塩酸を用いて酸性にした後に酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し 3-ベンジロキシ-5-ブromo-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸 (6.26 g, 収率: 37%) を得た。

(E-48) 上記化合物 E-47 (685 mg, 2.11 mmol) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に 1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン (0, 35 ml, 2.32 mmol) とヨウ化メチル (0.13 ml, 2.53 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し 3-ベンジロキシ-5-ブromo-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸メチルエステル (643 mg, 収率: 90%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.89 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.32 - 7.40 (2H, m), 7.44 - 7.49 (2H, m), 8.11 (1H, s).

(E-49) 2-ブromo-5-(4-フルオロベンジル)フラン (181 mg, 0.708 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を -78 に冷却し 1.57 M ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.45 ml, 0.649 mmol) を滴下した。同温度で 10 分間攪拌した後に化合物 E-48 (200 mg, 0.59 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、80 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し 3-ベンジロキシ-5-ブromo-2-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]ピラン-4-オン (109 mg, 収率: 38%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.99 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 - 7.05 (2H, m), 7.13 - 7.21 (3H, m), 7.21 - 7.26 (5H, m), 8.11 (1H, s).

(E-50) 上記化合物 E-49 (100 mg, 0.207 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解し 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し得られた固形物をアセトン-メ

10

20

30

40

50

タノール混液で再結晶し5 - プロモ - 2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシピラン - 4 - オン (6 1 m g , 収率 : 7 5 %) を得た。

融点 : 1 9 1 - 1 9 2

元素分析 : $C_{17}H_{10}BrFO_5$ として

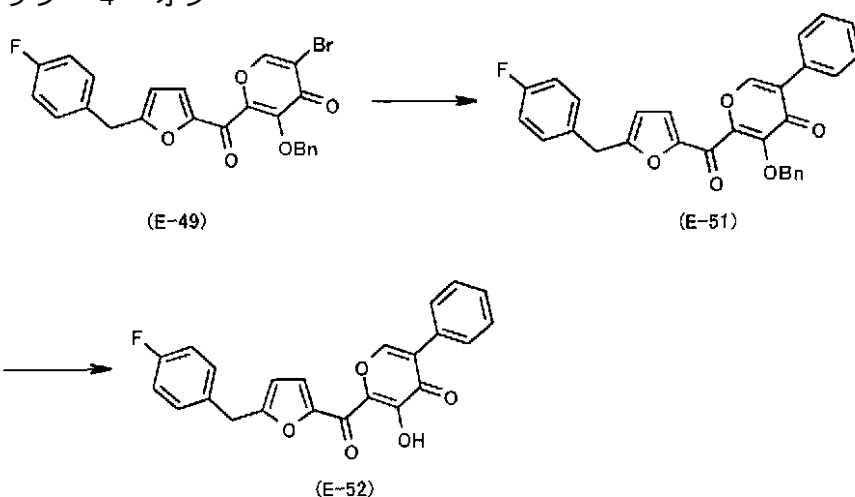
計算値 (%) : C , 5 1 . 9 3 ; H , 2 . 5 6 ; Br , 2 0 . 3 2 ; F , 4 . 8 3 .

分析値 (%) : C , 5 2 . 1 2 ; H , 2 . 5 5 ; Br , 2 0 . 3 7 ; F , 4 . 6 6 .

NMR ($CDCl_3$) : 4 . 1 1 (2 H , s) , 6 . 2 8 (1 H , d , $J = 3 . 7$ Hz) , 7 . 0 1 - 7 . 0 9 (2 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 9 (2 H , m) , 7 . 6 4 (1 H , d , $J = 3 . 7$ Hz) , 8 . 1 6 (1 H , s) , 1 1 . 9 2 (1 H , s) .

化合物 E - 5 2

2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピラン - 4 - オン



(E - 5 1) 化合物 E - 4 9 (2 5 0 m g , 0 . 5 1 8 m m o l) 、フェニルボロン酸 (7 6 m g , 0 . 6 2 2 m m o l) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (3 0 m g , 0 . 0 2 5 9 m m o l) をジメトキシエタン (4 m l) エタノール (1 m l) の溶液として2 M炭酸ナトリウム水溶液 (0 . 9 3 m l , 1 . 8 6 m m o l) を加え1時間加熱還流した。冷却後飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル : 3 / 1) で精製し3 - ベンジロキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 5 - フェニルピラン - 4 - オン (6 7 m g , 収率 : 2 7 %) を得た。

NMR ($CDCl_3$) : 4 . 0 2 (2 H , s) , 5 . 2 5 (2 H , s) , 6 . 1 5 (1 H , d , $J = 3 . 6$ Hz) , 6 . 9 7 - 7 . 0 5 (2 H , m) , 7 . 1 7 - 7 . 3 8 (7 H , m) , 7 . 4 1 - 7 . 5 0 (4 H , m) , 7 . 5 2 - 7 . 5 8 (2 H , m) , 7 . 9 2 (1 H , s) .

(E - 5 2) 実施例 E - 1 6 と同様の方法で上記化合物 E - 5 1 (6 7 m g , 0 . 1 4 0 m m o l) から2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピラン - 4 - オン (2 8 m g , 収率 : 5 1 %) を得た。

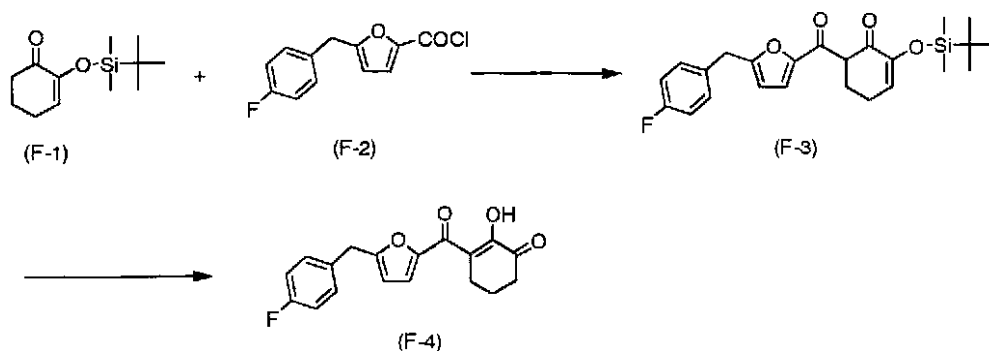
融点 : 1 9 9 - 2 0 1

NMR ($CDCl_3$) : 4 . 1 2 (2 H , s) , 6 . 2 7 (1 H , d , $J = 3 . 6$ Hz) , 7 . 0 1 - 7 . 0 9 (2 H , m) , 7 . 2 2 - 7 . 2 8 (2 H , m) , 7 . 4 0 - 7 . 5 0 (3 H , m) , 7 . 5 3 - 7 . 5 8 (2 H , m) , 7 . 6 9 (1 H , d , $J = 3 . 6$ Hz) , 7 . 9 8 (1 H , s) , 1 1 . 6 8 (1 H , s) .

F 群化合物

化合物 F - 4

3 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン



(F-3) ヘキサメチルジシラザン (0.23 ml) とノルマルブチルリチウム (1.1 mmol) からテトラヒドロフラン (3 ml) 中調製したリチウムビストリメチルシリルアミド溶液に、 -78°C の冷却下、文献 (Tetrahedron, 1997, 53, p 8963) に記載の方法で合成された 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-シクロヘキセン-1-オン (F-1) (226 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下した。同温にて 19 分間攪拌したのち、5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボン酸塩化物 (F-2) (WO-00039086、実施例 120) (120 mg, 0.5 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を滴下した。更に 1 時間攪拌したのち、20 分間かけて 0°C まで昇温した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 - 5 : 1) で精製し、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-2-シクロヘキセン-1-オン (189 mg, 収率: 88%) を得た。

(F-4) 上記化合物 F-3 (172 mg, 0.40 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) - メタノール (4 ml) 溶液に 2 規定塩酸 (1 ml) を加え、室温で 15 分間、 50°C で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化して 3-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキセン-1-オン (85 mg, 収率: 68%) を得た。

融点: $133 - 134^{\circ}\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FO}_4$ として

計算値 (%): C, 68.78; H, 4.81; F, 6.04.

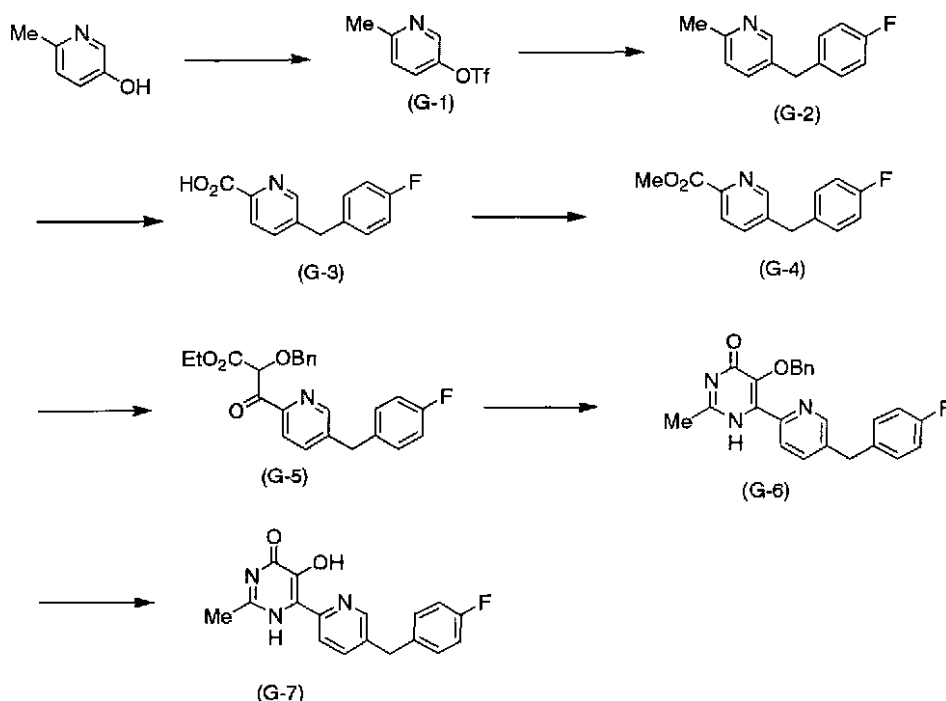
分析値 (%): C, 68.56; H, 5.47; F, 5.90.

NMR (CDCl_3): 2.02 - 2.10 (2H, m), 2.61 (2H, t like, $J = 7\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 4.06 (2H, s), 6.22 (1H, $J = 3.6\text{ Hz}$), 7.03 (2H, t like, $J = 9\text{ Hz}$), 7.23 (2H, dd, $J = 8.3\text{ Hz}$, 5.3 Hz), 7.30 (1H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$), 13.26 (1H, br. s). CDCl_3 中では 3 種の互変異性体の混合物となるが、最も存在比 (70%) の高い化合物 F-4 のデータを示した。

G 群化合物

化合物 G-7

6-[5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル]-5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-ピリミジン-4-オン



10

(G-1) 5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン (10.9 g, 100 mmol)、ピリジン (12.2 ml, 150 mmol) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (18.5 ml, 120 mmol) を滴下した。同温にて1.5時間攪拌したのち、メタノール (2 ml) を加え、更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) を加えて、塩化メチレンで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 - 4 : 1) で精製し、2-メチル-5-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)ピリジン (23.0 g, 収率 : 95%) を得た。

20

(G-2) 上記化合物 G-1 (10.4 g, 43.2 mmol) のテトラヒドロフラン (130 ml) 溶液に、文献 (J. Org. Chem., 1994, 59, p 2671) に記載の方法に準じて合成された臭化4-フルオロベンジル亜鉛-テトラヒドロフラン溶液 (65 mmol) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.4 g) を加え、5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した残渣に水と酢酸エチルを加え、不溶物をセライトで濾別した。濾過液を酢酸エチルで抽出し、水洗浄した。得た酢酸エチル溶液を1規定塩酸で抽出し、塩酸抽出溶液を2規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。再び酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルピリジン (5.42 g, 収率 : 62%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 2.53 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.96 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.06 - 7.15 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.5 Hz).

(G-3) 上記化合物 G-2 (4.64 g, 22.9 mmol) のピリジン (40 ml) 溶液に、二酸化セレン (15.3 g, 138 mmol) を加え36時間加熱還流した。減圧下ピリジンを留去した残渣に水とクロロホルムを加え、不溶物を濾別した。濾過液をクロロホルムで抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をトルエン (50 ml) に溶解し、活性炭 (4 g) で処理した。減圧下溶媒を留去して、5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-カルボン酸の粗生成物 (5.6 g) を得た。

40

また、文献 (特開昭54-125681) に記載の方法に準じて合成された5-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルピリジンを用い、同様の方法で、5-(4-フルオロフェニルオキシ)ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

(G-4) 上記粗生成物 G-3 (5.6 g) のメタノール (50 ml) 溶液に、氷冷下塩化チオニル (8.36 ml, 115 mmol) を滴下した。滴下終了後4時間加熱還流し

50

、氷冷下水及び酢酸エチルを加えた。同温にて炭酸水素ナトリウム (14 g) を少量ずつ加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : アセトン = 2 : 1) で精製し、5 - (4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (3.40 g, 2工程通算収率 : 60%) を得た。NMR (CDCl₃) : 4.00 (3H, s), 4.04 (2H, s), 7.01 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.10 - 7.16 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz) .

同様の方法で、5 - (4 - フルオロフェニルオキシ) ピリジン - 2 - カルボン酸メチルを合成した。

NMR (CDCl₃) : 4.00 (3H, s), 7.03 - 7.16 (4H, m), 7.25 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.7 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz) .

(G - 5) ベンジルオキシ酢酸エチル (521 mg, 2.7 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、-78 にてリチウム (ピストリメチルシリル) アミド - テトラヒドロフラン溶液 (2.7 mmol) を滴下した。同温にて25分間攪拌したのち、上記化合物 G - 4 (328 mg, 1.34 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を滴下し、更に32分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : アセトン = 3 : 1) で精製し、2 - ベンジルオキシ - 3 - [5 - (4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 - イル] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (315 mg, 収率 : 58%) を得た。同様の方法で、2 - ベンジルオキシ - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニルオキシ) ピリジン - 2 - イル] - 3 - オキソプロピオン酸エチルを合成した。

また、文献 (Carbohydr. Res., 1994, 254, p91) に記載の方法に準じて合成された [5 - (4 - フルオロベンジル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸エチルを用いて、2 - ベンジルオキシ - 3 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 3 - オキソプロピオン酸エチルを合成した。

(G - 6) 上記化合物 G - 5 (315 mg, 0.77 mmol) とアセトアミジン塩酸塩 (293 mg, 3.1 mmol) をメタノール (6 ml) 溶液に溶解し、28% ナトリウムメトキシド - メタノール溶液 (0.47 ml) を加え、2時間25分加熱還流した。室温に戻した反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣を酢酸エチル - イソプロピルエーテルから結晶化し、5 - ベンジルオキシ - 6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - メチル - 1H - ピリミジン - 4 - オン (164 mg, 収率 : 53%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.57 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.01 (2H, t like, J = 8.7 Hz), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.20 - 7.27 (5H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.1 Hz) .

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

5 - ベンジルオキシ - 6 - [5 - (4 - フルオロフェニルオキシ) ピリジン - 2 - イル] - 2 - メチル - 1H - ピリミジン - 4 - オン

NMR (CDCl₃) : 2.59 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.00 - 7.14 (4H, m), 7.21 - 7.31 (6H, m), 7.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz) .

5 - ベンジルオキシ - 6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - メチル - 1H - ピリミジン - 4 - オン

NMR (CDCl₃) : 2.55 (3H, s), 4.23 (2H, s), 5.36 (2

10

20

30

40

50

H, s), 7.23 - 7.40 (6H, m), 12.61 (1H, br. s).
 (G-7) 上記化合物 G-6 (102 mg, 0.25 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) - メタノール (2 ml) 溶液に 10% パラジウム - 炭素 (13 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 10 分間攪拌した。反応液にクロロホルム (8 ml) とメタノール (3 ml) を加えて析出結晶を溶解し、触媒を濾別した。減圧下溶媒を留去した結晶性残渣を、N, N - ジメチルホルムアミドから再結晶して 6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - ピリミジン - 4 - オン (47 mg, 収率: 59%) を得た。

融点: > 300

元素分析: C₁₇H₁₄FN₃O₂ として

計算値 (%): C, 65.59; H, 4.53; N, 13.50; F, 6.10.

分析値 (%): C, 65.57; H, 4.44; N, 13.50; F, 5.82.

NMR (DMSO-d₆): 2.27 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.15 (2H, t like J = 9 Hz), 7.30 - 7.38 (2H, m), 7.93 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.41 (1H, br. s), 13.82 (1H, br. s).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

6 - [5 - (4 - フルオロフェニルオキシ) ピリジン - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - ピリミジン - 4 - オン (G-7-a)

融点: 255 - 256

元素分析: C₁₆H₁₂FN₃O₃ · 0.5 H₂O として

計算値 (%): C, 59.63; H, 4.07; N, 13.04; F, 5.89.

分析値 (%): C, 59.71; H, 4.04; N, 12.93; F, 5.74.

NMR (DMSO-d₆): 2.28 (3H, s), 7.22 - 7.36 (4H, m), 7.68 (1H, dd, J = 3 Hz, 9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 9 Hz), 8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 12.43 (1H, br. s), 13.23 (1H, br. s).

6 - [5 - (4 - フルオロベンジル) [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - ピリミジン - 4 - オン (G-7-b)

融点: 283 - 286

元素分析: C₁₄H₁₁FN₄O₃ として

計算値 (%): C, 55.63; H, 3.67; N, 18.54; F, 6.29.

分析値 (%): C, 55.61; H, 3.69; N, 18.36; F, 5.99.

NMR (DMSO-d₆): 2.25 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.20 (2H, t like J = 9 Hz), 7.36 - 7.42 (2H, m).

H 群化合物

化合物 H-7

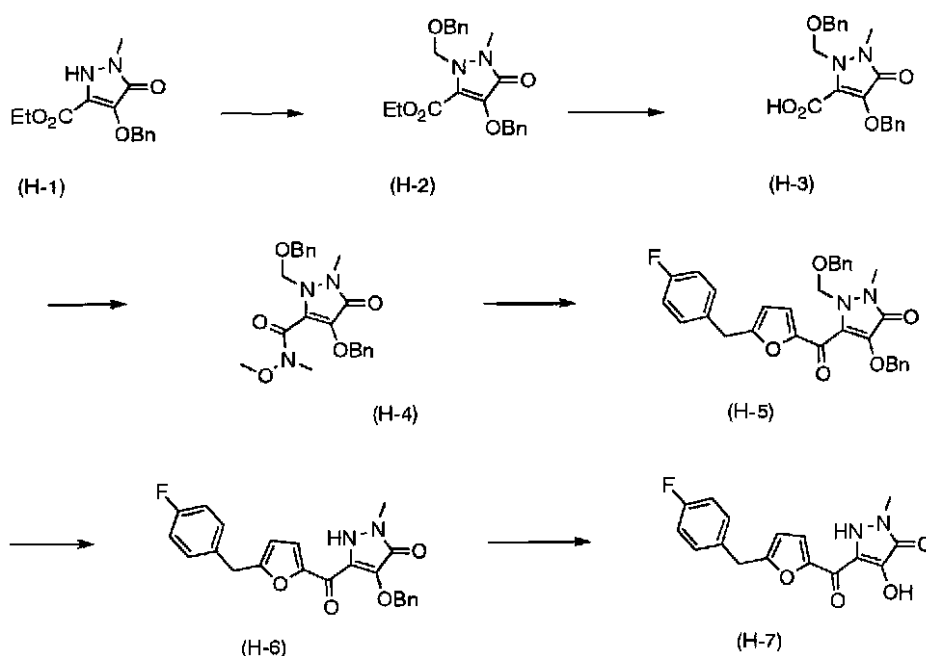
3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 4 - (6 - フェネチルピリミジン - 4 - イル) - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン

10

20

30

40



10

(H-1) 文献 (Tetrahedron 1997, 53(15), 5617) に記載の方法に準じて 4-ベンジルオキシ-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを合成した。

20

融点：131-133

NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.58 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.03 (2H, s), 7.33-7.39 (5H, m).

(H-2) 水素化ナトリウム (856 mg, 21.4 mmol) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に、上記化合物 H-1 (4.93 g, 17.8 mmol) を加え 30 分間攪拌した。その後氷冷下でクロロメトキシメチル-ベンゼン (3.35 g, 21.4 mmol) を加えた後、室温まで昇温し 30 分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させたのち、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して、4-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシメチル-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (6.68 g, 収率：95%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.67 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.73 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.26-7.44 (10H, m).

(H-3) 上記化合物 H-2 (6.68 g, 16.8 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液に、1N-水酸化リチウム水溶液 (25.3 ml, 25.3 mmol) を加えた。その後、60 に加温し 2 時間攪拌した。メタノールを減圧下留去して、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水溶液が酸性を示すまでクエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し 4-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシメチル-1-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (5.28 g, 収率：85%) を得た。

40

NMR (DMSO-d₆) : 3.63 (3H, s), 4.77 (2H, s), 4.98 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.25-7.38 (10H, m).

(H-4) 上記生成物 H-3 (5.28 g, 14.3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (189 mg, 1.4 mmol)、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 (3.3 g, 17.2 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン (1.68 g, 17.2 mmol)、およびトリエチルアミン (1.74 g, 17.2 mmol) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を、室温下 3 時間攪拌した。水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減

50

圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ノルマルヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1 - 1 : 2）で精製し、4 - ベンジルオキシ - 2 - ベンジルオキシメチル - 1 - メチル - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド（3.89 g, 収率：66%）を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.37 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.75 (2H, s), 5.12 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.26 - 7.37 (10H, m).

(H-5) 実施例 A-6 に記載の方法に準じて合成した 2 - ブロモ - 5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン (2.41 g, 9.45 mmol) の THF (60 ml) 溶液に、
- 78 でノルマルブチルリチウム (9.45 mmol) を加え、その後上記化合物 H-4 (3.89 g, 9.45 mmol) の THF (10 ml) 溶液を加えた。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ノルマルヘキサン - 酢酸エチル = 3 : 1 - 1 : 2）で精製し、4 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - 5 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 2 - メチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピラゾール - 3 - オン (2.36 g, 収率：47%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.67 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.76 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.21 - 7.36 (10H, m), 7.45 - 7.48 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 3.4 Hz).

(H-6) 上記化合物 H-5 (2.36 g, 4.48 mmol) のジオキサン (205 ml) 溶液に、6 N 塩酸水溶液 (20 ml) を加え、室温下 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ノルマルヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1 - 0 : 1）で精製し、4 - ベンジルオキシ - 5 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 2 - メチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピラゾール - 3 - オン (1.56 g, 収率：86%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.61 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.11 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.98 - 7.03 (2H, m), 7.21 - 7.42 (7H, m), 7.71 (1H, d, J = 3.1 Hz).

(H-7) 上記化合物 H-6 (837 mg, 2.1 mmol) の酢酸 (10 ml) 溶液に、47% 臭化水素水溶液 (10 ml) を加え 50 で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した残渣を酢酸エチルに溶かし、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた析出結晶を、ノルマルヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1) で洗浄して、3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 4 - (6 - フェネチルピリミジン - 4 - イル) - 1, 5 - ジヒドロピロール - 2 - オン (476 mg, 収率：72%) を得た。

融点：156 - 159

元素分析：C₁₆H₁₃FN₂O₄ として

計算値 (%) : C, 60.76; H, 4.14; N, 8.86; F, 6.01.

分析値 (%) : C, 60.94; H, 4.16; N, 8.66; F, 5.86.

NMR (CDCl₃) : 3.77 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.99 - 7.05 (2H, m), 7.26 - 7.32 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 3.7 Hz).

化合物 H-13

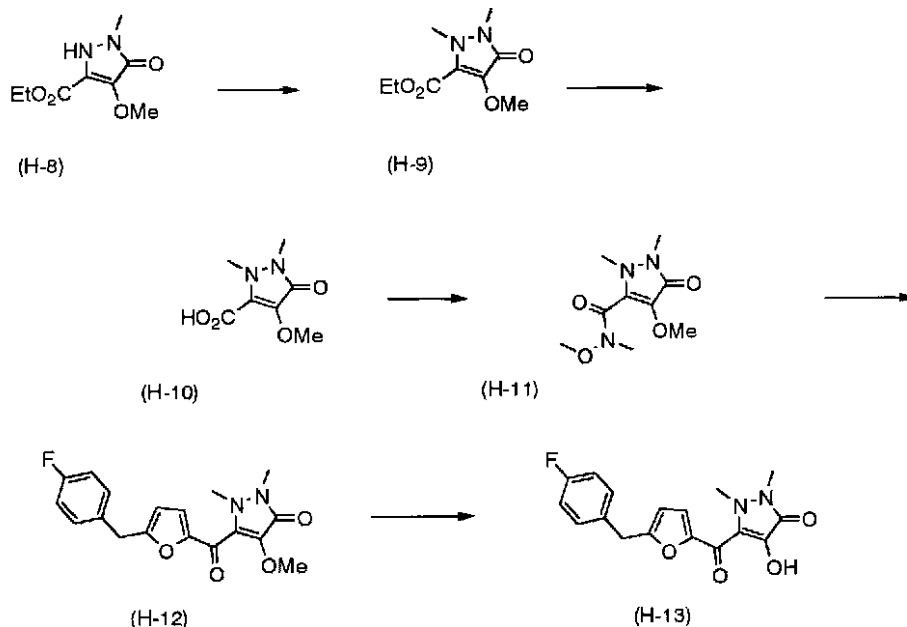
5 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 4 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジメチル - 1, 2 - ジヒドロ - ピラゾール - 3 - オン

10

20

30

40



(H-8) 文献 (Tetrahedron 1997, 53(15), 5617) に記載の方法に準じて 4 - メトキシ - 1 - メチル - 5 - オキシ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを合成した。

融点：99 - 100

NMR (CDCl₃) : 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.67 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz).

(H-9) 上記化合物 H-8 とヨードメタンを用い、(H-2) の合成法に準じて 4 - メトキシ - 1 , 2 - ジメチル - 5 - オキシ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを合成した。

NMR (CDCl₃) : 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.68 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.0 Hz).

(H-10) 上記化合物 H-9 を用い、(H-3) の合成法に準じて 4 - メトキシ - 1 , 2 - ジメチル - 5 - オキシ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の粗生成物を得た。

(H-11) 上記粗生成物 H-10 を用い、(H-4) の合成法に準じて 4 - メトキシ - 1 , 2 - ジメチル - 5 - オキシ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミドを得た。

NMR (CDCl₃) : 3.39 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.07 (3H, s).

(H-12) 上記生成物 H-11 を用い、(H-5) の合成法に準じて 5 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 4 - メトキシ - 1 , 2 - ジメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピラゾール - 3 - オンを得た。

融点：111 - 113

NMR (CDCl₃) : 3.69 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.11 (3H, s), 6.09 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.21 - 7.26 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 3.7 Hz).

(H-13) 上記化合物 H-12 (750 mg, 2.18 mmol) とピリジン塩酸塩 (7.5 g) を 12 分間 150 に加熱した。水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。析出結晶をノルマルヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1) で再結晶化して (5 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピラゾール - 3 - オン (250 mg, 収率：35%) を得た。

融点：110 - 111

元素分析：C₁₇H₁₅FN₂O₄として

計算値(%)：C, 61.82; H, 4.58; N, 8.48; F, 5.75.

分析値(%)：C, 61.82; H, 4.46; N, 8.41; F, 5.64.

NMR(CDC1₃) : 3.68 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.97 - 7.03 (2H, m), 7.21 - 7.26 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 3.7 Hz).

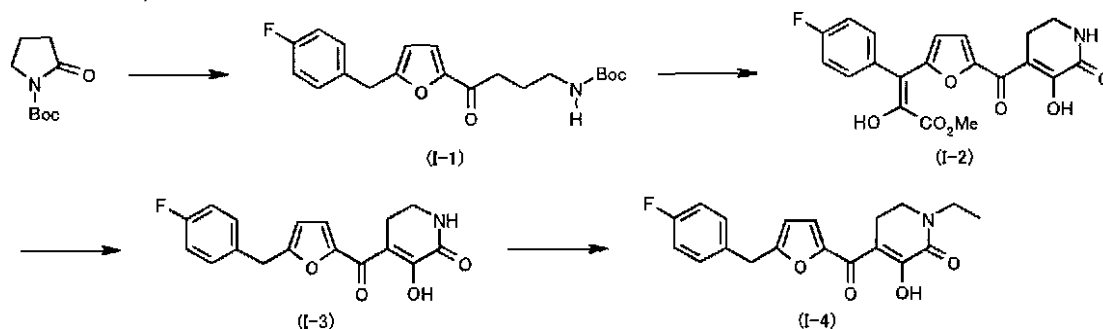
I群化合物

化合物 I - 3

4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン

化合物 I - 4

1 - エチル - 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン



(I - 1) 塩化アルミニウム (2 . 9 6 g , 2 2 . 2 m m o l) をテトラヒドロフラン (3 0 m l) に懸濁し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (1 . 4 1 g , 3 7 . 3 m m o l) を加えた。10分間攪拌したのち、(5 - ブロモフラン - 2 - イル) - (4 - フルオロフェニル) メタノン (2 . 0 0 g , 7 . 4 3 m m o l) を加えて20分間加熱還流した。冷却後、反応液に水 (6 0 m l) を滴下し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して2 - ブロモ - 5 - (4 - フルオロベンジル) フランを得た。この残渣をテトラヒドロフラン (4 0 m l) に溶解し、ノルマルブチルリチウム (5 . 2 0 m l , 8 . 1 6 m m o l) を - 7 8 で滴下した。5分後、文献 (T e t r a h e d r o n L e t t . , 3 6 , 8 9 4 9 - 8 9 5 2 (1 9 9 5)) 既知の2 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2 . 7 6 g , 1 4 . 9 m m o l) のテトラヒドロフラン (5 m l) を加えて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、{ 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] - 4 - オキソピロリジン } カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1 . 9 5 g , 収率 : 7 3 %) を得た。

NMR(CDC1₃) : 1.42 (9H, s), 1.89 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.64 (1H, brs), 6.09 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.01 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.21 (2H, m).

(I - 2) 上記化合物 I - 1 (9 0 0 m g , 2 . 4 9 m m o l) とシュウ酸ジメチル (8 8 1 m g , 7 . 4 6 m m o l) のトルエン (2 0 m l) 溶液にナトリウムメトキシド (5 . 0 0 m m o l , 2 8 % メタノール溶液) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に5N塩酸 (5 m l) を加えて反応を停止させ、酢酸エチル - テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - カルボニル) フラン - 2 - イル] アクリル酸 メチルエステルの粗生成物を得

た。

(I-3) 上記化合物 I-2 の粗生成物のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、60 で 1 N 水酸化リチウム水溶液 (20 ml) を加え、2 時間攪拌した。反応液に 5 N 塩酸 (4 ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をメタノールで再結晶を行い、4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン (138 mg, 収率: 18%) を得た。

融点: 166 - 168

元素分析: $C_{17}H_{14}FNO_4$ として

計算値 (%): C, 64.76; H, 4.48; N, 4.44; F, 6.03.

分析値 (%): C, 64.51; H, 4.55; N, 4.41; F, 5.88.

NMR (CDCl₃): 2.96 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.46 (2H, dt, J = 2.9, 6.8 Hz), 4.05 (2H, s), 6.22 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.57 (1H, brs), 7.03 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 3.5 Hz), 14.75 (1H, brs).

(I-4) 上記化合物 I-3 (336 mg, 1.07 mmol) とプロモエタン (0.320 ml, 4.29 mmol) のテトラヒドロフラン (27 ml) 溶液にカリウムビス(トリメチルシリル)アミド (2.70 mmol, 0.5 M トルエン溶液) 溶液を加え、2.5 時間加熱還流した。反応液に 2 N 塩酸 (30 ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1) で精製し、1 - エチル - 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン (184 mg, 収率: 50%) を得た。

NMR (CDCl₃): 1.21 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.92 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.56 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.04 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.03 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 3.3 Hz), 14.51 (1H, brs).

同様の方法で、以下の化合物の合成をおこなった。

(I-4-a) 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン NMR (CDCl₃): 2.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.11 (3H, s), 3.46 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.04 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.03 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 3.3 Hz), 14.55 (1H, brs).

(I-4-b) 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン NMR (CDCl₃): 2.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.61 (3H, s), 3.56 - 3.70 (4H, m), 4.04 (2H, s), 6.20 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.02 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 14.64 (1H, brs).

(I-4-c) 4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン

NMR (CDCl₃): 2.95 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.66 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.86 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.04 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.02 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 3.3 Hz), 14.71 (1H, brs).

10

20

30

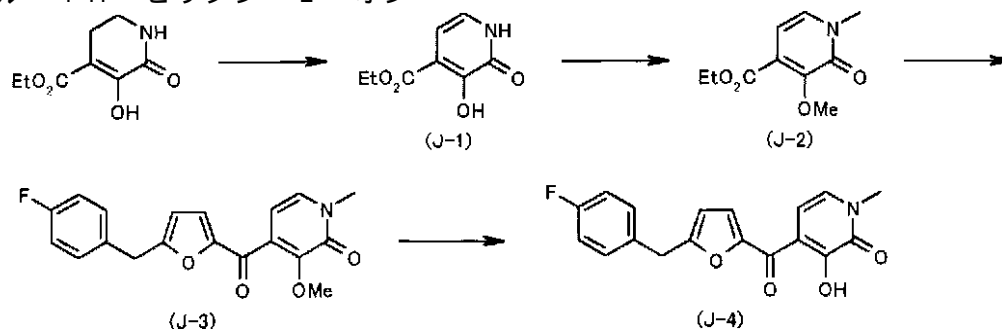
40

50

J群化合物

化合物 J - 4

4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 -
メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン



10

(J - 1) 文献 (Org . Prep . Proced . Int . , 29 , 330 - 335 (1997)) 既知の 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - カルボン酸 エチルエステル (5 . 32 g , 28 . 7 mmol) と 10 % パラジウム炭素 (1 . 18 g) のキシレン (100 ml) 懸濁液を 21 時間加熱還流した。反応液をクロロホルム - メタノールで希釈し、パラジウム炭素を濾去後、減圧下溶媒を留去し、3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸 エチルエステルの粗生成物を得た。

20

(J - 2) 上記化合物 J - 1 の粗生成物と炭酸カリウム (20 . 28 g , 143 . 8 mmol) のジメチルホルムアミド (90 ml) 溶液に、氷冷下でヨウ化メチル (7 . 20 ml , 116 mmol) を加え、50 で 3 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (135 ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、3 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (2 . 69 g , 収率 : 44 %) を得た。

NMR (CDCl₃) : 1 . 39 (3 H , t , J = 7 . 2 Hz) , 3 . 57 (3 H , s) , 4 . 01 (3 H , s) , 4 . 36 (2 H , q , J = 7 . 2 Hz) , 6 . 33 (1 H , d , J = 6 . 9 Hz) , 7 . 07 (1 H , d , J = 6 . 9 Hz) .

(J - 3) 塩化アルミニウム (4 . 84 g , 36 . 3 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (2 . 28 g , 60 . 3 mmol) を加えた。10 分間攪拌したのち、(5 - ブロモフラン - 2 - イル) - (4 - フルオロフェニル) メタノン (3 . 25 g , 12 . 1 mmol) を加えて 20 分間加熱還流した。冷却後、反応液に水 (100 ml) を滴下し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して 2 - ブロモ - 5 - (4 - フルオロベンジル) フランを得た。この残渣をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、ノルマルブチルリチウム (8 . 00 ml , 12 . 6 mmol) を - 78 で滴下した。10 分後、上記化合物 J - 2 (2 . 55 g , 12 . 1 mmol) のテトラヒドロフラン (25 ml) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をメタノール (50 ml) で希釈した。1 N 水酸化リチウム水溶液 (25 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (20 ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (1 . 09 g , 収率 : 27 %) を得た。

30

40

NMR (CDCl₃) : 3 . 60 (3 H , s) , 3 . 90 (3 H , s) , 4 . 04 (2 H , s) , 6 . 11 (1 H , d , J = 6 . 9 Hz) , 6 . 12 (1 H , d , J = 3 . 3 Hz) , 7 . 02 (2 H , m) , 7 . 05 (1 H , d , J = 3 . 3 Hz) , 7 . 12 (1 H , d , J = 6 . 9 Hz) , 7 . 23 (2 H , m) .

50

(J-4) 上記化合物 J-3 (518 mg, 1.52 mmol) の塩化メチレン (25 ml) 溶液に、-78 で三臭化ホウ素 (4.50 mmol, 1.0 M 塩化メチレン溶液) を加え、1.5 時間攪拌した。反応液に水 (15 ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をエタノールで再結晶を行い、4-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (279 mg, 収率: 56%) を得た。

融点: 145 - 147

元素分析: $C_{18}H_{14}FNO_4$ として

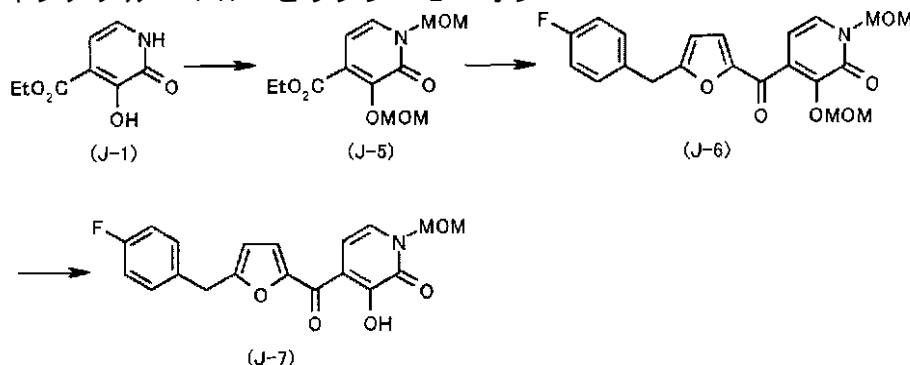
計算値 (%): C, 66.05; H, 4.31; N, 4.28; F, 5.80.

分析値 (%): C, 65.87; H, 4.32; N, 4.13; F, 5.58.

NMR (CDCl₃): 3.63 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.20 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.57 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.03 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 3.9 Hz), 9.94 (1H, br s).

化合物 J-7

4-[5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1-メトキシメチル-1H-ピリジン-2-オン



(J-5) 上記化合物 J-1 (3.66 g, 20 mmol) のジメチルホルムアミド (80 ml) 溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム (2.40 g, 60 mmol) を加えて 20 分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル (4.56 ml, 60 mmol) を滴下した。その後、室温に昇温し 1 時間攪拌した。酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液に、氷冷下で反応液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン-酢酸エチル = 3:1) で精製し、3-メトキシメトキシ-1-メトキシメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボン酸エチルエステル (1.47 g, 収率: 26%) を得た。NMR (CDCl₃): 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.31 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.25 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.3 Hz).

(J-6) 塩化アルミニウム (3.25 g, 24.4 mmol) をテトラヒドロフラン (22 ml) に懸濁し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (1.54 g, 40.7 mmol) を加えた。10 分間攪拌したのち、(5-プロモフラン-2-イル)-(4-フルオロフェニル)メタノン (2.19 g, 8.13 mmol) を加えて 30 分間加熱還流した。冷却後、反応液に水 (40 ml) を滴下し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して 2-プロモ-5-(4-フルオロベンジル)フランの粗精製物 (2.22 g) を得た。この残渣をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、ノルマルブチルリチウム (5.18 ml, 8.13 mmol) を -78 で滴下した。10 分間攪拌後、上記化合物 J-5 (1.47 g, 5.42 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を加え、90 分間攪拌した。反応液に -78 で塩化アンモニウム水溶液

10

20

30

40

50

、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ノルマルヘキサン - 酢酸エチル = 3 : 1 から酢酸エチル）で精製し、4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 3 - メトキシメトキシ - 1 - メトキシメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (735 mg , 収率 : 34%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 3.25 (3 H , s) , 3.43 (3 H , s) , 4.05 (2 H , s) , 5.25 (2 H , s) , 5.35 (2 H , s) , 6.16 (1 H , d , J = 3.4 Hz) , 6.20 (1 H , d , J = 7.0 Hz) , 6.98 - 7.04 (2 H , m) , 7.11 (1 H , d , J = 3.7 Hz) , 7.20 - 7.29 (3 H , m) .

(J - 7) 上記化合物 J - 6 (141 mg , 0.35 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に、3 規定塩酸 (5 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液が中性を示すまで、水酸化ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた析出結晶をジイソプロピルエーテルとエタノールで再結晶し、減圧下乾燥して 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メトキシメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (52 mg , 収率 : 42%) を得た。

融点 : 128 - 130

元素分析 : C₁₃H₁₆FNO₅ として

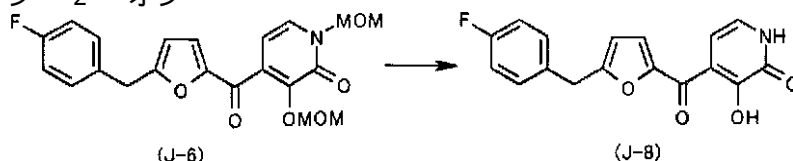
計算値 (%) : C , 63.86 ; H , 4.51 ; N , 3.92 ; F , 5.32 .

分析値 (%) : C , 63.35 ; H , 4.43 ; N , 3.79 ; F , 5.07 .

NMR (CDCl₃) : 3.42 (3 H , s) , 4.08 (2 H , s) , 5.38 (2 H , s) , 6.21 (1 H , d , J = 3.7 Hz) , 6.64 (1 H , d , J = 7.6 Hz) , 6.95 (1 H , d , J = 7.6 Hz) , 7.01 - 7.06 (2 H , m) , 7.22 - 7.27 (2 H , m) , 7.32 (1 H , d , J = 3.7 Hz) .

化合物 J - 8

4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン



(J - 8) 上記化合物 J - 6 (685 mg , 1.71 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液に、-78 で三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 (5.13 ml) を加え、90 分間攪拌後、0 に昇温し 20 分間攪拌した。氷冷下で反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、得られた析出結晶をクロロホルムにて洗浄後にエタノールで再結晶し、減圧下乾燥して 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン (301 mg , 収率 : 56%) を得た。

融点 : 229 - 231

元素分析 : C₁₇H₁₂FNO₄ として

計算値 (%) : C , 65.18 ; H , 3.86 ; N , 4.47 ; F , 6.06 .

分析値 (%) : C , 63.80 ; H , 3.75 ; N , 4.37 ; F , 5.77 ; Cl , 0.87 .

NMR (DMSO - d₆) : 4.15 (2 H , s) , 6.14 (1 H , d , J = 6.7 Hz) , 6.44 (1 H , d , J = 3.7 Hz) , 6.97 (1 H , d , J = 6.7 Hz) , 7.19 - 7.25 (3 H , m) , 7.35 - 7.40 (2 H , m) , 9.76 (1 H , brs) , 11.98 (1 H , brs) .

K 群化合物

化合物 K - 4

4 - [5 - (4 - フルオロベンジル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] -

10

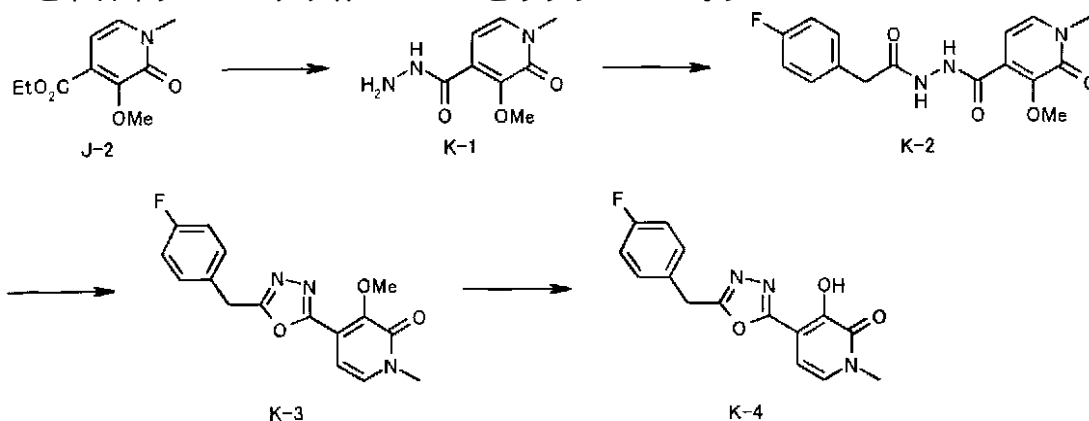
20

30

40

50

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン



10

(K-1) 化合物 J-2 (1.00 g, 4.73 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液にヒドラジン-水和物 (1 ml) を加え、1 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、3-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸ヒドラジドの粗生成物を得た。

(K-2) 上記化合物 K-1 の粗生成物、4-フルオロフェニル酢酸 (1.12 g, 7.12 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (132 mg, 0.977 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に 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 (1.36 g, 7.09 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、3-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸 N'-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]-ヒドラジド (919 mg, 収率: 58%) を得た。

20

NMR (CDCl₃) : 3.57 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.04 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.30 (2H, m).

(K-3) 上記化合物 K-2 (916 mg, 2.75 mmol) にポリリン酸 (18 g) を加え、150 で 1 時間攪拌した。反応液に氷水 (50 g) を加え、得られた析出結晶を水で洗浄後、エタノールで再結晶を行い、4-[5-(4-フルオロベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (498 mg, 収率: 58%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 3.59 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.28 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.05 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.35 (2H, m).

(K-4) 上記化合物 K-3 (261 mg, 0.828 mmol) の塩化メチレン (25 ml) 溶液に、氷冷下、三臭化ホウ素 (2.40 mmol, 1.0 M 塩化メチレン溶液) を加え、75 分間攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。抽出液を、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた析出結晶をクロロホルム-メタノールで再結晶を行い、4-[5-(4-フルオロベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (200 mg, 収率: 80%) を得た。

40

融点: 216 - 218

元素分析: C₁₅H₁₂FN₃O₃ (CHCl₃)_{0.04} として

計算値 (%): C, 59.02; H, 3.97; N, 13.73; Cl, 1.39; F, 6.21.

分析値 (%): C, 59.10; H, 3.92; N, 13.68; Cl, 1.20; F, 6.13.

NMR (DMSO-d₆) : 3.52 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.56

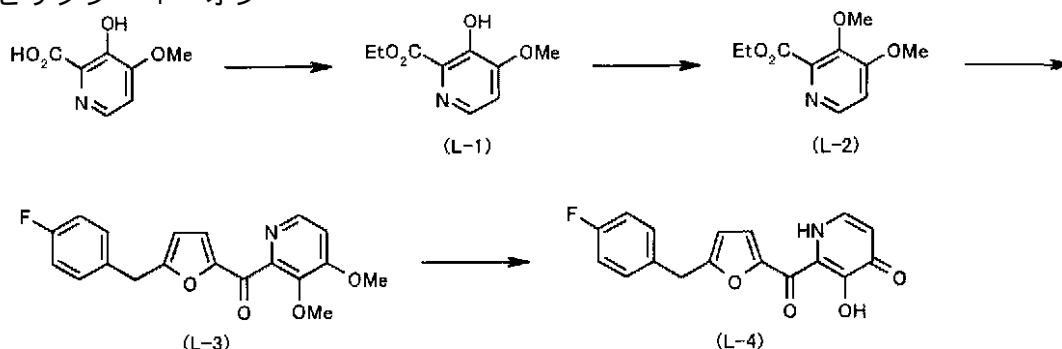
50

(1 H, d, J = 7.5 Hz), 7.19 (2 H, m), 7.27 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 7.41 (2 H, m), 10.37 (1 H, br s).

L群化合物

化合物 L - 4

2 - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - カルボニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 4 - オン



10

(L-1) 文献 (Tetrahedron, 54, 12745 - 12774 (1998)) 既知の 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシピリジン - 2 - カルボン酸 (2.85 g, 16.8 mmol) のエタノール (60 ml) 溶液に濃硫酸 (1 ml) を加え、75 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水 (60 ml) と炭酸カリウム (1.6 g) を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシピリジン - 2 - カルボン酸 エチルエステル (2.06 g, 収率 : 62%) を得た。

20

NMR (CDCl₃) : 1.49 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 3.97 (3 H, s), 4.54 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 6.94 (1 H, d, J = 5.1 Hz), 8.19 (1 H, d, J = 5.1 Hz), 11.01 (1 H, br s).

(L-2) 上記化合物 L - 1 (2.05 g, 10.4 mmol) と炭酸カリウム (2.85 g, 20.6 mmol) のジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液にジメチル硫酸 (1.45 ml, 15.3 mmol) を加え、80 で 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (30 ml) と水 (50 ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、3, 4 - ジメトキシピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1.08 g, 収率 : 49%) を得た。

30

NMR (CDCl₃) : 1.43 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 3.93 (3 H, s), 3.95 (3 H, s), 4.45 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 6.95 (1 H, d, J = 5.4 Hz), 8.32 (1 H, d, J = 5.4 Hz).

(L-3) 塩化アルミニウム (3.06 g, 22.9 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (1.45 g, 38.3 mmol) を加えた。10 分間攪拌したのち、(5 - プロモフラン - 2 - イル) - (4 - フルオロフェニル) メタノン (2.05 g, 7.62 mmol) を加えて 20 分間加熱還流した。冷却後、反応液に水 (60 ml) を滴下し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して 2 - プロモ - 5 - (4 - フルオロベンジル) フランを得た。この残渣をテトラヒドロフラン (35 ml) に溶解し、ノルマルブチルリチウム (4.90 ml, 7.64 mmol) を - 78 で滴下した。10 分後、上記化合物 L - 2 (1.07 g, 5.07 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、(3, 4 - ジメトキシピリジン - 2 - イル) - [5 - (4 - フルオロベンジル) フラン - 2 - イル] メタノン (1.53 g, 収率 : 90%) を得た。

40

NMR (CDCl₃) : 3.90 (3 H, s), 3.96 (3 H, s), 4.05 (2

50

H, s), 6.09 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.22 (2H, m), 8.28 (1H, d, J = 5.6 Hz).

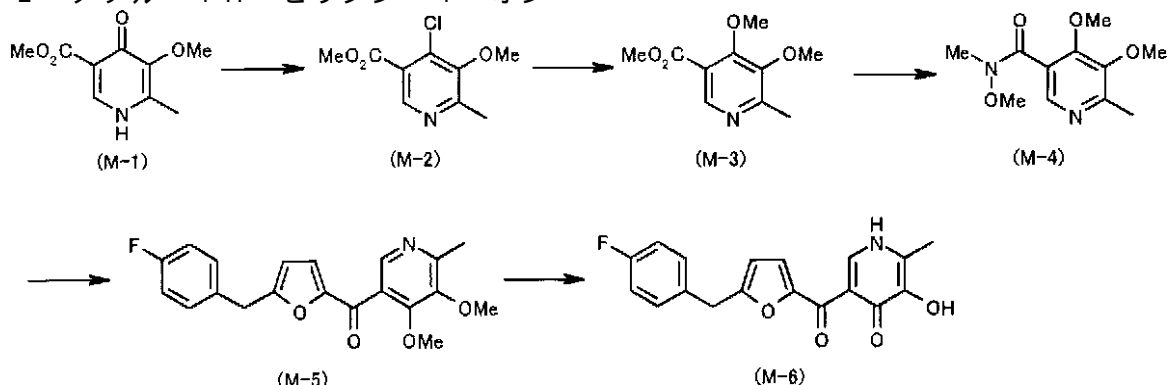
(L-4) 上記化合物 L-3 (1.48 g, 4.34 mmol) とヨウ化ナトリウム (5.22 g, 34.8 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 懸濁液にクロロトリメチルシラン (4.40 ml, 34.7 mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応液に水 (30 ml) と10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画から減圧下溶媒を留去して得られた析出結晶をトルエンで再結晶を行い、2-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-1H-ピリジン-4-オン (448 mg, 収率: 33%) を得た。

NMR (CD₃OD) : 4.10 (2H, s), 6.35 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.05 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.84 (1H, br s).

M群化合物

化合物 M-6

5-[5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン



(M-1) WO 92/02523 記載の方法に準じて 5-メトキシ-6-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸メチルエステルを合成した。

(M-2) 上記化合物 M-1 (980 mg, 5.0 mmol) のオキシ塩化リン (5 ml) 溶液を、30分加熱還流した。反応液を減圧下で溶媒留去した後、残渣が中性を示すまで水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し 4-クロロ-5-メトキシ-6-メチル-ニコチン酸メチルエステルの粗生成物 (738 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.61 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.96 (3H, s), 8.71 (1H, s).

(M-3) 上記粗生成物 M-2 (738 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に、氷冷下でナトリウムメチラートメタノール溶液 (2.49 ml) を加えた。室温で2時間攪拌後、50 に加温し2時間攪拌した。反応液が中性を示すまで塩化アンモニウム水溶液を加え、メタノールを減圧下留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し 4,5-ジメトキシ-6-メチル-ニコチン酸メチルエステルの粗生成物 (609 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.53 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.02 (3H, s), 8.61 (1H, s).

(M-4) 上記粗生成物 M-3 (449 mg) の水酸化ナトリウム (10 ml) 溶液を、1時間加熱還流した。反応液が中性を示すまで塩酸を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (249 mg, 2.56 mmol) と1-ヒドロキシベンズトリアゾール (58 mg, 0.43 m

10

20

30

40

50

mol)を加え、氷冷下でトリエチルアミン(357ul, 2.56mmol)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(491mg, 2.56mmol)を加えた後、室温に昇温し2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ノルマルヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製し、4,5,N-トリメトキシ-6,N-ジメチル-ニコチンアミド(449mg, 収率:80%)を得た。

NMR(CDC1₃) : 2.51(3H, s), 3.34(3H, brs), 3.52(3H, brs), 3.83(3H, s), 4.00(3H, s), 8.13(1H, s)

10

(M-5)塩化アルミニウム(2.02g, 15.0mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に懸濁し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(851mg, 22.5mmol)を加えた。10分間攪拌したのち、(5-プロモフラン-2-イル)-(4-フルオロフェニル)メタノン(2.02g, 7.5mmol)を加えて30分間加熱還流した。冷却後、反応液に水(20ml)を滴下し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して2-プロモ-5-(4-フルオロベンジル)フラン(1.74g, 収率:91%)を得た。この残渣(715mg, 2.80mmol)をテトラヒドロフラン(9ml)に溶解し、ノルマルブチルリチウム(1.79ml, 2.80mmol)を-78で滴下した。5分間攪拌後、上記化合物M-4(449mg, 1.87mmol)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液を加え、30分間攪拌した。反応液に-78で塩化アンモニウム水溶液、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ノルマルヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製し、(4,5-ジメトキシ-6-メチル-ピリジン-3-イル)-(5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メタノン(348mg, 収率:52%)を得た。

20

NMR(CDC1₃) : 2.54(3H, s), 3.84(3H, s), 3.91(3H, s), 4.05(2H, s), 6.15(1H, d, J=3.7Hz), 6.99-7.06(3H, m), 7.21-7.26(2H, m), 8.26(1H, s)

(M-6)上記化合物M-5(289mg, 0.81mmol)の塩化メチレン(6ml)溶液に、氷冷下で三臭化ホウ素塩化メチレン溶液(4.05ml)を加え、0で30分間攪拌後、室温に昇温し2時間攪拌した。反応液に2規定の塩酸(6ml)を加えて10分間攪拌した後、中性を示すまで炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、得られた析出結晶をクロロホルムにて洗浄後にエタノールで再結晶し、減圧下乾燥して5-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルボニル]-3-ヒドロキシ-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(123mg, 収率:46%)を得た。

30

融点:190-192

元素分析:C₁₈H₁₄FNO₄として

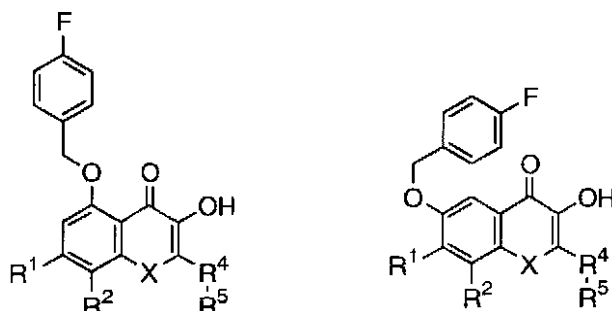
計算値(%):C, 66.05; H, 4.31; N, 4.28; F, 5.80.

分析値(%):C, 65.17; H, 4.18; N, 4.27; F, 5.56.

40

NMR(DMSO-d₆) : 2.20(3H, s), 4.08(2H, s), 6.34(1H, d, J=3.7Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.25(1H, d, J=3.7Hz), 7.30-7.35(2H, m), 7.72(1H, s).

本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に合成することができる。

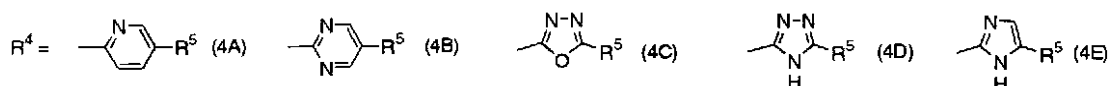


上記化合物の R^1 、 R^2 、 X 、 R^4 及び R^5 の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。

$R^1 = H$ (1A), Me(1B), OMe(1C), Cl(1D), Ph(1E)

$R^2 = H$ (2A), Me(2B), OMe(2C), Cl(2D), Ph(2E)

$X = O$ (3A), NH(3B)



$R^5 = H$ (5A), Me(5B), OMe(5C), Cl(5D), Ph(5E)

置換基の好ましい組み合わせ (R^1 , R^2 , X , R^4 , R^5) として表わす) としては、以下の組み合わせが挙げられる。

(1A, 2A, 3A, 4A, 5A), (1A, 2A, 3A, 4A, 5B), (1A, 2A, 3A, 4A, 5C), (1A, 2A, 3A, 4A, 5D), (1A, 2A, 3A, 4A, 5E), (1A, 2A, 3A, 4B, 5A), (1A, 2A, 3A, 4B, 5B), (1A, 2A, 3A, 4B, 5C), (1A, 2A, 3A, 4B, 5D), (1A, 2A, 3A, 4B, 5E), (1A, 2A, 3A, 4C, 5A), (1A, 2A, 3A, 4C, 5B), (1A, 2A, 3A, 4C, 5C), (1A, 2A, 3A, 4C, 5D), (1A, 2A, 3A, 4C, 5E), (1A, 2A, 3A, 4D, 5A), (1A, 2A, 3A, 4D, 5B), (1A, 2A, 3A, 4D, 5C), (1A, 2A, 3A, 4D, 5D), (1A, 2A, 3A, 4D, 5E), (1A, 2A, 3A, 4E, 5A), (1A, 2A, 3A, 4E, 5B), (1A, 2A, 3A, 4E, 5C), (1A, 2A, 3A, 4E, 5D), (1A, 2A, 3A, 4E, 5E), (1A, 2A, 3B, 4A, 5A), (1A, 2A, 3B, 4A, 5B), (1A, 2A, 3B, 4A, 5C), (1A, 2A, 3B, 4A, 5D), (1A, 2A, 3B, 4A, 5E), (1A, 2A, 3B, 4B, 5A), (1A, 2A, 3B, 4B, 5B), (1A, 2A, 3B, 4B, 5C), (1A, 2A, 3B, 4B, 5D), (1A, 2A, 3B, 4B, 5E), (1A, 2A, 3B, 4C, 5A), (1A, 2A, 3B, 4C, 5B), (1A, 2A, 3B, 4C, 5C), (1A, 2A, 3B, 4C, 5D), (1A, 2A, 3B, 4C, 5E), (1A, 2A, 3B, 4D, 5A), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B), (1A, 2A, 3B, 4D, 5C), (1A, 2A, 3B, 4D, 5D), (1A, 2A, 3B, 4D, 5E), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A), (1A, 2A, 3B, 4E, 5B), (1A, 2A, 3B, 4E, 5C), (1A, 2A, 3B, 4E, 5D), (1A, 2A, 3B, 4E, 5E), (1A, 2B, 3A, 4A, 5A), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B), (1A, 2B, 3A, 4A, 5C), (1A, 2B, 3A, 4A, 5D), (1A, 2B, 3A, 4A, 5E), (1A, 2B, 3A, 4B, 5A), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B), (1A, 2B, 3A, 4B, 5C),

10

20

30

B, 4C, 5D), (1A, 2D, 3B, 4C, 5E), (1A, 2D, 3B, 4D, 5A), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B), (1A, 2D, 3B, 4D, 5C), (1A, 2D, 3B, 4D, 5D), (1A, 2D, 3B, 4D, 5E), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A), (1A, 2D, 3B, 4E, 5B), (1A, 2D, 3B, 4E, 5C), (1A, 2D, 3B, 4E, 5D), (1A, 2D, 3B, 4E, 5E), (1A, 2E, 3A, 4A, 5A), (1A, 2E, 3A, 4A, 5B), (1A, 2E, 3A, 4A, 5C), (1A, 2E, 3A, 4A, 5D), (1A, 2E, 3A, 4A, 5E), (1A, 2E, 3A, 4B, 5A), (1A, 2E, 3A, 4B, 5B), (1A, 2E, 3A, 4B, 5C), (1A, 2E, 3A, 4B, 5D), (1A, 2E, 3A, 4B, 5E), (1A, 2E, 3A, 4C, 5A), (1A, 2E, 3A, 4C, 5B), (1A, 2E, 3A, 4C, 5C), (1A, 2E, 3A, 4C, 5D), (1A, 2E, 3A, 4C, 5E), (1A, 2E, 3A, 4D, 5A), (1A, 2E, 3A, 4D, 5B), (1A, 2E, 3A, 4D, 5C), (1A, 2E, 3A, 4D, 5D), (1A, 2E, 3A, 4D, 5E), (1A, 2E, 3A, 4E, 5A), (1A, 2E, 3A, 4E, 5B), (1A, 2E, 3A, 4E, 5C), (1A, 2E, 3A, 4E, 5D), (1A, 2E, 3A, 4E, 5E), (1A, 2E, 3B, 4A, 5A), (1A, 2E, 3B, 4A, 5B), (1A, 2E, 3B, 4A, 5C), (1A, 2E, 3B, 4A, 5D), (1A, 2E, 3B, 4A, 5E), (1A, 2E, 3B, 4B, 5A), (1A, 2E, 3B, 4B, 5B), (1A, 2E, 3B, 4B, 5C), (1A, 2E, 3B, 4B, 5D), (1A, 2E, 3B, 4B, 5E), (1A, 2E, 3B, 4C, 5A), (1A, 2E, 3B, 4C, 5B), (1A, 2E, 3B, 4C, 5C), (1A, 2E, 3B, 4C, 5D), (1A, 2E, 3B, 4C, 5E), (1A, 2E, 3B, 4D, 5A), (1A, 2E, 3B, 4D, 5B), (1A, 2E, 3B, 4D, 5C), (1A, 2E, 3B, 4D, 5D), (1A, 2E, 3B, 4D, 5E), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A), (1A, 2E, 3B, 4E, 5B), (1A, 2E, 3B, 4E, 5C), (1A, 2E, 3B, 4E, 5D), (1A, 2E, 3B, 4E, 5E), (1B, 2A, 3A, 4A, 5A), (1B, 2A, 3A, 4A, 5B), (1B, 2A, 3A, 4A, 5C), (1B, 2A, 3A, 4A, 5D), (1B, 2A, 3A, 4A, 5E), (1B, 2A, 3A, 4B, 5A), (1B, 2A, 3A, 4B, 5B), (1B, 2A, 3A, 4B, 5C), (1B, 2A, 3A, 4B, 5D), (1B, 2A, 3A, 4B, 5E), (1B, 2A, 3A, 4C, 5A), (1B, 2A, 3A, 4C, 5B), (1B, 2A, 3A, 4C, 5C), (1B, 2A, 3A, 4C, 5D), (1B, 2A, 3A, 4C, 5E), (1B, 2A, 3A, 4D, 5A), (1B, 2A, 3A, 4D, 5B), (1B, 2A, 3A, 4D, 5C), (1B, 2A, 3A, 4D, 5D), (1B, 2A, 3A, 4D, 5E), (1B, 2A, 3A, 4E, 5A), (1B, 2A, 3A, 4E, 5B), (1B, 2A, 3A, 4E, 5C), (1B, 2A, 3A, 4E, 5D), (1B, 2A, 3A, 4E, 5E), (1B, 2A, 3B, 4A, 5A), (1B, 2A, 3B, 4A, 5B), (1B, 2A, 3B, 4A, 5C), (1B, 2A, 3B, 4A, 5D), (1B, 2A, 3B, 4A, 5E), (1B, 2A, 3B, 4B, 5A), (1B, 2A, 3B, 4B, 5B), (1B, 2A, 3B, 4B, 5C), (1B, 2A, 3B, 4B, 5D), (1B, 2A, 3B, 4B, 5E), (1B, 2A, 3B, 4C, 5A), (1B, 2A, 3B, 4C, 5B), (1B, 2A, 3B, 4C, 5C), (1B, 2A, 3B, 4C, 5D), (1B, 2A, 3B, 4C, 5E), (1B, 2A, 3B, 4D, 5A), (1B, 2A, 3B, 4D, 5B), (1B, 2A, 3B, 4D, 5C), (1B, 2A, 3B, 4D, 5D), (1B, 2A, 3B, 4D, 5E), (1B, 2A, 3B, 4E, 5A), (1B, 2A, 3B, 4E, 5B), (1B, 2A, 3B, 4E, 5C), (1B, 2A, 3B, 4E, 5D), (1B, 2A, 3B, 4E, 5E), (1B, 2B, 3A, 4A, 5A), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B), (1B, 2B, 3A, 4A, 5C), (1B, 2B, 3A, 4A, 5D), (1B, 2B, 3A, 4A, 5E), (1B, 2B, 3A, 4B, 5A), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B), (1B, 2B, 3A, 4B, 5C), (1B, 2B, 3A, 4B, 5D), (1B, 2B, 3A, 4B, 5E), (1B, 2B, 3A, 4C, 5A), (1B, 2B, 3A, 4C, 5B), (1B, 2B, 3A, 4C, 5C), (1B, 2B, 3A, 4C, 5D), (1B, 2B, 3A, 4C, 5E), (1B, 2B, 3A, 4D, 5A), (1B, 2B, 3A, 4D, 5B), (1B, 2B, 3A, 4D, 5C), (1B, 2B, 3A, 4D, 5D),

10

20

30

40

(1B, 2B, 3A, 4D, 5E), (1B, 2B, 3A, 4E, 5A), (1B, 2B, 3A, 4E, 5B), (1B, 2B, 3A, 4E, 5C), (1B, 2B, 3A, 4E, 5D), (1B, 2B, 3A, 4E, 5E), (1B, 2B, 3B, 4A, 5A), (1B, 2B, 3B, 4A, 5B), (1B, 2B, 3B, 4A, 5C), (1B, 2B, 3B, 4A, 5D), (1B, 2B, 3B, 4A, 5E), (1B, 2B, 3B, 4B, 5A), (1B, 2B, 3B, 4B, 5B), (1B, 2B, 3B, 4B, 5C), (1B, 2B, 3B, 4B, 5D), (1B, 2B, 3B, 4B, 5E), (1B, 2B, 3B, 4C, 5A), (1B, 2B, 3B, 4C, 5B), (1B, 2B, 3B, 4C, 5C), (1B, 2B, 3B, 4C, 5D), (1B, 2B, 3B, 4C, 5E), (1B, 2B, 3B, 4D, 5A), (1B, 2B, 3B, 4D, 5B), (1B, 2B, 3B, 4D, 5C), (1B, 2B, 3B, 4D, 5D), (1B, 2B, 3B, 4D, 5E), (1B, 2B, 3B, 4E, 5A), (1B, 2B, 3B, 4E, 5B), (1B, 2B, 3B, 4E, 5C), (1B, 2B, 3B, 4E, 5D), (1B, 2B, 3B, 4E, 5E), (1B, 2C, 3A, 4A, 5A), (1B, 2C, 3A, 4A, 5B), (1B, 2C, 3A, 4A, 5C), (1B, 2C, 3A, 4A, 5D), (1B, 2C, 3A, 4A, 5E), (1B, 2C, 3A, 4B, 5A), (1B, 2C, 3A, 4B, 5B), (1B, 2C, 3A, 4B, 5C), (1B, 2C, 3A, 4B, 5D), (1B, 2C, 3A, 4B, 5E), (1B, 2C, 3A, 4C, 5A), (1B, 2C, 3A, 4C, 5B), (1B, 2C, 3A, 4C, 5C), (1B, 2C, 3A, 4C, 5D), (1B, 2C, 3A, 4C, 5E), (1B, 2C, 3A, 4D, 5A), (1B, 2C, 3A, 4D, 5B), (1B, 2C, 3A, 4D, 5C), (1B, 2C, 3A, 4D, 5D), (1B, 2C, 3A, 4D, 5E), (1B, 2C, 3A, 4E, 5A), (1B, 2C, 3A, 4E, 5B), (1B, 2C, 3A, 4E, 5C), (1B, 2C, 3A, 4E, 5D), (1B, 2C, 3A, 4E, 5E), (1B, 2C, 3B, 4A, 5A), (1B, 2C, 3B, 4A, 5B), (1B, 2C, 3B, 4A, 5C), (1B, 2C, 3B, 4A, 5D), (1B, 2C, 3B, 4A, 5E), (1B, 2C, 3B, 4B, 5A), (1B, 2C, 3B, 4B, 5B), (1B, 2C, 3B, 4B, 5C), (1B, 2C, 3B, 4B, 5D), (1B, 2C, 3B, 4B, 5E), (1B, 2C, 3B, 4C, 5A), (1B, 2C, 3B, 4C, 5B), (1B, 2C, 3B, 4C, 5C), (1B, 2C, 3B, 4C, 5D), (1B, 2C, 3B, 4C, 5E), (1B, 2C, 3B, 4D, 5A), (1B, 2C, 3B, 4D, 5B), (1B, 2C, 3B, 4D, 5C), (1B, 2C, 3B, 4D, 5D), (1B, 2C, 3B, 4D, 5E), (1B, 2C, 3B, 4E, 5A), (1B, 2C, 3B, 4E, 5B), (1B, 2C, 3B, 4E, 5C), (1B, 2C, 3B, 4E, 5D), (1B, 2C, 3B, 4E, 5E), (1B, 2D, 3A, 4A, 5A), (1B, 2D, 3A, 4A, 5B), (1B, 2D, 3A, 4A, 5C), (1B, 2D, 3A, 4A, 5D), (1B, 2D, 3A, 4A, 5E), (1B, 2D, 3A, 4B, 5A), (1B, 2D, 3A, 4B, 5B), (1B, 2D, 3A, 4B, 5C), (1B, 2D, 3A, 4B, 5D), (1B, 2D, 3A, 4B, 5E), (1B, 2D, 3A, 4C, 5A), (1B, 2D, 3A, 4C, 5B), (1B, 2D, 3A, 4C, 5C), (1B, 2D, 3A, 4C, 5D), (1B, 2D, 3A, 4C, 5E), (1B, 2D, 3A, 4D, 5A), (1B, 2D, 3A, 4D, 5B), (1B, 2D, 3A, 4D, 5C), (1B, 2D, 3A, 4D, 5D), (1B, 2D, 3A, 4D, 5E), (1B, 2D, 3A, 4E, 5A), (1B, 2D, 3A, 4E, 5B), (1B, 2D, 3A, 4E, 5C), (1B, 2D, 3A, 4E, 5D), (1B, 2D, 3A, 4E, 5E), (1B, 2D, 3B, 4A, 5A), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B), (1B, 2D, 3B, 4A, 5C), (1B, 2D, 3B, 4A, 5D), (1B, 2D, 3B, 4A, 5E), (1B, 2D, 3B, 4B, 5A), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B), (1B, 2D, 3B, 4B, 5C), (1B, 2D, 3B, 4B, 5D), (1B, 2D, 3B, 4B, 5E), (1B, 2D, 3B, 4C, 5A), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B), (1B, 2D, 3B, 4C, 5C), (1B, 2D, 3B, 4C, 5D), (1B, 2D, 3B, 4C, 5E), (1B, 2D, 3B, 4D, 5A), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B), (1B, 2D, 3B, 4D, 5C), (1B, 2D, 3B, 4D, 5D), (1B, 2D, 3B, 4D, 5E), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A), (1B, 2D, 3B, 4E, 5B), (1B, 2D, 3B, 4E, 5C), (1B, 2D, 3B, 4E, 5D), (1B, 2D, 3B, 4E, 5E), (1B, 2D, 3

10

20

30

40

B, 4E, 5E), (1B, 2E, 3A, 4A, 5A), (1B, 2E, 3A, 4A, 5B), (1B, 2E, 3A, 4A, 5C), (1B, 2E, 3A, 4A, 5D), (1B, 2E, 3A, 4A, 5E), (1B, 2E, 3A, 4B, 5A), (1B, 2E, 3A, 4B, 5B), (1B, 2E, 3A, 4B, 5C), (1B, 2E, 3A, 4B, 5D), (1B, 2E, 3A, 4B, 5E), (1B, 2E, 3A, 4C, 5A), (1B, 2E, 3A, 4C, 5B), (1B, 2E, 3A, 4C, 5C), (1B, 2E, 3A, 4C, 5D), (1B, 2E, 3A, 4C, 5E), (1B, 2E, 3A, 4D, 5A), (1B, 2E, 3A, 4D, 5B), (1B, 2E, 3A, 4D, 5C), (1B, 2E, 3A, 4D, 5D), (1B, 2E, 3A, 4D, 5E), (1B, 2E, 3A, 4E, 5A), (1B, 2E, 3A, 4E, 5B), (1B, 2E, 3A, 4E, 5C), (1B, 2E, 3A, 4E, 5D), (1B, 2E, 3A, 4E, 5E), (1B, 2E, 3B, 4A, 5A), (1B, 2E, 3B, 4A, 5B), (1B, 2E, 3B, 4A, 5C), (1B, 2E, 3B, 4A, 5D), (1B, 2E, 3B, 4A, 5E), (1B, 2E, 3B, 4B, 5A), (1B, 2E, 3B, 4B, 5B), (1B, 2E, 3B, 4B, 5C), (1B, 2E, 3B, 4B, 5D), (1B, 2E, 3B, 4B, 5E), (1B, 2E, 3B, 4C, 5A), (1B, 2E, 3B, 4C, 5B), (1B, 2E, 3B, 4C, 5C), (1B, 2E, 3B, 4C, 5D), (1B, 2E, 3B, 4C, 5E), (1B, 2E, 3B, 4D, 5A), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B), (1B, 2E, 3B, 4D, 5C), (1B, 2E, 3B, 4D, 5D), (1B, 2E, 3B, 4D, 5E), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A), (1B, 2E, 3B, 4E, 5B), (1B, 2E, 3B, 4E, 5C), (1B, 2E, 3B, 4E, 5D), (1B, 2E, 3B, 4E, 5E), (1C, 2A, 3A, 4A, 5A), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B), (1C, 2A, 3A, 4A, 5C), (1C, 2A, 3A, 4A, 5D), (1C, 2A, 3A, 4A, 5E), (1C, 2A, 3A, 4B, 5A), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B), (1C, 2A, 3A, 4B, 5C), (1C, 2A, 3A, 4B, 5D), (1C, 2A, 3A, 4B, 5E), (1C, 2A, 3A, 4C, 5A), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B), (1C, 2A, 3A, 4C, 5C), (1C, 2A, 3A, 4C, 5D), (1C, 2A, 3A, 4C, 5E), (1C, 2A, 3A, 4D, 5A), (1C, 2A, 3A, 4D, 5B), (1C, 2A, 3A, 4D, 5C), (1C, 2A, 3A, 4D, 5D), (1C, 2A, 3A, 4D, 5E), (1C, 2A, 3A, 4E, 5A), (1C, 2A, 3A, 4E, 5B), (1C, 2A, 3A, 4E, 5C), (1C, 2A, 3A, 4E, 5D), (1C, 2A, 3A, 4E, 5E), (1C, 2A, 3B, 4A, 5A), (1C, 2A, 3B, 4A, 5B), (1C, 2A, 3B, 4A, 5C), (1C, 2A, 3B, 4A, 5D), (1C, 2A, 3B, 4A, 5E), (1C, 2A, 3B, 4B, 5A), (1C, 2A, 3B, 4B, 5B), (1C, 2A, 3B, 4B, 5C), (1C, 2A, 3B, 4B, 5D), (1C, 2A, 3B, 4B, 5E), (1C, 2A, 3B, 4C, 5A), (1C, 2A, 3B, 4C, 5B), (1C, 2A, 3B, 4C, 5C), (1C, 2A, 3B, 4C, 5D), (1C, 2A, 3B, 4C, 5E), (1C, 2A, 3B, 4D, 5A), (1C, 2A, 3B, 4D, 5B), (1C, 2A, 3B, 4D, 5C), (1C, 2A, 3B, 4D, 5D), (1C, 2A, 3B, 4D, 5E), (1C, 2A, 3B, 4E, 5A), (1C, 2A, 3B, 4E, 5B), (1C, 2A, 3B, 4E, 5C), (1C, 2A, 3B, 4E, 5D), (1C, 2A, 3B, 4E, 5E), (1C, 2B, 3A, 4A, 5A), (1C, 2B, 3A, 4A, 5B), (1C, 2B, 3A, 4A, 5C), (1C, 2B, 3A, 4A, 5D), (1C, 2B, 3A, 4A, 5E), (1C, 2B, 3A, 4B, 5A), (1C, 2B, 3A, 4B, 5B), (1C, 2B, 3A, 4B, 5C), (1C, 2B, 3A, 4B, 5D), (1C, 2B, 3A, 4B, 5E), (1C, 2B, 3A, 4C, 5A), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B), (1C, 2B, 3A, 4C, 5C), (1C, 2B, 3A, 4C, 5D), (1C, 2B, 3A, 4C, 5E), (1C, 2B, 3A, 4D, 5A), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B), (1C, 2B, 3A, 4D, 5C), (1C, 2B, 3A, 4D, 5D), (1C, 2B, 3A, 4D, 5E), (1C, 2B, 3A, 4E, 5A), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B), (1C, 2B, 3A, 4E, 5C), (1C, 2B, 3A, 4E, 5D), (1C, 2B, 3A, 4E, 5E), (1C, 2B, 3B, 4A, 5A), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B), (1C, 2B, 3B, 4A, 5C), (1C, 2B, 3B, 4A, 5D), (1C, 2B, 3B, 4A, 5E),

10

20

30

40

(1C,2B,3B,4B,5A),(1C,2B,3B,4B,5B),(1C,2B,3B,4B,5C),(1C,2B,3B,4B,5D),(1C,2B,3B,4B,5E),(1C,2B,3B,4C,5A),(1C,2B,3B,4C,5B),(1C,2B,3B,4C,5C),(1C,2B,3B,4C,5D),(1C,2B,3B,4C,5E),(1C,2B,3B,4D,5A),(1C,2B,3B,4D,5B),(1C,2B,3B,4D,5C),(1C,2B,3B,4D,5D),(1C,2B,3B,4D,5E),(1C,2B,3B,4E,5A),(1C,2B,3B,4E,5B),(1C,2B,3B,4E,5C),(1C,2B,3B,4E,5D),(1C,2B,3B,4E,5E),(1C,2C,3A,4A,5A),(1C,2C,3A,4A,5B),(1C,2C,3A,4A,5C),(1C,2C,3A,4A,5D),(1C,2C,3A,4A,5E),(1C,2C,3A,4B,5A),(1C,2C,3A,4B,5B),(1C,2C,3A,4B,5C),(1C,2C,3A,4B,5D),(1C,2C,3A,4B,5E),(1C,2C,3A,4C,5A),(1C,2C,3A,4C,5B),(1C,2C,3A,4C,5C),(1C,2C,3A,4C,5D),(1C,2C,3A,4C,5E),(1C,2C,3A,4D,5A),(1C,2C,3A,4D,5B),(1C,2C,3A,4D,5C),(1C,2C,3A,4D,5D),(1C,2C,3A,4D,5E),(1C,2C,3A,4E,5A),(1C,2C,3A,4E,5B),(1C,2C,3A,4E,5C),(1C,2C,3A,4E,5D),(1C,2C,3A,4E,5E),(1C,2C,3B,4A,5A),(1C,2C,3B,4A,5B),(1C,2C,3B,4A,5C),(1C,2C,3B,4A,5D),(1C,2C,3B,4A,5E),(1C,2C,3B,4B,5A),(1C,2C,3B,4B,5B),(1C,2C,3B,4B,5C),(1C,2C,3B,4B,5D),(1C,2C,3B,4B,5E),(1C,2C,3B,4C,5A),(1C,2C,3B,4C,5B),(1C,2C,3B,4C,5C),(1C,2C,3B,4C,5D),(1C,2C,3B,4C,5E),(1C,2C,3B,4D,5A),(1C,2C,3B,4D,5B),(1C,2C,3B,4D,5C),(1C,2C,3B,4D,5D),(1C,2C,3B,4D,5E),(1C,2C,3B,4E,5A),(1C,2C,3B,4E,5B),(1C,2C,3B,4E,5C),(1C,2C,3B,4E,5D),(1C,2C,3B,4E,5E),(1C,2D,3A,4A,5A),(1C,2D,3A,4A,5B),(1C,2D,3A,4A,5C),(1C,2D,3A,4A,5D),(1C,2D,3A,4A,5E),(1C,2D,3A,4B,5A),(1C,2D,3A,4B,5B),(1C,2D,3A,4B,5C),(1C,2D,3A,4B,5D),(1C,2D,3A,4B,5E),(1C,2D,3A,4C,5A),(1C,2D,3A,4C,5B),(1C,2D,3A,4C,5C),(1C,2D,3A,4C,5D),(1C,2D,3A,4C,5E),(1C,2D,3A,4D,5A),(1C,2D,3A,4D,5B),(1C,2D,3A,4D,5C),(1C,2D,3A,4D,5D),(1C,2D,3A,4D,5E),(1C,2D,3A,4E,5A),(1C,2D,3A,4E,5B),(1C,2D,3A,4E,5C),(1C,2D,3A,4E,5D),(1C,2D,3A,4E,5E),(1C,2D,3B,4A,5A),(1C,2D,3B,4A,5B),(1C,2D,3B,4A,5C),(1C,2D,3B,4A,5D),(1C,2D,3B,4A,5E),(1C,2D,3B,4B,5A),(1C,2D,3B,4B,5B),(1C,2D,3B,4B,5C),(1C,2D,3B,4B,5D),(1C,2D,3B,4B,5E),(1C,2D,3B,4C,5A),(1C,2D,3B,4C,5B),(1C,2D,3B,4C,5C),(1C,2D,3B,4C,5D),(1C,2D,3B,4C,5E),(1C,2D,3B,4D,5A),(1C,2D,3B,4D,5B),(1C,2D,3B,4D,5C),(1C,2D,3B,4D,5D),(1C,2D,3B,4D,5E),(1C,2D,3B,4E,5A),(1C,2D,3B,4E,5B),(1C,2D,3B,4E,5C),(1C,2D,3B,4E,5D),(1C,2D,3B,4E,5E),(1C,2E,3A,4A,5A),(1C,2E,3A,4A,5B),(1C,2E,3A,4A,5C),(1C,2E,3A,4A,5D),(1C,2E,3A,4A,5E),(1C,2E,3A,4B,5A),(1C,2E,3A,4B,5B),(1C,2E,3A,4B,5C),(1C,2E,3A,4B,5D),(1C,2E,3A,4B,5E),(1C,2E,3

10

20

30

40

A, 4C, 5A), (1C, 2E, 3A, 4C, 5B), (1C, 2E, 3A, 4C, 5C), (1C, 2E, 3A, 4C, 5D), (1C, 2E, 3A, 4C, 5E), (1C, 2E, 3A, 4D, 5A), (1C, 2E, 3A, 4D, 5B), (1C, 2E, 3A, 4D, 5C), (1C, 2E, 3A, 4D, 5D), (1C, 2E, 3A, 4D, 5E), (1C, 2E, 3A, 4E, 5A), (1C, 2E, 3A, 4E, 5B), (1C, 2E, 3A, 4E, 5C), (1C, 2E, 3A, 4E, 5D), (1C, 2E, 3A, 4E, 5E), (1C, 2E, 3B, 4A, 5A), (1C, 2E, 3B, 4A, 5B), (1C, 2E, 3B, 4A, 5C), (1C, 2E, 3B, 4A, 5D), (1C, 2E, 3B, 4A, 5E), (1C, 2E, 3B, 4B, 5A), (1C, 2E, 3B, 4B, 5B), (1C, 2E, 3B, 4B, 5C), (1C, 2E, 3B, 4B, 5D), (1C, 2E, 3B, 4B, 5E), (1C, 2E, 3B, 4C, 5A), (1C, 2E, 3B, 4C, 5B), (1C, 2E, 3B, 4C, 5C), (1C, 2E, 3B, 4C, 5D), (1C, 2E, 3B, 4C, 5E), (1C, 2E, 3B, 4D, 5A), (1C, 2E, 3B, 4D, 5B), (1C, 2E, 3B, 4D, 5C), (1C, 2E, 3B, 4D, 5D), (1C, 2E, 3B, 4D, 5E), (1C, 2E, 3B, 4E, 5A), (1C, 2E, 3B, 4E, 5B), (1C, 2E, 3B, 4E, 5C), (1C, 2E, 3B, 4E, 5D), (1C, 2E, 3B, 4E, 5E), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B), (1D, 2A, 3A, 4A, 5C), (1D, 2A, 3A, 4A, 5D), (1D, 2A, 3A, 4A, 5E), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B), (1D, 2A, 3A, 4B, 5C), (1D, 2A, 3A, 4B, 5D), (1D, 2A, 3A, 4B, 5E), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B), (1D, 2A, 3A, 4C, 5C), (1D, 2A, 3A, 4C, 5D), (1D, 2A, 3A, 4C, 5E), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B), (1D, 2A, 3A, 4D, 5C), (1D, 2A, 3A, 4D, 5D), (1D, 2A, 3A, 4D, 5E), (1D, 2A, 3A, 4E, 5A), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B), (1D, 2A, 3A, 4E, 5C), (1D, 2A, 3A, 4E, 5D), (1D, 2A, 3A, 4E, 5E), (1D, 2A, 3B, 4A, 5A), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B), (1D, 2A, 3B, 4A, 5C), (1D, 2A, 3B, 4A, 5D), (1D, 2A, 3B, 4A, 5E), (1D, 2A, 3B, 4B, 5A), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B), (1D, 2A, 3B, 4B, 5C), (1D, 2A, 3B, 4B, 5D), (1D, 2A, 3B, 4B, 5E), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B), (1D, 2A, 3B, 4C, 5C), (1D, 2A, 3B, 4C, 5D), (1D, 2A, 3B, 4C, 5E), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B), (1D, 2A, 3B, 4D, 5C), (1D, 2A, 3B, 4D, 5D), (1D, 2A, 3B, 4D, 5E), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B), (1D, 2A, 3B, 4E, 5C), (1D, 2A, 3B, 4E, 5D), (1D, 2A, 3B, 4E, 5E), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B), (1D, 2B, 3A, 4A, 5C), (1D, 2B, 3A, 4A, 5D), (1D, 2B, 3A, 4A, 5E), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B), (1D, 2B, 3A, 4B, 5C), (1D, 2B, 3A, 4B, 5D), (1D, 2B, 3A, 4B, 5E), (1D, 2B, 3A, 4C, 5A), (1D, 2B, 3A, 4C, 5B), (1D, 2B, 3A, 4C, 5C), (1D, 2B, 3A, 4C, 5D), (1D, 2B, 3A, 4C, 5E), (1D, 2B, 3A, 4D, 5A), (1D, 2B, 3A, 4D, 5B), (1D, 2B, 3A, 4D, 5C), (1D, 2B, 3A, 4D, 5D), (1D, 2B, 3A, 4D, 5E), (1D, 2B, 3A, 4E, 5A), (1D, 2B, 3A, 4E, 5B), (1D, 2B, 3A, 4E, 5C), (1D, 2B, 3A, 4E, 5D), (1D, 2B, 3A, 4E, 5E), (1D, 2B, 3B, 4A, 5A), (1D, 2B, 3B, 4A, 5B), (1D, 2B, 3B, 4A, 5C), (1D, 2B, 3B, 4A, 5D), (1D, 2B, 3B, 4A, 5E), (1D, 2B, 3B, 4B, 5A), (1D, 2B, 3B, 4B, 5B), (1D, 2B, 3B, 4B, 5C), (1D, 2B, 3B, 4B, 5D), (1D, 2B, 3B, 4B, 5E), (1D, 2B, 3B, 4C, 5A), (1D, 2B, 3B, 4C, 5B), (1D, 2B, 3B, 4C, 5C), (1D, 2B, 3B, 4C, 5D), (1D, 2B, 3B, 4C, 5E), (1D, 2B, 3B, 4D, 5A),

10

20

30

40

(1D,2B,3B,4D,5B), (1D,2B,3B,4D,5C), (1D,2B,3B,4D,5D), (1D,2B,3B,4D,5E), (1D,2B,3B,4E,5
A), (1D,2B,3B,4E,5B), (1D,2B,3B,4E,5C), (1D,2B,3B,4E,5D), (1D,2B,3B,4E,5E), (1D,2C,3A,4
A,5A), (1D,2C,3A,4A,5B), (1D,2C,3A,4A,5C), (1D,2C,3A,4A,5D), (1D,2C,3A,4A,5E), (1D,2C,3
A,4B,5A), (1D,2C,3A,4B,5B), (1D,2C,3A,4B,5C), (1D,2C,3A,4B,5D), (1D,2C,3A,4B,5E), (1D,2
C,3A,4C,5A), (1D,2C,3A,4C,5B), (1D,2C,3A,4C,5C), (1D,2C,3A,4C,5D), (1D,2C,3A,4C,5E), (1
D,2C,3A,4D,5A), (1D,2C,3A,4D,5B), (1D,2C,3A,4D,5C), (1D,2C,3A,4D,5D), (1D,2C,3A,4D,5E),
(1D,2C,3A,4E,5A), (1D,2C,3A,4E,5B), (1D,2C,3A,4E,5C), (1D,2C,3A,4E,5D), (1D,2C,3A,4E,5
E), (1D,2C,3B,4A,5A), (1D,2C,3B,4A,5B), (1D,2C,3B,4A,5C), (1D,2C,3B,4A,5D), (1D,2C,3B,4
A,5E), (1D,2C,3B,4B,5A), (1D,2C,3B,4B,5B), (1D,2C,3B,4B,5C), (1D,2C,3B,4B,5D), (1D,2C,3
B,4B,5E), (1D,2C,3B,4C,5A), (1D,2C,3B,4C,5B), (1D,2C,3B,4C,5C), (1D,2C,3B,4C,5D), (1D,2
C,3B,4C,5E), (1D,2C,3B,4D,5A), (1D,2C,3B,4D,5B), (1D,2C,3B,4D,5C), (1D,2C,3B,4D,5D), (1
D,2C,3B,4D,5E), (1D,2C,3B,4E,5A), (1D,2C,3B,4E,5B), (1D,2C,3B,4E,5C), (1D,2C,3B,4E,5D),
(1D,2C,3B,4E,5E), (1D,2D,3A,4A,5A), (1D,2D,3A,4A,5B), (1D,2D,3A,4A,5C), (1D,2D,3A,4A,5
D), (1D,2D,3A,4A,5E), (1D,2D,3A,4B,5A), (1D,2D,3A,4B,5B), (1D,2D,3A,4B,5C), (1D,2D,3A,4
B,5D), (1D,2D,3A,4B,5E), (1D,2D,3A,4C,5A), (1D,2D,3A,4C,5B), (1D,2D,3A,4C,5C), (1D,2D,3
A,4C,5D), (1D,2D,3A,4C,5E), (1D,2D,3A,4D,5A), (1D,2D,3A,4D,5B), (1D,2D,3A,4D,5C), (1D,2
D,3A,4D,5D), (1D,2D,3A,4D,5E), (1D,2D,3A,4E,5A), (1D,2D,3A,4E,5B), (1D,2D,3A,4E,5C), (1
D,2D,3A,4E,5D), (1D,2D,3A,4E,5E), (1D,2D,3B,4A,5A), (1D,2D,3B,4A,5B), (1D,2D,3B,4A,5C),
(1D,2D,3B,4A,5D), (1D,2D,3B,4A,5E), (1D,2D,3B,4B,5A), (1D,2D,3B,4B,5B), (1D,2D,3B,4B,5
C), (1D,2D,3B,4B,5D), (1D,2D,3B,4B,5E), (1D,2D,3B,4C,5A), (1D,2D,3B,4C,5B), (1D,2D,3B,4
C,5C), (1D,2D,3B,4C,5D), (1D,2D,3B,4C,5E), (1D,2D,3B,4D,5A), (1D,2D,3B,4D,5B), (1D,2D,3
B,4D,5C), (1D,2D,3B,4D,5D), (1D,2D,3B,4D,5E), (1D,2D,3B,4E,5A), (1D,2D,3B,4E,5B), (1D,2
D,3B,4E,5C), (1D,2D,3B,4E,5D), (1D,2D,3B,4E,5E), (1D,2E,3A,4A,5A), (1D,2E,3A,4A,5B), (1
D,2E,3A,4A,5C), (1D,2E,3A,4A,5D), (1D,2E,3A,4A,5E), (1D,2E,3A,4B,5A), (1D,2E,3A,4B,5B),
(1D,2E,3A,4B,5C), (1D,2E,3A,4B,5D), (1D,2E,3A,4B,5E), (1D,2E,3A,4C,5A), (1D,2E,3A,4C,5
B), (1D,2E,3A,4C,5C), (1D,2E,3A,4C,5D), (1D,2E,3A,4C,5E), (1D,2E,3A,4D,5A), (1D,2E,3A,4
D,5B), (1D,2E,3A,4D,5C), (1D,2E,3A,4D,5D), (1D,2E,3A,4D,5E), (1D,2E,3A,4E,5A), (1D,2E,3

10

20

30

40

A, 4E, 5B), (1D, 2E, 3A, 4E, 5C), (1D, 2E, 3A, 4E, 5D), (1D, 2E, 3A, 4E, 5E), (1D, 2E, 3B, 4A, 5A), (1D, 2E, 3B, 4A, 5B), (1D, 2E, 3B, 4A, 5C), (1D, 2E, 3B, 4A, 5D), (1D, 2E, 3B, 4A, 5E), (1D, 2E, 3B, 4B, 5A), (1D, 2E, 3B, 4B, 5B), (1D, 2E, 3B, 4B, 5C), (1D, 2E, 3B, 4B, 5D), (1D, 2E, 3B, 4B, 5E), (1D, 2E, 3B, 4C, 5A), (1D, 2E, 3B, 4C, 5B), (1D, 2E, 3B, 4C, 5C), (1D, 2E, 3B, 4C, 5D), (1D, 2E, 3B, 4C, 5E), (1D, 2E, 3B, 4D, 5A), (1D, 2E, 3B, 4D, 5B), (1D, 2E, 3B, 4D, 5C), (1D, 2E, 3B, 4D, 5D), (1D, 2E, 3B, 4D, 5E), (1D, 2E, 3B, 4E, 5A), (1D, 2E, 3B, 4E, 5B), (1D, 2E, 3B, 4E, 5C), (1D, 2E, 3B, 4E, 5D), (1D, 2E, 3B, 4E, 5E), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B), (1E, 2A, 3A, 4A, 5C), (1E, 2A, 3A, 4A, 5D), (1E, 2A, 3A, 4A, 5E), (1E, 2A, 3A, 4B, 5A), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B), (1E, 2A, 3A, 4B, 5C), (1E, 2A, 3A, 4B, 5D), (1E, 2A, 3A, 4B, 5E), (1E, 2A, 3A, 4C, 5A), (1E, 2A, 3A, 4C, 5B), (1E, 2A, 3A, 4C, 5C), (1E, 2A, 3A, 4C, 5D), (1E, 2A, 3A, 4C, 5E), (1E, 2A, 3A, 4D, 5A), (1E, 2A, 3A, 4D, 5B), (1E, 2A, 3A, 4D, 5C), (1E, 2A, 3A, 4D, 5D), (1E, 2A, 3A, 4D, 5E), (1E, 2A, 3A, 4E, 5A), (1E, 2A, 3A, 4E, 5B), (1E, 2A, 3A, 4E, 5C), (1E, 2A, 3A, 4E, 5D), (1E, 2A, 3A, 4E, 5E), (1E, 2A, 3B, 4A, 5A), (1E, 2A, 3B, 4A, 5B), (1E, 2A, 3B, 4A, 5C), (1E, 2A, 3B, 4A, 5D), (1E, 2A, 3B, 4A, 5E), (1E, 2A, 3B, 4B, 5A), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B), (1E, 2A, 3B, 4B, 5C), (1E, 2A, 3B, 4B, 5D), (1E, 2A, 3B, 4B, 5E), (1E, 2A, 3B, 4C, 5A), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B), (1E, 2A, 3B, 4C, 5C), (1E, 2A, 3B, 4C, 5D), (1E, 2A, 3B, 4C, 5E), (1E, 2A, 3B, 4D, 5A), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B), (1E, 2A, 3B, 4D, 5C), (1E, 2A, 3B, 4D, 5D), (1E, 2A, 3B, 4D, 5E), (1E, 2A, 3B, 4E, 5A), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B), (1E, 2A, 3B, 4E, 5C), (1E, 2A, 3B, 4E, 5D), (1E, 2A, 3B, 4E, 5E), (1E, 2B, 3A, 4A, 5A), (1E, 2B, 3A, 4A, 5B), (1E, 2B, 3A, 4A, 5C), (1E, 2B, 3A, 4A, 5D), (1E, 2B, 3A, 4A, 5E), (1E, 2B, 3A, 4B, 5A), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B), (1E, 2B, 3A, 4B, 5C), (1E, 2B, 3A, 4B, 5D), (1E, 2B, 3A, 4B, 5E), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A), (1E, 2B, 3A, 4C, 5B), (1E, 2B, 3A, 4C, 5C), (1E, 2B, 3A, 4C, 5D), (1E, 2B, 3A, 4C, 5E), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B), (1E, 2B, 3A, 4D, 5C), (1E, 2B, 3A, 4D, 5D), (1E, 2B, 3A, 4D, 5E), (1E, 2B, 3A, 4E, 5A), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B), (1E, 2B, 3A, 4E, 5C), (1E, 2B, 3A, 4E, 5D), (1E, 2B, 3A, 4E, 5E), (1E, 2B, 3B, 4A, 5A), (1E, 2B, 3B, 4A, 5B), (1E, 2B, 3B, 4A, 5C), (1E, 2B, 3B, 4A, 5D), (1E, 2B, 3B, 4A, 5E), (1E, 2B, 3B, 4B, 5A), (1E, 2B, 3B, 4B, 5B), (1E, 2B, 3B, 4B, 5C), (1E, 2B, 3B, 4B, 5D), (1E, 2B, 3B, 4B, 5E), (1E, 2B, 3B, 4C, 5A), (1E, 2B, 3B, 4C, 5B), (1E, 2B, 3B, 4C, 5C), (1E, 2B, 3B, 4C, 5D), (1E, 2B, 3B, 4C, 5E), (1E, 2B, 3B, 4D, 5A), (1E, 2B, 3B, 4D, 5B), (1E, 2B, 3B, 4D, 5C), (1E, 2B, 3B, 4D, 5D), (1E, 2B, 3B, 4D, 5E), (1E, 2B, 3B, 4E, 5A), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B), (1E, 2B, 3B, 4E, 5C), (1E, 2B, 3B, 4E, 5D), (1E, 2B, 3B, 4E, 5E), (1E, 2C, 3A, 4A, 5A), (1E, 2C, 3A, 4A, 5B),

10

20

30

40

(1E, 2C, 3A, 4A, 5C), (1E, 2C, 3A, 4A, 5D), (1E, 2C, 3A, 4A, 5E), (1E, 2C, 3A, 4B, 5A), (1E, 2C, 3A, 4B, 5
 B), (1E, 2C, 3A, 4B, 5C), (1E, 2C, 3A, 4B, 5D), (1E, 2C, 3A, 4B, 5E), (1E, 2C, 3A, 4C, 5A), (1E, 2C, 3A, 4
 C, 5B), (1E, 2C, 3A, 4C, 5C), (1E, 2C, 3A, 4C, 5D), (1E, 2C, 3A, 4C, 5E), (1E, 2C, 3A, 4D, 5A), (1E, 2C, 3
 A, 4D, 5B), (1E, 2C, 3A, 4D, 5C), (1E, 2C, 3A, 4D, 5D), (1E, 2C, 3A, 4D, 5E), (1E, 2C, 3A, 4E, 5A), (1E, 2
 C, 3A, 4E, 5B), (1E, 2C, 3A, 4E, 5C), (1E, 2C, 3A, 4E, 5D), (1E, 2C, 3A, 4E, 5E), (1E, 2C, 3B, 4A, 5A), (1
 E, 2C, 3B, 4A, 5B), (1E, 2C, 3B, 4A, 5C), (1E, 2C, 3B, 4A, 5D), (1E, 2C, 3B, 4A, 5E), (1E, 2C, 3B, 4B, 5A),
 (1E, 2C, 3B, 4B, 5B), (1E, 2C, 3B, 4B, 5C), (1E, 2C, 3B, 4B, 5D), (1E, 2C, 3B, 4B, 5E), (1E, 2C, 3B, 4C, 5
 A), (1E, 2C, 3B, 4C, 5B), (1E, 2C, 3B, 4C, 5C), (1E, 2C, 3B, 4C, 5D), (1E, 2C, 3B, 4C, 5E), (1E, 2C, 3B, 4
 D, 5A), (1E, 2C, 3B, 4D, 5B), (1E, 2C, 3B, 4D, 5C), (1E, 2C, 3B, 4D, 5D), (1E, 2C, 3B, 4D, 5E), (1E, 2C, 3
 B, 4E, 5A), (1E, 2C, 3B, 4E, 5B), (1E, 2C, 3B, 4E, 5C), (1E, 2C, 3B, 4E, 5D), (1E, 2C, 3B, 4E, 5E), (1E, 2
 D, 3A, 4A, 5A), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B), (1E, 2D, 3A, 4A, 5C), (1E, 2D, 3A, 4A, 5D), (1E, 2D, 3A, 4A, 5E), (1
 E, 2D, 3A, 4B, 5A), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B), (1E, 2D, 3A, 4B, 5C), (1E, 2D, 3A, 4B, 5D), (1E, 2D, 3A, 4B, 5E),
 (1E, 2D, 3A, 4C, 5A), (1E, 2D, 3A, 4C, 5B), (1E, 2D, 3A, 4C, 5C), (1E, 2D, 3A, 4C, 5D), (1E, 2D, 3A, 4C, 5
 E), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A), (1E, 2D, 3A, 4D, 5B), (1E, 2D, 3A, 4D, 5C), (1E, 2D, 3A, 4D, 5D), (1E, 2D, 3A, 4
 D, 5E), (1E, 2D, 3A, 4E, 5A), (1E, 2D, 3A, 4E, 5B), (1E, 2D, 3A, 4E, 5C), (1E, 2D, 3A, 4E, 5D), (1E, 2D, 3
 A, 4E, 5E), (1E, 2D, 3B, 4A, 5A), (1E, 2D, 3B, 4A, 5B), (1E, 2D, 3B, 4A, 5C), (1E, 2D, 3B, 4A, 5D), (1E, 2
 D, 3B, 4A, 5E), (1E, 2D, 3B, 4B, 5A), (1E, 2D, 3B, 4B, 5B), (1E, 2D, 3B, 4B, 5C), (1E, 2D, 3B, 4B, 5D), (1
 E, 2D, 3B, 4B, 5E), (1E, 2D, 3B, 4C, 5A), (1E, 2D, 3B, 4C, 5B), (1E, 2D, 3B, 4C, 5C), (1E, 2D, 3B, 4C, 5D),
 (1E, 2D, 3B, 4C, 5E), (1E, 2D, 3B, 4D, 5A), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B), (1E, 2D, 3B, 4D, 5C), (1E, 2D, 3B, 4D, 5
 D), (1E, 2D, 3B, 4D, 5E), (1E, 2D, 3B, 4E, 5A), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B), (1E, 2D, 3B, 4E, 5C), (1E, 2D, 3B, 4
 E, 5D), (1E, 2D, 3B, 4E, 5E), (1E, 2E, 3A, 4A, 5A), (1E, 2E, 3A, 4A, 5B), (1E, 2E, 3A, 4A, 5C), (1E, 2E, 3
 A, 4A, 5D), (1E, 2E, 3A, 4A, 5E), (1E, 2E, 3A, 4B, 5A), (1E, 2E, 3A, 4B, 5B), (1E, 2E, 3A, 4B, 5C), (1E, 2
 E, 3A, 4B, 5D), (1E, 2E, 3A, 4B, 5E), (1E, 2E, 3A, 4C, 5A), (1E, 2E, 3A, 4C, 5B), (1E, 2E, 3A, 4C, 5C), (1
 E, 2E, 3A, 4C, 5D), (1E, 2E, 3A, 4C, 5E), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B), (1E, 2E, 3A, 4D, 5C),
 (1E, 2E, 3A, 4D, 5D), (1E, 2E, 3A, 4D, 5E), (1E, 2E, 3A, 4E, 5A), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B), (1E, 2E, 3A, 4E, 5
 C), (1E, 2E, 3A, 4E, 5D), (1E, 2E, 3A, 4E, 5E), (1E, 2E, 3B, 4A, 5A), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B), (1E, 2E, 3B, 4
 A, 5C), (1E, 2E, 3B, 4A, 5D), (1E, 2E, 3B, 4A, 5E), (1E, 2E, 3B, 4B, 5A), (1E, 2E, 3B, 4B, 5B), (1E, 2E, 3
 B, 4B, 5C), (1E, 2E, 3B, 4B, 5D), (1E, 2E, 3B, 4B, 5E), (1E, 2E, 3B, 4C, 5A), (1E, 2E, 3B, 4C, 5B), (1E, 2
 E, 3B, 4C, 5C), (1E, 2E, 3B, 4C, 5D), (1E, 2E, 3B, 4C, 5E), (1E, 2E, 3B, 4D, 5A), (1E, 2E, 3B, 4D, 5B), (1
 E, 2E, 3B, 4D, 5C), (1E, 2E, 3B, 4D, 5D), (1E, 2E, 3B, 4D, 5E), (1E, 2E, 3B, 4E, 5A), (1E, 2E, 3B, 4E, 5B),
 (1E, 2E, 3B, 4E, 5C), (1E, 2E, 3B, 4E, 5D), (1E, 2E, 3B, 4E, 5E)

10

20

30

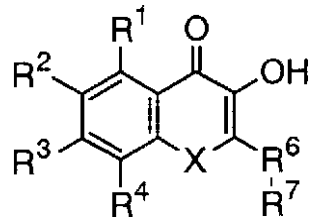
40

なお、 $(R^1, R^2, X, R^4, R^5) = (1A, 2A, 3A, 4A, 5A)$ は、 R^1 が
 1Aであり、 R^2 が2Aであり、 X が3Aであり、 R^4 が4Aであり、 R^5 が5Aである

50

化合物を表わす。他の組み合わせも同様である。

本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に合成することができる。



上記化合物の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 R^6 及び R^7 の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。 10

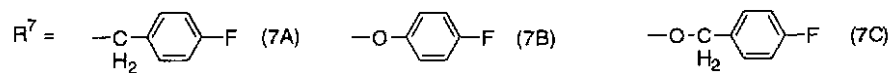
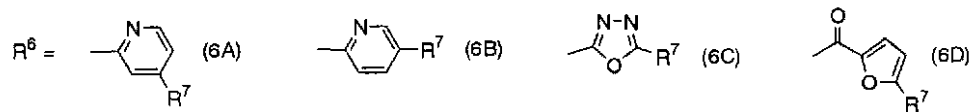
$R^1 = H$ (1A), Me(1B), OMe(1C), Cl(1D), Ph(1E)

$R^2 = H$ (2A), Me(2B), OMe(2C), Cl(2D), Ph(2E)

$R^3 = H$ (3A), Me(3B), OMe(3C), Cl(3D), Ph(3E)

$R^4 = H$ (4A), Me(4B), OMe(4C), Cl(4D), Ph(4E)

$X = O$ (3A), NH(3B)



置換基の好ましい組み合わせ (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , R^6 , R^7) として表わす) としては、以下の組み合わせが挙げられる。

(1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1A, 2A, 3A, 4A,

4D, 5A, 6B, 7B), (1A, 2A, 3B, 4D, 5A, 6B, 7C), (1A, 2A, 3B, 4D, 5A, 6C, 7A), (1A, 2A, 3B, 4D, 5A, 6C, 7B),
 (1A, 2A, 3B, 4D, 5A, 6C, 7C), (1A, 2A, 3B, 4D, 5A, 6D, 7A), (1A, 2A, 3B, 4D, 5A, 6D, 7B), (1A, 2A, 3B, 4D,
 5A, 6D, 7C), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B, 6A, 7A), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B, 6A, 7B), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B, 6A, 7C), (1A,
 2A, 3B, 4D, 5B, 6B, 7A), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B, 6B, 7B), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B, 6B, 7C), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B, 6
 C, 7A), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B, 6C, 7B), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B, 6C, 7C), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B, 6D, 7A), (1A, 2A,
 3B, 4D, 5B, 6D, 7B), (1A, 2A, 3B, 4D, 5B, 6D, 7C), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6A, 7A), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6A, 7
 B), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B), (1A, 2A, 3B,
 4E, 5A, 6B, 7C), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6C, 7C),
 (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1A, 2A, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1A, 2A, 3B, 4E,
 5B, 6A, 7A), (1A, 2A, 3B, 4E, 5B, 6A, 7B), (1A, 2A, 3B, 4E, 5B, 6A, 7C), (1A, 2A, 3B, 4E, 5B, 6B, 7A), (1A,
 2A, 3B, 4E, 5B, 6B, 7B), (1A, 2A, 3B, 4E, 5B, 6B, 7C), (1A, 2A, 3B, 4E, 5B, 6C, 7A), (1A, 2A, 3B, 4E, 5B, 6
 C, 7B), (1A, 2A, 3B, 4E, 5B, 6C, 7C), (1A, 2A, 3B, 4E, 5B, 6D, 7A), (1A, 2A, 3B, 4E, 5B, 6D, 7B), (1A, 2A,
 3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6A, 7
 C), (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C), (1A, 2A, 3C,
 4A, 5A, 6C, 7A), (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6D, 7A),
 (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6D, 7B), (1A, 2A, 3C, 4A, 5A, 6D, 7C), (1A, 2A, 3C, 4A, 5B, 6A, 7A), (1A, 2A, 3C, 4A,
 5B, 6A, 7B), (1A, 2A, 3C, 4A, 5B, 6A, 7C), (1A, 2A, 3C, 4A, 5B, 6B, 7A), (1A, 2A, 3C, 4A, 5B, 6B, 7B), (1A,
 2A, 3C, 4A, 5B, 6B, 7C), (1A, 2A, 3C, 4A, 5B, 6C, 7A), (1A, 2A, 3C, 4A, 5B, 6C, 7B), (1A, 2A, 3C, 4A, 5B, 6
 C, 7C), (1A, 2A, 3C, 4A, 5B, 6D, 7A), (1A, 2A, 3C, 4A, 5B, 6D, 7B), (1A, 2A, 3C, 4A, 5B, 6D, 7C), (1A, 2A,
 3C, 4B, 5A, 6A, 7A), (1A, 2A, 3C, 4B, 5A, 6A, 7B), (1A, 2A, 3C, 4B, 5A, 6A, 7C), (1A, 2A, 3C, 4B, 5A, 6B, 7
 A), (1A, 2A, 3C, 4B, 5A, 6B, 7B), (1A, 2A, 3C, 4B, 5A, 6B, 7C), (1A, 2A, 3C, 4B, 5A, 6C, 7A), (1A, 2A, 3C,
 4B, 5A, 6C, 7B), (1A, 2A, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1A, 2A, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1A, 2A, 3C, 4B, 5A, 6D, 7B),
 (1A, 2A, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1A, 2A, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1A, 2A, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1A, 2A, 3C, 4B,
 5B, 6A, 7C), (1A, 2A, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1A, 2A, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1A, 2A, 3C, 4B, 5B, 6B, 7C), (1A,
 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1A, 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1A, 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1A, 2A, 3C, 4B, 5B, 6
 D, 7A), (1A, 2A, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1A, 2A, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1A, 2A, 3C, 4C, 5A, 6A, 7A), (1A, 2A,
 3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1A, 2A, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1A, 2A, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1A, 2A, 3C, 4C, 5A, 6B, 7

10

20

30

40

2A, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1A, 2A, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1A, 2A, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1A, 2A, 3E, 4E, 5A, 6
D, 7A), (1A, 2A, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1A, 2A, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1A, 2A, 3E, 4E, 5B, 6A, 7A), (1A, 2A,
3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1A, 2A, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1A, 2A, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1A, 2A, 3E, 4E, 5B, 6B, 7
B), (1A, 2A, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1A, 2A, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1A, 2A, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B), (1A, 2A, 3E,
4E, 5B, 6C, 7C), (1A, 2A, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1A, 2A, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1A, 2A, 3E, 4E, 5B, 6D, 7C),
(1A, 2B, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1A, 2B, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1A, 2B, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1A, 2B, 3A, 4A,
5A, 6B, 7A), (1A, 2B, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1A, 2B, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1A, 2B, 3A, 4A, 5A, 6C, 7A), (1A,
2B, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1A, 2B, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1A, 2B, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B, 3A, 4A, 5A, 6
D, 7B), (1A, 2B, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B, 6A, 7B), (1A, 2B,
3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B, 6B, 7
C), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C), (1A, 2B, 3A,
4A, 5B, 6D, 7A), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1A, 2B, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1A, 2B, 3A, 4B, 5A, 6A, 7A),
(1A, 2B, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1A, 2B, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1A, 2B, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1A, 2B, 3A, 4B,
5A, 6B, 7B), (1A, 2B, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1A, 2B, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1A, 2B, 3A, 4B, 5A, 6C, 7B), (1A,
2B, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1A, 2B, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1A, 2B, 3A, 4B, 5A, 6
D, 7C), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7A), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7B), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7C), (1A, 2B,
3A, 4B, 5B, 6B, 7A), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B, 6B, 7C), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7
A), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7B), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7C), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B, 6D, 7A), (1A, 2B, 3A,
4B, 5B, 6D, 7B), (1A, 2B, 3A, 4B, 5B, 6D, 7C), (1A, 2B, 3A, 4C, 5A, 6A, 7A), (1A, 2B, 3A, 4C, 5A, 6A, 7B),
(1A, 2B, 3A, 4C, 5A, 6A, 7C), (1A, 2B, 3A, 4C, 5A, 6B, 7A), (1A, 2B, 3A, 4C, 5A, 6B, 7B), (1A, 2B, 3A, 4C,
5A, 6B, 7C), (1A, 2B, 3A, 4C, 5A, 6C, 7A), (1A, 2B, 3A, 4C, 5A, 6C, 7B), (1A, 2B, 3A, 4C, 5A, 6C, 7C), (1A,
2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7B), (1A, 2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7C), (1A, 2B, 3A, 4C, 5B, 6
A, 7A), (1A, 2B, 3A, 4C, 5B, 6A, 7B), (1A, 2B, 3A, 4C, 5B, 6A, 7C), (1A, 2B, 3A, 4C, 5B, 6B, 7A), (1A, 2B,
3A, 4C, 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3A, 4C, 5B, 6B, 7C), (1A, 2B, 3A, 4C, 5B, 6C, 7A), (1A, 2B, 3A, 4C, 5B, 6C, 7
B), (1A, 2B, 3A, 4C, 5B, 6C, 7C), (1A, 2B, 3A, 4C, 5B, 6D, 7A), (1A, 2B, 3A, 4C, 5B, 6D, 7B), (1A, 2B, 3A,
4C, 5B, 6D, 7C), (1A, 2B, 3A, 4D, 5A, 6A, 7A), (1A, 2B, 3A, 4D, 5A, 6A, 7B), (1A, 2B, 3A, 4D, 5A, 6A, 7C),
(1A, 2B, 3A, 4D, 5A, 6B, 7A), (1A, 2B, 3A, 4D, 5A, 6B, 7B), (1A, 2B, 3A, 4D, 5A, 6B, 7C), (1A, 2B, 3A, 4D,

10

20

30

40

(1A,2B,3B,4C,5A,6C,7B), (1A,2B,3B,4C,5A,6C,7C), (1A,2B,3B,4C,5A,6D,7A), (1A,2B,3B,4C,
5A,6D,7B), (1A,2B,3B,4C,5A,6D,7C), (1A,2B,3B,4C,5B,6A,7A), (1A,2B,3B,4C,5B,6A,7B), (1A,
2B,3B,4C,5B,6A,7C), (1A,2B,3B,4C,5B,6B,7A), (1A,2B,3B,4C,5B,6B,7B), (1A,2B,3B,4C,5B,6
B,7C), (1A,2B,3B,4C,5B,6C,7A), (1A,2B,3B,4C,5B,6C,7B), (1A,2B,3B,4C,5B,6C,7C), (1A,2B,
3B,4C,5B,6D,7A), (1A,2B,3B,4C,5B,6D,7B), (1A,2B,3B,4C,5B,6D,7C), (1A,2B,3B,4D,5A,6A,7
A), (1A,2B,3B,4D,5A,6A,7B), (1A,2B,3B,4D,5A,6A,7C), (1A,2B,3B,4D,5A,6B,7A), (1A,2B,3B,
4D,5A,6B,7B), (1A,2B,3B,4D,5A,6B,7C), (1A,2B,3B,4D,5A,6C,7A), (1A,2B,3B,4D,5A,6C,7B),
(1A,2B,3B,4D,5A,6C,7C), (1A,2B,3B,4D,5A,6D,7A), (1A,2B,3B,4D,5A,6D,7B), (1A,2B,3B,4D,
5A,6D,7C), (1A,2B,3B,4D,5B,6A,7A), (1A,2B,3B,4D,5B,6A,7B), (1A,2B,3B,4D,5B,6A,7C), (1A,
2B,3B,4D,5B,6B,7A), (1A,2B,3B,4D,5B,6B,7B), (1A,2B,3B,4D,5B,6B,7C), (1A,2B,3B,4D,5B,6
C,7A), (1A,2B,3B,4D,5B,6C,7B), (1A,2B,3B,4D,5B,6C,7C), (1A,2B,3B,4D,5B,6D,7A), (1A,2B,
3B,4D,5B,6D,7B), (1A,2B,3B,4D,5B,6D,7C), (1A,2B,3B,4E,5A,6A,7A), (1A,2B,3B,4E,5A,6A,7
B), (1A,2B,3B,4E,5A,6A,7C), (1A,2B,3B,4E,5A,6B,7A), (1A,2B,3B,4E,5A,6B,7B), (1A,2B,3B,
4E,5A,6B,7C), (1A,2B,3B,4E,5A,6C,7A), (1A,2B,3B,4E,5A,6C,7B), (1A,2B,3B,4E,5A,6C,7C),
(1A,2B,3B,4E,5A,6D,7A), (1A,2B,3B,4E,5A,6D,7B), (1A,2B,3B,4E,5A,6D,7C), (1A,2B,3B,4E,
5B,6A,7A), (1A,2B,3B,4E,5B,6A,7B), (1A,2B,3B,4E,5B,6A,7C), (1A,2B,3B,4E,5B,6B,7A), (1A,
2B,3B,4E,5B,6B,7B), (1A,2B,3B,4E,5B,6B,7C), (1A,2B,3B,4E,5B,6C,7A), (1A,2B,3B,4E,5B,6
C,7B), (1A,2B,3B,4E,5B,6C,7C), (1A,2B,3B,4E,5B,6D,7A), (1A,2B,3B,4E,5B,6D,7B), (1A,2B,
3B,4E,5B,6D,7C), (1A,2B,3C,4A,5A,6A,7A), (1A,2B,3C,4A,5A,6A,7B), (1A,2B,3C,4A,5A,6A,7
C), (1A,2B,3C,4A,5A,6B,7A), (1A,2B,3C,4A,5A,6B,7B), (1A,2B,3C,4A,5A,6B,7C), (1A,2B,3C,
4A,5A,6C,7A), (1A,2B,3C,4A,5A,6C,7B), (1A,2B,3C,4A,5A,6C,7C), (1A,2B,3C,4A,5A,6D,7A),
(1A,2B,3C,4A,5A,6D,7B), (1A,2B,3C,4A,5A,6D,7C), (1A,2B,3C,4A,5B,6A,7A), (1A,2B,3C,4A,
5B,6A,7B), (1A,2B,3C,4A,5B,6A,7C), (1A,2B,3C,4A,5B,6B,7A), (1A,2B,3C,4A,5B,6B,7B), (1A,
2B,3C,4A,5B,6B,7C), (1A,2B,3C,4A,5B,6C,7A), (1A,2B,3C,4A,5B,6C,7B), (1A,2B,3C,4A,5B,6
C,7C), (1A,2B,3C,4A,5B,6D,7A), (1A,2B,3C,4A,5B,6D,7B), (1A,2B,3C,4A,5B,6D,7C), (1A,2B,
3C,4B,5A,6A,7A), (1A,2B,3C,4B,5A,6A,7B), (1A,2B,3C,4B,5A,6A,7C), (1A,2B,3C,4B,5A,6B,7
A), (1A,2B,3C,4B,5A,6B,7B), (1A,2B,3C,4B,5A,6B,7C), (1A,2B,3C,4B,5A,6C,7A), (1A,2B,3C,

10

20

30

40

4B, 5A, 6C, 7B), (1A, 2B, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1A, 2B, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B, 3C, 4B, 5A, 6D, 7B),
 (1A, 2B, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1A, 2B, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1A, 2B, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1A, 2B, 3C, 4B,
 5B, 6A, 7C), (1A, 2B, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1A, 2B, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3C, 4B, 5B, 6B, 7C), (1A,
 2B, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1A, 2B, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1A, 2B, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1A, 2B, 3C, 4B, 5B, 6
 D, 7A), (1A, 2B, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1A, 2B, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1A, 2B, 3C, 4C, 5A, 6A, 7A), (1A, 2B,
 3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1A, 2B, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1A, 2B, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1A, 2B, 3C, 4C, 5A, 6B, 7
 B), (1A, 2B, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1A, 2B, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1A, 2B, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B), (1A, 2B, 3C,
 4C, 5A, 6C, 7C), (1A, 2B, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1A, 2B, 3C, 4C, 5A, 6D, 7C),
 (1A, 2B, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1A, 2B, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1A, 2B, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1A, 2B, 3C, 4C,
 5B, 6B, 7A), (1A, 2B, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1A, 2B, 3C, 4C, 5B, 6C, 7A), (1A,
 2B, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1A, 2B, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1A, 2B, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1A, 2B, 3C, 4C, 5B, 6
 D, 7B), (1A, 2B, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1A, 2B, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1A, 2B, 3C, 4D, 5A, 6A, 7B), (1A, 2B,
 3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1A, 2B, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1A, 2B, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1A, 2B, 3C, 4D, 5A, 6B, 7
 C), (1A, 2B, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1A, 2B, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1A, 2B, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C), (1A, 2B, 3C,
 4D, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1A, 2B, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1A, 2B, 3C, 4D, 5B, 6A, 7A),
 (1A, 2B, 3C, 4D, 5B, 6A, 7B), (1A, 2B, 3C, 4D, 5B, 6A, 7C), (1A, 2B, 3C, 4D, 5B, 6B, 7A), (1A, 2B, 3C, 4D,
 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C), (1A, 2B, 3C, 4D, 5B, 6C, 7A), (1A, 2B, 3C, 4D, 5B, 6C, 7B), (1A,
 2B, 3C, 4D, 5B, 6C, 7C), (1A, 2B, 3C, 4D, 5B, 6D, 7A), (1A, 2B, 3C, 4D, 5B, 6D, 7B), (1A, 2B, 3C, 4D, 5B, 6
 D, 7C), (1A, 2B, 3C, 4E, 5A, 6A, 7A), (1A, 2B, 3C, 4E, 5A, 6A, 7B), (1A, 2B, 3C, 4E, 5A, 6A, 7C), (1A, 2B,
 3C, 4E, 5A, 6B, 7A), (1A, 2B, 3C, 4E, 5A, 6B, 7B), (1A, 2B, 3C, 4E, 5A, 6B, 7C), (1A, 2B, 3C, 4E, 5A, 6C, 7
 A), (1A, 2B, 3C, 4E, 5A, 6C, 7B), (1A, 2B, 3C, 4E, 5A, 6C, 7C), (1A, 2B, 3C, 4E, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B, 3C,
 4E, 5A, 6D, 7B), (1A, 2B, 3C, 4E, 5A, 6D, 7C), (1A, 2B, 3C, 4E, 5B, 6A, 7A), (1A, 2B, 3C, 4E, 5B, 6A, 7B),
 (1A, 2B, 3C, 4E, 5B, 6A, 7C), (1A, 2B, 3C, 4E, 5B, 6B, 7A), (1A, 2B, 3C, 4E, 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3C, 4E,
 5B, 6B, 7C), (1A, 2B, 3C, 4E, 5B, 6C, 7A), (1A, 2B, 3C, 4E, 5B, 6C, 7B), (1A, 2B, 3C, 4E, 5B, 6C, 7C), (1A,
 2B, 3C, 4E, 5B, 6D, 7A), (1A, 2B, 3C, 4E, 5B, 6D, 7B), (1A, 2B, 3C, 4E, 5B, 6D, 7C), (1A, 2B, 3D, 4A, 5A, 6
 A, 7A), (1A, 2B, 3D, 4A, 5A, 6A, 7B), (1A, 2B, 3D, 4A, 5A, 6A, 7C), (1A, 2B, 3D, 4A, 5A, 6B, 7A), (1A, 2B,
 3D, 4A, 5A, 6B, 7B), (1A, 2B, 3D, 4A, 5A, 6B, 7C), (1A, 2B, 3D, 4A, 5A, 6C, 7A), (1A, 2B, 3D, 4A, 5A, 6C, 7

10

20

30

40

3D, 4E, 5A, 6C, 7C), (1A, 2B, 3D, 4E, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B, 3D, 4E, 5A, 6D, 7B), (1A, 2B, 3D, 4E, 5A, 6D, 7
C), (1A, 2B, 3D, 4E, 5B, 6A, 7A), (1A, 2B, 3D, 4E, 5B, 6A, 7B), (1A, 2B, 3D, 4E, 5B, 6A, 7C), (1A, 2B, 3D,
4E, 5B, 6B, 7A), (1A, 2B, 3D, 4E, 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3D, 4E, 5B, 6B, 7C), (1A, 2B, 3D, 4E, 5B, 6C, 7A),
(1A, 2B, 3D, 4E, 5B, 6C, 7B), (1A, 2B, 3D, 4E, 5B, 6C, 7C), (1A, 2B, 3D, 4E, 5B, 6D, 7A), (1A, 2B, 3D, 4E,
5B, 6D, 7B), (1A, 2B, 3D, 4E, 5B, 6D, 7C), (1A, 2B, 3E, 4A, 5A, 6A, 7A), (1A, 2B, 3E, 4A, 5A, 6A, 7B), (1A,
2B, 3E, 4A, 5A, 6A, 7C), (1A, 2B, 3E, 4A, 5A, 6B, 7A), (1A, 2B, 3E, 4A, 5A, 6B, 7B), (1A, 2B, 3E, 4A, 5A, 6
B, 7C), (1A, 2B, 3E, 4A, 5A, 6C, 7A), (1A, 2B, 3E, 4A, 5A, 6C, 7B), (1A, 2B, 3E, 4A, 5A, 6C, 7C), (1A, 2B,
3E, 4A, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B, 3E, 4A, 5A, 6D, 7B), (1A, 2B, 3E, 4A, 5A, 6D, 7C), (1A, 2B, 3E, 4A, 5B, 6A, 7
A), (1A, 2B, 3E, 4A, 5B, 6A, 7B), (1A, 2B, 3E, 4A, 5B, 6A, 7C), (1A, 2B, 3E, 4A, 5B, 6B, 7A), (1A, 2B, 3E,
4A, 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3E, 4A, 5B, 6B, 7C), (1A, 2B, 3E, 4A, 5B, 6C, 7A), (1A, 2B, 3E, 4A, 5B, 6C, 7B),
(1A, 2B, 3E, 4A, 5B, 6C, 7C), (1A, 2B, 3E, 4A, 5B, 6D, 7A), (1A, 2B, 3E, 4A, 5B, 6D, 7B), (1A, 2B, 3E, 4A,
5B, 6D, 7C), (1A, 2B, 3E, 4B, 5A, 6A, 7A), (1A, 2B, 3E, 4B, 5A, 6A, 7B), (1A, 2B, 3E, 4B, 5A, 6A, 7C), (1A,
2B, 3E, 4B, 5A, 6B, 7A), (1A, 2B, 3E, 4B, 5A, 6B, 7B), (1A, 2B, 3E, 4B, 5A, 6B, 7C), (1A, 2B, 3E, 4B, 5A, 6
C, 7A), (1A, 2B, 3E, 4B, 5A, 6C, 7B), (1A, 2B, 3E, 4B, 5A, 6C, 7C), (1A, 2B, 3E, 4B, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B,
3E, 4B, 5A, 6D, 7B), (1A, 2B, 3E, 4B, 5A, 6D, 7C), (1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6A, 7A), (1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6A, 7
B), (1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6A, 7C), (1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6B, 7A), (1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3E,
4B, 5B, 6B, 7C), (1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6C, 7A), (1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6C, 7B), (1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6C, 7C),
(1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6D, 7A), (1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6D, 7B), (1A, 2B, 3E, 4B, 5B, 6D, 7C), (1A, 2B, 3E, 4C,
5A, 6A, 7A), (1A, 2B, 3E, 4C, 5A, 6A, 7B), (1A, 2B, 3E, 4C, 5A, 6A, 7C), (1A, 2B, 3E, 4C, 5A, 6B, 7A), (1A,
2B, 3E, 4C, 5A, 6B, 7B), (1A, 2B, 3E, 4C, 5A, 6B, 7C), (1A, 2B, 3E, 4C, 5A, 6C, 7A), (1A, 2B, 3E, 4C, 5A, 6
C, 7B), (1A, 2B, 3E, 4C, 5A, 6C, 7C), (1A, 2B, 3E, 4C, 5A, 6D, 7A), (1A, 2B, 3E, 4C, 5A, 6D, 7B), (1A, 2B,
3E, 4C, 5A, 6D, 7C), (1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6A, 7A), (1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6A, 7B), (1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6A, 7
C), (1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6B, 7A), (1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6B, 7B), (1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6B, 7C), (1A, 2B, 3E,
4C, 5B, 6C, 7A), (1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6C, 7B), (1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6C, 7C), (1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6D, 7A),
(1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6D, 7B), (1A, 2B, 3E, 4C, 5B, 6D, 7C), (1A, 2B, 3E, 4D, 5A, 6A, 7A), (1A, 2B, 3E, 4D,
5A, 6A, 7B), (1A, 2B, 3E, 4D, 5A, 6A, 7C), (1A, 2B, 3E, 4D, 5A, 6B, 7A), (1A, 2B, 3E, 4D, 5A, 6B, 7B), (1A,
2B, 3E, 4D, 5A, 6B, 7C), (1A, 2B, 3E, 4D, 5A, 6C, 7A), (1A, 2B, 3E, 4D, 5A, 6C, 7B), (1A, 2B, 3E, 4D, 5A, 6

10

20

30

40

3E, 4C, 5A, 6D, 7C), (1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6A, 7A), (1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6A, 7B), (1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6A, 7
C), (1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6B, 7A), (1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6B, 7B), (1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6B, 7C), (1A, 2C, 3E,
4C, 5B, 6C, 7A), (1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6C, 7B), (1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6C, 7C), (1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6D, 7A),
(1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6D, 7B), (1A, 2C, 3E, 4C, 5B, 6D, 7C), (1A, 2C, 3E, 4D, 5A, 6A, 7A), (1A, 2C, 3E, 4D,
5A, 6A, 7B), (1A, 2C, 3E, 4D, 5A, 6A, 7C), (1A, 2C, 3E, 4D, 5A, 6B, 7A), (1A, 2C, 3E, 4D, 5A, 6B, 7B), (1A,
2C, 3E, 4D, 5A, 6B, 7C), (1A, 2C, 3E, 4D, 5A, 6C, 7A), (1A, 2C, 3E, 4D, 5A, 6C, 7B), (1A, 2C, 3E, 4D, 5A, 6
C, 7C), (1A, 2C, 3E, 4D, 5A, 6D, 7A), (1A, 2C, 3E, 4D, 5A, 6D, 7B), (1A, 2C, 3E, 4D, 5A, 6D, 7C), (1A, 2C,
3E, 4D, 5B, 6A, 7A), (1A, 2C, 3E, 4D, 5B, 6A, 7B), (1A, 2C, 3E, 4D, 5B, 6A, 7C), (1A, 2C, 3E, 4D, 5B, 6B, 7
A), (1A, 2C, 3E, 4D, 5B, 6B, 7B), (1A, 2C, 3E, 4D, 5B, 6B, 7C), (1A, 2C, 3E, 4D, 5B, 6C, 7A), (1A, 2C, 3E,
4D, 5B, 6C, 7B), (1A, 2C, 3E, 4D, 5B, 6C, 7C), (1A, 2C, 3E, 4D, 5B, 6D, 7A), (1A, 2C, 3E, 4D, 5B, 6D, 7B),
(1A, 2C, 3E, 4D, 5B, 6D, 7C), (1A, 2C, 3E, 4E, 5A, 6A, 7A), (1A, 2C, 3E, 4E, 5A, 6A, 7B), (1A, 2C, 3E, 4E,
5A, 6A, 7C), (1A, 2C, 3E, 4E, 5A, 6B, 7A), (1A, 2C, 3E, 4E, 5A, 6B, 7B), (1A, 2C, 3E, 4E, 5A, 6B, 7C), (1A,
2C, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1A, 2C, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1A, 2C, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1A, 2C, 3E, 4E, 5A, 6
D, 7A), (1A, 2C, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1A, 2C, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1A, 2C, 3E, 4E, 5B, 6A, 7A), (1A, 2C,
3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1A, 2C, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1A, 2C, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1A, 2C, 3E, 4E, 5B, 6B, 7
B), (1A, 2C, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1A, 2C, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1A, 2C, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B), (1A, 2C, 3E,
4E, 5B, 6C, 7C), (1A, 2C, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1A, 2C, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1A, 2C, 3E, 4E, 5B, 6D, 7C),
(1A, 2D, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1A, 2D, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1A, 2D, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1A, 2D, 3A, 4A,
5A, 6B, 7A), (1A, 2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1A, 2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1A, 2D, 3A, 4A, 5A, 6C, 7A), (1A,
2D, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1A, 2D, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1A, 2D, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1A, 2D, 3A, 4A, 5A, 6
D, 7B), (1A, 2D, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1A, 2D, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1A, 2D, 3A, 4A, 5B, 6A, 7B), (1A, 2D,
3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1A, 2D, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1A, 2D, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1A, 2D, 3A, 4A, 5B, 6B, 7
C), (1A, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1A, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1A, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C), (1A, 2D, 3A,
4A, 5B, 6D, 7A), (1A, 2D, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1A, 2D, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1A, 2D, 3A, 4B, 5A, 6A, 7A),
(1A, 2D, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1A, 2D, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1A, 2D, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1A, 2D, 3A, 4B,
5A, 6B, 7B), (1A, 2D, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1A, 2D, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1A, 2D, 3A, 4B, 5A, 6C, 7B), (1A,
2D, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1A, 2D, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1A, 2D, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1A, 2D, 3A, 4B, 5A, 6

10

20

30

40

2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7A), (1A, 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7B), (1A, 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7C), (1A, 2D, 3B, 4A, 5B, 6
 B, 7A), (1A, 2D, 3B, 4A, 5B, 6B, 7B), (1A, 2D, 3B, 4A, 5B, 6B, 7C), (1A, 2D, 3B, 4A, 5B, 6C, 7A), (1A, 2D,
 3B, 4A, 5B, 6C, 7B), (1A, 2D, 3B, 4A, 5B, 6C, 7C), (1A, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1A, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7
 B), (1A, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1A, 2D, 3B, 4B, 5A, 6A, 7A), (1A, 2D, 3B, 4B, 5A, 6A, 7B), (1A, 2D, 3B,
 4B, 5A, 6A, 7C), (1A, 2D, 3B, 4B, 5A, 6B, 7A), (1A, 2D, 3B, 4B, 5A, 6B, 7B), (1A, 2D, 3B, 4B, 5A, 6B, 7C),
 (1A, 2D, 3B, 4B, 5A, 6C, 7A), (1A, 2D, 3B, 4B, 5A, 6C, 7B), (1A, 2D, 3B, 4B, 5A, 6C, 7C), (1A, 2D, 3B, 4B,
 5A, 6D, 7A), (1A, 2D, 3B, 4B, 5A, 6D, 7B), (1A, 2D, 3B, 4B, 5A, 6D, 7C), (1A, 2D, 3B, 4B, 5B, 6A, 7A), (1A,
 2D, 3B, 4B, 5B, 6A, 7B), (1A, 2D, 3B, 4B, 5B, 6A, 7C), (1A, 2D, 3B, 4B, 5B, 6B, 7A), (1A, 2D, 3B, 4B, 5B, 6
 B, 7B), (1A, 2D, 3B, 4B, 5B, 6B, 7C), (1A, 2D, 3B, 4B, 5B, 6C, 7A), (1A, 2D, 3B, 4B, 5B, 6C, 7B), (1A, 2D,
 3B, 4B, 5B, 6C, 7C), (1A, 2D, 3B, 4B, 5B, 6D, 7A), (1A, 2D, 3B, 4B, 5B, 6D, 7B), (1A, 2D, 3B, 4B, 5B, 6D, 7
 C), (1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7A), (1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7B), (1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7C), (1A, 2D, 3B,
 4C, 5A, 6B, 7A), (1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6B, 7B), (1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6B, 7C), (1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7A),
 (1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7B), (1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7C), (1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6D, 7A), (1A, 2D, 3B, 4C,
 5A, 6D, 7B), (1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6D, 7C), (1A, 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7A), (1A, 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7B), (1A,
 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7C), (1A, 2D, 3B, 4C, 5B, 6B, 7A), (1A, 2D, 3B, 4C, 5B, 6B, 7B), (1A, 2D, 3B, 4C, 5B, 6
 B, 7C), (1A, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7A), (1A, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7B), (1A, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7C), (1A, 2D,
 3B, 4C, 5B, 6D, 7A), (1A, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7B), (1A, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7C), (1A, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7
 A), (1A, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7B), (1A, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7C), (1A, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7A), (1A, 2D, 3B,
 4D, 5A, 6B, 7B), (1A, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7C), (1A, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7A), (1A, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7B),
 (1A, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7C), (1A, 2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7A), (1A, 2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7B), (1A, 2D, 3B, 4D,
 5A, 6D, 7C), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7A), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7B), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7C), (1A,
 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7A), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7B), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7C), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B, 6
 C, 7A), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B, 6C, 7B), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B, 6C, 7C), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B, 6D, 7A), (1A, 2D,
 3B, 4D, 5B, 6D, 7B), (1A, 2D, 3B, 4D, 5B, 6D, 7C), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7A), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7
 B), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B), (1A, 2D, 3B,
 4E, 5A, 6B, 7C), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7C),
 (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1A, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1A, 2D, 3B, 4E,

10

20

30

40

4C, 5B, 6A, 7B), (1A, 2D, 3D, 4C, 5B, 6A, 7C), (1A, 2D, 3D, 4C, 5B, 6B, 7A), (1A, 2D, 3D, 4C, 5B, 6B, 7B),
 (1A, 2D, 3D, 4C, 5B, 6B, 7C), (1A, 2D, 3D, 4C, 5B, 6C, 7A), (1A, 2D, 3D, 4C, 5B, 6C, 7B), (1A, 2D, 3D, 4C,
 5B, 6C, 7C), (1A, 2D, 3D, 4C, 5B, 6D, 7A), (1A, 2D, 3D, 4C, 5B, 6D, 7B), (1A, 2D, 3D, 4C, 5B, 6D, 7C), (1A,
 2D, 3D, 4D, 5A, 6A, 7A), (1A, 2D, 3D, 4D, 5A, 6A, 7B), (1A, 2D, 3D, 4D, 5A, 6A, 7C), (1A, 2D, 3D, 4D, 5A, 6
 B, 7A), (1A, 2D, 3D, 4D, 5A, 6B, 7B), (1A, 2D, 3D, 4D, 5A, 6B, 7C), (1A, 2D, 3D, 4D, 5A, 6C, 7A), (1A, 2D,
 3D, 4D, 5A, 6C, 7B), (1A, 2D, 3D, 4D, 5A, 6C, 7C), (1A, 2D, 3D, 4D, 5A, 6D, 7A), (1A, 2D, 3D, 4D, 5A, 6D, 7
 B), (1A, 2D, 3D, 4D, 5A, 6D, 7C), (1A, 2D, 3D, 4D, 5B, 6A, 7A), (1A, 2D, 3D, 4D, 5B, 6A, 7B), (1A, 2D, 3D,
 4D, 5B, 6A, 7C), (1A, 2D, 3D, 4D, 5B, 6B, 7A), (1A, 2D, 3D, 4D, 5B, 6B, 7B), (1A, 2D, 3D, 4D, 5B, 6B, 7C),
 (1A, 2D, 3D, 4D, 5B, 6C, 7A), (1A, 2D, 3D, 4D, 5B, 6C, 7B), (1A, 2D, 3D, 4D, 5B, 6C, 7C), (1A, 2D, 3D, 4D,
 5B, 6D, 7A), (1A, 2D, 3D, 4D, 5B, 6D, 7B), (1A, 2D, 3D, 4D, 5B, 6D, 7C), (1A, 2D, 3D, 4E, 5A, 6A, 7A), (1A,
 2D, 3D, 4E, 5A, 6A, 7B), (1A, 2D, 3D, 4E, 5A, 6A, 7C), (1A, 2D, 3D, 4E, 5A, 6B, 7A), (1A, 2D, 3D, 4E, 5A, 6
 B, 7B), (1A, 2D, 3D, 4E, 5A, 6B, 7C), (1A, 2D, 3D, 4E, 5A, 6C, 7A), (1A, 2D, 3D, 4E, 5A, 6C, 7B), (1A, 2D,
 3D, 4E, 5A, 6C, 7C), (1A, 2D, 3D, 4E, 5A, 6D, 7A), (1A, 2D, 3D, 4E, 5A, 6D, 7B), (1A, 2D, 3D, 4E, 5A, 6D, 7
 C), (1A, 2D, 3D, 4E, 5B, 6A, 7A), (1A, 2D, 3D, 4E, 5B, 6A, 7B), (1A, 2D, 3D, 4E, 5B, 6A, 7C), (1A, 2D, 3D,
 4E, 5B, 6B, 7A), (1A, 2D, 3D, 4E, 5B, 6B, 7B), (1A, 2D, 3D, 4E, 5B, 6B, 7C), (1A, 2D, 3D, 4E, 5B, 6C, 7A),
 (1A, 2D, 3D, 4E, 5B, 6C, 7B), (1A, 2D, 3D, 4E, 5B, 6C, 7C), (1A, 2D, 3D, 4E, 5B, 6D, 7A), (1A, 2D, 3D, 4E,
 5B, 6D, 7B), (1A, 2D, 3D, 4E, 5B, 6D, 7C), (1A, 2D, 3E, 4A, 5A, 6A, 7A), (1A, 2D, 3E, 4A, 5A, 6A, 7B), (1A,
 2D, 3E, 4A, 5A, 6A, 7C), (1A, 2D, 3E, 4A, 5A, 6B, 7A), (1A, 2D, 3E, 4A, 5A, 6B, 7B), (1A, 2D, 3E, 4A, 5A, 6
 B, 7C), (1A, 2D, 3E, 4A, 5A, 6C, 7A), (1A, 2D, 3E, 4A, 5A, 6C, 7B), (1A, 2D, 3E, 4A, 5A, 6C, 7C), (1A, 2D,
 3E, 4A, 5A, 6D, 7A), (1A, 2D, 3E, 4A, 5A, 6D, 7B), (1A, 2D, 3E, 4A, 5A, 6D, 7C), (1A, 2D, 3E, 4A, 5B, 6A, 7
 A), (1A, 2D, 3E, 4A, 5B, 6A, 7B), (1A, 2D, 3E, 4A, 5B, 6A, 7C), (1A, 2D, 3E, 4A, 5B, 6B, 7A), (1A, 2D, 3E,
 4A, 5B, 6B, 7B), (1A, 2D, 3E, 4A, 5B, 6B, 7C), (1A, 2D, 3E, 4A, 5B, 6C, 7A), (1A, 2D, 3E, 4A, 5B, 6C, 7B),
 (1A, 2D, 3E, 4A, 5B, 6C, 7C), (1A, 2D, 3E, 4A, 5B, 6D, 7A), (1A, 2D, 3E, 4A, 5B, 6D, 7B), (1A, 2D, 3E, 4A,
 5B, 6D, 7C), (1A, 2D, 3E, 4B, 5A, 6A, 7A), (1A, 2D, 3E, 4B, 5A, 6A, 7B), (1A, 2D, 3E, 4B, 5A, 6A, 7C), (1A,
 2D, 3E, 4B, 5A, 6B, 7A), (1A, 2D, 3E, 4B, 5A, 6B, 7B), (1A, 2D, 3E, 4B, 5A, 6B, 7C), (1A, 2D, 3E, 4B, 5A, 6
 C, 7A), (1A, 2D, 3E, 4B, 5A, 6C, 7B), (1A, 2D, 3E, 4B, 5A, 6C, 7C), (1A, 2D, 3E, 4B, 5A, 6D, 7A), (1A, 2D,
 3E, 4B, 5A, 6D, 7B), (1A, 2D, 3E, 4B, 5A, 6D, 7C), (1A, 2D, 3E, 4B, 5B, 6A, 7A), (1A, 2D, 3E, 4B, 5B, 6A, 7

10

20

30

40

2E, 3B, 4D, 5B, 6B, 7A), (1A, 2E, 3B, 4D, 5B, 6B, 7B), (1A, 2E, 3B, 4D, 5B, 6B, 7C), (1A, 2E, 3B, 4D, 5B, 6
C, 7A), (1A, 2E, 3B, 4D, 5B, 6C, 7B), (1A, 2E, 3B, 4D, 5B, 6C, 7C), (1A, 2E, 3B, 4D, 5B, 6D, 7A), (1A, 2E,
3B, 4D, 5B, 6D, 7B), (1A, 2E, 3B, 4D, 5B, 6D, 7C), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6A, 7
B), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B), (1A, 2E, 3B,
4E, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6C, 7C),
(1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1A, 2E, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1A, 2E, 3B, 4E,
5B, 6A, 7A), (1A, 2E, 3B, 4E, 5B, 6A, 7B), (1A, 2E, 3B, 4E, 5B, 6A, 7C), (1A, 2E, 3B, 4E, 5B, 6B, 7A), (1A,
2E, 3B, 4E, 5B, 6B, 7B), (1A, 2E, 3B, 4E, 5B, 6B, 7C), (1A, 2E, 3B, 4E, 5B, 6C, 7A), (1A, 2E, 3B, 4E, 5B, 6
C, 7B), (1A, 2E, 3B, 4E, 5B, 6C, 7C), (1A, 2E, 3B, 4E, 5B, 6D, 7A), (1A, 2E, 3B, 4E, 5B, 6D, 7B), (1A, 2E,
3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6A, 7
C), (1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3C,
4A, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6D, 7A),
(1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6D, 7B), (1A, 2E, 3C, 4A, 5A, 6D, 7C), (1A, 2E, 3C, 4A, 5B, 6A, 7A), (1A, 2E, 3C, 4A,
5B, 6A, 7B), (1A, 2E, 3C, 4A, 5B, 6A, 7C), (1A, 2E, 3C, 4A, 5B, 6B, 7A), (1A, 2E, 3C, 4A, 5B, 6B, 7B), (1A,
2E, 3C, 4A, 5B, 6B, 7C), (1A, 2E, 3C, 4A, 5B, 6C, 7A), (1A, 2E, 3C, 4A, 5B, 6C, 7B), (1A, 2E, 3C, 4A, 5B, 6
C, 7C), (1A, 2E, 3C, 4A, 5B, 6D, 7A), (1A, 2E, 3C, 4A, 5B, 6D, 7B), (1A, 2E, 3C, 4A, 5B, 6D, 7C), (1A, 2E,
3C, 4B, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E, 3C, 4B, 5A, 6A, 7B), (1A, 2E, 3C, 4B, 5A, 6A, 7C), (1A, 2E, 3C, 4B, 5A, 6B, 7
A), (1A, 2E, 3C, 4B, 5A, 6B, 7B), (1A, 2E, 3C, 4B, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3C, 4B, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3C,
4B, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1A, 2E, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1A, 2E, 3C, 4B, 5A, 6D, 7B),
(1A, 2E, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1A, 2E, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1A, 2E, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1A, 2E, 3C, 4B,
5B, 6A, 7C), (1A, 2E, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1A, 2E, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1A, 2E, 3C, 4B, 5B, 6B, 7C), (1A,
2E, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1A, 2E, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1A, 2E, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1A, 2E, 3C, 4B, 5B, 6
D, 7A), (1A, 2E, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1A, 2E, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1A, 2E, 3C, 4C, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E,
3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1A, 2E, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1A, 2E, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1A, 2E, 3C, 4C, 5A, 6B, 7
B), (1A, 2E, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3C,
4C, 5A, 6C, 7C), (1A, 2E, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1A, 2E, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1A, 2E, 3C, 4C, 5A, 6D, 7C),
(1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1A, 2E, 3C, 4C,

10

20

30

40

5B, 6B, 7A), (1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6C, 7A), (1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6D, 7B), (1A, 2E, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6A, 7B), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6D, 7A), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1A, 2E, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6A, 7A), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6A, 7B), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6A, 7C), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6B, 7A), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6B, 7B), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6C, 7A), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6C, 7B), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6C, 7C), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6D, 7A), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6D, 7B), (1A, 2E, 3C, 4D, 5B, 6D, 7C), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6A, 7B), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6A, 7C), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6B, 7A), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6B, 7B), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6C, 7C), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6D, 7A), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6D, 7B), (1A, 2E, 3C, 4E, 5A, 6D, 7C), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6A, 7B), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6A, 7C), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6B, 7A), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6B, 7B), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6C, 7C), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6D, 7A), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6D, 7B), (1A, 2E, 3D, 4A, 5A, 6D, 7C), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6A, 7A), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6A, 7B), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6A, 7C), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6B, 7A), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6B, 7B), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6B, 7C), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6C, 7A), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6C, 7B), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6C, 7C), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6D, 7A), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6D, 7B), (1A, 2E, 3D, 4A, 5B, 6D, 7C), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6A, 7B), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6A, 7C), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6B, 7A), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6B, 7B), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6C, 7C), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6D, 7A), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6D, 7B), (1A, 2E, 3D, 4B, 5A, 6D, 7C), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6A, 7A), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6A, 7B), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6A, 7C), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6B, 7A),

10

20

30

40

(1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6B, 7B), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6B, 7C), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6C, 7A), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6C, 7B), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6C, 7C), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6D, 7A), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6D, 7B), (1A, 2E, 3D, 4B, 5B, 6D, 7C), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6A, 7B), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6A, 7C), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6B, 7A), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6B, 7B), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6C, 7C), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6D, 7A), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6D, 7B), (1A, 2E, 3D, 4C, 5A, 6D, 7C), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6A, 7A), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6A, 7B), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6A, 7C), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6B, 7A), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6B, 7B), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6B, 7C), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6C, 7A), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6C, 7B), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6C, 7C), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6D, 7A), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6D, 7B), (1A, 2E, 3D, 4C, 5B, 6D, 7C), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6A, 7B), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6A, 7C), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6B, 7A), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6B, 7B), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6C, 7C), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6D, 7A), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6D, 7B), (1A, 2E, 3D, 4E, 5A, 6D, 7C), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6A, 7A), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6A, 7B), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6A, 7C), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6B, 7A), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6B, 7B), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6B, 7C), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6C, 7A), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6C, 7B), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6C, 7C), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6D, 7A), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6D, 7B), (1A, 2E, 3D, 4E, 5B, 6D, 7C), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6A, 7A), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6A, 7B), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6A, 7C), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6B, 7A), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6B, 7B), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6B, 7C), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6C, 7A), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6C, 7B), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6C, 7C), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6D, 7A), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6D, 7B), (1A, 2E, 3E, 4A, 5A, 6D, 7C), (1A, 2E, 3E, 4A, 5B, 6A, 7A), (1A, 2E, 3E, 4A, 5B, 6A, 7B), (1A, 2E, 3E, 4A, 5B, 6A, 7C), (1A, 2E, 3E, 4A, 5B, 6B, 7A), (1A, 2E, 3E,

10

20

30

40

2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1B, 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1B, 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1B, 2A, 3C, 4B, 5B, 6
D, 7A), (1B, 2A, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1B, 2A, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1B, 2A, 3C, 4C, 5A, 6A, 7A), (1B, 2A,
3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1B, 2A, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1B, 2A, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1B, 2A, 3C, 4C, 5A, 6B, 7
B), (1B, 2A, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1B, 2A, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1B, 2A, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B), (1B, 2A, 3C,
4C, 5A, 6C, 7C), (1B, 2A, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1B, 2A, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1B, 2A, 3C, 4C, 5A, 6D, 7C),
(1B, 2A, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1B, 2A, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1B, 2A, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1B, 2A, 3C, 4C,
5B, 6B, 7A), (1B, 2A, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1B, 2A, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1B, 2A, 3C, 4C, 5B, 6C, 7A), (1B,
2A, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1B, 2A, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1B, 2A, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1B, 2A, 3C, 4C, 5B, 6
D, 7B), (1B, 2A, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1B, 2A, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1B, 2A, 3C, 4D, 5A, 6A, 7B), (1B, 2A,
3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1B, 2A, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1B, 2A, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1B, 2A, 3C, 4D, 5A, 6B, 7
C), (1B, 2A, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1B, 2A, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1B, 2A, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C), (1B, 2A, 3C,
4D, 5A, 6D, 7A), (1B, 2A, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1B, 2A, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1B, 2A, 3C, 4D, 5B, 6A, 7A),
(1B, 2A, 3C, 4D, 5B, 6A, 7B), (1B, 2A, 3C, 4D, 5B, 6A, 7C), (1B, 2A, 3C, 4D, 5B, 6B, 7A), (1B, 2A, 3C, 4D,
5B, 6B, 7B), (1B, 2A, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C), (1B, 2A, 3C, 4D, 5B, 6C, 7A), (1B, 2A, 3C, 4D, 5B, 6C, 7B), (1B,
2A, 3C, 4D, 5B, 6C, 7C), (1B, 2A, 3C, 4D, 5B, 6D, 7A), (1B, 2A, 3C, 4D, 5B, 6D, 7B), (1B, 2A, 3C, 4D, 5B, 6
D, 7C), (1B, 2A, 3C, 4E, 5A, 6A, 7A), (1B, 2A, 3C, 4E, 5A, 6A, 7B), (1B, 2A, 3C, 4E, 5A, 6A, 7C), (1B, 2A,
3C, 4E, 5A, 6B, 7A), (1B, 2A, 3C, 4E, 5A, 6B, 7B), (1B, 2A, 3C, 4E, 5A, 6B, 7C), (1B, 2A, 3C, 4E, 5A, 6C, 7
A), (1B, 2A, 3C, 4E, 5A, 6C, 7B), (1B, 2A, 3C, 4E, 5A, 6C, 7C), (1B, 2A, 3C, 4E, 5A, 6D, 7A), (1B, 2A, 3C,
4E, 5A, 6D, 7B), (1B, 2A, 3C, 4E, 5A, 6D, 7C), (1B, 2A, 3C, 4E, 5B, 6A, 7A), (1B, 2A, 3C, 4E, 5B, 6A, 7B),
(1B, 2A, 3C, 4E, 5B, 6A, 7C), (1B, 2A, 3C, 4E, 5B, 6B, 7A), (1B, 2A, 3C, 4E, 5B, 6B, 7B), (1B, 2A, 3C, 4E,
5B, 6B, 7C), (1B, 2A, 3C, 4E, 5B, 6C, 7A), (1B, 2A, 3C, 4E, 5B, 6C, 7B), (1B, 2A, 3C, 4E, 5B, 6C, 7C), (1B,
2A, 3C, 4E, 5B, 6D, 7A), (1B, 2A, 3C, 4E, 5B, 6D, 7B), (1B, 2A, 3C, 4E, 5B, 6D, 7C), (1B, 2A, 3D, 4A, 5A, 6
A, 7A), (1B, 2A, 3D, 4A, 5A, 6A, 7B), (1B, 2A, 3D, 4A, 5A, 6A, 7C), (1B, 2A, 3D, 4A, 5A, 6B, 7A), (1B, 2A,
3D, 4A, 5A, 6B, 7B), (1B, 2A, 3D, 4A, 5A, 6B, 7C), (1B, 2A, 3D, 4A, 5A, 6C, 7A), (1B, 2A, 3D, 4A, 5A, 6C, 7
B), (1B, 2A, 3D, 4A, 5A, 6C, 7C), (1B, 2A, 3D, 4A, 5A, 6D, 7A), (1B, 2A, 3D, 4A, 5A, 6D, 7B), (1B, 2A, 3D,
4A, 5A, 6D, 7C), (1B, 2A, 3D, 4A, 5B, 6A, 7A), (1B, 2A, 3D, 4A, 5B, 6A, 7B), (1B, 2A, 3D, 4A, 5B, 6A, 7C),
(1B, 2A, 3D, 4A, 5B, 6B, 7A), (1B, 2A, 3D, 4A, 5B, 6B, 7B), (1B, 2A, 3D, 4A, 5B, 6B, 7C), (1B, 2A, 3D, 4A,

10

20

30

40

4D, 5B, 6C, 7B), (1B, 2A, 3E, 4D, 5B, 6C, 7C), (1B, 2A, 3E, 4D, 5B, 6D, 7A), (1B, 2A, 3E, 4D, 5B, 6D, 7B),
 (1B, 2A, 3E, 4D, 5B, 6D, 7C), (1B, 2A, 3E, 4E, 5A, 6A, 7A), (1B, 2A, 3E, 4E, 5A, 6A, 7B), (1B, 2A, 3E, 4E,
 5A, 6A, 7C), (1B, 2A, 3E, 4E, 5A, 6B, 7A), (1B, 2A, 3E, 4E, 5A, 6B, 7B), (1B, 2A, 3E, 4E, 5A, 6B, 7C), (1B,
 2A, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1B, 2A, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1B, 2A, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1B, 2A, 3E, 4E, 5A, 6
 D, 7A), (1B, 2A, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1B, 2A, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1B, 2A, 3E, 4E, 5B, 6A, 7A), (1B, 2A,
 3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1B, 2A, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1B, 2A, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1B, 2A, 3E, 4E, 5B, 6B, 7
 B), (1B, 2A, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1B, 2A, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1B, 2A, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B), (1B, 2A, 3E,
 4E, 5B, 6C, 7C), (1B, 2A, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1B, 2A, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1B, 2A, 3E, 4E, 5B, 6D, 7C),
 (1B, 2B, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1B, 2B, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1B, 2B, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1B, 2B, 3A, 4A,
 5A, 6B, 7A), (1B, 2B, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1B, 2B, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1B, 2B, 3A, 4A, 5A, 6C, 7A), (1B,
 2B, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1B, 2B, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1B, 2B, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1B, 2B, 3A, 4A, 5A, 6
 D, 7B), (1B, 2B, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B, 6A, 7B), (1B, 2B,
 3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B, 6B, 7
 C), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C), (1B, 2B, 3A,
 4A, 5B, 6D, 7A), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1B, 2B, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6A, 7A),
 (1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1B, 2B, 3A, 4B,
 5A, 6B, 7B), (1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6C, 7B), (1B,
 2B, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6
 D, 7C), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7A), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7B), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7C), (1B, 2B,
 3A, 4B, 5B, 6B, 7A), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B, 6B, 7B), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B, 6B, 7C), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7
 A), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7B), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7C), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B, 6D, 7A), (1B, 2B, 3A,
 4B, 5B, 6D, 7B), (1B, 2B, 3A, 4B, 5B, 6D, 7C), (1B, 2B, 3A, 4C, 5A, 6A, 7A), (1B, 2B, 3A, 4C, 5A, 6A, 7B),
 (1B, 2B, 3A, 4C, 5A, 6A, 7C), (1B, 2B, 3A, 4C, 5A, 6B, 7A), (1B, 2B, 3A, 4C, 5A, 6B, 7B), (1B, 2B, 3A, 4C,
 5A, 6B, 7C), (1B, 2B, 3A, 4C, 5A, 6C, 7A), (1B, 2B, 3A, 4C, 5A, 6C, 7B), (1B, 2B, 3A, 4C, 5A, 6C, 7C), (1B,
 2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7A), (1B, 2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7B), (1B, 2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7C), (1B, 2B, 3A, 4C, 5B, 6
 A, 7A), (1B, 2B, 3A, 4C, 5B, 6A, 7B), (1B, 2B, 3A, 4C, 5B, 6A, 7C), (1B, 2B, 3A, 4C, 5B, 6B, 7A), (1B, 2B,
 3A, 4C, 5B, 6B, 7B), (1B, 2B, 3A, 4C, 5B, 6B, 7C), (1B, 2B, 3A, 4C, 5B, 6C, 7A), (1B, 2B, 3A, 4C, 5B, 6C, 7

10

20

30

40

(1B,2B,3E,4C,5B,6D,7B), (1B,2B,3E,4C,5B,6D,7C), (1B,2B,3E,4D,5A,6A,7A), (1B,2B,3E,4D,
5A,6A,7B), (1B,2B,3E,4D,5A,6A,7C), (1B,2B,3E,4D,5A,6B,7A), (1B,2B,3E,4D,5A,6B,7B), (1B,
2B,3E,4D,5A,6B,7C), (1B,2B,3E,4D,5A,6C,7A), (1B,2B,3E,4D,5A,6C,7B), (1B,2B,3E,4D,5A,6
C,7C), (1B,2B,3E,4D,5A,6D,7A), (1B,2B,3E,4D,5A,6D,7B), (1B,2B,3E,4D,5A,6D,7C), (1B,2B,
3E,4D,5B,6A,7A), (1B,2B,3E,4D,5B,6A,7B), (1B,2B,3E,4D,5B,6A,7C), (1B,2B,3E,4D,5B,6B,7
A), (1B,2B,3E,4D,5B,6B,7B), (1B,2B,3E,4D,5B,6B,7C), (1B,2B,3E,4D,5B,6C,7A), (1B,2B,3E,
4D,5B,6C,7B), (1B,2B,3E,4D,5B,6C,7C), (1B,2B,3E,4D,5B,6D,7A), (1B,2B,3E,4D,5B,6D,7B),
(1B,2B,3E,4D,5B,6D,7C), (1B,2B,3E,4E,5A,6A,7A), (1B,2B,3E,4E,5A,6A,7B), (1B,2B,3E,4E,
5A,6A,7C), (1B,2B,3E,4E,5A,6B,7A), (1B,2B,3E,4E,5A,6B,7B), (1B,2B,3E,4E,5A,6B,7C), (1B,
2B,3E,4E,5A,6C,7A), (1B,2B,3E,4E,5A,6C,7B), (1B,2B,3E,4E,5A,6C,7C), (1B,2B,3E,4E,5A,6
D,7A), (1B,2B,3E,4E,5A,6D,7B), (1B,2B,3E,4E,5A,6D,7C), (1B,2B,3E,4E,5B,6A,7A), (1B,2B,
3E,4E,5B,6A,7B), (1B,2B,3E,4E,5B,6A,7C), (1B,2B,3E,4E,5B,6B,7A), (1B,2B,3E,4E,5B,6B,7
B), (1B,2B,3E,4E,5B,6B,7C), (1B,2B,3E,4E,5B,6C,7A), (1B,2B,3E,4E,5B,6C,7B), (1B,2B,3E,
4E,5B,6C,7C), (1B,2B,3E,4E,5B,6D,7A), (1B,2B,3E,4E,5B,6D,7B), (1B,2B,3E,4E,5B,6D,7C),
(1B,2C,3A,4A,5A,6A,7A), (1B,2C,3A,4A,5A,6A,7B), (1B,2C,3A,4A,5A,6A,7C), (1B,2C,3A,4A,
5A,6B,7A), (1B,2C,3A,4A,5A,6B,7B), (1B,2C,3A,4A,5A,6B,7C), (1B,2C,3A,4A,5A,6C,7A), (1B,
2C,3A,4A,5A,6C,7B), (1B,2C,3A,4A,5A,6C,7C), (1B,2C,3A,4A,5A,6D,7A), (1B,2C,3A,4A,5A,6
D,7B), (1B,2C,3A,4A,5A,6D,7C), (1B,2C,3A,4A,5B,6A,7A), (1B,2C,3A,4A,5B,6A,7B), (1B,2C,
3A,4A,5B,6A,7C), (1B,2C,3A,4A,5B,6B,7A), (1B,2C,3A,4A,5B,6B,7B), (1B,2C,3A,4A,5B,6B,7
C), (1B,2C,3A,4A,5B,6C,7A), (1B,2C,3A,4A,5B,6C,7B), (1B,2C,3A,4A,5B,6C,7C), (1B,2C,3A,
4A,5B,6D,7A), (1B,2C,3A,4A,5B,6D,7B), (1B,2C,3A,4A,5B,6D,7C), (1B,2C,3A,4B,5A,6A,7A),
(1B,2C,3A,4B,5A,6A,7B), (1B,2C,3A,4B,5A,6A,7C), (1B,2C,3A,4B,5A,6B,7A), (1B,2C,3A,4B,
5A,6B,7B), (1B,2C,3A,4B,5A,6B,7C), (1B,2C,3A,4B,5A,6C,7A), (1B,2C,3A,4B,5A,6C,7B), (1B,
2C,3A,4B,5A,6C,7C), (1B,2C,3A,4B,5A,6D,7A), (1B,2C,3A,4B,5A,6D,7B), (1B,2C,3A,4B,5A,6
D,7C), (1B,2C,3A,4B,5B,6A,7A), (1B,2C,3A,4B,5B,6A,7B), (1B,2C,3A,4B,5B,6A,7C), (1B,2C,
3A,4B,5B,6B,7A), (1B,2C,3A,4B,5B,6B,7B), (1B,2C,3A,4B,5B,6B,7C), (1B,2C,3A,4B,5B,6C,7
A), (1B,2C,3A,4B,5B,6C,7B), (1B,2C,3A,4B,5B,6C,7C), (1B,2C,3A,4B,5B,6D,7A), (1B,2C,3A,

10

20

30

40

3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6A, 7
C), (1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C), (1B, 2C, 3C,
4A, 5A, 6C, 7A), (1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6D, 7A),
(1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6D, 7B), (1B, 2C, 3C, 4A, 5A, 6D, 7C), (1B, 2C, 3C, 4A, 5B, 6A, 7A), (1B, 2C, 3C, 4A,
5B, 6A, 7B), (1B, 2C, 3C, 4A, 5B, 6A, 7C), (1B, 2C, 3C, 4A, 5B, 6B, 7A), (1B, 2C, 3C, 4A, 5B, 6B, 7B), (1B,
2C, 3C, 4A, 5B, 6B, 7C), (1B, 2C, 3C, 4A, 5B, 6C, 7A), (1B, 2C, 3C, 4A, 5B, 6C, 7B), (1B, 2C, 3C, 4A, 5B, 6
C, 7C), (1B, 2C, 3C, 4A, 5B, 6D, 7A), (1B, 2C, 3C, 4A, 5B, 6D, 7B), (1B, 2C, 3C, 4A, 5B, 6D, 7C), (1B, 2C,
3C, 4B, 5A, 6A, 7A), (1B, 2C, 3C, 4B, 5A, 6A, 7B), (1B, 2C, 3C, 4B, 5A, 6A, 7C), (1B, 2C, 3C, 4B, 5A, 6B, 7
A), (1B, 2C, 3C, 4B, 5A, 6B, 7B), (1B, 2C, 3C, 4B, 5A, 6B, 7C), (1B, 2C, 3C, 4B, 5A, 6C, 7A), (1B, 2C, 3C,
4B, 5A, 6C, 7B), (1B, 2C, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1B, 2C, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1B, 2C, 3C, 4B, 5A, 6D, 7B),
(1B, 2C, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1B, 2C, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1B, 2C, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1B, 2C, 3C, 4B,
5B, 6A, 7C), (1B, 2C, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1B, 2C, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1B, 2C, 3C, 4B, 5B, 6B, 7C), (1B,
2C, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1B, 2C, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1B, 2C, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1B, 2C, 3C, 4B, 5B, 6
D, 7A), (1B, 2C, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1B, 2C, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1B, 2C, 3C, 4C, 5A, 6A, 7A), (1B, 2C,
3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1B, 2C, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1B, 2C, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1B, 2C, 3C, 4C, 5A, 6B, 7
B), (1B, 2C, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1B, 2C, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1B, 2C, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B), (1B, 2C, 3C,
4C, 5A, 6C, 7C), (1B, 2C, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1B, 2C, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1B, 2C, 3C, 4C, 5A, 6D, 7C),
(1B, 2C, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1B, 2C, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1B, 2C, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1B, 2C, 3C, 4C,
5B, 6B, 7A), (1B, 2C, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1B, 2C, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1B, 2C, 3C, 4C, 5B, 6C, 7A), (1B,
2C, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1B, 2C, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1B, 2C, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1B, 2C, 3C, 4C, 5B, 6
D, 7B), (1B, 2C, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1B, 2C, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1B, 2C, 3C, 4D, 5A, 6A, 7B), (1B, 2C,
3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1B, 2C, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1B, 2C, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1B, 2C, 3C, 4D, 5A, 6B, 7
C), (1B, 2C, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1B, 2C, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1B, 2C, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C), (1B, 2C, 3C,
4D, 5A, 6D, 7A), (1B, 2C, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1B, 2C, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1B, 2C, 3C, 4D, 5B, 6A, 7A),
(1B, 2C, 3C, 4D, 5B, 6A, 7B), (1B, 2C, 3C, 4D, 5B, 6A, 7C), (1B, 2C, 3C, 4D, 5B, 6B, 7A), (1B, 2C, 3C, 4D,
5B, 6B, 7B), (1B, 2C, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C), (1B, 2C, 3C, 4D, 5B, 6C, 7A), (1B, 2C, 3C, 4D, 5B, 6C, 7B), (1B,
2C, 3C, 4D, 5B, 6C, 7C), (1B, 2C, 3C, 4D, 5B, 6D, 7A), (1B, 2C, 3C, 4D, 5B, 6D, 7B), (1B, 2C, 3C, 4D, 5B, 6

10

20

30

40

2C, 3D, 4D, 5A, 6A, 7A), (1B, 2C, 3D, 4D, 5A, 6A, 7B), (1B, 2C, 3D, 4D, 5A, 6A, 7C), (1B, 2C, 3D, 4D, 5A, 6
 B, 7A), (1B, 2C, 3D, 4D, 5A, 6B, 7B), (1B, 2C, 3D, 4D, 5A, 6B, 7C), (1B, 2C, 3D, 4D, 5A, 6C, 7A), (1B, 2C,
 3D, 4D, 5A, 6C, 7B), (1B, 2C, 3D, 4D, 5A, 6C, 7C), (1B, 2C, 3D, 4D, 5A, 6D, 7A), (1B, 2C, 3D, 4D, 5A, 6D, 7
 B), (1B, 2C, 3D, 4D, 5A, 6D, 7C), (1B, 2C, 3D, 4D, 5B, 6A, 7A), (1B, 2C, 3D, 4D, 5B, 6A, 7B), (1B, 2C, 3D,
 4D, 5B, 6A, 7C), (1B, 2C, 3D, 4D, 5B, 6B, 7A), (1B, 2C, 3D, 4D, 5B, 6B, 7B), (1B, 2C, 3D, 4D, 5B, 6B, 7C),
 (1B, 2C, 3D, 4D, 5B, 6C, 7A), (1B, 2C, 3D, 4D, 5B, 6C, 7B), (1B, 2C, 3D, 4D, 5B, 6C, 7C), (1B, 2C, 3D, 4D,
 5B, 6D, 7A), (1B, 2C, 3D, 4D, 5B, 6D, 7B), (1B, 2C, 3D, 4D, 5B, 6D, 7C), (1B, 2C, 3D, 4E, 5A, 6A, 7A), (1B,
 2C, 3D, 4E, 5A, 6A, 7B), (1B, 2C, 3D, 4E, 5A, 6A, 7C), (1B, 2C, 3D, 4E, 5A, 6B, 7A), (1B, 2C, 3D, 4E, 5A, 6
 B, 7B), (1B, 2C, 3D, 4E, 5A, 6B, 7C), (1B, 2C, 3D, 4E, 5A, 6C, 7A), (1B, 2C, 3D, 4E, 5A, 6C, 7B), (1B, 2C,
 3D, 4E, 5A, 6C, 7C), (1B, 2C, 3D, 4E, 5A, 6D, 7A), (1B, 2C, 3D, 4E, 5A, 6D, 7B), (1B, 2C, 3D, 4E, 5A, 6D, 7
 C), (1B, 2C, 3D, 4E, 5B, 6A, 7A), (1B, 2C, 3D, 4E, 5B, 6A, 7B), (1B, 2C, 3D, 4E, 5B, 6A, 7C), (1B, 2C, 3D,
 4E, 5B, 6B, 7A), (1B, 2C, 3D, 4E, 5B, 6B, 7B), (1B, 2C, 3D, 4E, 5B, 6B, 7C), (1B, 2C, 3D, 4E, 5B, 6C, 7A),
 (1B, 2C, 3D, 4E, 5B, 6C, 7B), (1B, 2C, 3D, 4E, 5B, 6C, 7C), (1B, 2C, 3D, 4E, 5B, 6D, 7A), (1B, 2C, 3D, 4E,
 5B, 6D, 7B), (1B, 2C, 3D, 4E, 5B, 6D, 7C), (1B, 2C, 3E, 4A, 5A, 6A, 7A), (1B, 2C, 3E, 4A, 5A, 6A, 7B), (1B,
 2C, 3E, 4A, 5A, 6A, 7C), (1B, 2C, 3E, 4A, 5A, 6B, 7A), (1B, 2C, 3E, 4A, 5A, 6B, 7B), (1B, 2C, 3E, 4A, 5A, 6
 B, 7C), (1B, 2C, 3E, 4A, 5A, 6C, 7A), (1B, 2C, 3E, 4A, 5A, 6C, 7B), (1B, 2C, 3E, 4A, 5A, 6C, 7C), (1B, 2C,
 3E, 4A, 5A, 6D, 7A), (1B, 2C, 3E, 4A, 5A, 6D, 7B), (1B, 2C, 3E, 4A, 5A, 6D, 7C), (1B, 2C, 3E, 4A, 5B, 6A, 7
 A), (1B, 2C, 3E, 4A, 5B, 6A, 7B), (1B, 2C, 3E, 4A, 5B, 6A, 7C), (1B, 2C, 3E, 4A, 5B, 6B, 7A), (1B, 2C, 3E,
 4A, 5B, 6B, 7B), (1B, 2C, 3E, 4A, 5B, 6B, 7C), (1B, 2C, 3E, 4A, 5B, 6C, 7A), (1B, 2C, 3E, 4A, 5B, 6C, 7B),
 (1B, 2C, 3E, 4A, 5B, 6C, 7C), (1B, 2C, 3E, 4A, 5B, 6D, 7A), (1B, 2C, 3E, 4A, 5B, 6D, 7B), (1B, 2C, 3E, 4A,
 5B, 6D, 7C), (1B, 2C, 3E, 4B, 5A, 6A, 7A), (1B, 2C, 3E, 4B, 5A, 6A, 7B), (1B, 2C, 3E, 4B, 5A, 6A, 7C), (1B,
 2C, 3E, 4B, 5A, 6B, 7A), (1B, 2C, 3E, 4B, 5A, 6B, 7B), (1B, 2C, 3E, 4B, 5A, 6B, 7C), (1B, 2C, 3E, 4B, 5A, 6
 C, 7A), (1B, 2C, 3E, 4B, 5A, 6C, 7B), (1B, 2C, 3E, 4B, 5A, 6C, 7C), (1B, 2C, 3E, 4B, 5A, 6D, 7A), (1B, 2C,
 3E, 4B, 5A, 6D, 7B), (1B, 2C, 3E, 4B, 5A, 6D, 7C), (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6A, 7A), (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6A, 7
 B), (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6A, 7C), (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6B, 7A), (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6B, 7B), (1B, 2C, 3E,
 4B, 5B, 6B, 7C), (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6C, 7A), (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6C, 7B), (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6C, 7C),
 (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6D, 7A), (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6D, 7B), (1B, 2C, 3E, 4B, 5B, 6D, 7C), (1B, 2C, 3E, 4C,

10

20

30

40

(1B,2D,3A,4B,5A,6A,7B), (1B,2D,3A,4B,5A,6A,7C), (1B,2D,3A,4B,5A,6B,7A), (1B,2D,3A,4B,
5A,6B,7B), (1B,2D,3A,4B,5A,6B,7C), (1B,2D,3A,4B,5A,6C,7A), (1B,2D,3A,4B,5A,6C,7B), (1B,
2D,3A,4B,5A,6C,7C), (1B,2D,3A,4B,5A,6D,7A), (1B,2D,3A,4B,5A,6D,7B), (1B,2D,3A,4B,5A,6
D,7C), (1B,2D,3A,4B,5B,6A,7A), (1B,2D,3A,4B,5B,6A,7B), (1B,2D,3A,4B,5B,6A,7C), (1B,2D,
3A,4B,5B,6B,7A), (1B,2D,3A,4B,5B,6B,7B), (1B,2D,3A,4B,5B,6B,7C), (1B,2D,3A,4B,5B,6C,7
A), (1B,2D,3A,4B,5B,6C,7B), (1B,2D,3A,4B,5B,6C,7C), (1B,2D,3A,4B,5B,6D,7A), (1B,2D,3A,
4B,5B,6D,7B), (1B,2D,3A,4B,5B,6D,7C), (1B,2D,3A,4C,5A,6A,7A), (1B,2D,3A,4C,5A,6A,7B),
(1B,2D,3A,4C,5A,6A,7C), (1B,2D,3A,4C,5A,6B,7A), (1B,2D,3A,4C,5A,6B,7B), (1B,2D,3A,4C,
5A,6B,7C), (1B,2D,3A,4C,5A,6C,7A), (1B,2D,3A,4C,5A,6C,7B), (1B,2D,3A,4C,5A,6C,7C), (1B,
2D,3A,4C,5A,6D,7A), (1B,2D,3A,4C,5A,6D,7B), (1B,2D,3A,4C,5A,6D,7C), (1B,2D,3A,4C,5B,6
A,7A), (1B,2D,3A,4C,5B,6A,7B), (1B,2D,3A,4C,5B,6A,7C), (1B,2D,3A,4C,5B,6B,7A), (1B,2D,
3A,4C,5B,6B,7B), (1B,2D,3A,4C,5B,6B,7C), (1B,2D,3A,4C,5B,6C,7A), (1B,2D,3A,4C,5B,6C,7
B), (1B,2D,3A,4C,5B,6C,7C), (1B,2D,3A,4C,5B,6D,7A), (1B,2D,3A,4C,5B,6D,7B), (1B,2D,3A,
4C,5B,6D,7C), (1B,2D,3A,4D,5A,6A,7A), (1B,2D,3A,4D,5A,6A,7B), (1B,2D,3A,4D,5A,6A,7C),
(1B,2D,3A,4D,5A,6B,7A), (1B,2D,3A,4D,5A,6B,7B), (1B,2D,3A,4D,5A,6B,7C), (1B,2D,3A,4D,
5A,6C,7A), (1B,2D,3A,4D,5A,6C,7B), (1B,2D,3A,4D,5A,6C,7C), (1B,2D,3A,4D,5A,6D,7A), (1B,
2D,3A,4D,5A,6D,7B), (1B,2D,3A,4D,5A,6D,7C), (1B,2D,3A,4D,5B,6A,7A), (1B,2D,3A,4D,5B,6
A,7B), (1B,2D,3A,4D,5B,6A,7C), (1B,2D,3A,4D,5B,6B,7A), (1B,2D,3A,4D,5B,6B,7B), (1B,2D,
3A,4D,5B,6B,7C), (1B,2D,3A,4D,5B,6C,7A), (1B,2D,3A,4D,5B,6C,7B), (1B,2D,3A,4D,5B,6C,7
C), (1B,2D,3A,4D,5B,6D,7A), (1B,2D,3A,4D,5B,6D,7B), (1B,2D,3A,4D,5B,6D,7C), (1B,2D,3A,
4E,5A,6A,7A), (1B,2D,3A,4E,5A,6A,7B), (1B,2D,3A,4E,5A,6A,7C), (1B,2D,3A,4E,5A,6B,7A),
(1B,2D,3A,4E,5A,6B,7B), (1B,2D,3A,4E,5A,6B,7C), (1B,2D,3A,4E,5A,6C,7A), (1B,2D,3A,4E,
5A,6C,7B), (1B,2D,3A,4E,5A,6C,7C), (1B,2D,3A,4E,5A,6D,7A), (1B,2D,3A,4E,5A,6D,7B), (1B,
2D,3A,4E,5A,6D,7C), (1B,2D,3A,4E,5B,6A,7A), (1B,2D,3A,4E,5B,6A,7B), (1B,2D,3A,4E,5B,6
A,7C), (1B,2D,3A,4E,5B,6B,7A), (1B,2D,3A,4E,5B,6B,7B), (1B,2D,3A,4E,5B,6B,7C), (1B,2D,
3A,4E,5B,6C,7A), (1B,2D,3A,4E,5B,6C,7B), (1B,2D,3A,4E,5B,6C,7C), (1B,2D,3A,4E,5B,6D,7
A), (1B,2D,3A,4E,5B,6D,7B), (1B,2D,3A,4E,5B,6D,7C), (1B,2D,3B,4A,5A,6A,7A), (1B,2D,3B,

10

20

30

40

4A, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3B, 4A, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3B, 4A, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3B, 4A, 5A, 6B, 7B),
 (1B, 2D, 3B, 4A, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3B, 4A, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3B, 4A, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3B, 4A,
 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3B, 4A, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3B, 4A, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3B, 4A, 5A, 6D, 7C), (1B,
 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B, 6
 B, 7A), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D,
 3B, 4A, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7
 B), (1B, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3B, 4B, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3B, 4B, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3B,
 4B, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3B, 4B, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3B, 4B, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3B, 4B, 5A, 6B, 7C),
 (1B, 2D, 3B, 4B, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3B, 4B, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3B, 4B, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3B, 4B,
 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3B, 4B, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3B, 4B, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B, 6A, 7A), (1B,
 2D, 3B, 4B, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B, 6
 B, 7B), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D,
 3B, 4B, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3B, 4B, 5B, 6D, 7
 C), (1B, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3B,
 4C, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3B, 4C, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3B, 4C, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7A),
 (1B, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3B, 4C, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3B, 4C,
 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3B, 4C, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7B), (1B,
 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B, 6
 B, 7C), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D,
 3B, 4C, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7
 A), (1B, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3B,
 4D, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7B),
 (1B, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3B, 4D,
 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7C), (1B,
 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B, 6
 C, 7A), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D,
 3B, 4D, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3B, 4D, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7

10

20

30

40

B), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3B,
 4E, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7C),
 (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3B, 4E,
 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3B, 4E, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3B, 4E, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3B, 4E, 5B, 6B, 7A), (1B,
 2D, 3B, 4E, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3B, 4E, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3B, 4E, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3B, 4E, 5B, 6
 C, 7B), (1B, 2D, 3B, 4E, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3B, 4E, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3B, 4E, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D,
 3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6A, 7
 C), (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3C,
 4A, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6D, 7A),
 (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3C, 4A, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3C, 4A,
 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3C, 4A, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3C, 4A, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3C, 4A, 5B, 6B, 7B), (1B,
 2D, 3C, 4A, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3C, 4A, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3C, 4A, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3C, 4A, 5B, 6
 C, 7C), (1B, 2D, 3C, 4A, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3C, 4A, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3C, 4A, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D,
 3C, 4B, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3C, 4B, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3C, 4B, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3C, 4B, 5A, 6B, 7
 A), (1B, 2D, 3C, 4B, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3C, 4B, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3C, 4B, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3C,
 4B, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3C, 4B, 5A, 6D, 7B),
 (1B, 2D, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3C, 4B,
 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3C, 4B, 5B, 6B, 7C), (1B,
 2D, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3C, 4B, 5B, 6
 D, 7A), (1B, 2D, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3C, 4C, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D,
 3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3C, 4C, 5A, 6B, 7
 B), (1B, 2D, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3C,
 4C, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3C, 4C, 5A, 6D, 7C),
 (1B, 2D, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3C, 4C,
 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3C, 4C, 5B, 6C, 7A), (1B,
 2D, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3C, 4C, 5B, 6
 D, 7B), (1B, 2D, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3C, 4D, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D,

10

20

30

40

3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3C, 4D, 5A, 6B, 7
C), (1B, 2D, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3C,
4D, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3C, 4D, 5B, 6A, 7A),
(1B, 2D, 3C, 4D, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3C, 4D, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3C, 4D, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3C, 4D,
5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3C, 4D, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3C, 4D, 5B, 6C, 7B), (1B,
2D, 3C, 4D, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3C, 4D, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3C, 4D, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3C, 4D, 5B, 6
D, 7C), (1B, 2D, 3C, 4E, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3C, 4E, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3C, 4E, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D,
3C, 4E, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3C, 4E, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3C, 4E, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3C, 4E, 5A, 6C, 7
A), (1B, 2D, 3C, 4E, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3C, 4E, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3C, 4E, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3C,
4E, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3C, 4E, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3C, 4E, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3C, 4E, 5B, 6A, 7B),
(1B, 2D, 3C, 4E, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3C, 4E, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3C, 4E, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3C, 4E,
5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3C, 4E, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3C, 4E, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3C, 4E, 5B, 6C, 7C), (1B,
2D, 3C, 4E, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3C, 4E, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3C, 4E, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3D, 4A, 5A, 6
A, 7A), (1B, 2D, 3D, 4A, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3D, 4A, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3D, 4A, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D,
3D, 4A, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3D, 4A, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3D, 4A, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3D, 4A, 5A, 6C, 7
B), (1B, 2D, 3D, 4A, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3D, 4A, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3D, 4A, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3D,
4A, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3D, 4A, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3D, 4A, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3D, 4A, 5B, 6A, 7C),
(1B, 2D, 3D, 4A, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3D, 4A, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3D, 4A, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3D, 4A,
5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3D, 4A, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3D, 4A, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3D, 4A, 5B, 6D, 7A), (1B,
2D, 3D, 4A, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3D, 4A, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6
A, 7B), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D,
3D, 4B, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6C, 7
C), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3D, 4B, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3D,
4B, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3D, 4B, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3D, 4B, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3D, 4B, 5B, 6B, 7A),
(1B, 2D, 3D, 4B, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3D, 4B, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3D, 4B, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3D, 4B,
5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3D, 4B, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3D, 4B, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3D, 4B, 5B, 6D, 7B), (1B,
2D, 3D, 4B, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3D, 4C, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3D, 4C, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3D, 4C, 5A, 6

10

20

30

40

2D, 3E, 4B, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3E, 4B, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3E, 4B, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3E, 4B, 5A, 6
C, 7A), (1B, 2D, 3E, 4B, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3E, 4B, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3E, 4B, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D,
3E, 4B, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3E, 4B, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6A, 7
B), (1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3E,
4B, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6C, 7C),
(1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3E, 4B, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3E, 4C,
5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3E, 4C, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3E, 4C, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3E, 4C, 5A, 6B, 7A), (1B,
2D, 3E, 4C, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3E, 4C, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3E, 4C, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3E, 4C, 5A, 6
C, 7B), (1B, 2D, 3E, 4C, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3E, 4C, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3E, 4C, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D,
3E, 4C, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6A, 7
C), (1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3E,
4C, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6D, 7A),
(1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3E, 4C, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3E, 4D, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3E, 4D,
5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3E, 4D, 5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3E, 4D, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3E, 4D, 5A, 6B, 7B), (1B,
2D, 3E, 4D, 5A, 6B, 7C), (1B, 2D, 3E, 4D, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3E, 4D, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3E, 4D, 5A, 6
C, 7C), (1B, 2D, 3E, 4D, 5A, 6D, 7A), (1B, 2D, 3E, 4D, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3E, 4D, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D,
3E, 4D, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D, 3E, 4D, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3E, 4D, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3E, 4D, 5B, 6B, 7
A), (1B, 2D, 3E, 4D, 5B, 6B, 7B), (1B, 2D, 3E, 4D, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3E, 4D, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3E,
4D, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3E, 4D, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3E, 4D, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3E, 4D, 5B, 6D, 7B),
(1B, 2D, 3E, 4D, 5B, 6D, 7C), (1B, 2D, 3E, 4E, 5A, 6A, 7A), (1B, 2D, 3E, 4E, 5A, 6A, 7B), (1B, 2D, 3E, 4E,
5A, 6A, 7C), (1B, 2D, 3E, 4E, 5A, 6B, 7A), (1B, 2D, 3E, 4E, 5A, 6B, 7B), (1B, 2D, 3E, 4E, 5A, 6B, 7C), (1B,
2D, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1B, 2D, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1B, 2D, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1B, 2D, 3E, 4E, 5A, 6
D, 7A), (1B, 2D, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1B, 2D, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1B, 2D, 3E, 4E, 5B, 6A, 7A), (1B, 2D,
3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1B, 2D, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1B, 2D, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1B, 2D, 3E, 4E, 5B, 6B, 7
B), (1B, 2D, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1B, 2D, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1B, 2D, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B), (1B, 2D, 3E,
4E, 5B, 6C, 7C), (1B, 2D, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1B, 2D, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1B, 2D, 3E, 4E, 5B, 6D, 7C),
(1B, 2E, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1B, 2E, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1B, 2E, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1B, 2E, 3A, 4A,

10

20

30

40

4D, 5A, 6B, 7B), (1B, 2E, 3B, 4D, 5A, 6B, 7C), (1B, 2E, 3B, 4D, 5A, 6C, 7A), (1B, 2E, 3B, 4D, 5A, 6C, 7B),
 (1B, 2E, 3B, 4D, 5A, 6C, 7C), (1B, 2E, 3B, 4D, 5A, 6D, 7A), (1B, 2E, 3B, 4D, 5A, 6D, 7B), (1B, 2E, 3B, 4D,
 5A, 6D, 7C), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B, 6A, 7A), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B, 6A, 7B), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B, 6A, 7C), (1B,
 2E, 3B, 4D, 5B, 6B, 7A), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B, 6B, 7B), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B, 6B, 7C), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B, 6
 C, 7A), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B, 6C, 7B), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B, 6C, 7C), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B, 6D, 7A), (1B, 2E,
 3B, 4D, 5B, 6D, 7B), (1B, 2E, 3B, 4D, 5B, 6D, 7C), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6A, 7A), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6A, 7
 B), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B), (1B, 2E, 3B,
 4E, 5A, 6B, 7C), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6C, 7C),
 (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1B, 2E, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1B, 2E, 3B, 4E,
 5B, 6A, 7A), (1B, 2E, 3B, 4E, 5B, 6A, 7B), (1B, 2E, 3B, 4E, 5B, 6A, 7C), (1B, 2E, 3B, 4E, 5B, 6B, 7A), (1B,
 2E, 3B, 4E, 5B, 6B, 7B), (1B, 2E, 3B, 4E, 5B, 6B, 7C), (1B, 2E, 3B, 4E, 5B, 6C, 7A), (1B, 2E, 3B, 4E, 5B, 6
 C, 7B), (1B, 2E, 3B, 4E, 5B, 6C, 7C), (1B, 2E, 3B, 4E, 5B, 6D, 7A), (1B, 2E, 3B, 4E, 5B, 6D, 7B), (1B, 2E,
 3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6A, 7
 C), (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C), (1B, 2E, 3C,
 4A, 5A, 6C, 7A), (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6D, 7A),
 (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6D, 7B), (1B, 2E, 3C, 4A, 5A, 6D, 7C), (1B, 2E, 3C, 4A, 5B, 6A, 7A), (1B, 2E, 3C, 4A,
 5B, 6A, 7B), (1B, 2E, 3C, 4A, 5B, 6A, 7C), (1B, 2E, 3C, 4A, 5B, 6B, 7A), (1B, 2E, 3C, 4A, 5B, 6B, 7B), (1B,
 2E, 3C, 4A, 5B, 6B, 7C), (1B, 2E, 3C, 4A, 5B, 6C, 7A), (1B, 2E, 3C, 4A, 5B, 6C, 7B), (1B, 2E, 3C, 4A, 5B, 6
 C, 7C), (1B, 2E, 3C, 4A, 5B, 6D, 7A), (1B, 2E, 3C, 4A, 5B, 6D, 7B), (1B, 2E, 3C, 4A, 5B, 6D, 7C), (1B, 2E,
 3C, 4B, 5A, 6A, 7A), (1B, 2E, 3C, 4B, 5A, 6A, 7B), (1B, 2E, 3C, 4B, 5A, 6A, 7C), (1B, 2E, 3C, 4B, 5A, 6B, 7
 A), (1B, 2E, 3C, 4B, 5A, 6B, 7B), (1B, 2E, 3C, 4B, 5A, 6B, 7C), (1B, 2E, 3C, 4B, 5A, 6C, 7A), (1B, 2E, 3C,
 4B, 5A, 6C, 7B), (1B, 2E, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1B, 2E, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1B, 2E, 3C, 4B, 5A, 6D, 7B),
 (1B, 2E, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1B, 2E, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1B, 2E, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1B, 2E, 3C, 4B,
 5B, 6A, 7C), (1B, 2E, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1B, 2E, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1B, 2E, 3C, 4B, 5B, 6B, 7C), (1B,
 2E, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1B, 2E, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1B, 2E, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1B, 2E, 3C, 4B, 5B, 6
 D, 7A), (1B, 2E, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1B, 2E, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1B, 2E, 3C, 4C, 5A, 6A, 7A), (1B, 2E,
 3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1B, 2E, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1B, 2E, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1B, 2E, 3C, 4C, 5A, 6B, 7

10

20

30

40

2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1B, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1B, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1B, 2E, 3E, 4E, 5A, 6
D, 7A), (1B, 2E, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1B, 2E, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1B, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7A), (1B, 2E,
3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1B, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1B, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1B, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7
B), (1B, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1B, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1B, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B), (1B, 2E, 3E,
4E, 5B, 6C, 7C), (1B, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1B, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1B, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7C),
(1C, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1C, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1C, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1C, 2A, 3A, 4A,
5A, 6B, 7A), (1C, 2A, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1C, 2A, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1C, 2A, 3A, 4A, 5A, 6C, 7A), (1C,
2A, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1C, 2A, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1C, 2A, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A, 3A, 4A, 5A, 6
D, 7B), (1C, 2A, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B, 6A, 7B), (1C, 2A,
3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B, 6B, 7
C), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C), (1C, 2A, 3A,
4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2A, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2A, 3A, 4B, 5A, 6A, 7A),
(1C, 2A, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1C, 2A, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1C, 2A, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1C, 2A, 3A, 4B,
5A, 6B, 7B), (1C, 2A, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1C, 2A, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1C, 2A, 3A, 4B, 5A, 6C, 7B), (1C,
2A, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1C, 2A, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1C, 2A, 3A, 4B, 5A, 6
D, 7C), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B, 6A, 7A), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B, 6A, 7B), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B, 6A, 7C), (1C, 2A,
3A, 4B, 5B, 6B, 7A), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B, 6B, 7C), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B, 6C, 7
A), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B, 6C, 7B), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B, 6C, 7C), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B, 6D, 7A), (1C, 2A, 3A,
4B, 5B, 6D, 7B), (1C, 2A, 3A, 4B, 5B, 6D, 7C), (1C, 2A, 3A, 4C, 5A, 6A, 7A), (1C, 2A, 3A, 4C, 5A, 6A, 7B),
(1C, 2A, 3A, 4C, 5A, 6A, 7C), (1C, 2A, 3A, 4C, 5A, 6B, 7A), (1C, 2A, 3A, 4C, 5A, 6B, 7B), (1C, 2A, 3A, 4C,
5A, 6B, 7C), (1C, 2A, 3A, 4C, 5A, 6C, 7A), (1C, 2A, 3A, 4C, 5A, 6C, 7B), (1C, 2A, 3A, 4C, 5A, 6C, 7C), (1C,
2A, 3A, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A, 3A, 4C, 5A, 6D, 7B), (1C, 2A, 3A, 4C, 5A, 6D, 7C), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B, 6
A, 7A), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B, 6B, 7A), (1C, 2A,
3A, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B, 6C, 7A), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B, 6C, 7
B), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B, 6D, 7A), (1C, 2A, 3A, 4C, 5B, 6D, 7B), (1C, 2A, 3A,
4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2A, 3A, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2A, 3A, 4D, 5A, 6A, 7B), (1C, 2A, 3A, 4D, 5A, 6A, 7C),
(1C, 2A, 3A, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2A, 3A, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C, 2A, 3A, 4D, 5A, 6B, 7C), (1C, 2A, 3A, 4D,

10

20

30

40

4B, 5A, 6C, 7B), (1C, 2A, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1C, 2A, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A, 3C, 4B, 5A, 6D, 7B),
 (1C, 2A, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1C, 2A, 3C, 4B,
 5B, 6A, 7C), (1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6B, 7C), (1C,
 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6
 D, 7A), (1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1C, 2A, 3C, 4C, 5A, 6A, 7A), (1C, 2A,
 3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1C, 2A, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1C, 2A, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1C, 2A, 3C, 4C, 5A, 6B, 7
 B), (1C, 2A, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1C, 2A, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1C, 2A, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B), (1C, 2A, 3C,
 4C, 5A, 6C, 7C), (1C, 2A, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1C, 2A, 3C, 4C, 5A, 6D, 7C),
 (1C, 2A, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1C, 2A, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2A, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2A, 3C, 4C,
 5B, 6B, 7A), (1C, 2A, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2A, 3C, 4C, 5B, 6C, 7A), (1C,
 2A, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1C, 2A, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2A, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1C, 2A, 3C, 4C, 5B, 6
 D, 7B), (1C, 2A, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2A, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2A, 3C, 4D, 5A, 6A, 7B), (1C, 2A,
 3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1C, 2A, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2A, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C, 2A, 3C, 4D, 5A, 6B, 7
 C), (1C, 2A, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1C, 2A, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1C, 2A, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C), (1C, 2A, 3C,
 4D, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1C, 2A, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1C, 2A, 3C, 4D, 5B, 6A, 7A),
 (1C, 2A, 3C, 4D, 5B, 6A, 7B), (1C, 2A, 3C, 4D, 5B, 6A, 7C), (1C, 2A, 3C, 4D, 5B, 6B, 7A), (1C, 2A, 3C, 4D,
 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C), (1C, 2A, 3C, 4D, 5B, 6C, 7A), (1C, 2A, 3C, 4D, 5B, 6C, 7B), (1C,
 2A, 3C, 4D, 5B, 6C, 7C), (1C, 2A, 3C, 4D, 5B, 6D, 7A), (1C, 2A, 3C, 4D, 5B, 6D, 7B), (1C, 2A, 3C, 4D, 5B, 6
 D, 7C), (1C, 2A, 3C, 4E, 5A, 6A, 7A), (1C, 2A, 3C, 4E, 5A, 6A, 7B), (1C, 2A, 3C, 4E, 5A, 6A, 7C), (1C, 2A,
 3C, 4E, 5A, 6B, 7A), (1C, 2A, 3C, 4E, 5A, 6B, 7B), (1C, 2A, 3C, 4E, 5A, 6B, 7C), (1C, 2A, 3C, 4E, 5A, 6C, 7
 A), (1C, 2A, 3C, 4E, 5A, 6C, 7B), (1C, 2A, 3C, 4E, 5A, 6C, 7C), (1C, 2A, 3C, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A, 3C,
 4E, 5A, 6D, 7B), (1C, 2A, 3C, 4E, 5A, 6D, 7C), (1C, 2A, 3C, 4E, 5B, 6A, 7A), (1C, 2A, 3C, 4E, 5B, 6A, 7B),
 (1C, 2A, 3C, 4E, 5B, 6A, 7C), (1C, 2A, 3C, 4E, 5B, 6B, 7A), (1C, 2A, 3C, 4E, 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3C, 4E,
 5B, 6B, 7C), (1C, 2A, 3C, 4E, 5B, 6C, 7A), (1C, 2A, 3C, 4E, 5B, 6C, 7B), (1C, 2A, 3C, 4E, 5B, 6C, 7C), (1C,
 2A, 3C, 4E, 5B, 6D, 7A), (1C, 2A, 3C, 4E, 5B, 6D, 7B), (1C, 2A, 3C, 4E, 5B, 6D, 7C), (1C, 2A, 3D, 4A, 5A, 6
 A, 7A), (1C, 2A, 3D, 4A, 5A, 6A, 7B), (1C, 2A, 3D, 4A, 5A, 6A, 7C), (1C, 2A, 3D, 4A, 5A, 6B, 7A), (1C, 2A,
 3D, 4A, 5A, 6B, 7B), (1C, 2A, 3D, 4A, 5A, 6B, 7C), (1C, 2A, 3D, 4A, 5A, 6C, 7A), (1C, 2A, 3D, 4A, 5A, 6C, 7

10

20

30

40

3D, 4E, 5A, 6C, 7C), (1C, 2A, 3D, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A, 3D, 4E, 5A, 6D, 7B), (1C, 2A, 3D, 4E, 5A, 6D, 7
C), (1C, 2A, 3D, 4E, 5B, 6A, 7A), (1C, 2A, 3D, 4E, 5B, 6A, 7B), (1C, 2A, 3D, 4E, 5B, 6A, 7C), (1C, 2A, 3D,
4E, 5B, 6B, 7A), (1C, 2A, 3D, 4E, 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3D, 4E, 5B, 6B, 7C), (1C, 2A, 3D, 4E, 5B, 6C, 7A),
(1C, 2A, 3D, 4E, 5B, 6C, 7B), (1C, 2A, 3D, 4E, 5B, 6C, 7C), (1C, 2A, 3D, 4E, 5B, 6D, 7A), (1C, 2A, 3D, 4E,
5B, 6D, 7B), (1C, 2A, 3D, 4E, 5B, 6D, 7C), (1C, 2A, 3E, 4A, 5A, 6A, 7A), (1C, 2A, 3E, 4A, 5A, 6A, 7B), (1C,
2A, 3E, 4A, 5A, 6A, 7C), (1C, 2A, 3E, 4A, 5A, 6B, 7A), (1C, 2A, 3E, 4A, 5A, 6B, 7B), (1C, 2A, 3E, 4A, 5A, 6
B, 7C), (1C, 2A, 3E, 4A, 5A, 6C, 7A), (1C, 2A, 3E, 4A, 5A, 6C, 7B), (1C, 2A, 3E, 4A, 5A, 6C, 7C), (1C, 2A,
3E, 4A, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A, 3E, 4A, 5A, 6D, 7B), (1C, 2A, 3E, 4A, 5A, 6D, 7C), (1C, 2A, 3E, 4A, 5B, 6A, 7
A), (1C, 2A, 3E, 4A, 5B, 6A, 7B), (1C, 2A, 3E, 4A, 5B, 6A, 7C), (1C, 2A, 3E, 4A, 5B, 6B, 7A), (1C, 2A, 3E,
4A, 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3E, 4A, 5B, 6B, 7C), (1C, 2A, 3E, 4A, 5B, 6C, 7A), (1C, 2A, 3E, 4A, 5B, 6C, 7B),
(1C, 2A, 3E, 4A, 5B, 6C, 7C), (1C, 2A, 3E, 4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2A, 3E, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2A, 3E, 4A,
5B, 6D, 7C), (1C, 2A, 3E, 4B, 5A, 6A, 7A), (1C, 2A, 3E, 4B, 5A, 6A, 7B), (1C, 2A, 3E, 4B, 5A, 6A, 7C), (1C,
2A, 3E, 4B, 5A, 6B, 7A), (1C, 2A, 3E, 4B, 5A, 6B, 7B), (1C, 2A, 3E, 4B, 5A, 6B, 7C), (1C, 2A, 3E, 4B, 5A, 6
C, 7A), (1C, 2A, 3E, 4B, 5A, 6C, 7B), (1C, 2A, 3E, 4B, 5A, 6C, 7C), (1C, 2A, 3E, 4B, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A,
3E, 4B, 5A, 6D, 7B), (1C, 2A, 3E, 4B, 5A, 6D, 7C), (1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6A, 7A), (1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6A, 7
B), (1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6A, 7C), (1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6B, 7A), (1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3E,
4B, 5B, 6B, 7C), (1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6C, 7A), (1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6C, 7B), (1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6C, 7C),
(1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6D, 7A), (1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6D, 7B), (1C, 2A, 3E, 4B, 5B, 6D, 7C), (1C, 2A, 3E, 4C,
5A, 6A, 7A), (1C, 2A, 3E, 4C, 5A, 6A, 7B), (1C, 2A, 3E, 4C, 5A, 6A, 7C), (1C, 2A, 3E, 4C, 5A, 6B, 7A), (1C,
2A, 3E, 4C, 5A, 6B, 7B), (1C, 2A, 3E, 4C, 5A, 6B, 7C), (1C, 2A, 3E, 4C, 5A, 6C, 7A), (1C, 2A, 3E, 4C, 5A, 6
C, 7B), (1C, 2A, 3E, 4C, 5A, 6C, 7C), (1C, 2A, 3E, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2A, 3E, 4C, 5A, 6D, 7B), (1C, 2A,
3E, 4C, 5A, 6D, 7C), (1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6A, 7A), (1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6A, 7
C), (1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6B, 7A), (1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2A, 3E,
4C, 5B, 6C, 7A), (1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6C, 7B), (1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6D, 7A),
(1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6D, 7B), (1C, 2A, 3E, 4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2A, 3E, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2A, 3E, 4D,
5A, 6A, 7B), (1C, 2A, 3E, 4D, 5A, 6A, 7C), (1C, 2A, 3E, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2A, 3E, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C,
2A, 3E, 4D, 5A, 6B, 7C), (1C, 2A, 3E, 4D, 5A, 6C, 7A), (1C, 2A, 3E, 4D, 5A, 6C, 7B), (1C, 2A, 3E, 4D, 5A, 6

10

20

30

40

2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7B), (1C, 2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7C), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B, 6
A, 7A), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B, 6B, 7A), (1C, 2B,
3A, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B, 6C, 7A), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B, 6C, 7
B), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B, 6D, 7A), (1C, 2B, 3A, 4C, 5B, 6D, 7B), (1C, 2B, 3A,
4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2B, 3A, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2B, 3A, 4D, 5A, 6A, 7B), (1C, 2B, 3A, 4D, 5A, 6A, 7C),
(1C, 2B, 3A, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2B, 3A, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C, 2B, 3A, 4D, 5A, 6B, 7C), (1C, 2B, 3A, 4D,
5A, 6C, 7A), (1C, 2B, 3A, 4D, 5A, 6C, 7B), (1C, 2B, 3A, 4D, 5A, 6C, 7C), (1C, 2B, 3A, 4D, 5A, 6D, 7A), (1C,
2B, 3A, 4D, 5A, 6D, 7B), (1C, 2B, 3A, 4D, 5A, 6D, 7C), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6A, 7A), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6
A, 7B), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6A, 7C), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6B, 7A), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6B, 7B), (1C, 2B,
3A, 4D, 5B, 6B, 7C), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6C, 7A), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6C, 7B), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6C, 7
C), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6D, 7A), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6D, 7B), (1C, 2B, 3A, 4D, 5B, 6D, 7C), (1C, 2B, 3A,
4E, 5A, 6A, 7A), (1C, 2B, 3A, 4E, 5A, 6A, 7B), (1C, 2B, 3A, 4E, 5A, 6A, 7C), (1C, 2B, 3A, 4E, 5A, 6B, 7A),
(1C, 2B, 3A, 4E, 5A, 6B, 7B), (1C, 2B, 3A, 4E, 5A, 6B, 7C), (1C, 2B, 3A, 4E, 5A, 6C, 7A), (1C, 2B, 3A, 4E,
5A, 6C, 7B), (1C, 2B, 3A, 4E, 5A, 6C, 7C), (1C, 2B, 3A, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2B, 3A, 4E, 5A, 6D, 7B), (1C,
2B, 3A, 4E, 5A, 6D, 7C), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6A, 7A), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6A, 7B), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6
A, 7C), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6B, 7A), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6B, 7B), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6B, 7C), (1C, 2B,
3A, 4E, 5B, 6C, 7A), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6C, 7B), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6C, 7C), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6D, 7
A), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6D, 7B), (1C, 2B, 3A, 4E, 5B, 6D, 7C), (1C, 2B, 3B, 4A, 5A, 6A, 7A), (1C, 2B, 3B,
4A, 5A, 6A, 7B), (1C, 2B, 3B, 4A, 5A, 6A, 7C), (1C, 2B, 3B, 4A, 5A, 6B, 7A), (1C, 2B, 3B, 4A, 5A, 6B, 7B),
(1C, 2B, 3B, 4A, 5A, 6B, 7C), (1C, 2B, 3B, 4A, 5A, 6C, 7A), (1C, 2B, 3B, 4A, 5A, 6C, 7B), (1C, 2B, 3B, 4A,
5A, 6C, 7C), (1C, 2B, 3B, 4A, 5A, 6D, 7A), (1C, 2B, 3B, 4A, 5A, 6D, 7B), (1C, 2B, 3B, 4A, 5A, 6D, 7C), (1C,
2B, 3B, 4A, 5B, 6A, 7A), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B, 6A, 7B), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B, 6A, 7C), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B, 6
B, 7A), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B, 6B, 7B), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B, 6B, 7C), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B, 6C, 7A), (1C, 2B,
3B, 4A, 5B, 6C, 7B), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B, 6C, 7C), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B, 6D, 7
B), (1C, 2B, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2B, 3B, 4B, 5A, 6A, 7A), (1C, 2B, 3B, 4B, 5A, 6A, 7B), (1C, 2B, 3B,
4B, 5A, 6A, 7C), (1C, 2B, 3B, 4B, 5A, 6B, 7A), (1C, 2B, 3B, 4B, 5A, 6B, 7B), (1C, 2B, 3B, 4B, 5A, 6B, 7C),
(1C, 2B, 3B, 4B, 5A, 6C, 7A), (1C, 2B, 3B, 4B, 5A, 6C, 7B), (1C, 2B, 3B, 4B, 5A, 6C, 7C), (1C, 2B, 3B, 4B,

10

20

30

40

(1C,2B,3C,4A,5A,6D,7B), (1C,2B,3C,4A,5A,6D,7C), (1C,2B,3C,4A,5B,6A,7A), (1C,2B,3C,4A,
5B,6A,7B), (1C,2B,3C,4A,5B,6A,7C), (1C,2B,3C,4A,5B,6B,7A), (1C,2B,3C,4A,5B,6B,7B), (1C,
2B,3C,4A,5B,6B,7C), (1C,2B,3C,4A,5B,6C,7A), (1C,2B,3C,4A,5B,6C,7B), (1C,2B,3C,4A,5B,6
C,7C), (1C,2B,3C,4A,5B,6D,7A), (1C,2B,3C,4A,5B,6D,7B), (1C,2B,3C,4A,5B,6D,7C), (1C,2B,
3C,4B,5A,6A,7A), (1C,2B,3C,4B,5A,6A,7B), (1C,2B,3C,4B,5A,6A,7C), (1C,2B,3C,4B,5A,6B,7
A), (1C,2B,3C,4B,5A,6B,7B), (1C,2B,3C,4B,5A,6B,7C), (1C,2B,3C,4B,5A,6C,7A), (1C,2B,3C,
4B,5A,6C,7B), (1C,2B,3C,4B,5A,6C,7C), (1C,2B,3C,4B,5A,6D,7A), (1C,2B,3C,4B,5A,6D,7B),
(1C,2B,3C,4B,5A,6D,7C), (1C,2B,3C,4B,5B,6A,7A), (1C,2B,3C,4B,5B,6A,7B), (1C,2B,3C,4B,
5B,6A,7C), (1C,2B,3C,4B,5B,6B,7A), (1C,2B,3C,4B,5B,6B,7B), (1C,2B,3C,4B,5B,6B,7C), (1C,
2B,3C,4B,5B,6C,7A), (1C,2B,3C,4B,5B,6C,7B), (1C,2B,3C,4B,5B,6C,7C), (1C,2B,3C,4B,5B,6
D,7A), (1C,2B,3C,4B,5B,6D,7B), (1C,2B,3C,4B,5B,6D,7C), (1C,2B,3C,4C,5A,6A,7A), (1C,2B,
3C,4C,5A,6A,7B), (1C,2B,3C,4C,5A,6A,7C), (1C,2B,3C,4C,5A,6B,7A), (1C,2B,3C,4C,5A,6B,7
B), (1C,2B,3C,4C,5A,6B,7C), (1C,2B,3C,4C,5A,6C,7A), (1C,2B,3C,4C,5A,6C,7B), (1C,2B,3C,
4C,5A,6C,7C), (1C,2B,3C,4C,5A,6D,7A), (1C,2B,3C,4C,5A,6D,7B), (1C,2B,3C,4C,5A,6D,7C),
(1C,2B,3C,4C,5B,6A,7A), (1C,2B,3C,4C,5B,6A,7B), (1C,2B,3C,4C,5B,6A,7C), (1C,2B,3C,4C,
5B,6B,7A), (1C,2B,3C,4C,5B,6B,7B), (1C,2B,3C,4C,5B,6B,7C), (1C,2B,3C,4C,5B,6C,7A), (1C,
2B,3C,4C,5B,6C,7B), (1C,2B,3C,4C,5B,6C,7C), (1C,2B,3C,4C,5B,6D,7A), (1C,2B,3C,4C,5B,6
D,7B), (1C,2B,3C,4C,5B,6D,7C), (1C,2B,3C,4D,5A,6A,7A), (1C,2B,3C,4D,5A,6A,7B), (1C,2B,
3C,4D,5A,6A,7C), (1C,2B,3C,4D,5A,6B,7A), (1C,2B,3C,4D,5A,6B,7B), (1C,2B,3C,4D,5A,6B,7
C), (1C,2B,3C,4D,5A,6C,7A), (1C,2B,3C,4D,5A,6C,7B), (1C,2B,3C,4D,5A,6C,7C), (1C,2B,3C,
4D,5A,6D,7A), (1C,2B,3C,4D,5A,6D,7B), (1C,2B,3C,4D,5A,6D,7C), (1C,2B,3C,4D,5B,6A,7A),
(1C,2B,3C,4D,5B,6A,7B), (1C,2B,3C,4D,5B,6A,7C), (1C,2B,3C,4D,5B,6B,7A), (1C,2B,3C,4D,
5B,6B,7B), (1C,2B,3C,4D,5B,6B,7C), (1C,2B,3C,4D,5B,6C,7A), (1C,2B,3C,4D,5B,6C,7B), (1C,
2B,3C,4D,5B,6C,7C), (1C,2B,3C,4D,5B,6D,7A), (1C,2B,3C,4D,5B,6D,7B), (1C,2B,3C,4D,5B,6
D,7C), (1C,2B,3C,4E,5A,6A,7A), (1C,2B,3C,4E,5A,6A,7B), (1C,2B,3C,4E,5A,6A,7C), (1C,2B,
3C,4E,5A,6B,7A), (1C,2B,3C,4E,5A,6B,7B), (1C,2B,3C,4E,5A,6B,7C), (1C,2B,3C,4E,5A,6C,7
A), (1C,2B,3C,4E,5A,6C,7B), (1C,2B,3C,4E,5A,6C,7C), (1C,2B,3C,4E,5A,6D,7A), (1C,2B,3C,

10

20

30

40

3E, 4C, 5A, 6D, 7C), (1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6A, 7A), (1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6A, 7
C), (1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6B, 7A), (1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2B, 3E,
4C, 5B, 6C, 7A), (1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6C, 7B), (1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6D, 7A),
(1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6D, 7B), (1C, 2B, 3E, 4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2B, 3E, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2B, 3E, 4D,
5A, 6A, 7B), (1C, 2B, 3E, 4D, 5A, 6A, 7C), (1C, 2B, 3E, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2B, 3E, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C,
2B, 3E, 4D, 5A, 6B, 7C), (1C, 2B, 3E, 4D, 5A, 6C, 7A), (1C, 2B, 3E, 4D, 5A, 6C, 7B), (1C, 2B, 3E, 4D, 5A, 6
C, 7C), (1C, 2B, 3E, 4D, 5A, 6D, 7A), (1C, 2B, 3E, 4D, 5A, 6D, 7B), (1C, 2B, 3E, 4D, 5A, 6D, 7C), (1C, 2B,
3E, 4D, 5B, 6A, 7A), (1C, 2B, 3E, 4D, 5B, 6A, 7B), (1C, 2B, 3E, 4D, 5B, 6A, 7C), (1C, 2B, 3E, 4D, 5B, 6B, 7
A), (1C, 2B, 3E, 4D, 5B, 6B, 7B), (1C, 2B, 3E, 4D, 5B, 6B, 7C), (1C, 2B, 3E, 4D, 5B, 6C, 7A), (1C, 2B, 3E,
4D, 5B, 6C, 7B), (1C, 2B, 3E, 4D, 5B, 6C, 7C), (1C, 2B, 3E, 4D, 5B, 6D, 7A), (1C, 2B, 3E, 4D, 5B, 6D, 7B),
(1C, 2B, 3E, 4D, 5B, 6D, 7C), (1C, 2B, 3E, 4E, 5A, 6A, 7A), (1C, 2B, 3E, 4E, 5A, 6A, 7B), (1C, 2B, 3E, 4E,
5A, 6A, 7C), (1C, 2B, 3E, 4E, 5A, 6B, 7A), (1C, 2B, 3E, 4E, 5A, 6B, 7B), (1C, 2B, 3E, 4E, 5A, 6B, 7C), (1C,
2B, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1C, 2B, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1C, 2B, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1C, 2B, 3E, 4E, 5A, 6
D, 7A), (1C, 2B, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1C, 2B, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1C, 2B, 3E, 4E, 5B, 6A, 7A), (1C, 2B,
3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1C, 2B, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1C, 2B, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1C, 2B, 3E, 4E, 5B, 6B, 7
B), (1C, 2B, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1C, 2B, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1C, 2B, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B), (1C, 2B, 3E,
4E, 5B, 6C, 7C), (1C, 2B, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1C, 2B, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1C, 2B, 3E, 4E, 5B, 6D, 7C),
(1C, 2C, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1C, 2C, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3A, 4A,
5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3A, 4A, 5A, 6C, 7A), (1C,
2C, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3A, 4A, 5A, 6
D, 7B), (1C, 2C, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1C, 2C, 3A, 4A, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C,
3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3A, 4A, 5B, 6B, 7
C), (1C, 2C, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3A,
4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2C, 3A, 4B, 5A, 6A, 7A),
(1C, 2C, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3A, 4B,
5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1C, 2C, 3A, 4B, 5A, 6C, 7B), (1C,
2C, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3A, 4B, 5A, 6

10

20

30

40

2C, 3B, 4A, 5B, 6A, 7A), (1C, 2C, 3B, 4A, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C, 3B, 4A, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3B, 4A, 5B, 6
 B, 7A), (1C, 2C, 3B, 4A, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3B, 4A, 5B, 6B, 7C), (1C, 2C, 3B, 4A, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C,
 3B, 4A, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3B, 4A, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3B, 4A, 5B, 6D, 7
 B), (1C, 2C, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2C, 3B, 4B, 5A, 6A, 7A), (1C, 2C, 3B, 4B, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3B,
 4B, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3B, 4B, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3B, 4B, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3B, 4B, 5A, 6B, 7C),
 (1C, 2C, 3B, 4B, 5A, 6C, 7A), (1C, 2C, 3B, 4B, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C, 3B, 4B, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3B, 4B,
 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3B, 4B, 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3B, 4B, 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3B, 4B, 5B, 6A, 7A), (1C,
 2C, 3B, 4B, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C, 3B, 4B, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3B, 4B, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3B, 4B, 5B, 6
 B, 7B), (1C, 2C, 3B, 4B, 5B, 6B, 7C), (1C, 2C, 3B, 4B, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C, 3B, 4B, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C,
 3B, 4B, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3B, 4B, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3B, 4B, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3B, 4B, 5B, 6D, 7
 C), (1C, 2C, 3B, 4C, 5A, 6A, 7A), (1C, 2C, 3B, 4C, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3B, 4C, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3B,
 4C, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3B, 4C, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3B, 4C, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3B, 4C, 5A, 6C, 7A),
 (1C, 2C, 3B, 4C, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C, 3B, 4C, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3B, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3B, 4C,
 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3B, 4C, 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3B, 4C, 5B, 6A, 7A), (1C, 2C, 3B, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C,
 2C, 3B, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3B, 4C, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3B, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3B, 4C, 5B, 6
 B, 7C), (1C, 2C, 3B, 4C, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C, 3B, 4C, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3B, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C,
 3B, 4C, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3B, 4C, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3B, 4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2C, 3B, 4D, 5A, 6A, 7
 A), (1C, 2C, 3B, 4D, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3B, 4D, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3B, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3B,
 4D, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3B, 4D, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3B, 4D, 5A, 6C, 7A), (1C, 2C, 3B, 4D, 5A, 6C, 7B),
 (1C, 2C, 3B, 4D, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3B, 4D, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3B, 4D, 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3B, 4D,
 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3B, 4D, 5B, 6A, 7A), (1C, 2C, 3B, 4D, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C, 3B, 4D, 5B, 6A, 7C), (1C,
 2C, 3B, 4D, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3B, 4D, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3B, 4D, 5B, 6B, 7C), (1C, 2C, 3B, 4D, 5B, 6
 C, 7A), (1C, 2C, 3B, 4D, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3B, 4D, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3B, 4D, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C,
 3B, 4D, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3B, 4D, 5B, 6D, 7C), (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6A, 7A), (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6A, 7
 B), (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3B,
 4E, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6C, 7C),
 (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3B, 4E,

10

20

30

40

(1C,2C,3C,4D,5B,6A,7B), (1C,2C,3C,4D,5B,6A,7C), (1C,2C,3C,4D,5B,6B,7A), (1C,2C,3C,4D,
5B,6B,7B), (1C,2C,3C,4D,5B,6B,7C), (1C,2C,3C,4D,5B,6C,7A), (1C,2C,3C,4D,5B,6C,7B), (1C,
2C,3C,4D,5B,6C,7C), (1C,2C,3C,4D,5B,6D,7A), (1C,2C,3C,4D,5B,6D,7B), (1C,2C,3C,4D,5B,6
D,7C), (1C,2C,3C,4E,5A,6A,7A), (1C,2C,3C,4E,5A,6A,7B), (1C,2C,3C,4E,5A,6A,7C), (1C,2C,
3C,4E,5A,6B,7A), (1C,2C,3C,4E,5A,6B,7B), (1C,2C,3C,4E,5A,6B,7C), (1C,2C,3C,4E,5A,6C,7
A), (1C,2C,3C,4E,5A,6C,7B), (1C,2C,3C,4E,5A,6C,7C), (1C,2C,3C,4E,5A,6D,7A), (1C,2C,3C,
4E,5A,6D,7B), (1C,2C,3C,4E,5A,6D,7C), (1C,2C,3C,4E,5B,6A,7A), (1C,2C,3C,4E,5B,6A,7B),
(1C,2C,3C,4E,5B,6A,7C), (1C,2C,3C,4E,5B,6B,7A), (1C,2C,3C,4E,5B,6B,7B), (1C,2C,3C,4E,
5B,6B,7C), (1C,2C,3C,4E,5B,6C,7A), (1C,2C,3C,4E,5B,6C,7B), (1C,2C,3C,4E,5B,6C,7C), (1C,
2C,3C,4E,5B,6D,7A), (1C,2C,3C,4E,5B,6D,7B), (1C,2C,3C,4E,5B,6D,7C), (1C,2C,3D,4A,5A,6
A,7A), (1C,2C,3D,4A,5A,6A,7B), (1C,2C,3D,4A,5A,6A,7C), (1C,2C,3D,4A,5A,6B,7A), (1C,2C,
3D,4A,5A,6B,7B), (1C,2C,3D,4A,5A,6B,7C), (1C,2C,3D,4A,5A,6C,7A), (1C,2C,3D,4A,5A,6C,7
B), (1C,2C,3D,4A,5A,6C,7C), (1C,2C,3D,4A,5A,6D,7A), (1C,2C,3D,4A,5A,6D,7B), (1C,2C,3D,
4A,5A,6D,7C), (1C,2C,3D,4A,5B,6A,7A), (1C,2C,3D,4A,5B,6A,7B), (1C,2C,3D,4A,5B,6A,7C),
(1C,2C,3D,4A,5B,6B,7A), (1C,2C,3D,4A,5B,6B,7B), (1C,2C,3D,4A,5B,6B,7C), (1C,2C,3D,4A,
5B,6C,7A), (1C,2C,3D,4A,5B,6C,7B), (1C,2C,3D,4A,5B,6C,7C), (1C,2C,3D,4A,5B,6D,7A), (1C,
2C,3D,4A,5B,6D,7B), (1C,2C,3D,4A,5B,6D,7C), (1C,2C,3D,4B,5A,6A,7A), (1C,2C,3D,4B,5A,6
A,7B), (1C,2C,3D,4B,5A,6A,7C), (1C,2C,3D,4B,5A,6B,7A), (1C,2C,3D,4B,5A,6B,7B), (1C,2C,
3D,4B,5A,6B,7C), (1C,2C,3D,4B,5A,6C,7A), (1C,2C,3D,4B,5A,6C,7B), (1C,2C,3D,4B,5A,6C,7
C), (1C,2C,3D,4B,5A,6D,7A), (1C,2C,3D,4B,5A,6D,7B), (1C,2C,3D,4B,5A,6D,7C), (1C,2C,3D,
4B,5B,6A,7A), (1C,2C,3D,4B,5B,6A,7B), (1C,2C,3D,4B,5B,6A,7C), (1C,2C,3D,4B,5B,6B,7A),
(1C,2C,3D,4B,5B,6B,7B), (1C,2C,3D,4B,5B,6B,7C), (1C,2C,3D,4B,5B,6C,7A), (1C,2C,3D,4B,
5B,6C,7B), (1C,2C,3D,4B,5B,6C,7C), (1C,2C,3D,4B,5B,6D,7A), (1C,2C,3D,4B,5B,6D,7B), (1C,
2C,3D,4B,5B,6D,7C), (1C,2C,3D,4C,5A,6A,7A), (1C,2C,3D,4C,5A,6A,7B), (1C,2C,3D,4C,5A,6
A,7C), (1C,2C,3D,4C,5A,6B,7A), (1C,2C,3D,4C,5A,6B,7B), (1C,2C,3D,4C,5A,6B,7C), (1C,2C,
3D,4C,5A,6C,7A), (1C,2C,3D,4C,5A,6C,7B), (1C,2C,3D,4C,5A,6C,7C), (1C,2C,3D,4C,5A,6D,7
A), (1C,2C,3D,4C,5A,6D,7B), (1C,2C,3D,4C,5A,6D,7C), (1C,2C,3D,4C,5B,6A,7A), (1C,2C,3D,

10

20

30

40

4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C, 3D, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3D, 4C, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3D, 4C, 5B, 6B, 7B),
 (1C, 2C, 3D, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2C, 3D, 4C, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C, 3D, 4C, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3D, 4C,
 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3D, 4C, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3D, 4C, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3D, 4C, 5B, 6D, 7C), (1C,
 2C, 3D, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2C, 3D, 4D, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3D, 4D, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3D, 4D, 5A, 6
 B, 7A), (1C, 2C, 3D, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3D, 4D, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3D, 4D, 5A, 6C, 7A), (1C, 2C,
 3D, 4D, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C, 3D, 4D, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3D, 4D, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3D, 4D, 5A, 6D, 7
 B), (1C, 2C, 3D, 4D, 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3D, 4D, 5B, 6A, 7A), (1C, 2C, 3D, 4D, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C, 3D,
 4D, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3D, 4D, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3D, 4D, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3D, 4D, 5B, 6B, 7C),
 (1C, 2C, 3D, 4D, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C, 3D, 4D, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3D, 4D, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3D, 4D,
 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3D, 4D, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3D, 4D, 5B, 6D, 7C), (1C, 2C, 3D, 4E, 5A, 6A, 7A), (1C,
 2C, 3D, 4E, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3D, 4E, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3D, 4E, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3D, 4E, 5A, 6
 B, 7B), (1C, 2C, 3D, 4E, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3D, 4E, 5A, 6C, 7A), (1C, 2C, 3D, 4E, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C,
 3D, 4E, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3D, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3D, 4E, 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3D, 4E, 5A, 6D, 7
 C), (1C, 2C, 3D, 4E, 5B, 6A, 7A), (1C, 2C, 3D, 4E, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C, 3D, 4E, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3D,
 4E, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3D, 4E, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3D, 4E, 5B, 6B, 7C), (1C, 2C, 3D, 4E, 5B, 6C, 7A),
 (1C, 2C, 3D, 4E, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3D, 4E, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3D, 4E, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3D, 4E,
 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3D, 4E, 5B, 6D, 7C), (1C, 2C, 3E, 4A, 5A, 6A, 7A), (1C, 2C, 3E, 4A, 5A, 6A, 7B), (1C,
 2C, 3E, 4A, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3E, 4A, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3E, 4A, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3E, 4A, 5A, 6
 B, 7C), (1C, 2C, 3E, 4A, 5A, 6C, 7A), (1C, 2C, 3E, 4A, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C, 3E, 4A, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C,
 3E, 4A, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3E, 4A, 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3E, 4A, 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3E, 4A, 5B, 6A, 7
 A), (1C, 2C, 3E, 4A, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C, 3E, 4A, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3E, 4A, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3E,
 4A, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3E, 4A, 5B, 6B, 7C), (1C, 2C, 3E, 4A, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C, 3E, 4A, 5B, 6C, 7B),
 (1C, 2C, 3E, 4A, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3E, 4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3E, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3E, 4A,
 5B, 6D, 7C), (1C, 2C, 3E, 4B, 5A, 6A, 7A), (1C, 2C, 3E, 4B, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3E, 4B, 5A, 6A, 7C), (1C,
 2C, 3E, 4B, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3E, 4B, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3E, 4B, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3E, 4B, 5A, 6
 C, 7A), (1C, 2C, 3E, 4B, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C, 3E, 4B, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3E, 4B, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C,
 3E, 4B, 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3E, 4B, 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6A, 7A), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6A, 7

10

20

30

40

B), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6B, 7C), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3E, 4B, 5B, 6D, 7C), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6A, 7A), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6C, 7A), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3E, 4C, 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6A, 7A), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3E, 4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6C, 7A), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3E, 4D, 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6A, 7A), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6B, 7C), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6D, 7C), (1C, 2C, 3E, 4D, 5B, 6E, 7A), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6A, 7A), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6A, 7B), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6A, 7C), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6B, 7A), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6B, 7B), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6B, 7C), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1C, 2C, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6A, 7A), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6B, 7B), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6C, 7C), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1C, 2C, 3E, 4E, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3A, 4A, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D,

10

20

30

40

3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3A, 4A, 5B, 6B, 7
C), (1C, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3A,
4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3A, 4B, 5A, 6A, 7A),
(1C, 2D, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3A, 4B,
5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3A, 4B, 5A, 6C, 7B), (1C,
2D, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3A, 4B, 5A, 6
D, 7C), (1C, 2D, 3A, 4B, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3A, 4B, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3A, 4B, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D,
3A, 4B, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3A, 4B, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3A, 4B, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3A, 4B, 5B, 6C, 7
A), (1C, 2D, 3A, 4B, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3A, 4B, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3A, 4B, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3A,
4B, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3A, 4B, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6A, 7B),
(1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3A, 4C,
5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6C, 7C), (1C,
2D, 3A, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3A, 4C, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3A, 4C, 5B, 6
A, 7A), (1C, 2D, 3A, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3A, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3A, 4C, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D,
3A, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3A, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3A, 4C, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3A, 4C, 5B, 6C, 7
B), (1C, 2D, 3A, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3A, 4C, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3A, 4C, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3A,
4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3A, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3A, 4D, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3A, 4D, 5A, 6A, 7C),
(1C, 2D, 3A, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3A, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3A, 4D, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3A, 4D,
5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3A, 4D, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3A, 4D, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3A, 4D, 5A, 6D, 7A), (1C,
2D, 3A, 4D, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3A, 4D, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6
A, 7B), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D,
3A, 4D, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6C, 7
C), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3A, 4D, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3A,
4E, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3A, 4E, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3A, 4E, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3A, 4E, 5A, 6B, 7A),
(1C, 2D, 3A, 4E, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3A, 4E, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3A, 4E, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3A, 4E,
5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3A, 4E, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3A, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3A, 4E, 5A, 6D, 7B), (1C,
2D, 3A, 4E, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6

10

20

30

40

A, 7C), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3A, 4E, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4C, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7C), (1C,

10

20

30

40

2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3B, 4D, 5B, 6
C, 7A), (1C, 2D, 3B, 4D, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3B, 4D, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3B, 4D, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D,
3B, 4D, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4D, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7
B), (1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3B,
4E, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7C),
(1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3B, 4E,
5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3B, 4E, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3B, 4E, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3B, 4E, 5B, 6B, 7A), (1C,
2D, 3B, 4E, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3B, 4E, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3B, 4E, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3B, 4E, 5B, 6
C, 7B), (1C, 2D, 3B, 4E, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3B, 4E, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3B, 4E, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D,
3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6A, 7
C), (1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3C,
4A, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6D, 7A),
(1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3C, 4A, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3C, 4A, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3C, 4A,
5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3C, 4A, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3C, 4A, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3C, 4A, 5B, 6B, 7B), (1C,
2D, 3C, 4A, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3C, 4A, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3C, 4A, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3C, 4A, 5B, 6
C, 7C), (1C, 2D, 3C, 4A, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3C, 4A, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3C, 4A, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D,
3C, 4B, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3C, 4B, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3C, 4B, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3C, 4B, 5A, 6B, 7
A), (1C, 2D, 3C, 4B, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3C, 4B, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3C, 4B, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3C,
4B, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3C, 4B, 5A, 6D, 7B),
(1C, 2D, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3C, 4B,
5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3C, 4B, 5B, 6B, 7C), (1C,
2D, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3C, 4B, 5B, 6
D, 7A), (1C, 2D, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3C, 4C, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D,
3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3C, 4C, 5A, 6B, 7
B), (1C, 2D, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3C,
4C, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3C, 4C, 5A, 6D, 7C),
(1C, 2D, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3C, 4C,

10

20

30

40

(1C, 2D, 3D, 4B, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3D, 4B, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3D, 4B, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3D, 4B, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3D, 4B, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3D, 4B, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3D, 4B, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3D, 4B, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3D, 4C, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3D, 4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6E, 7A), (1C, 2D, 3D, 4D, 5A, 6E, 7B), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3D, 4E, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6B, 7B), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6B, 7C), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6C, 7A), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6C, 7B), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6C, 7C), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6D, 7A), (1C, 2D, 3D, 4E, 5B, 6D, 7B), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6A, 7A), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6A, 7B), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6A, 7C), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6B, 7A), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6B, 7B), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6B, 7C), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6C, 7A), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6C, 7B), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6C, 7C), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6D, 7A), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6D, 7B), (1C, 2D, 3E, 4A, 5A, 6D, 7C), (1C, 2D, 3E, 4A, 5B, 6A, 7A), (1C, 2D, 3E, 4A, 5B, 6A, 7B), (1C, 2D, 3E, 4A, 5B, 6A, 7C), (1C, 2D, 3E, 4A, 5B, 6B, 7A), (1C, 2D, 3E,

10

20

30

40

3A,4D,5B,6B,7C), (1C,2E,3A,4D,5B,6C,7A), (1C,2E,3A,4D,5B,6C,7B), (1C,2E,3A,4D,5B,6C,7
C), (1C,2E,3A,4D,5B,6D,7A), (1C,2E,3A,4D,5B,6D,7B), (1C,2E,3A,4D,5B,6D,7C), (1C,2E,3A,
4E,5A,6A,7A), (1C,2E,3A,4E,5A,6A,7B), (1C,2E,3A,4E,5A,6A,7C), (1C,2E,3A,4E,5A,6B,7A),
(1C,2E,3A,4E,5A,6B,7B), (1C,2E,3A,4E,5A,6B,7C), (1C,2E,3A,4E,5A,6C,7A), (1C,2E,3A,4E,
5A,6C,7B), (1C,2E,3A,4E,5A,6C,7C), (1C,2E,3A,4E,5A,6D,7A), (1C,2E,3A,4E,5A,6D,7B), (1C,
2E,3A,4E,5A,6D,7C), (1C,2E,3A,4E,5B,6A,7A), (1C,2E,3A,4E,5B,6A,7B), (1C,2E,3A,4E,5B,6
A,7C), (1C,2E,3A,4E,5B,6B,7A), (1C,2E,3A,4E,5B,6B,7B), (1C,2E,3A,4E,5B,6B,7C), (1C,2E,
3A,4E,5B,6C,7A), (1C,2E,3A,4E,5B,6C,7B), (1C,2E,3A,4E,5B,6C,7C), (1C,2E,3A,4E,5B,6D,7
A), (1C,2E,3A,4E,5B,6D,7B), (1C,2E,3A,4E,5B,6D,7C), (1C,2E,3B,4A,5A,6A,7A), (1C,2E,3B,
4A,5A,6A,7B), (1C,2E,3B,4A,5A,6A,7C), (1C,2E,3B,4A,5A,6B,7A), (1C,2E,3B,4A,5A,6B,7B),
(1C,2E,3B,4A,5A,6B,7C), (1C,2E,3B,4A,5A,6C,7A), (1C,2E,3B,4A,5A,6C,7B), (1C,2E,3B,4A,
5A,6C,7C), (1C,2E,3B,4A,5A,6D,7A), (1C,2E,3B,4A,5A,6D,7B), (1C,2E,3B,4A,5A,6D,7C), (1C,
2E,3B,4A,5B,6A,7A), (1C,2E,3B,4A,5B,6A,7B), (1C,2E,3B,4A,5B,6A,7C), (1C,2E,3B,4A,5B,6
B,7A), (1C,2E,3B,4A,5B,6B,7B), (1C,2E,3B,4A,5B,6B,7C), (1C,2E,3B,4A,5B,6C,7A), (1C,2E,
3B,4A,5B,6C,7B), (1C,2E,3B,4A,5B,6C,7C), (1C,2E,3B,4A,5B,6D,7A), (1C,2E,3B,4A,5B,6D,7
B), (1C,2E,3B,4A,5B,6D,7C), (1C,2E,3B,4B,5A,6A,7A), (1C,2E,3B,4B,5A,6A,7B), (1C,2E,3B,
4B,5A,6A,7C), (1C,2E,3B,4B,5A,6B,7A), (1C,2E,3B,4B,5A,6B,7B), (1C,2E,3B,4B,5A,6B,7C),
(1C,2E,3B,4B,5A,6C,7A), (1C,2E,3B,4B,5A,6C,7B), (1C,2E,3B,4B,5A,6C,7C), (1C,2E,3B,4B,
5A,6D,7A), (1C,2E,3B,4B,5A,6D,7B), (1C,2E,3B,4B,5A,6D,7C), (1C,2E,3B,4B,5B,6A,7A), (1C,
2E,3B,4B,5B,6A,7B), (1C,2E,3B,4B,5B,6A,7C), (1C,2E,3B,4B,5B,6B,7A), (1C,2E,3B,4B,5B,6
B,7B), (1C,2E,3B,4B,5B,6B,7C), (1C,2E,3B,4B,5B,6C,7A), (1C,2E,3B,4B,5B,6C,7B), (1C,2E,
3B,4B,5B,6C,7C), (1C,2E,3B,4B,5B,6D,7A), (1C,2E,3B,4B,5B,6D,7B), (1C,2E,3B,4B,5B,6D,7
C), (1C,2E,3B,4C,5A,6A,7A), (1C,2E,3B,4C,5A,6A,7B), (1C,2E,3B,4C,5A,6A,7C), (1C,2E,3B,
4C,5A,6B,7A), (1C,2E,3B,4C,5A,6B,7B), (1C,2E,3B,4C,5A,6B,7C), (1C,2E,3B,4C,5A,6C,7A),
(1C,2E,3B,4C,5A,6C,7B), (1C,2E,3B,4C,5A,6C,7C), (1C,2E,3B,4C,5A,6D,7A), (1C,2E,3B,4C,
5A,6D,7B), (1C,2E,3B,4C,5A,6D,7C), (1C,2E,3B,4C,5B,6A,7A), (1C,2E,3B,4C,5B,6A,7B), (1C,
2E,3B,4C,5B,6A,7C), (1C,2E,3B,4C,5B,6B,7A), (1C,2E,3B,4C,5B,6B,7B), (1C,2E,3B,4C,5B,6

10

20

30

40

2E, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1C, 2E, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1C, 2E, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1C, 2E, 3C, 4B, 5B, 6
D, 7A), (1C, 2E, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1C, 2E, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1C, 2E, 3C, 4C, 5A, 6A, 7A), (1C, 2E,
3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1C, 2E, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1C, 2E, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1C, 2E, 3C, 4C, 5A, 6B, 7
B), (1C, 2E, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1C, 2E, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1C, 2E, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B), (1C, 2E, 3C,
4C, 5A, 6C, 7C), (1C, 2E, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1C, 2E, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1C, 2E, 3C, 4C, 5A, 6D, 7C),
(1C, 2E, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1C, 2E, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1C, 2E, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1C, 2E, 3C, 4C,
5B, 6B, 7A), (1C, 2E, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1C, 2E, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1C, 2E, 3C, 4C, 5B, 6C, 7A), (1C,
2E, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1C, 2E, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1C, 2E, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1C, 2E, 3C, 4C, 5B, 6
D, 7B), (1C, 2E, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1C, 2E, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1C, 2E, 3C, 4D, 5A, 6A, 7B), (1C, 2E,
3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1C, 2E, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1C, 2E, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1C, 2E, 3C, 4D, 5A, 6B, 7
C), (1C, 2E, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1C, 2E, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1C, 2E, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C), (1C, 2E, 3C,
4D, 5A, 6D, 7A), (1C, 2E, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1C, 2E, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1C, 2E, 3C, 4D, 5B, 6A, 7A),
(1C, 2E, 3C, 4D, 5B, 6A, 7B), (1C, 2E, 3C, 4D, 5B, 6A, 7C), (1C, 2E, 3C, 4D, 5B, 6B, 7A), (1C, 2E, 3C, 4D,
5B, 6B, 7B), (1C, 2E, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C), (1C, 2E, 3C, 4D, 5B, 6C, 7A), (1C, 2E, 3C, 4D, 5B, 6C, 7B), (1C,
2E, 3C, 4D, 5B, 6C, 7C), (1C, 2E, 3C, 4D, 5B, 6D, 7A), (1C, 2E, 3C, 4D, 5B, 6D, 7B), (1C, 2E, 3C, 4D, 5B, 6
D, 7C), (1C, 2E, 3C, 4E, 5A, 6A, 7A), (1C, 2E, 3C, 4E, 5A, 6A, 7B), (1C, 2E, 3C, 4E, 5A, 6A, 7C), (1C, 2E,
3C, 4E, 5A, 6B, 7A), (1C, 2E, 3C, 4E, 5A, 6B, 7B), (1C, 2E, 3C, 4E, 5A, 6B, 7C), (1C, 2E, 3C, 4E, 5A, 6C, 7
A), (1C, 2E, 3C, 4E, 5A, 6C, 7B), (1C, 2E, 3C, 4E, 5A, 6C, 7C), (1C, 2E, 3C, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2E, 3C,
4E, 5A, 6D, 7B), (1C, 2E, 3C, 4E, 5A, 6D, 7C), (1C, 2E, 3C, 4E, 5B, 6A, 7A), (1C, 2E, 3C, 4E, 5B, 6A, 7B),
(1C, 2E, 3C, 4E, 5B, 6A, 7C), (1C, 2E, 3C, 4E, 5B, 6B, 7A), (1C, 2E, 3C, 4E, 5B, 6B, 7B), (1C, 2E, 3C, 4E,
5B, 6B, 7C), (1C, 2E, 3C, 4E, 5B, 6C, 7A), (1C, 2E, 3C, 4E, 5B, 6C, 7B), (1C, 2E, 3C, 4E, 5B, 6C, 7C), (1C,
2E, 3C, 4E, 5B, 6D, 7A), (1C, 2E, 3C, 4E, 5B, 6D, 7B), (1C, 2E, 3C, 4E, 5B, 6D, 7C), (1C, 2E, 3D, 4A, 5A, 6
A, 7A), (1C, 2E, 3D, 4A, 5A, 6A, 7B), (1C, 2E, 3D, 4A, 5A, 6A, 7C), (1C, 2E, 3D, 4A, 5A, 6B, 7A), (1C, 2E,
3D, 4A, 5A, 6B, 7B), (1C, 2E, 3D, 4A, 5A, 6B, 7C), (1C, 2E, 3D, 4A, 5A, 6C, 7A), (1C, 2E, 3D, 4A, 5A, 6C, 7
B), (1C, 2E, 3D, 4A, 5A, 6C, 7C), (1C, 2E, 3D, 4A, 5A, 6D, 7A), (1C, 2E, 3D, 4A, 5A, 6D, 7B), (1C, 2E, 3D,
4A, 5A, 6D, 7C), (1C, 2E, 3D, 4A, 5B, 6A, 7A), (1C, 2E, 3D, 4A, 5B, 6A, 7B), (1C, 2E, 3D, 4A, 5B, 6A, 7C),
(1C, 2E, 3D, 4A, 5B, 6B, 7A), (1C, 2E, 3D, 4A, 5B, 6B, 7B), (1C, 2E, 3D, 4A, 5B, 6B, 7C), (1C, 2E, 3D, 4A,

10

20

30

40

(1C,2E,3D,4E,5B,6C,7B), (1C,2E,3D,4E,5B,6C,7C), (1C,2E,3D,4E,5B,6D,7A), (1C,2E,3D,4E,
 5B,6D,7B), (1C,2E,3D,4E,5B,6D,7C), (1C,2E,3E,4A,5A,6A,7A), (1C,2E,3E,4A,5A,6A,7B), (1C,
 2E,3E,4A,5A,6A,7C), (1C,2E,3E,4A,5A,6B,7A), (1C,2E,3E,4A,5A,6B,7B), (1C,2E,3E,4A,5A,6
 B,7C), (1C,2E,3E,4A,5A,6C,7A), (1C,2E,3E,4A,5A,6C,7B), (1C,2E,3E,4A,5A,6C,7C), (1C,2E,
 3E,4A,5A,6D,7A), (1C,2E,3E,4A,5A,6D,7B), (1C,2E,3E,4A,5A,6D,7C), (1C,2E,3E,4A,5B,6A,7
 A), (1C,2E,3E,4A,5B,6A,7B), (1C,2E,3E,4A,5B,6A,7C), (1C,2E,3E,4A,5B,6B,7A),
 (1C,2E,3E,4A,5B,6B,7B), (1C,2E,3E,4A,5B,6B,7C), (1C,2E,3E,4A,5B,6C,7A), (1C,2E,3E,4A,
 5B,6C,7B), (1C,2E,3E,4A,5B,6C,7C), (1C,2E,3E,4A,5B,6D,7A), (1C,2E,3E,4A,5B,6D,7B), (1C,
 2E,3E,4A,5B,6D,7C), (1C,2E,3E,4B,5A,6A,7A), (1C,2E,3E,4B,5A,6A,7B), (1C,2E,3E,4B,5A,6
 A,7C), (1C,2E,3E,4B,5A,6B,7A), (1C,2E,3E,4B,5A,6B,7B), (1C,2E,3E,4B,5A,6B,7C), (1C,2E,
 3E,4B,5A,6C,7A), (1C,2E,3E,4B,5A,6C,7B), (1C,2E,3E,4B,5A,6C,7C), (1C,2E,3E,4B,5A,6D,7
 A), (1C,2E,3E,4B,5A,6D,7B), (1C,2E,3E,4B,5A,6D,7C), (1C,2E,3E,4B,5B,6A,7A), (1C,2E,3E,
 4B,5B,6A,7B), (1C,2E,3E,4B,5B,6A,7C), (1C,2E,3E,4B,5B,6B,7A), (1C,2E,3E,4B,5B,6B,7B),
 (1C,2E,3E,4B,5B,6B,7C), (1C,2E,3E,4B,5B,6C,7A), (1C,2E,3E,4B,5B,6C,7B), (1C,2E,3E,4B,
 5B,6C,7C), (1C,2E,3E,4B,5B,6D,7A), (1C,2E,3E,4B,5B,6D,7B), (1C,2E,3E,4B,5B,6D,7C), (1C,
 2E,3E,4C,5A,6A,7A), (1C,2E,3E,4C,5A,6A,7B), (1C,2E,3E,4C,5A,6A,7C), (1C,2E,3E,4C,5A,6
 B,7A), (1C,2E,3E,4C,5A,6B,7B), (1C,2E,3E,4C,5A,6B,7C), (1C,2E,3E,4C,5A,6C,7A), (1C,2E,
 3E,4C,5A,6C,7B), (1C,2E,3E,4C,5A,6C,7C), (1C,2E,3E,4C,5A,6D,7A), (1C,2E,3E,4C,5A,6D,7
 B), (1C,2E,3E,4C,5A,6D,7C), (1C,2E,3E,4C,5B,6A,7A), (1C,2E,3E,4C,5B,6A,7B), (1C,2E,3E,
 4C,5B,6A,7C), (1C,2E,3E,4C,5B,6B,7A), (1C,2E,3E,4C,5B,6B,7B), (1C,2E,3E,4C,5B,6B,7C),
 (1C,2E,3E,4C,5B,6C,7A), (1C,2E,3E,4C,5B,6C,7B), (1C,2E,3E,4C,5B,6C,7C), (1C,2E,3E,4C,
 5B,6D,7A), (1C,2E,3E,4C,5B,6D,7B), (1C,2E,3E,4C,5B,6D,7C), (1C,2E,3E,4D,5A,6A,7A), (1C,
 2E,3E,4D,5A,6A,7B), (1C,2E,3E,4D,5A,6A,7C), (1C,2E,3E,4D,5A,6B,7A), (1C,2E,3E,4D,5A,6
 B,7B), (1C,2E,3E,4D,5A,6B,7C), (1C,2E,3E,4D,5A,6C,7A), (1C,2E,3E,4D,5A,6C,7B), (1C,2E,
 3E,4D,5A,6C,7C), (1C,2E,3E,4D,5A,6D,7A), (1C,2E,3E,4D,5A,6D,7B), (1C,2E,3E,4D,5A,6D,7
 C), (1C,2E,3E,4D,5B,6A,7A), (1C,2E,3E,4D,5B,6A,7B), (1C,2E,3E,4D,5B,6A,7C), (1C,2E,3E,
 4D,5B,6B,7A), (1C,2E,3E,4D,5B,6B,7B), (1C,2E,3E,4D,5B,6B,7C), (1C,2E,3E,4D,5B,6C,7A),

(1C, 2E, 3E, 4D, 5B, 6C, 7B), (1C, 2E, 3E, 4D, 5B, 6C, 7C), (1C, 2E, 3E, 4D, 5B, 6D, 7A), (1C, 2E, 3E, 4D, 5B, 6D, 7B), (1C, 2E, 3E, 4D, 5B, 6D, 7C), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6A, 7A), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6A, 7B), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6A, 7C), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6B, 7A), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6B, 7B), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6B, 7C), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6D, 7A), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1C, 2E, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7A), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7B), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7C), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1C, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3A, 4B, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3A, 4B, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3A, 4C, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3A,

10

20

30

40

4C, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6D, 7B),
 (1D, 2A, 3A, 4C, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3A, 4D,
 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A, 6B, 7C), (1D,
 2A, 3A, 4D, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A, 6
 D, 7A), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3A, 4D, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A,
 3A, 4D, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B, 6B, 7
 B), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3A,
 4D, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3A, 4D, 5B, 6D, 7C),
 (1D, 2A, 3A, 4E, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3A, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3A, 4E, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3A, 4E,
 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3A, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3A, 4E, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3A, 4E, 5A, 6C, 7A), (1D,
 2A, 3A, 4E, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3A, 4E, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3A, 4E, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3A, 4E, 5A, 6
 D, 7B), (1D, 2A, 3A, 4E, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A,
 3A, 4E, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B, 6B, 7
 C), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3A,
 4E, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3A, 4E, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3B, 4A, 5A, 6A, 7A),
 (1D, 2A, 3B, 4A, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3B, 4A, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3B, 4A, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3B, 4A,
 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3B, 4A, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3B, 4A, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3B, 4A, 5A, 6C, 7B), (1D,
 2A, 3B, 4A, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3B, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3B, 4A, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3B, 4A, 5A, 6
 D, 7C), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A,
 3B, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B, 6C, 7
 A), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3B,
 4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3B, 4B, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3B, 4B, 5A, 6A, 7B),
 (1D, 2A, 3B, 4B, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3B, 4B, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3B, 4B, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3B, 4B,
 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3B, 4B, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3B, 4B, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3B, 4B, 5A, 6C, 7C), (1D,
 2A, 3B, 4B, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3B, 4B, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3B, 4B, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6
 A, 7A), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A,
 3B, 4B, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6C, 7

10

20

30

40

B), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3B, 4B, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3B, 4C, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3B, 4C, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3B, 4D, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3B, 4D, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3C, 4A, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A,

10

20

30

40

3C, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6D, 7
 C), (1D, 2A, 3C, 4B, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3C, 4B, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3C, 4B, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3C,
 4B, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3C, 4B, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3C, 4B, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3C, 4B, 5A, 6C, 7A),
 (1D, 2A, 3C, 4B, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3C, 4B,
 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1D,
 2A, 3C, 4B, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3C, 4B, 5B, 6
 B, 7C), (1D, 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A,
 3C, 4B, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3C, 4C, 5A, 6A, 7
 A), (1D, 2A, 3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3C,
 4C, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B),
 (1D, 2A, 3C, 4C, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3C, 4C,
 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1D,
 2A, 3C, 4C, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3C, 4C, 5B, 6
 C, 7A), (1D, 2A, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A,
 3C, 4C, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6A, 7
 B), (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3C,
 4D, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C),
 (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3C, 4D,
 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3C, 4D, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3C, 4D, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3C, 4D, 5B, 6B, 7A), (1D,
 2A, 3C, 4D, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3C, 4D, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3C, 4D, 5B, 6
 C, 7B), (1D, 2A, 3C, 4D, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3C, 4D, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3C, 4D, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A,
 3C, 4D, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6A, 7
 C), (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3C,
 4E, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6D, 7A),
 (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3C, 4E, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3C, 4E, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3C, 4E,
 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3C, 4E, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3C, 4E, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3C, 4E, 5B, 6B, 7B), (1D,
 2A, 3C, 4E, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3C, 4E, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3C, 4E, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3C, 4E, 5B, 6
 C, 7B)

10

20

30

40

2A, 3D, 4D, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3D, 4D, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3D, 4D, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3D, 4E, 5A, 6
A, 7A), (1D, 2A, 3D, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3D, 4E, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3D, 4E, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A,
3D, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3D, 4E, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3D, 4E, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3D, 4E, 5A, 6C, 7
B), (1D, 2A, 3D, 4E, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3D, 4E, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3D, 4E, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3D,
4E, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3D, 4E, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3D, 4E, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3D, 4E, 5B, 6A, 7C),
(1D, 2A, 3D, 4E, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3D, 4E, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3D, 4E, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3D, 4E,
5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3D, 4E, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3D, 4E, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3D, 4E, 5B, 6D, 7A), (1D,
2A, 3D, 4E, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3D, 4E, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6
A, 7B), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A,
3E, 4A, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6C, 7
C), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3E, 4A, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3E,
4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3E, 4A, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3E, 4A, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3E, 4A, 5B, 6B, 7A),
(1D, 2A, 3E, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3E, 4A, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3E, 4A, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3E, 4A,
5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3E, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3E, 4A, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3E, 4A, 5B, 6D, 7B), (1D,
2A, 3E, 4A, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6
A, 7C), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A,
3E, 4B, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6D, 7
A), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3E, 4B, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3E, 4B, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3E,
4B, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3E, 4B, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3E, 4B, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3E, 4B, 5B, 6B, 7B),
(1D, 2A, 3E, 4B, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3E, 4B, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3E, 4B, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3E, 4B,
5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3E, 4B, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3E, 4B, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3E, 4B, 5B, 6D, 7C), (1D,
2A, 3E, 4C, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3E, 4C, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3E, 4C, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3E, 4C, 5A, 6
B, 7A), (1D, 2A, 3E, 4C, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3E, 4C, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3E, 4C, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A,
3E, 4C, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3E, 4C, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3E, 4C, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3E, 4C, 5A, 6D, 7
B), (1D, 2A, 3E, 4C, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3E, 4C, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3E, 4C, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3E,
4C, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3E, 4C, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3E, 4C, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3E, 4C, 5B, 6B, 7C),
(1D, 2A, 3E, 4C, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3E, 4C, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3E, 4C, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3E, 4C,

10

20

30

40

5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3E, 4C, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3E, 4C, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3E, 4D, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3E, 4D, 5B, 6D, 7C), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6A, 7A), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6A, 7C), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6B, 7A), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6B, 7C), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6D, 7A), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1D, 2A, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6A, 7A), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6B, 7B), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6C, 7C), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1D, 2A, 3E, 4E, 5B, 6D, 7C), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6B, 7A), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6C, 7A), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6D, 7B), (1D, 2B, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6A, 7B), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6B, 7C), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6D, 7A), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2B, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6A, 7A), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6B, 7B), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6C, 7B), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1D, 2B, 3A, 4B, 5A, 6D, 7C), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7A), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7B), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7C), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B, 6B, 7A), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B, 6B, 7B), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B, 6B, 7C), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7A), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7B), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7C), (1D, 2B, 3A, 4B, 5B, 6D, 7A),

10

20

30

40

(1D,2B,3A,4B,5B,6D,7B), (1D,2B,3A,4B,5B,6D,7C), (1D,2B,3A,4C,5A,6A,7A), (1D,2B,3A,4C,
5A,6A,7B), (1D,2B,3A,4C,5A,6A,7C), (1D,2B,3A,4C,5A,6B,7A), (1D,2B,3A,4C,5A,6B,7B), (1D,
2B,3A,4C,5A,6B,7C), (1D,2B,3A,4C,5A,6C,7A), (1D,2B,3A,4C,5A,6C,7B), (1D,2B,3A,4C,5A,6
C,7C), (1D,2B,3A,4C,5A,6D,7A), (1D,2B,3A,4C,5A,6D,7B), (1D,2B,3A,4C,5A,6D,7C), (1D,2B,
3A,4C,5B,6A,7A), (1D,2B,3A,4C,5B,6A,7B), (1D,2B,3A,4C,5B,6A,7C), (1D,2B,3A,4C,5B,6B,7
A), (1D,2B,3A,4C,5B,6B,7B), (1D,2B,3A,4C,5B,6B,7C), (1D,2B,3A,4C,5B,6C,7A), (1D,2B,3A,
4C,5B,6C,7B), (1D,2B,3A,4C,5B,6C,7C), (1D,2B,3A,4C,5B,6D,7A), (1D,2B,3A,4C,5B,6D,7B),
(1D,2B,3A,4C,5B,6D,7C), (1D,2B,3A,4D,5A,6A,7A), (1D,2B,3A,4D,5A,6A,7B), (1D,2B,3A,4D,
5A,6A,7C), (1D,2B,3A,4D,5A,6B,7A), (1D,2B,3A,4D,5A,6B,7B), (1D,2B,3A,4D,5A,6B,7C), (1D,
2B,3A,4D,5A,6C,7A), (1D,2B,3A,4D,5A,6C,7B), (1D,2B,3A,4D,5A,6C,7C), (1D,2B,3A,4D,5A,6
D,7A), (1D,2B,3A,4D,5A,6D,7B), (1D,2B,3A,4D,5A,6D,7C), (1D,2B,3A,4D,5B,6A,7A), (1D,2B,
3A,4D,5B,6A,7B), (1D,2B,3A,4D,5B,6A,7C), (1D,2B,3A,4D,5B,6B,7A), (1D,2B,3A,4D,5B,6B,7
B), (1D,2B,3A,4D,5B,6B,7C), (1D,2B,3A,4D,5B,6C,7A), (1D,2B,3A,4D,5B,6C,7B), (1D,2B,3A,
4D,5B,6C,7C), (1D,2B,3A,4D,5B,6D,7A), (1D,2B,3A,4D,5B,6D,7B), (1D,2B,3A,4D,5B,6D,7C),
(1D,2B,3A,4E,5A,6A,7A), (1D,2B,3A,4E,5A,6A,7B), (1D,2B,3A,4E,5A,6A,7C), (1D,2B,3A,4E,
5A,6B,7A), (1D,2B,3A,4E,5A,6B,7B), (1D,2B,3A,4E,5A,6B,7C), (1D,2B,3A,4E,5A,6C,7A), (1D,
2B,3A,4E,5A,6C,7B), (1D,2B,3A,4E,5A,6C,7C), (1D,2B,3A,4E,5A,6D,7A), (1D,2B,3A,4E,5A,6
D,7B), (1D,2B,3A,4E,5A,6D,7C), (1D,2B,3A,4E,5B,6A,7A), (1D,2B,3A,4E,5B,6A,7B), (1D,2B,
3A,4E,5B,6A,7C), (1D,2B,3A,4E,5B,6B,7A), (1D,2B,3A,4E,5B,6B,7B), (1D,2B,3A,4E,5B,6B,7
C), (1D,2B,3A,4E,5B,6C,7A), (1D,2B,3A,4E,5B,6C,7B), (1D,2B,3A,4E,5B,6C,7C), (1D,2B,3A,
4E,5B,6D,7A), (1D,2B,3A,4E,5B,6D,7B), (1D,2B,3A,4E,5B,6D,7C), (1D,2B,3B,4A,5A,6A,7A),
(1D,2B,3B,4A,5A,6A,7B), (1D,2B,3B,4A,5A,6A,7C), (1D,2B,3B,4A,5A,6B,7A), (1D,2B,3B,4A,
5A,6B,7B), (1D,2B,3B,4A,5A,6B,7C), (1D,2B,3B,4A,5A,6C,7A), (1D,2B,3B,4A,5A,6C,7B), (1D,
2B,3B,4A,5A,6C,7C), (1D,2B,3B,4A,5A,6D,7A), (1D,2B,3B,4A,5A,6D,7B), (1D,2B,3B,4A,5A,6
D,7C), (1D,2B,3B,4A,5B,6A,7A), (1D,2B,3B,4A,5B,6A,7B), (1D,2B,3B,4A,5B,6A,7C), (1D,2B,
3B,4A,5B,6B,7A), (1D,2B,3B,4A,5B,6B,7B), (1D,2B,3B,4A,5B,6B,7C), (1D,2B,3B,4A,5B,6C,7
A), (1D,2B,3B,4A,5B,6C,7B), (1D,2B,3B,4A,5B,6C,7C), (1D,2B,3B,4A,5B,6D,7A), (1D,2B,3B,

10

20

30

40

3C, 4D, 5B, 6D, 7C), (1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6A, 7A), (1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6A, 7
C), (1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6B, 7A), (1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6B, 7C), (1D, 2B, 3C,
4E, 5A, 6C, 7A), (1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6C, 7B), (1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6C, 7C), (1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6D, 7A),
(1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6D, 7B), (1D, 2B, 3C, 4E, 5A, 6D, 7C), (1D, 2B, 3C, 4E, 5B, 6A, 7A), (1D, 2B, 3C, 4E,
5B, 6A, 7B), (1D, 2B, 3C, 4E, 5B, 6A, 7C), (1D, 2B, 3C, 4E, 5B, 6B, 7A), (1D, 2B, 3C, 4E, 5B, 6B, 7B), (1D,
2B, 3C, 4E, 5B, 6B, 7C), (1D, 2B, 3C, 4E, 5B, 6C, 7A), (1D, 2B, 3C, 4E, 5B, 6C, 7B), (1D, 2B, 3C, 4E, 5B, 6
C, 7C), (1D, 2B, 3C, 4E, 5B, 6D, 7A), (1D, 2B, 3C, 4E, 5B, 6D, 7B), (1D, 2B, 3C, 4E, 5B, 6D, 7C), (1D, 2B,
3D, 4A, 5A, 6A, 7A), (1D, 2B, 3D, 4A, 5A, 6A, 7B), (1D, 2B, 3D, 4A, 5A, 6A, 7C), (1D, 2B, 3D, 4A, 5A, 6B, 7
A), (1D, 2B, 3D, 4A, 5A, 6B, 7B), (1D, 2B, 3D, 4A, 5A, 6B, 7C), (1D, 2B, 3D, 4A, 5A, 6C, 7A), (1D, 2B, 3D,
4A, 5A, 6C, 7B), (1D, 2B, 3D, 4A, 5A, 6C, 7C), (1D, 2B, 3D, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2B, 3D, 4A, 5A, 6D, 7B),
(1D, 2B, 3D, 4A, 5A, 6D, 7C), (1D, 2B, 3D, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2B, 3D, 4A, 5B, 6A, 7B), (1D, 2B, 3D, 4A,
5B, 6A, 7C), (1D, 2B, 3D, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2B, 3D, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2B, 3D, 4A, 5B, 6B, 7C), (1D,
2B, 3D, 4A, 5B, 6C, 7A), (1D, 2B, 3D, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2B, 3D, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2B, 3D, 4A, 5B, 6
D, 7A), (1D, 2B, 3D, 4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2B, 3D, 4A, 5B, 6D, 7C), (1D, 2B, 3D, 4B, 5A, 6A, 7A), (1D, 2B,
3D, 4B, 5A, 6A, 7B), (1D, 2B, 3D, 4B, 5A, 6A, 7C), (1D, 2B, 3D, 4B, 5A, 6B, 7A), (1D, 2B, 3D, 4B, 5A, 6B, 7
B), (1D, 2B, 3D, 4B, 5A, 6B, 7C), (1D, 2B, 3D, 4B, 5A, 6C, 7A), (1D, 2B, 3D, 4B, 5A, 6C, 7B), (1D, 2B, 3D,
4B, 5A, 6C, 7C), (1D, 2B, 3D, 4B, 5A, 6D, 7A), (1D, 2B, 3D, 4B, 5A, 6D, 7B), (1D, 2B, 3D, 4B, 5A, 6D, 7C),
(1D, 2B, 3D, 4B, 5B, 6A, 7A), (1D, 2B, 3D, 4B, 5B, 6A, 7B), (1D, 2B, 3D, 4B, 5B, 6A, 7C), (1D, 2B, 3D, 4B,
5B, 6B, 7A), (1D, 2B, 3D, 4B, 5B, 6B, 7B), (1D, 2B, 3D, 4B, 5B, 6B, 7C), (1D, 2B, 3D, 4B, 5B, 6C, 7A), (1D,
2B, 3D, 4B, 5B, 6C, 7B), (1D, 2B, 3D, 4B, 5B, 6C, 7C), (1D, 2B, 3D, 4B, 5B, 6D, 7A), (1D, 2B, 3D, 4B, 5B, 6
D, 7B), (1D, 2B, 3D, 4B, 5B, 6D, 7C), (1D, 2B, 3D, 4C, 5A, 6A, 7A), (1D, 2B, 3D, 4C, 5A, 6A, 7B), (1D, 2B,
3D, 4C, 5A, 6A, 7C), (1D, 2B, 3D, 4C, 5A, 6B, 7A), (1D, 2B, 3D, 4C, 5A, 6B, 7B), (1D, 2B, 3D, 4C, 5A, 6B, 7
C), (1D, 2B, 3D, 4C, 5A, 6C, 7A), (1D, 2B, 3D, 4C, 5A, 6C, 7B), (1D, 2B, 3D, 4C, 5A, 6C, 7C), (1D, 2B, 3D,
4C, 5A, 6D, 7A), (1D, 2B, 3D, 4C, 5A, 6D, 7B), (1D, 2B, 3D, 4C, 5A, 6D, 7C), (1D, 2B, 3D, 4C, 5B, 6A, 7A),
(1D, 2B, 3D, 4C, 5B, 6A, 7B), (1D, 2B, 3D, 4C, 5B, 6A, 7C), (1D, 2B, 3D, 4C, 5B, 6B, 7A), (1D, 2B, 3D, 4C,
5B, 6B, 7B), (1D, 2B, 3D, 4C, 5B, 6B, 7C), (1D, 2B, 3D, 4C, 5B, 6C, 7A), (1D, 2B, 3D, 4C, 5B, 6C, 7B), (1D,
2B, 3D, 4C, 5B, 6C, 7C), (1D, 2B, 3D, 4C, 5B, 6D, 7A), (1D, 2B, 3D, 4C, 5B, 6D, 7B), (1D, 2B, 3D, 4C, 5B, 6

10

20

30

40

2B, 3E, 4C, 5A, 6A, 7A), (1D, 2B, 3E, 4C, 5A, 6A, 7B), (1D, 2B, 3E, 4C, 5A, 6A, 7C), (1D, 2B, 3E, 4C, 5A, 6
 B, 7A), (1D, 2B, 3E, 4C, 5A, 6B, 7B), (1D, 2B, 3E, 4C, 5A, 6B, 7C), (1D, 2B, 3E, 4C, 5A, 6C, 7A), (1D, 2B,
 3E, 4C, 5A, 6C, 7B), (1D, 2B, 3E, 4C, 5A, 6C, 7C), (1D, 2B, 3E, 4C, 5A, 6D, 7A), (1D, 2B, 3E, 4C, 5A, 6D, 7
 B), (1D, 2B, 3E, 4C, 5A, 6D, 7C), (1D, 2B, 3E, 4C, 5B, 6A, 7A), (1D, 2B, 3E, 4C, 5B, 6A, 7B), (1D, 2B, 3E,
 4C, 5B, 6A, 7C), (1D, 2B, 3E, 4C, 5B, 6B, 7A), (1D, 2B, 3E, 4C, 5B, 6B, 7B), (1D, 2B, 3E, 4C, 5B, 6B, 7C),
 (1D, 2B, 3E, 4C, 5B, 6C, 7A), (1D, 2B, 3E, 4C, 5B, 6C, 7B), (1D, 2B, 3E, 4C, 5B, 6C, 7C), (1D, 2B, 3E, 4C,
 5B, 6D, 7A), (1D, 2B, 3E, 4C, 5B, 6D, 7B), (1D, 2B, 3E, 4C, 5B, 6D, 7C), (1D, 2B, 3E, 4D, 5A, 6A, 7A), (1D,
 2B, 3E, 4D, 5A, 6A, 7B), (1D, 2B, 3E, 4D, 5A, 6A, 7C), (1D, 2B, 3E, 4D, 5A, 6B, 7A), (1D, 2B, 3E, 4D, 5A, 6
 B, 7B), (1D, 2B, 3E, 4D, 5A, 6B, 7C), (1D, 2B, 3E, 4D, 5A, 6C, 7A), (1D, 2B, 3E, 4D, 5A, 6C, 7B), (1D, 2B,
 3E, 4D, 5A, 6C, 7C), (1D, 2B, 3E, 4D, 5A, 6D, 7A), (1D, 2B, 3E, 4D, 5A, 6D, 7B), (1D, 2B, 3E, 4D, 5A, 6D, 7
 C), (1D, 2B, 3E, 4D, 5B, 6A, 7A), (1D, 2B, 3E, 4D, 5B, 6A, 7B), (1D, 2B, 3E, 4D, 5B, 6A, 7C), (1D, 2B, 3E,
 4D, 5B, 6B, 7A), (1D, 2B, 3E, 4D, 5B, 6B, 7B), (1D, 2B, 3E, 4D, 5B, 6B, 7C), (1D, 2B, 3E, 4D, 5B, 6C, 7A),
 (1D, 2B, 3E, 4D, 5B, 6C, 7B), (1D, 2B, 3E, 4D, 5B, 6C, 7C), (1D, 2B, 3E, 4D, 5B, 6D, 7A), (1D, 2B, 3E, 4D,
 5B, 6D, 7B), (1D, 2B, 3E, 4D, 5B, 6D, 7C), (1D, 2B, 3E, 4E, 5A, 6A, 7A), (1D, 2B, 3E, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D,
 2B, 3E, 4E, 5A, 6A, 7C), (1D, 2B, 3E, 4E, 5A, 6B, 7A), (1D, 2B, 3E, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2B, 3E, 4E, 5A, 6
 B, 7C), (1D, 2B, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1D, 2B, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1D, 2B, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1D, 2B,
 3E, 4E, 5A, 6D, 7A), (1D, 2B, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1D, 2B, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1D, 2B, 3E, 4E, 5B, 6A, 7
 A), (1D, 2B, 3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1D, 2B, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1D, 2B, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1D, 2B, 3E,
 4E, 5B, 6B, 7B), (1D, 2B, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1D, 2B, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1D, 2B, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B),
 (1D, 2B, 3E, 4E, 5B, 6C, 7C), (1D, 2B, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1D, 2B, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1D, 2B, 3E, 4E,
 5B, 6D, 7C), (1D, 2C, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1D, 2C, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1D, 2C, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1D,
 2C, 3A, 4A, 5A, 6B, 7A), (1D, 2C, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1D, 2C, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1D, 2C, 3A, 4A, 5A, 6
 C, 7A), (1D, 2C, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1D, 2C, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1D, 2C, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2C,
 3A, 4A, 5A, 6D, 7B), (1D, 2C, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6A, 7
 B), (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2C, 3A,
 4A, 5B, 6B, 7C), (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C),
 (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6D, 7A), (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2C, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1D, 2C, 3A, 4B,

10

20

30

40

(1D,2C,3B,4A,5A,6A,7B), (1D,2C,3B,4A,5A,6A,7C), (1D,2C,3B,4A,5A,6B,7A), (1D,2C,3B,4A,
5A,6B,7B), (1D,2C,3B,4A,5A,6B,7C), (1D,2C,3B,4A,5A,6C,7A), (1D,2C,3B,4A,5A,6C,7B), (1D,
2C,3B,4A,5A,6C,7C), (1D,2C,3B,4A,5A,6D,7A), (1D,2C,3B,4A,5A,6D,7B), (1D,2C,3B,4A,5A,6
D,7C), (1D,2C,3B,4A,5B,6A,7A), (1D,2C,3B,4A,5B,6A,7B), (1D,2C,3B,4A,5B,6A,7C), (1D,2C,
3B,4A,5B,6B,7A), (1D,2C,3B,4A,5B,6B,7B), (1D,2C,3B,4A,5B,6B,7C), (1D,2C,3B,4A,5B,6C,7
A), (1D,2C,3B,4A,5B,6C,7B), (1D,2C,3B,4A,5B,6C,7C), (1D,2C,3B,4A,5B,6D,7A), (1D,2C,3B,
4A,5B,6D,7B), (1D,2C,3B,4A,5B,6D,7C), (1D,2C,3B,4B,5A,6A,7A), (1D,2C,3B,4B,5A,6A,7B),
(1D,2C,3B,4B,5A,6A,7C), (1D,2C,3B,4B,5A,6B,7A), (1D,2C,3B,4B,5A,6B,7B), (1D,2C,3B,4B,
5A,6B,7C), (1D,2C,3B,4B,5A,6C,7A), (1D,2C,3B,4B,5A,6C,7B), (1D,2C,3B,4B,5A,6C,7C), (1D,
2C,3B,4B,5A,6D,7A), (1D,2C,3B,4B,5A,6D,7B), (1D,2C,3B,4B,5A,6D,7C), (1D,2C,3B,4B,5B,6
A,7A), (1D,2C,3B,4B,5B,6A,7B), (1D,2C,3B,4B,5B,6A,7C), (1D,2C,3B,4B,5B,6B,7A), (1D,2C,
3B,4B,5B,6B,7B), (1D,2C,3B,4B,5B,6B,7C), (1D,2C,3B,4B,5B,6C,7A), (1D,2C,3B,4B,5B,6C,7
B), (1D,2C,3B,4B,5B,6C,7C), (1D,2C,3B,4B,5B,6D,7A), (1D,2C,3B,4B,5B,6D,7B), (1D,2C,3B,
4B,5B,6D,7C), (1D,2C,3B,4C,5A,6A,7A), (1D,2C,3B,4C,5A,6A,7B), (1D,2C,3B,4C,5A,6A,7C),
(1D,2C,3B,4C,5A,6B,7A), (1D,2C,3B,4C,5A,6B,7B), (1D,2C,3B,4C,5A,6B,7C), (1D,2C,3B,4C,
5A,6C,7A), (1D,2C,3B,4C,5A,6C,7B), (1D,2C,3B,4C,5A,6C,7C), (1D,2C,3B,4C,5A,6D,7A), (1D,
2C,3B,4C,5A,6D,7B), (1D,2C,3B,4C,5A,6D,7C), (1D,2C,3B,4C,5B,6A,7A), (1D,2C,3B,4C,5B,6
A,7B), (1D,2C,3B,4C,5B,6A,7C), (1D,2C,3B,4C,5B,6B,7A), (1D,2C,3B,4C,5B,6B,7B), (1D,2C,
3B,4C,5B,6B,7C), (1D,2C,3B,4C,5B,6C,7A), (1D,2C,3B,4C,5B,6C,7B), (1D,2C,3B,4C,5B,6C,7
C), (1D,2C,3B,4C,5B,6D,7A), (1D,2C,3B,4C,5B,6D,7B), (1D,2C,3B,4C,5B,6D,7C), (1D,2C,3B,
4D,5A,6A,7A), (1D,2C,3B,4D,5A,6A,7B), (1D,2C,3B,4D,5A,6A,7C), (1D,2C,3B,4D,5A,6B,7A),
(1D,2C,3B,4D,5A,6B,7B), (1D,2C,3B,4D,5A,6B,7C), (1D,2C,3B,4D,5A,6C,7A), (1D,2C,3B,4D,
5A,6C,7B), (1D,2C,3B,4D,5A,6C,7C), (1D,2C,3B,4D,5A,6D,7A), (1D,2C,3B,4D,5A,6D,7B), (1D,
2C,3B,4D,5A,6D,7C), (1D,2C,3B,4D,5B,6A,7A), (1D,2C,3B,4D,5B,6A,7B), (1D,2C,3B,4D,5B,6
A,7C), (1D,2C,3B,4D,5B,6B,7A), (1D,2C,3B,4D,5B,6B,7B), (1D,2C,3B,4D,5B,6B,7C), (1D,2C,
3B,4D,5B,6C,7A), (1D,2C,3B,4D,5B,6C,7B), (1D,2C,3B,4D,5B,6C,7C), (1D,2C,3B,4D,5B,6D,7
A), (1D,2C,3B,4D,5B,6D,7B), (1D,2C,3B,4D,5B,6D,7C), (1D,2C,3B,4E,5A,6A,7A), (1D,2C,3B,

10

20

30

40

4E, 5A, 6A, 7B), (1D, 2C, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1D, 2C, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1D, 2C, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B),
 (1D, 2C, 3B, 4E, 5A, 6B, 7C), (1D, 2C, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1D, 2C, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1D, 2C, 3B, 4E,
 5A, 6C, 7C), (1D, 2C, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1D, 2C, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1D, 2C, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1D,
 2C, 3B, 4E, 5B, 6A, 7A), (1D, 2C, 3B, 4E, 5B, 6A, 7B), (1D, 2C, 3B, 4E, 5B, 6A, 7C), (1D, 2C, 3B, 4E, 5B, 6
 B, 7A), (1D, 2C, 3B, 4E, 5B, 6B, 7B), (1D, 2C, 3B, 4E, 5B, 6B, 7C), (1D, 2C, 3B, 4E, 5B, 6C, 7A), (1D, 2C,
 3B, 4E, 5B, 6C, 7B), (1D, 2C, 3B, 4E, 5B, 6C, 7C), (1D, 2C, 3B, 4E, 5B, 6D, 7A), (1D, 2C, 3B, 4E, 5B, 6D, 7
 B), (1D, 2C, 3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1D, 2C, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1D, 2C, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1D, 2C, 3C,
 4A, 5A, 6A, 7C), (1D, 2C, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1D, 2C, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1D, 2C, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C),
 (1D, 2C, 3C, 4A, 5A, 6C, 7A), (1D, 2C, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1D, 2C, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1D, 2C, 3C, 4A,
 5A, 6D, 7A), (1D, 2C, 3C, 4A, 5A, 6D, 7B), (1D, 2C, 3C, 4A, 5A, 6D, 7C), (1D, 2C, 3C, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D,
 2C, 3C, 4A, 5B, 6A, 7B), (1D, 2C, 3C, 4A, 5B, 6A, 7C), (1D, 2C, 3C, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2C, 3C, 4A, 5B, 6
 B, 7B), (1D, 2C, 3C, 4A, 5B, 6B, 7C), (1D, 2C, 3C, 4A, 5B, 6C, 7A), (1D, 2C, 3C, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2C,
 3C, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2C, 3C, 4A, 5B, 6D, 7A), (1D, 2C, 3C, 4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2C, 3C, 4A, 5B, 6D, 7
 C), (1D, 2C, 3C, 4B, 5A, 6A, 7A), (1D, 2C, 3C, 4B, 5A, 6A, 7B), (1D, 2C, 3C, 4B, 5A, 6A, 7C), (1D, 2C, 3C,
 4B, 5A, 6B, 7A), (1D, 2C, 3C, 4B, 5A, 6B, 7B), (1D, 2C, 3C, 4B, 5A, 6B, 7C), (1D, 2C, 3C, 4B, 5A, 6C, 7A),
 (1D, 2C, 3C, 4B, 5A, 6C, 7B), (1D, 2C, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1D, 2C, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1D, 2C, 3C, 4B,
 5A, 6D, 7B), (1D, 2C, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1D, 2C, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1D, 2C, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1D,
 2C, 3C, 4B, 5B, 6A, 7C), (1D, 2C, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1D, 2C, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1D, 2C, 3C, 4B, 5B, 6
 B, 7C), (1D, 2C, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1D, 2C, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1D, 2C, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1D, 2C,
 3C, 4B, 5B, 6D, 7A), (1D, 2C, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1D, 2C, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1D, 2C, 3C, 4C, 5A, 6A, 7
 A), (1D, 2C, 3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1D, 2C, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1D, 2C, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1D, 2C, 3C,
 4C, 5A, 6B, 7B), (1D, 2C, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1D, 2C, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1D, 2C, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B),
 (1D, 2C, 3C, 4C, 5A, 6C, 7C), (1D, 2C, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1D, 2C, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1D, 2C, 3C, 4C,
 5A, 6D, 7C), (1D, 2C, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1D, 2C, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1D, 2C, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1D,
 2C, 3C, 4C, 5B, 6B, 7A), (1D, 2C, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1D, 2C, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1D, 2C, 3C, 4C, 5B, 6
 C, 7A), (1D, 2C, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1D, 2C, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1D, 2C, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1D, 2C,
 3C, 4C, 5B, 6D, 7B), (1D, 2C, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1D, 2C, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1D, 2C, 3C, 4D, 5A, 6A, 7

10

20

30

40

2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7A), (1D, 2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3A, 4A, 5A, 6
C, 7A), (1D, 2D, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1D, 2D, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1D, 2D, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2D,
3A, 4A, 5A, 6D, 7B), (1D, 2D, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6A, 7
B), (1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2D, 3A,
4A, 5B, 6B, 7C), (1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C),
(1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6D, 7A), (1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D, 3A, 4B,
5A, 6A, 7A), (1D, 2D, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1D, 2D, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1D, 2D, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1D,
2D, 3A, 4B, 5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1D, 2D, 3A, 4B, 5A, 6
C, 7B), (1D, 2D, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1D, 2D, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1D, 2D, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1D, 2D,
3A, 4B, 5A, 6D, 7C), (1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6A, 7A), (1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6A, 7B), (1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6A, 7
C), (1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6B, 7A), (1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6B, 7B), (1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6B, 7C), (1D, 2D, 3A,
4B, 5B, 6C, 7A), (1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6C, 7B), (1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6C, 7C), (1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6D, 7A),
(1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D, 3A, 4B, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D, 3A, 4C, 5A, 6A, 7A), (1D, 2D, 3A, 4C,
5A, 6A, 7B), (1D, 2D, 3A, 4C, 5A, 6A, 7C), (1D, 2D, 3A, 4C, 5A, 6B, 7A), (1D, 2D, 3A, 4C, 5A, 6B, 7B), (1D,
2D, 3A, 4C, 5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3A, 4C, 5A, 6C, 7A), (1D, 2D, 3A, 4C, 5A, 6C, 7B), (1D, 2D, 3A, 4C, 5A, 6
C, 7C), (1D, 2D, 3A, 4C, 5A, 6D, 7A), (1D, 2D, 3A, 4C, 5A, 6D, 7B), (1D, 2D, 3A, 4C, 5A, 6D, 7C), (1D, 2D,
3A, 4C, 5B, 6A, 7A), (1D, 2D, 3A, 4C, 5B, 6A, 7B), (1D, 2D, 3A, 4C, 5B, 6A, 7C), (1D, 2D, 3A, 4C, 5B, 6B, 7
A), (1D, 2D, 3A, 4C, 5B, 6B, 7B), (1D, 2D, 3A, 4C, 5B, 6B, 7C), (1D, 2D, 3A, 4C, 5B, 6C, 7A), (1D, 2D, 3A,
4C, 5B, 6C, 7B), (1D, 2D, 3A, 4C, 5B, 6C, 7C), (1D, 2D, 3A, 4C, 5B, 6D, 7A), (1D, 2D, 3A, 4C, 5B, 6D, 7B),
(1D, 2D, 3A, 4C, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D, 3A, 4D, 5A, 6A, 7A), (1D, 2D, 3A, 4D, 5A, 6A, 7B), (1D, 2D, 3A, 4D,
5A, 6A, 7C), (1D, 2D, 3A, 4D, 5A, 6B, 7A), (1D, 2D, 3A, 4D, 5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3A, 4D, 5A, 6B, 7C), (1D,
2D, 3A, 4D, 5A, 6C, 7A), (1D, 2D, 3A, 4D, 5A, 6C, 7B), (1D, 2D, 3A, 4D, 5A, 6C, 7C), (1D, 2D, 3A, 4D, 5A, 6
D, 7A), (1D, 2D, 3A, 4D, 5A, 6D, 7B), (1D, 2D, 3A, 4D, 5A, 6D, 7C), (1D, 2D, 3A, 4D, 5B, 6A, 7A), (1D, 2D,
3A, 4D, 5B, 6A, 7B), (1D, 2D, 3A, 4D, 5B, 6A, 7C), (1D, 2D, 3A, 4D, 5B, 6B, 7A), (1D, 2D, 3A, 4D, 5B, 6B, 7
B), (1D, 2D, 3A, 4D, 5B, 6B, 7C), (1D, 2D, 3A, 4D, 5B, 6C, 7A), (1D, 2D, 3A, 4D, 5B, 6C, 7B), (1D, 2D, 3A,
4D, 5B, 6C, 7C), (1D, 2D, 3A, 4D, 5B, 6D, 7A), (1D, 2D, 3A, 4D, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D, 3A, 4D, 5B, 6D, 7C),
(1D, 2D, 3A, 4E, 5A, 6A, 7A), (1D, 2D, 3A, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D, 2D, 3A, 4E, 5A, 6A, 7C), (1D, 2D, 3A, 4E,

10

20

30

40

5A, 6B, 7A), (1D, 2D, 3A, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3A, 4E, 5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3A, 4E, 5A, 6C, 7A), (1D,
2D, 3A, 4E, 5A, 6C, 7B), (1D, 2D, 3A, 4E, 5A, 6C, 7C), (1D, 2D, 3A, 4E, 5A, 6D, 7A), (1D, 2D, 3A, 4E, 5A, 6
D, 7B), (1D, 2D, 3A, 4E, 5A, 6D, 7C), (1D, 2D, 3A, 4E, 5B, 6A, 7A), (1D, 2D, 3A, 4E, 5B, 6A, 7B), (1D, 2D,
3A, 4E, 5B, 6A, 7C), (1D, 2D, 3A, 4E, 5B, 6B, 7A), (1D, 2D, 3A, 4E, 5B, 6B, 7B), (1D, 2D, 3A, 4E, 5B, 6B, 7
C), (1D, 2D, 3A, 4E, 5B, 6C, 7A), (1D, 2D, 3A, 4E, 5B, 6C, 7B), (1D, 2D, 3A, 4E, 5B, 6C, 7C), (1D, 2D, 3A,
4E, 5B, 6D, 7A), (1D, 2D, 3A, 4E, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D, 3A, 4E, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D, 3B, 4A, 5A, 6A, 7A),
(1D, 2D, 3B, 4A, 5A, 6A, 7B), (1D, 2D, 3B, 4A, 5A, 6A, 7C), (1D, 2D, 3B, 4A, 5A, 6B, 7A), (1D, 2D, 3B, 4A,
5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3B, 4A, 5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3B, 4A, 5A, 6C, 7A), (1D, 2D, 3B, 4A, 5A, 6C, 7B), (1D,
2D, 3B, 4A, 5A, 6C, 7C), (1D, 2D, 3B, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2D, 3B, 4A, 5A, 6D, 7B), (1D, 2D, 3B, 4A, 5A, 6
D, 7C), (1D, 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7B), (1D, 2D, 3B, 4A, 5B, 6A, 7C), (1D, 2D,
3B, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2D, 3B, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2D, 3B, 4A, 5B, 6B, 7C), (1D, 2D, 3B, 4A, 5B, 6C, 7
A), (1D, 2D, 3B, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2D, 3B, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1D, 2D, 3B,
4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D, 3B, 4B, 5A, 6A, 7A), (1D, 2D, 3B, 4B, 5A, 6A, 7B),
(1D, 2D, 3B, 4B, 5A, 6A, 7C), (1D, 2D, 3B, 4B, 5A, 6B, 7A), (1D, 2D, 3B, 4B, 5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3B, 4B,
5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3B, 4B, 5A, 6C, 7A), (1D, 2D, 3B, 4B, 5A, 6C, 7B), (1D, 2D, 3B, 4B, 5A, 6C, 7C), (1D,
2D, 3B, 4B, 5A, 6D, 7A), (1D, 2D, 3B, 4B, 5A, 6D, 7B), (1D, 2D, 3B, 4B, 5A, 6D, 7C), (1D, 2D, 3B, 4B, 5B, 6
A, 7A), (1D, 2D, 3B, 4B, 5B, 6A, 7B), (1D, 2D, 3B, 4B, 5B, 6A, 7C), (1D, 2D, 3B, 4B, 5B, 6B, 7A), (1D, 2D,
3B, 4B, 5B, 6B, 7B), (1D, 2D, 3B, 4B, 5B, 6B, 7C), (1D, 2D, 3B, 4B, 5B, 6C, 7A), (1D, 2D, 3B, 4B, 5B, 6C, 7
B), (1D, 2D, 3B, 4B, 5B, 6C, 7C), (1D, 2D, 3B, 4B, 5B, 6D, 7A), (1D, 2D, 3B, 4B, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D, 3B,
4B, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7A), (1D, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7B), (1D, 2D, 3B, 4C, 5A, 6A, 7C),
(1D, 2D, 3B, 4C, 5A, 6B, 7A), (1D, 2D, 3B, 4C, 5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3B, 4C, 5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3B, 4C,
5A, 6C, 7A), (1D, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7B), (1D, 2D, 3B, 4C, 5A, 6C, 7C), (1D, 2D, 3B, 4C, 5A, 6D, 7A), (1D,
2D, 3B, 4C, 5A, 6D, 7B), (1D, 2D, 3B, 4C, 5A, 6D, 7C), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7A), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6
A, 7B), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7C), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6B, 7A), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6B, 7B), (1D, 2D,
3B, 4C, 5B, 6B, 7C), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7A), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7B), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7
C), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7A), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D, 3B,
4D, 5A, 6A, 7A), (1D, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7B), (1D, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7C), (1D, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7A),

10

20

30

40

4C, 5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1D, 2D, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B),
 (1D, 2D, 3C, 4C, 5A, 6C, 7C), (1D, 2D, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1D, 2D, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1D, 2D, 3C, 4C,
 5A, 6D, 7C), (1D, 2D, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1D, 2D, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1D, 2D, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1D,
 2D, 3C, 4C, 5B, 6B, 7A), (1D, 2D, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1D, 2D, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1D, 2D, 3C, 4C, 5B, 6
 C, 7A), (1D, 2D, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1D, 2D, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1D, 2D, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1D, 2D,
 3C, 4C, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6A, 7
 B), (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3C,
 4D, 5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C),
 (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6D, 7A), (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1D, 2D, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1D, 2D, 3C, 4D,
 5B, 6A, 7A), (1D, 2D, 3C, 4D, 5B, 6A, 7B), (1D, 2D, 3C, 4D, 5B, 6A, 7C), (1D, 2D, 3C, 4D, 5B, 6B, 7A), (1D,
 2D, 3C, 4D, 5B, 6B, 7B), (1D, 2D, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C), (1D, 2D, 3C, 4D, 5B, 6C, 7A), (1D, 2D, 3C, 4D, 5B, 6
 C, 7B), (1D, 2D, 3C, 4D, 5B, 6C, 7C), (1D, 2D, 3C, 4D, 5B, 6D, 7A), (1D, 2D, 3C, 4D, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D,
 3C, 4D, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6A, 7A), (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6A, 7
 C), (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6B, 7A), (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3C,
 4E, 5A, 6C, 7A), (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6C, 7B), (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6C, 7C), (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6D, 7A),
 (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6D, 7B), (1D, 2D, 3C, 4E, 5A, 6D, 7C), (1D, 2D, 3C, 4E, 5B, 6A, 7A), (1D, 2D, 3C, 4E,
 5B, 6A, 7B), (1D, 2D, 3C, 4E, 5B, 6A, 7C), (1D, 2D, 3C, 4E, 5B, 6B, 7A), (1D, 2D, 3C, 4E, 5B, 6B, 7B), (1D,
 2D, 3C, 4E, 5B, 6B, 7C), (1D, 2D, 3C, 4E, 5B, 6C, 7A), (1D, 2D, 3C, 4E, 5B, 6C, 7B), (1D, 2D, 3C, 4E, 5B, 6
 C, 7C), (1D, 2D, 3C, 4E, 5B, 6D, 7A), (1D, 2D, 3C, 4E, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D, 3C, 4E, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D,
 3D, 4A, 5A, 6A, 7A), (1D, 2D, 3D, 4A, 5A, 6A, 7B), (1D, 2D, 3D, 4A, 5A, 6A, 7C), (1D, 2D, 3D, 4A, 5A, 6B, 7
 A), (1D, 2D, 3D, 4A, 5A, 6B, 7B), (1D, 2D, 3D, 4A, 5A, 6B, 7C), (1D, 2D, 3D, 4A, 5A, 6C, 7A), (1D, 2D, 3D,
 4A, 5A, 6C, 7B), (1D, 2D, 3D, 4A, 5A, 6C, 7C), (1D, 2D, 3D, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2D, 3D, 4A, 5A, 6D, 7B),
 (1D, 2D, 3D, 4A, 5A, 6D, 7C), (1D, 2D, 3D, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2D, 3D, 4A, 5B, 6A, 7B), (1D, 2D, 3D, 4A,
 5B, 6A, 7C), (1D, 2D, 3D, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2D, 3D, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2D, 3D, 4A, 5B, 6B, 7C), (1D,
 2D, 3D, 4A, 5B, 6C, 7A), (1D, 2D, 3D, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2D, 3D, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2D, 3D, 4A, 5B, 6
 D, 7A), (1D, 2D, 3D, 4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2D, 3D, 4A, 5B, 6D, 7C), (1D, 2D, 3D, 4B, 5A, 6A, 7A), (1D, 2D,
 3D, 4B, 5A, 6A, 7B), (1D, 2D, 3D, 4B, 5A, 6A, 7C), (1D, 2D, 3D, 4B, 5A, 6B, 7A), (1D, 2D, 3D, 4B, 5A, 6B, 7

10

20

30

40

4A, 5A, 6C, 7B), (1D, 2E, 3D, 4A, 5A, 6C, 7C), (1D, 2E, 3D, 4A, 5A, 6D, 7A), (1D, 2E, 3D, 4A, 5A, 6D, 7B),
 (1D, 2E, 3D, 4A, 5A, 6D, 7C), (1D, 2E, 3D, 4A, 5B, 6A, 7A), (1D, 2E, 3D, 4A, 5B, 6A, 7B), (1D, 2E, 3D, 4A,
 5B, 6A, 7C), (1D, 2E, 3D, 4A, 5B, 6B, 7A), (1D, 2E, 3D, 4A, 5B, 6B, 7B), (1D, 2E, 3D, 4A, 5B, 6B, 7C), (1D,
 2E, 3D, 4A, 5B, 6C, 7A), (1D, 2E, 3D, 4A, 5B, 6C, 7B), (1D, 2E, 3D, 4A, 5B, 6C, 7C), (1D, 2E, 3D, 4A, 5B, 6
 D, 7A), (1D, 2E, 3D, 4A, 5B, 6D, 7B), (1D, 2E, 3D, 4A, 5B, 6D, 7C), (1D, 2E, 3D, 4B, 5A, 6A, 7A), (1D, 2E,
 3D, 4B, 5A, 6A, 7B), (1D, 2E, 3D, 4B, 5A, 6A, 7C), (1D, 2E, 3D, 4B, 5A, 6B, 7A), (1D, 2E, 3D, 4B, 5A, 6B, 7
 B), (1D, 2E, 3D, 4B, 5A, 6B, 7C), (1D, 2E, 3D, 4B, 5A, 6C, 7A), (1D, 2E, 3D, 4B, 5A, 6C, 7B), (1D, 2E, 3D,
 4B, 5A, 6C, 7C), (1D, 2E, 3D, 4B, 5A, 6D, 7A), (1D, 2E, 3D, 4B, 5A, 6D, 7B), (1D, 2E, 3D, 4B, 5A, 6D, 7C),
 (1D, 2E, 3D, 4B, 5B, 6A, 7A), (1D, 2E, 3D, 4B, 5B, 6A, 7B), (1D, 2E, 3D, 4B, 5B, 6A, 7C), (1D, 2E, 3D, 4B,
 5B, 6B, 7A), (1D, 2E, 3D, 4B, 5B, 6B, 7B), (1D, 2E, 3D, 4B, 5B, 6B, 7C), (1D, 2E, 3D, 4B, 5B, 6C, 7A), (1D,
 2E, 3D, 4B, 5B, 6C, 7B), (1D, 2E, 3D, 4B, 5B, 6C, 7C), (1D, 2E, 3D, 4B, 5B, 6D, 7A), (1D, 2E, 3D, 4B, 5B, 6
 D, 7B), (1D, 2E, 3D, 4B, 5B, 6D, 7C), (1D, 2E, 3D, 4C, 5A, 6A, 7A), (1D, 2E, 3D, 4C, 5A, 6A, 7B), (1D, 2E,
 3D, 4C, 5A, 6A, 7C), (1D, 2E, 3D, 4C, 5A, 6B, 7A), (1D, 2E, 3D, 4C, 5A, 6B, 7B), (1D, 2E, 3D, 4C, 5A, 6B, 7
 C), (1D, 2E, 3D, 4C, 5A, 6C, 7A), (1D, 2E, 3D, 4C, 5A, 6C, 7B), (1D, 2E, 3D, 4C, 5A, 6C, 7C), (1D, 2E, 3D,
 4C, 5A, 6D, 7A), (1D, 2E, 3D, 4C, 5A, 6D, 7B), (1D, 2E, 3D, 4C, 5A, 6D, 7C), (1D, 2E, 3D, 4C, 5B, 6A, 7A),
 (1D, 2E, 3D, 4C, 5B, 6A, 7B), (1D, 2E, 3D, 4C, 5B, 6A, 7C), (1D, 2E, 3D, 4C, 5B, 6B, 7A), (1D, 2E, 3D, 4C,
 5B, 6B, 7B), (1D, 2E, 3D, 4C, 5B, 6B, 7C), (1D, 2E, 3D, 4C, 5B, 6C, 7A), (1D, 2E, 3D, 4C, 5B, 6C, 7B), (1D,
 2E, 3D, 4C, 5B, 6C, 7C), (1D, 2E, 3D, 4C, 5B, 6D, 7A), (1D, 2E, 3D, 4C, 5B, 6D, 7B), (1D, 2E, 3D, 4C, 5B, 6
 D, 7C), (1D, 2E, 3D, 4D, 5A, 6A, 7A), (1D, 2E, 3D, 4D, 5A, 6A, 7B), (1D, 2E, 3D, 4D, 5A, 6A, 7C), (1D, 2E,
 3D, 4D, 5A, 6B, 7A), (1D, 2E, 3D, 4D, 5A, 6B, 7B), (1D, 2E, 3D, 4D, 5A, 6B, 7C), (1D, 2E, 3D, 4D, 5A, 6C, 7
 A), (1D, 2E, 3D, 4D, 5A, 6C, 7B), (1D, 2E, 3D, 4D, 5A, 6C, 7C), (1D, 2E, 3D, 4D, 5A, 6D, 7A), (1D, 2E, 3D,
 4D, 5A, 6D, 7B), (1D, 2E, 3D, 4D, 5A, 6D, 7C), (1D, 2E, 3D, 4D, 5B, 6A, 7A), (1D, 2E, 3D, 4D, 5B, 6A, 7B),
 (1D, 2E, 3D, 4D, 5B, 6A, 7C), (1D, 2E, 3D, 4D, 5B, 6B, 7A), (1D, 2E, 3D, 4D, 5B, 6B, 7B), (1D, 2E, 3D, 4D,
 5B, 6B, 7C), (1D, 2E, 3D, 4D, 5B, 6C, 7A), (1D, 2E, 3D, 4D, 5B, 6C, 7B), (1D, 2E, 3D, 4D, 5B, 6C, 7C), (1D,
 2E, 3D, 4D, 5B, 6D, 7A), (1D, 2E, 3D, 4D, 5B, 6D, 7B), (1D, 2E, 3D, 4D, 5B, 6D, 7C), (1D, 2E, 3D, 4E, 5A, 6
 A, 7A), (1D, 2E, 3D, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D, 2E, 3D, 4E, 5A, 6A, 7C), (1D, 2E, 3D, 4E, 5A, 6B, 7A), (1D, 2E,
 3D, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2E, 3D, 4E, 5A, 6B, 7C), (1D, 2E, 3D, 4E, 5A, 6C, 7A), (1D, 2E, 3D, 4E, 5A, 6C, 7

10

20

30

40

3E, 4D, 5A, 6C, 7C), (1D, 2E, 3E, 4D, 5A, 6D, 7A), (1D, 2E, 3E, 4D, 5A, 6D, 7B), (1D, 2E, 3E, 4D, 5A, 6D, 7
C), (1D, 2E, 3E, 4D, 5B, 6A, 7A), (1D, 2E, 3E, 4D, 5B, 6A, 7B), (1D, 2E, 3E, 4D, 5B, 6A, 7C), (1D, 2E, 3E,
4D, 5B, 6B, 7A), (1D, 2E, 3E, 4D, 5B, 6B, 7B), (1D, 2E, 3E, 4D, 5B, 6B, 7C), (1D, 2E, 3E, 4D, 5B, 6C, 7A),
(1D, 2E, 3E, 4D, 5B, 6C, 7B), (1D, 2E, 3E, 4D, 5B, 6C, 7C), (1D, 2E, 3E, 4D, 5B, 6D, 7A), (1D, 2E, 3E, 4D,
5B, 6D, 7B), (1D, 2E, 3E, 4D, 5B, 6D, 7C), (1D, 2E, 3E, 4E, 5A, 6A, 7A), (1D, 2E, 3E, 4E, 5A, 6A, 7B), (1D,
2E, 3E, 4E, 5A, 6A, 7C), (1D, 2E, 3E, 4E, 5A, 6B, 7A), (1D, 2E, 3E, 4E, 5A, 6B, 7B), (1D, 2E, 3E, 4E, 5A, 6
B, 7C), (1D, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1D, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1D, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1D, 2E,
3E, 4E, 5A, 6D, 7A), (1D, 2E, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1D, 2E, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1D, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7
A), (1D, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1D, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1D, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1D, 2E, 3E,
4E, 5B, 6B, 7B), (1D, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1D, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1D, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B),
(1D, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7C), (1D, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1D, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1D, 2E, 3E, 4E,
5B, 6D, 7C), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1E,
2A, 3A, 4A, 5A, 6B, 7A), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A, 6
C, 7A), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1E, 2A,
3A, 4A, 5A, 6D, 7B), (1E, 2A, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6A, 7
B), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1E, 2A, 3A,
4A, 5B, 6B, 7C), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C),
(1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6D, 7A), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1E, 2A, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1E, 2A, 3A, 4B,
5A, 6A, 7A), (1E, 2A, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1E, 2A, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1E, 2A, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1E,
2A, 3A, 4B, 5A, 6B, 7B), (1E, 2A, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1E, 2A, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1E, 2A, 3A, 4B, 5A, 6
C, 7B), (1E, 2A, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1E, 2A, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1E, 2A, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1E, 2A,
3A, 4B, 5A, 6D, 7C), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6A, 7A), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6A, 7B), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6A, 7
C), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6B, 7A), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6B, 7B), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6B, 7C), (1E, 2A, 3A,
4B, 5B, 6C, 7A), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6C, 7B), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6C, 7C), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6D, 7A),
(1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6D, 7B), (1E, 2A, 3A, 4B, 5B, 6D, 7C), (1E, 2A, 3A, 4C, 5A, 6A, 7A), (1E, 2A, 3A, 4C,
5A, 6A, 7B), (1E, 2A, 3A, 4C, 5A, 6A, 7C), (1E, 2A, 3A, 4C, 5A, 6B, 7A), (1E, 2A, 3A, 4C, 5A, 6B, 7B), (1E,
2A, 3A, 4C, 5A, 6B, 7C), (1E, 2A, 3A, 4C, 5A, 6C, 7A), (1E, 2A, 3A, 4C, 5A, 6C, 7B), (1E, 2A, 3A, 4C, 5A, 6

10

20

30

40

2A, 3B, 4B, 5A, 6D, 7A), (1E, 2A, 3B, 4B, 5A, 6D, 7B), (1E, 2A, 3B, 4B, 5A, 6D, 7C), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B, 6
A, 7A), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B, 6A, 7B), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B, 6A, 7C), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B, 6B, 7A), (1E, 2A,
3B, 4B, 5B, 6B, 7B), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B, 6B, 7C), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B, 6C, 7A), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B, 6C, 7
B), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B, 6C, 7C), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B, 6D, 7A), (1E, 2A, 3B, 4B, 5B, 6D, 7B), (1E, 2A, 3B,
4B, 5B, 6D, 7C), (1E, 2A, 3B, 4C, 5A, 6A, 7A), (1E, 2A, 3B, 4C, 5A, 6A, 7B), (1E, 2A, 3B, 4C, 5A, 6A, 7C),
(1E, 2A, 3B, 4C, 5A, 6B, 7A), (1E, 2A, 3B, 4C, 5A, 6B, 7B), (1E, 2A, 3B, 4C, 5A, 6B, 7C), (1E, 2A, 3B, 4C,
5A, 6C, 7A), (1E, 2A, 3B, 4C, 5A, 6C, 7B), (1E, 2A, 3B, 4C, 5A, 6C, 7C), (1E, 2A, 3B, 4C, 5A, 6D, 7A), (1E,
2A, 3B, 4C, 5A, 6D, 7B), (1E, 2A, 3B, 4C, 5A, 6D, 7C), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6A, 7A), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6
A, 7B), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6A, 7C), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6B, 7A), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6B, 7B), (1E, 2A,
3B, 4C, 5B, 6B, 7C), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6C, 7A), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6C, 7B), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6C, 7
C), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6D, 7A), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6D, 7B), (1E, 2A, 3B, 4C, 5B, 6D, 7C), (1E, 2A, 3B,
4D, 5A, 6A, 7A), (1E, 2A, 3B, 4D, 5A, 6A, 7B), (1E, 2A, 3B, 4D, 5A, 6A, 7C), (1E, 2A, 3B, 4D, 5A, 6B, 7A),
(1E, 2A, 3B, 4D, 5A, 6B, 7B), (1E, 2A, 3B, 4D, 5A, 6B, 7C), (1E, 2A, 3B, 4D, 5A, 6C, 7A), (1E, 2A, 3B, 4D,
5A, 6C, 7B), (1E, 2A, 3B, 4D, 5A, 6C, 7C), (1E, 2A, 3B, 4D, 5A, 6D, 7A), (1E, 2A, 3B, 4D, 5A, 6D, 7B), (1E,
2A, 3B, 4D, 5A, 6D, 7C), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6A, 7A), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6A, 7B), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6
A, 7C), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6B, 7A), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6B, 7B), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6B, 7C), (1E, 2A,
3B, 4D, 5B, 6C, 7A), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6C, 7B), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6C, 7C), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6D, 7
A), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6D, 7B), (1E, 2A, 3B, 4D, 5B, 6D, 7C), (1E, 2A, 3B, 4E, 5A, 6A, 7A), (1E, 2A, 3B,
4E, 5A, 6A, 7B), (1E, 2A, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1E, 2A, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1E, 2A, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B),
(1E, 2A, 3B, 4E, 5A, 6B, 7C), (1E, 2A, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1E, 2A, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1E, 2A, 3B, 4E,
5A, 6C, 7C), (1E, 2A, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1E, 2A, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1E, 2A, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1E,
2A, 3B, 4E, 5B, 6A, 7A), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B, 6A, 7B), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B, 6A, 7C), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B, 6
B, 7A), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B, 6B, 7B), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B, 6B, 7C), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B, 6C, 7A), (1E, 2A,
3B, 4E, 5B, 6C, 7B), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B, 6C, 7C), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B, 6D, 7A), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B, 6D, 7
B), (1E, 2A, 3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1E, 2A, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1E, 2A, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1E, 2A, 3C,
4A, 5A, 6A, 7C), (1E, 2A, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1E, 2A, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1E, 2A, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C),
(1E, 2A, 3C, 4A, 5A, 6C, 7A), (1E, 2A, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1E, 2A, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1E, 2A, 3C, 4A,

10

20

30

40

3A, 4B, 5A, 6D, 7C), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7A), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7B), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6A, 7
C), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6B, 7A), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6B, 7B), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6B, 7C), (1E, 2B, 3A,
4B, 5B, 6C, 7A), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7B), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6C, 7C), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6D, 7A),
(1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6D, 7B), (1E, 2B, 3A, 4B, 5B, 6D, 7C), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A, 6A, 7A), (1E, 2B, 3A, 4C,
5A, 6A, 7B), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A, 6A, 7C), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A, 6B, 7A), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A, 6B, 7B), (1E,
2B, 3A, 4C, 5A, 6B, 7C), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A, 6C, 7A), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A, 6C, 7B), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A, 6
C, 7C), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7A), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7B), (1E, 2B, 3A, 4C, 5A, 6D, 7C), (1E, 2B,
3A, 4C, 5B, 6A, 7A), (1E, 2B, 3A, 4C, 5B, 6A, 7B), (1E, 2B, 3A, 4C, 5B, 6A, 7C), (1E, 2B, 3A, 4C, 5B, 6B, 7
A), (1E, 2B, 3A, 4C, 5B, 6B, 7B), (1E, 2B, 3A, 4C, 5B, 6B, 7C), (1E, 2B, 3A, 4C, 5B, 6C, 7A), (1E, 2B, 3A,
4C, 5B, 6C, 7B), (1E, 2B, 3A, 4C, 5B, 6C, 7C), (1E, 2B, 3A, 4C, 5B, 6D, 7A), (1E, 2B, 3A, 4C, 5B, 6D, 7B),
(1E, 2B, 3A, 4C, 5B, 6D, 7C), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A, 6A, 7A), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A, 6A, 7B), (1E, 2B, 3A, 4D,
5A, 6A, 7C), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A, 6B, 7A), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A, 6B, 7B), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A, 6B, 7C), (1E,
2B, 3A, 4D, 5A, 6C, 7A), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A, 6C, 7B), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A, 6C, 7C), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A, 6
D, 7A), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A, 6D, 7B), (1E, 2B, 3A, 4D, 5A, 6D, 7C), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B, 6A, 7A), (1E, 2B,
3A, 4D, 5B, 6A, 7B), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B, 6A, 7C), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B, 6B, 7A), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B, 6B, 7
B), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B, 6B, 7C), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B, 6C, 7A), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B, 6C, 7B), (1E, 2B, 3A,
4D, 5B, 6C, 7C), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B, 6D, 7A), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B, 6D, 7B), (1E, 2B, 3A, 4D, 5B, 6D, 7C),
(1E, 2B, 3A, 4E, 5A, 6A, 7A), (1E, 2B, 3A, 4E, 5A, 6A, 7B), (1E, 2B, 3A, 4E, 5A, 6A, 7C), (1E, 2B, 3A, 4E,
5A, 6B, 7A), (1E, 2B, 3A, 4E, 5A, 6B, 7B), (1E, 2B, 3A, 4E, 5A, 6B, 7C), (1E, 2B, 3A, 4E, 5A, 6C, 7A), (1E,
2B, 3A, 4E, 5A, 6C, 7B), (1E, 2B, 3A, 4E, 5A, 6C, 7C), (1E, 2B, 3A, 4E, 5A, 6D, 7A), (1E, 2B, 3A, 4E, 5A, 6
D, 7B), (1E, 2B, 3A, 4E, 5A, 6D, 7C), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B, 6A, 7A), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B, 6A, 7B), (1E, 2B,
3A, 4E, 5B, 6A, 7C), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B, 6B, 7A), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B, 6B, 7B), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B, 6B, 7
C), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B, 6C, 7A), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B, 6C, 7B), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B, 6C, 7C), (1E, 2B, 3A,
4E, 5B, 6D, 7A), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B, 6D, 7B), (1E, 2B, 3A, 4E, 5B, 6D, 7C), (1E, 2B, 3B, 4A, 5A, 6A, 7A),
(1E, 2B, 3B, 4A, 5A, 6A, 7B), (1E, 2B, 3B, 4A, 5A, 6A, 7C), (1E, 2B, 3B, 4A, 5A, 6B, 7A), (1E, 2B, 3B, 4A,
5A, 6B, 7B), (1E, 2B, 3B, 4A, 5A, 6B, 7C), (1E, 2B, 3B, 4A, 5A, 6C, 7A), (1E, 2B, 3B, 4A, 5A, 6C, 7B), (1E,
2B, 3B, 4A, 5A, 6C, 7C), (1E, 2B, 3B, 4A, 5A, 6D, 7A), (1E, 2B, 3B, 4A, 5A, 6D, 7B), (1E, 2B, 3B, 4A, 5A, 6

10

20

30

40

2B, 3B, 4E, 5B, 6A, 7A), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B, 6A, 7B), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B, 6A, 7C), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B, 6
 B, 7A), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B, 6B, 7B), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B, 6B, 7C), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B, 6C, 7A), (1E, 2B,
 3B, 4E, 5B, 6C, 7B), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B, 6C, 7C), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B, 6D, 7A), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B, 6D, 7
 B), (1E, 2B, 3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1E, 2B, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1E, 2B, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1E, 2B, 3C,
 4A, 5A, 6A, 7C), (1E, 2B, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1E, 2B, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1E, 2B, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C),
 (1E, 2B, 3C, 4A, 5A, 6C, 7A), (1E, 2B, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1E, 2B, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1E, 2B, 3C, 4A,
 5A, 6D, 7A), (1E, 2B, 3C, 4A, 5A, 6D, 7B), (1E, 2B, 3C, 4A, 5A, 6D, 7C), (1E, 2B, 3C, 4A, 5B, 6A, 7A), (1E,
 2B, 3C, 4A, 5B, 6A, 7B), (1E, 2B, 3C, 4A, 5B, 6A, 7C), (1E, 2B, 3C, 4A, 5B, 6B, 7A), (1E, 2B, 3C, 4A, 5B, 6
 B, 7B), (1E, 2B, 3C, 4A, 5B, 6B, 7C), (1E, 2B, 3C, 4A, 5B, 6C, 7A), (1E, 2B, 3C, 4A, 5B, 6C, 7B), (1E, 2B,
 3C, 4A, 5B, 6C, 7C), (1E, 2B, 3C, 4A, 5B, 6D, 7A), (1E, 2B, 3C, 4A, 5B, 6D, 7B), (1E, 2B, 3C, 4A, 5B, 6D, 7
 C), (1E, 2B, 3C, 4B, 5A, 6A, 7A), (1E, 2B, 3C, 4B, 5A, 6A, 7B), (1E, 2B, 3C, 4B, 5A, 6A, 7C), (1E, 2B, 3C,
 4B, 5A, 6B, 7A), (1E, 2B, 3C, 4B, 5A, 6B, 7B), (1E, 2B, 3C, 4B, 5A, 6B, 7C), (1E, 2B, 3C, 4B, 5A, 6C, 7A),
 (1E, 2B, 3C, 4B, 5A, 6C, 7B), (1E, 2B, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1E, 2B, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1E, 2B, 3C, 4B,
 5A, 6D, 7B), (1E, 2B, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1E, 2B, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1E, 2B, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1E,
 2B, 3C, 4B, 5B, 6A, 7C), (1E, 2B, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1E, 2B, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1E, 2B, 3C, 4B, 5B, 6
 B, 7C), (1E, 2B, 3C, 4B, 5B, 6C, 7A), (1E, 2B, 3C, 4B, 5B, 6C, 7B), (1E, 2B, 3C, 4B, 5B, 6C, 7C), (1E, 2B,
 3C, 4B, 5B, 6D, 7A), (1E, 2B, 3C, 4B, 5B, 6D, 7B), (1E, 2B, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C), (1E, 2B, 3C, 4C, 5A, 6A, 7
 A), (1E, 2B, 3C, 4C, 5A, 6A, 7B), (1E, 2B, 3C, 4C, 5A, 6A, 7C), (1E, 2B, 3C, 4C, 5A, 6B, 7A), (1E, 2B, 3C,
 4C, 5A, 6B, 7B), (1E, 2B, 3C, 4C, 5A, 6B, 7C), (1E, 2B, 3C, 4C, 5A, 6C, 7A), (1E, 2B, 3C, 4C, 5A, 6C, 7B),
 (1E, 2B, 3C, 4C, 5A, 6C, 7C), (1E, 2B, 3C, 4C, 5A, 6D, 7A), (1E, 2B, 3C, 4C, 5A, 6D, 7B), (1E, 2B, 3C, 4C,
 5A, 6D, 7C), (1E, 2B, 3C, 4C, 5B, 6A, 7A), (1E, 2B, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B), (1E, 2B, 3C, 4C, 5B, 6A, 7C), (1E,
 2B, 3C, 4C, 5B, 6B, 7A), (1E, 2B, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1E, 2B, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1E, 2B, 3C, 4C, 5B, 6
 C, 7A), (1E, 2B, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1E, 2B, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1E, 2B, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1E, 2B,
 3C, 4C, 5B, 6D, 7B), (1E, 2B, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6A, 7
 B), (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1E, 2B, 3C,
 4D, 5A, 6B, 7C), (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C),
 (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6D, 7A), (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1E, 2B, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1E, 2B, 3C, 4D,

10

20

30

40

3A,4E,5B,6A,7C), (1E,2C,3A,4E,5B,6B,7A), (1E,2C,3A,4E,5B,6B,7B), (1E,2C,3A,4E,5B,6B,7C), (1E,2C,3A,4E,5B,6C,7A), (1E,2C,3A,4E,5B,6C,7B), (1E,2C,3A,4E,5B,6C,7C), (1E,2C,3A,4E,5B,6D,7A), (1E,2C,3A,4E,5B,6D,7B), (1E,2C,3A,4E,5B,6D,7C), (1E,2C,3B,4A,5A,6A,7A), (1E,2C,3B,4A,5A,6A,7B), (1E,2C,3B,4A,5A,6A,7C), (1E,2C,3B,4A,5A,6B,7A), (1E,2C,3B,4A,5A,6B,7B), (1E,2C,3B,4A,5A,6B,7C), (1E,2C,3B,4A,5A,6C,7A), (1E,2C,3B,4A,5A,6C,7B), (1E,2C,3B,4A,5A,6C,7C), (1E,2C,3B,4A,5A,6D,7A), (1E,2C,3B,4A,5A,6D,7B), (1E,2C,3B,4A,5A,6D,7C), (1E,2C,3B,4A,5A,6D,7C), (1E,2C,3B,4A,5B,6A,7A), (1E,2C,3B,4A,5B,6A,7B), (1E,2C,3B,4A,5B,6A,7C), (1E,2C,3B,4A,5B,6B,7A), (1E,2C,3B,4A,5B,6B,7B), (1E,2C,3B,4A,5B,6B,7C), (1E,2C,3B,4A,5B,6C,7A), (1E,2C,3B,4A,5B,6C,7B), (1E,2C,3B,4A,5B,6C,7C), (1E,2C,3B,4A,5B,6D,7A), (1E,2C,3B,4A,5B,6D,7B), (1E,2C,3B,4A,5B,6D,7C), (1E,2C,3B,4A,5B,6D,7C), (1E,2C,3B,4A,5B,6D,7C), (1E,2C,3B,4B,5A,6A,7A), (1E,2C,3B,4B,5A,6A,7B), (1E,2C,3B,4B,5A,6A,7C), (1E,2C,3B,4B,5A,6B,7A), (1E,2C,3B,4B,5A,6B,7B), (1E,2C,3B,4B,5A,6B,7C), (1E,2C,3B,4B,5A,6C,7A), (1E,2C,3B,4B,5A,6C,7B), (1E,2C,3B,4B,5A,6C,7C), (1E,2C,3B,4B,5A,6D,7A), (1E,2C,3B,4B,5A,6D,7B), (1E,2C,3B,4B,5A,6D,7C), (1E,2C,3B,4B,5B,6A,7A), (1E,2C,3B,4B,5B,6A,7B), (1E,2C,3B,4B,5B,6A,7C), (1E,2C,3B,4B,5B,6B,7A), (1E,2C,3B,4B,5B,6B,7B), (1E,2C,3B,4B,5B,6B,7C), (1E,2C,3B,4B,5B,6C,7A), (1E,2C,3B,4B,5B,6C,7B), (1E,2C,3B,4B,5B,6C,7C), (1E,2C,3B,4B,5B,6D,7A), (1E,2C,3B,4B,5B,6D,7B), (1E,2C,3B,4B,5B,6D,7C), (1E,2C,3B,4B,5B,6D,7C), (1E,2C,3B,4C,5A,6A,7A), (1E,2C,3B,4C,5A,6A,7B), (1E,2C,3B,4C,5A,6A,7C), (1E,2C,3B,4C,5A,6B,7A), (1E,2C,3B,4C,5A,6B,7B), (1E,2C,3B,4C,5A,6B,7C), (1E,2C,3B,4C,5A,6C,7A), (1E,2C,3B,4C,5A,6C,7B), (1E,2C,3B,4C,5A,6C,7C), (1E,2C,3B,4C,5A,6D,7A), (1E,2C,3B,4C,5A,6D,7B), (1E,2C,3B,4C,5A,6D,7C), (1E,2C,3B,4C,5B,6A,7A), (1E,2C,3B,4C,5B,6A,7B), (1E,2C,3B,4C,5B,6A,7C), (1E,2C,3B,4C,5B,6B,7A), (1E,2C,3B,4C,5B,6B,7B), (1E,2C,3B,4C,5B,6B,7C), (1E,2C,3B,4C,5B,6C,7A), (1E,2C,3B,4C,5B,6C,7B), (1E,2C,3B,4C,5B,6C,7C), (1E,2C,3B,4C,5B,6D,7A), (1E,2C,3B,4C,5B,6D,7B), (1E,2C,3B,4C,5B,6D,7C), (1E,2C,3B,4D,5A,6A,7A), (1E,2C,3B,4D,5A,6A,7B), (1E,2C,3B,4D,5A,6A,7C), (1E,2C,3B,4D,5A,6B,7A), (1E,2C,3B,4D,5A,6B,7B), (1E,2C,3B,4D,5A,6B,7C), (1E,2C,3B,4D,5A,6C,7A), (1E,2C,3B,4D,5A,6C,7B), (1E,2C,3B,4D,5A,6C,7C), (1E,2C,3B,4D,5A,6D,7A), (1E,2C,3B,4D,5A,6D,7B), (1E,2C,3B,4D,5A,6D,7C), (1E,2C,3B,4D,5A,6D,7C), (1E,2C,3B,4D,5B,6A,7A), (1E,2C,3B,4D,5B,6A,7B), (1E,2C,3B,4D,5B,6A,7C)

10

20

30

40

2C, 3C, 4C, 5B, 6B, 7A), (1E, 2C, 3C, 4C, 5B, 6B, 7B), (1E, 2C, 3C, 4C, 5B, 6B, 7C), (1E, 2C, 3C, 4C, 5B, 6
C, 7A), (1E, 2C, 3C, 4C, 5B, 6C, 7B), (1E, 2C, 3C, 4C, 5B, 6C, 7C), (1E, 2C, 3C, 4C, 5B, 6D, 7A), (1E, 2C,
3C, 4C, 5B, 6D, 7B), (1E, 2C, 3C, 4C, 5B, 6D, 7C), (1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6A, 7A), (1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6A, 7
B), (1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6A, 7C), (1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6B, 7A), (1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6B, 7B), (1E, 2C, 3C,
4D, 5A, 6B, 7C), (1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6C, 7A), (1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6C, 7B), (1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6C, 7C),
(1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6D, 7A), (1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6D, 7B), (1E, 2C, 3C, 4D, 5A, 6D, 7C), (1E, 2C, 3C, 4D,
5B, 6A, 7A), (1E, 2C, 3C, 4D, 5B, 6A, 7B), (1E, 2C, 3C, 4D, 5B, 6A, 7C), (1E, 2C, 3C, 4D, 5B, 6B, 7A), (1E,
2C, 3C, 4D, 5B, 6B, 7B), (1E, 2C, 3C, 4D, 5B, 6B, 7C), (1E, 2C, 3C, 4D, 5B, 6C, 7A), (1E, 2C, 3C, 4D, 5B, 6
C, 7B), (1E, 2C, 3C, 4D, 5B, 6C, 7C), (1E, 2C, 3C, 4D, 5B, 6D, 7A), (1E, 2C, 3C, 4D, 5B, 6D, 7B), (1E, 2C,
3C, 4D, 5B, 6D, 7C), (1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6A, 7A), (1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6A, 7B), (1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6A, 7
C), (1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6B, 7A), (1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6B, 7B), (1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6B, 7C), (1E, 2C, 3C,
4E, 5A, 6C, 7A), (1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6C, 7B), (1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6C, 7C), (1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6D, 7A),
(1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6D, 7B), (1E, 2C, 3C, 4E, 5A, 6D, 7C), (1E, 2C, 3C, 4E, 5B, 6A, 7A), (1E, 2C, 3C, 4E,
5B, 6A, 7B), (1E, 2C, 3C, 4E, 5B, 6A, 7C), (1E, 2C, 3C, 4E, 5B, 6B, 7A), (1E, 2C, 3C, 4E, 5B, 6B, 7B), (1E,
2C, 3C, 4E, 5B, 6B, 7C), (1E, 2C, 3C, 4E, 5B, 6C, 7A), (1E, 2C, 3C, 4E, 5B, 6C, 7B), (1E, 2C, 3C, 4E, 5B, 6
C, 7C), (1E, 2C, 3C, 4E, 5B, 6D, 7A), (1E, 2C, 3C, 4E, 5B, 6D, 7B), (1E, 2C, 3C, 4E, 5B, 6D, 7C), (1E, 2C,
3D, 4A, 5A, 6A, 7A), (1E, 2C, 3D, 4A, 5A, 6A, 7B), (1E, 2C, 3D, 4A, 5A, 6A, 7C), (1E, 2C, 3D, 4A, 5A, 6B, 7
A), (1E, 2C, 3D, 4A, 5A, 6B, 7B), (1E, 2C, 3D, 4A, 5A, 6B, 7C), (1E, 2C, 3D, 4A, 5A, 6C, 7A), (1E, 2C, 3D,
4A, 5A, 6C, 7B), (1E, 2C, 3D, 4A, 5A, 6C, 7C), (1E, 2C, 3D, 4A, 5A, 6D, 7A), (1E, 2C, 3D, 4A, 5A, 6D, 7B),
(1E, 2C, 3D, 4A, 5A, 6D, 7C), (1E, 2C, 3D, 4A, 5B, 6A, 7A), (1E, 2C, 3D, 4A, 5B, 6A, 7B), (1E, 2C, 3D, 4A,
5B, 6A, 7C), (1E, 2C, 3D, 4A, 5B, 6B, 7A), (1E, 2C, 3D, 4A, 5B, 6B, 7B), (1E, 2C, 3D, 4A, 5B, 6B, 7C), (1E,
2C, 3D, 4A, 5B, 6C, 7A), (1E, 2C, 3D, 4A, 5B, 6C, 7B), (1E, 2C, 3D, 4A, 5B, 6C, 7C), (1E, 2C, 3D, 4A, 5B, 6
D, 7A), (1E, 2C, 3D, 4A, 5B, 6D, 7B), (1E, 2C, 3D, 4A, 5B, 6D, 7C), (1E, 2C, 3D, 4B, 5A, 6A, 7A), (1E, 2C,
3D, 4B, 5A, 6A, 7B), (1E, 2C, 3D, 4B, 5A, 6A, 7C), (1E, 2C, 3D, 4B, 5A, 6B, 7A), (1E, 2C, 3D, 4B, 5A, 6B, 7
B), (1E, 2C, 3D, 4B, 5A, 6B, 7C), (1E, 2C, 3D, 4B, 5A, 6C, 7A), (1E, 2C, 3D, 4B, 5A, 6C, 7B), (1E, 2C, 3D,
4B, 5A, 6C, 7C), (1E, 2C, 3D, 4B, 5A, 6D, 7A), (1E, 2C, 3D, 4B, 5A, 6D, 7B), (1E, 2C, 3D, 4B, 5A, 6D, 7C),
(1E, 2C, 3D, 4B, 5B, 6A, 7A), (1E, 2C, 3D, 4B, 5B, 6A, 7B), (1E, 2C, 3D, 4B, 5B, 6A, 7C), (1E, 2C, 3D, 4B,

10

20

30

40

4E, 5B, 6B, 7B), (1E, 2C, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1E, 2C, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1E, 2C, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B),
(1E, 2C, 3E, 4E, 5B, 6C, 7C), (1E, 2C, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1E, 2C, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1E, 2C, 3E, 4E,
5B, 6D, 7C), (1E, 2D, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A), (1E, 2D, 3A, 4A, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3A, 4A, 5A, 6A, 7C), (1E,
2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7A), (1E, 2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7B), (1E, 2D, 3A, 4A, 5A, 6B, 7C), (1E, 2D, 3A, 4A, 5A, 6
C, 7A), (1E, 2D, 3A, 4A, 5A, 6C, 7B), (1E, 2D, 3A, 4A, 5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3A, 4A, 5A, 6D, 7A), (1E, 2D,
3A, 4A, 5A, 6D, 7B), (1E, 2D, 3A, 4A, 5A, 6D, 7C), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6A, 7A), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6A, 7
B), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6A, 7C), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6B, 7A), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6B, 7B), (1E, 2D, 3A,
4A, 5B, 6B, 7C), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7A), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7B), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6C, 7C),
(1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6D, 7A), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6D, 7B), (1E, 2D, 3A, 4A, 5B, 6D, 7C), (1E, 2D, 3A, 4B,
5A, 6A, 7A), (1E, 2D, 3A, 4B, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3A, 4B, 5A, 6A, 7C), (1E, 2D, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A), (1E,
2D, 3A, 4B, 5A, 6B, 7B), (1E, 2D, 3A, 4B, 5A, 6B, 7C), (1E, 2D, 3A, 4B, 5A, 6C, 7A), (1E, 2D, 3A, 4B, 5A, 6
C, 7B), (1E, 2D, 3A, 4B, 5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3A, 4B, 5A, 6D, 7A), (1E, 2D, 3A, 4B, 5A, 6D, 7B), (1E, 2D,
3A, 4B, 5A, 6D, 7C), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6A, 7A), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6A, 7B), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6A, 7
C), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6B, 7A), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6B, 7B), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6B, 7C), (1E, 2D, 3A,
4B, 5B, 6C, 7A), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6C, 7B), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6C, 7C), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6D, 7A),
(1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6D, 7B), (1E, 2D, 3A, 4B, 5B, 6D, 7C), (1E, 2D, 3A, 4C, 5A, 6A, 7A), (1E, 2D, 3A, 4C,
5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3A, 4C, 5A, 6A, 7C), (1E, 2D, 3A, 4C, 5A, 6B, 7A), (1E, 2D, 3A, 4C, 5A, 6B, 7B), (1E,
2D, 3A, 4C, 5A, 6B, 7C), (1E, 2D, 3A, 4C, 5A, 6C, 7A), (1E, 2D, 3A, 4C, 5A, 6C, 7B), (1E, 2D, 3A, 4C, 5A, 6
C, 7C), (1E, 2D, 3A, 4C, 5A, 6D, 7A), (1E, 2D, 3A, 4C, 5A, 6D, 7B), (1E, 2D, 3A, 4C, 5A, 6D, 7C), (1E, 2D,
3A, 4C, 5B, 6A, 7A), (1E, 2D, 3A, 4C, 5B, 6A, 7B), (1E, 2D, 3A, 4C, 5B, 6A, 7C), (1E, 2D, 3A, 4C, 5B, 6B, 7
A), (1E, 2D, 3A, 4C, 5B, 6B, 7B), (1E, 2D, 3A, 4C, 5B, 6B, 7C), (1E, 2D, 3A, 4C, 5B, 6C, 7A), (1E, 2D, 3A,
4C, 5B, 6C, 7B), (1E, 2D, 3A, 4C, 5B, 6C, 7C), (1E, 2D, 3A, 4C, 5B, 6D, 7A), (1E, 2D, 3A, 4C, 5B, 6D, 7B),
(1E, 2D, 3A, 4C, 5B, 6D, 7C), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A, 6A, 7A), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3A, 4D,
5A, 6A, 7C), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A, 6B, 7A), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A, 6B, 7B), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A, 6B, 7C), (1E,
2D, 3A, 4D, 5A, 6C, 7A), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A, 6C, 7B), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A, 6
D, 7A), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A, 6D, 7B), (1E, 2D, 3A, 4D, 5A, 6D, 7C), (1E, 2D, 3A, 4D, 5B, 6A, 7A), (1E, 2D,
3A, 4D, 5B, 6A, 7B), (1E, 2D, 3A, 4D, 5B, 6A, 7C), (1E, 2D, 3A, 4D, 5B, 6B, 7A), (1E, 2D, 3A, 4D, 5B, 6B, 7

10

20

30

40

3B, 4C, 5B, 6B, 7C), (1E, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7A), (1E, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7B), (1E, 2D, 3B, 4C, 5B, 6C, 7
C), (1E, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7A), (1E, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7B), (1E, 2D, 3B, 4C, 5B, 6D, 7C), (1E, 2D, 3B,
4D, 5A, 6A, 7A), (1E, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3B, 4D, 5A, 6A, 7C), (1E, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7A),
(1E, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7B), (1E, 2D, 3B, 4D, 5A, 6B, 7C), (1E, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7A), (1E, 2D, 3B, 4D,
5A, 6C, 7B), (1E, 2D, 3B, 4D, 5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7A), (1E, 2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7B), (1E,
2D, 3B, 4D, 5A, 6D, 7C), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7A), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6A, 7B), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6
A, 7C), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7A), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7B), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6B, 7C), (1E, 2D,
3B, 4D, 5B, 6C, 7A), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6C, 7B), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6C, 7C), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6D, 7
A), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6D, 7B), (1E, 2D, 3B, 4D, 5B, 6D, 7C), (1E, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7A), (1E, 2D, 3B,
4E, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3B, 4E, 5A, 6A, 7C), (1E, 2D, 3B, 4E, 5A, 6B, 7A), (1E, 2D, 3B, 4E, 5A, 6B, 7B),
(1E, 2D, 3B, 4E, 5A, 6B, 7C), (1E, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7A), (1E, 2D, 3B, 4E, 5A, 6C, 7B), (1E, 2D, 3B, 4E,
5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A), (1E, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7B), (1E, 2D, 3B, 4E, 5A, 6D, 7C), (1E,
2D, 3B, 4E, 5B, 6A, 7A), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B, 6A, 7B), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B, 6A, 7C), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B, 6
B, 7A), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B, 6B, 7B), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B, 6B, 7C), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B, 6C, 7A), (1E, 2D,
3B, 4E, 5B, 6C, 7B), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B, 6C, 7C), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B, 6D, 7A), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B, 6D, 7
B), (1E, 2D, 3B, 4E, 5B, 6D, 7C), (1E, 2D, 3C, 4A, 5A, 6A, 7A), (1E, 2D, 3C, 4A, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3C,
4A, 5A, 6A, 7C), (1E, 2D, 3C, 4A, 5A, 6B, 7A), (1E, 2D, 3C, 4A, 5A, 6B, 7B), (1E, 2D, 3C, 4A, 5A, 6B, 7C),
(1E, 2D, 3C, 4A, 5A, 6C, 7A), (1E, 2D, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B), (1E, 2D, 3C, 4A, 5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3C, 4A,
5A, 6D, 7A), (1E, 2D, 3C, 4A, 5A, 6D, 7B), (1E, 2D, 3C, 4A, 5A, 6D, 7C), (1E, 2D, 3C, 4A, 5B, 6A, 7A), (1E,
2D, 3C, 4A, 5B, 6A, 7B), (1E, 2D, 3C, 4A, 5B, 6A, 7C), (1E, 2D, 3C, 4A, 5B, 6B, 7A), (1E, 2D, 3C, 4A, 5B, 6
B, 7B), (1E, 2D, 3C, 4A, 5B, 6B, 7C), (1E, 2D, 3C, 4A, 5B, 6C, 7A), (1E, 2D, 3C, 4A, 5B, 6C, 7B), (1E, 2D,
3C, 4A, 5B, 6C, 7C), (1E, 2D, 3C, 4A, 5B, 6D, 7A), (1E, 2D, 3C, 4A, 5B, 6D, 7B), (1E, 2D, 3C, 4A, 5B, 6D, 7
C), (1E, 2D, 3C, 4B, 5A, 6A, 7A), (1E, 2D, 3C, 4B, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3C, 4B, 5A, 6A, 7C), (1E, 2D, 3C,
4B, 5A, 6B, 7A), (1E, 2D, 3C, 4B, 5A, 6B, 7B), (1E, 2D, 3C, 4B, 5A, 6B, 7C), (1E, 2D, 3C, 4B, 5A, 6C, 7A),
(1E, 2D, 3C, 4B, 5A, 6C, 7B), (1E, 2D, 3C, 4B, 5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3C, 4B, 5A, 6D, 7A), (1E, 2D, 3C, 4B,
5A, 6D, 7B), (1E, 2D, 3C, 4B, 5A, 6D, 7C), (1E, 2D, 3C, 4B, 5B, 6A, 7A), (1E, 2D, 3C, 4B, 5B, 6A, 7B), (1E,
2D, 3C, 4B, 5B, 6A, 7C), (1E, 2D, 3C, 4B, 5B, 6B, 7A), (1E, 2D, 3C, 4B, 5B, 6B, 7B), (1E, 2D, 3C, 4B, 5B, 6

10

20

30

40

2D, 3D, 4A, 5B, 6C, 7A), (1E, 2D, 3D, 4A, 5B, 6C, 7B), (1E, 2D, 3D, 4A, 5B, 6C, 7C), (1E, 2D, 3D, 4A, 5B, 6
D, 7A), (1E, 2D, 3D, 4A, 5B, 6D, 7B), (1E, 2D, 3D, 4A, 5B, 6D, 7C), (1E, 2D, 3D, 4B, 5A, 6A, 7A), (1E, 2D,
3D, 4B, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3D, 4B, 5A, 6A, 7C), (1E, 2D, 3D, 4B, 5A, 6B, 7A), (1E, 2D, 3D, 4B, 5A, 6B, 7
B), (1E, 2D, 3D, 4B, 5A, 6B, 7C), (1E, 2D, 3D, 4B, 5A, 6C, 7A), (1E, 2D, 3D, 4B, 5A, 6C, 7B), (1E, 2D, 3D,
4B, 5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3D, 4B, 5A, 6D, 7A), (1E, 2D, 3D, 4B, 5A, 6D, 7B), (1E, 2D, 3D, 4B, 5A, 6D, 7C),
(1E, 2D, 3D, 4B, 5B, 6A, 7A), (1E, 2D, 3D, 4B, 5B, 6A, 7B), (1E, 2D, 3D, 4B, 5B, 6A, 7C), (1E, 2D, 3D, 4B,
5B, 6B, 7A), (1E, 2D, 3D, 4B, 5B, 6B, 7B), (1E, 2D, 3D, 4B, 5B, 6B, 7C), (1E, 2D, 3D, 4B, 5B, 6C, 7A), (1E,
2D, 3D, 4B, 5B, 6C, 7B), (1E, 2D, 3D, 4B, 5B, 6C, 7C), (1E, 2D, 3D, 4B, 5B, 6D, 7A), (1E, 2D, 3D, 4B, 5B, 6
D, 7B), (1E, 2D, 3D, 4B, 5B, 6D, 7C), (1E, 2D, 3D, 4C, 5A, 6A, 7A), (1E, 2D, 3D, 4C, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D,
3D, 4C, 5A, 6A, 7C), (1E, 2D, 3D, 4C, 5A, 6B, 7A), (1E, 2D, 3D, 4C, 5A, 6B, 7B), (1E, 2D, 3D, 4C, 5A, 6B, 7
C), (1E, 2D, 3D, 4C, 5A, 6C, 7A), (1E, 2D, 3D, 4C, 5A, 6C, 7B), (1E, 2D, 3D, 4C, 5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3D,
4C, 5A, 6D, 7A), (1E, 2D, 3D, 4C, 5A, 6D, 7B), (1E, 2D, 3D, 4C, 5A, 6D, 7C), (1E, 2D, 3D, 4C, 5B, 6A, 7A),
(1E, 2D, 3D, 4C, 5B, 6A, 7B), (1E, 2D, 3D, 4C, 5B, 6A, 7C), (1E, 2D, 3D, 4C, 5B, 6B, 7A), (1E, 2D, 3D, 4C,
5B, 6B, 7B), (1E, 2D, 3D, 4C, 5B, 6B, 7C), (1E, 2D, 3D, 4C, 5B, 6C, 7A), (1E, 2D, 3D, 4C, 5B, 6C, 7B), (1E,
2D, 3D, 4C, 5B, 6C, 7C), (1E, 2D, 3D, 4C, 5B, 6D, 7A), (1E, 2D, 3D, 4C, 5B, 6D, 7B), (1E, 2D, 3D, 4C, 5B, 6
D, 7C), (1E, 2D, 3D, 4D, 5A, 6A, 7A), (1E, 2D, 3D, 4D, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3D, 4D, 5A, 6A, 7C), (1E, 2D,
3D, 4D, 5A, 6B, 7A), (1E, 2D, 3D, 4D, 5A, 6B, 7B), (1E, 2D, 3D, 4D, 5A, 6B, 7C), (1E, 2D, 3D, 4D, 5A, 6C, 7
A), (1E, 2D, 3D, 4D, 5A, 6C, 7B), (1E, 2D, 3D, 4D, 5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3D, 4D, 5A, 6D, 7A), (1E, 2D, 3D,
4D, 5A, 6D, 7B), (1E, 2D, 3D, 4D, 5A, 6D, 7C), (1E, 2D, 3D, 4D, 5B, 6A, 7A), (1E, 2D, 3D, 4D, 5B, 6A, 7B),
(1E, 2D, 3D, 4D, 5B, 6A, 7C), (1E, 2D, 3D, 4D, 5B, 6B, 7A), (1E, 2D, 3D, 4D, 5B, 6B, 7B), (1E, 2D, 3D, 4D,
5B, 6B, 7C), (1E, 2D, 3D, 4D, 5B, 6C, 7A), (1E, 2D, 3D, 4D, 5B, 6C, 7B), (1E, 2D, 3D, 4D, 5B, 6C, 7C), (1E,
2D, 3D, 4D, 5B, 6D, 7A), (1E, 2D, 3D, 4D, 5B, 6D, 7B), (1E, 2D, 3D, 4D, 5B, 6D, 7C), (1E, 2D, 3D, 4E, 5A, 6
A, 7A), (1E, 2D, 3D, 4E, 5A, 6A, 7B), (1E, 2D, 3D, 4E, 5A, 6A, 7C), (1E, 2D, 3D, 4E, 5A, 6B, 7A), (1E, 2D,
3D, 4E, 5A, 6B, 7B), (1E, 2D, 3D, 4E, 5A, 6B, 7C), (1E, 2D, 3D, 4E, 5A, 6C, 7A), (1E, 2D, 3D, 4E, 5A, 6C, 7
B), (1E, 2D, 3D, 4E, 5A, 6C, 7C), (1E, 2D, 3D, 4E, 5A, 6D, 7A), (1E, 2D, 3D, 4E, 5A, 6D, 7B), (1E, 2D, 3D,
4E, 5A, 6D, 7C), (1E, 2D, 3D, 4E, 5B, 6A, 7A), (1E, 2D, 3D, 4E, 5B, 6A, 7B), (1E, 2D, 3D, 4E, 5B, 6A, 7C),
(1E, 2D, 3D, 4E, 5B, 6B, 7A), (1E, 2D, 3D, 4E, 5B, 6B, 7B), (1E, 2D, 3D, 4E, 5B, 6B, 7C), (1E, 2D, 3D, 4E,

10

20

30

40

(1E,2D,3E,4D,5B,6C,7B), (1E,2D,3E,4D,5B,6C,7C), (1E,2D,3E,4D,5B,6D,7A), (1E,2D,3E,4D,
5B,6D,7B), (1E,2D,3E,4D,5B,6D,7C), (1E,2D,3E,4E,5A,6A,7A), (1E,2D,3E,4E,5A,6A,7B), (1E,
2D,3E,4E,5A,6A,7C), (1E,2D,3E,4E,5A,6B,7A), (1E,2D,3E,4E,5A,6B,7B), (1E,2D,3E,4E,5A,6
B,7C), (1E,2D,3E,4E,5A,6C,7A), (1E,2D,3E,4E,5A,6C,7B), (1E,2D,3E,4E,5A,6C,7C), (1E,2D,
3E,4E,5A,6D,7A), (1E,2D,3E,4E,5A,6D,7B), (1E,2D,3E,4E,5A,6D,7C), (1E,2D,3E,4E,5B,6A,7
A), (1E,2D,3E,4E,5B,6A,7B), (1E,2D,3E,4E,5B,6A,7C), (1E,2D,3E,4E,5B,6B,7A), (1E,2D,3E,
4E,5B,6B,7B), (1E,2D,3E,4E,5B,6B,7C), (1E,2D,3E,4E,5B,6C,7A), (1E,2D,3E,4E,5B,6C,7B),
(1E,2D,3E,4E,5B,6C,7C), (1E,2D,3E,4E,5B,6D,7A), (1E,2D,3E,4E,5B,6D,7B), (1E,2D,3E,4E,
5B,6D,7C), (1E,2E,3A,4A,5A,6A,7A), (1E,2E,3A,4A,5A,6A,7B), (1E,2E,3A,4A,5A,6A,7C), (1E,
2E,3A,4A,5A,6B,7A), (1E,2E,3A,4A,5A,6B,7B), (1E,2E,3A,4A,5A,6B,7C), (1E,2E,3A,4A,5A,6
C,7A), (1E,2E,3A,4A,5A,6C,7B), (1E,2E,3A,4A,5A,6C,7C), (1E,2E,3A,4A,5A,6D,7A), (1E,2E,
3A,4A,5A,6D,7B), (1E,2E,3A,4A,5A,6D,7C), (1E,2E,3A,4A,5B,6A,7A), (1E,2E,3A,4A,5B,6A,7
B), (1E,2E,3A,4A,5B,6A,7C), (1E,2E,3A,4A,5B,6B,7A), (1E,2E,3A,4A,5B,6B,7B), (1E,2E,3A,
4A,5B,6B,7C), (1E,2E,3A,4A,5B,6C,7A), (1E,2E,3A,4A,5B,6C,7B), (1E,2E,3A,4A,5B,6C,7C),
(1E,2E,3A,4A,5B,6D,7A), (1E,2E,3A,4A,5B,6D,7B), (1E,2E,3A,4A,5B,6D,7C), (1E,2E,3A,4B,
5A,6A,7A), (1E,2E,3A,4B,5A,6A,7B), (1E,2E,3A,4B,5A,6A,7C), (1E,2E,3A,4B,5A,6B,7A), (1E,
2E,3A,4B,5A,6B,7B), (1E,2E,3A,4B,5A,6B,7C), (1E,2E,3A,4B,5A,6C,7A), (1E,2E,3A,4B,5A,6
C,7B), (1E,2E,3A,4B,5A,6C,7C), (1E,2E,3A,4B,5A,6D,7A), (1E,2E,3A,4B,5A,6D,7B), (1E,2E,
3A,4B,5A,6D,7C), (1E,2E,3A,4B,5B,6A,7A), (1E,2E,3A,4B,5B,6A,7B), (1E,2E,3A,4B,5B,6A,7
C), (1E,2E,3A,4B,5B,6B,7A), (1E,2E,3A,4B,5B,6B,7B), (1E,2E,3A,4B,5B,6B,7C), (1E,2E,3A,
4B,5B,6C,7A), (1E,2E,3A,4B,5B,6C,7B), (1E,2E,3A,4B,5B,6C,7C), (1E,2E,3A,4B,5B,6D,7A),
(1E,2E,3A,4B,5B,6D,7B), (1E,2E,3A,4B,5B,6D,7C), (1E,2E,3A,4C,5A,6A,7A), (1E,2E,3A,4C,
5A,6A,7B), (1E,2E,3A,4C,5A,6A,7C), (1E,2E,3A,4C,5A,6B,7A), (1E,2E,3A,4C,5A,6B,7B), (1E,
2E,3A,4C,5A,6B,7C), (1E,2E,3A,4C,5A,6C,7A), (1E,2E,3A,4C,5A,6C,7B), (1E,2E,3A,4C,5A,6
C,7C), (1E,2E,3A,4C,5A,6D,7A), (1E,2E,3A,4C,5A,6D,7B), (1E,2E,3A,4C,5A,6D,7C), (1E,2E,
3A,4C,5B,6A,7A), (1E,2E,3A,4C,5B,6A,7B), (1E,2E,3A,4C,5B,6A,7C), (1E,2E,3A,4C,5B,6B,7
A), (1E,2E,3A,4C,5B,6B,7B), (1E,2E,3A,4C,5B,6B,7C), (1E,2E,3A,4C,5B,6C,7A), (1E,2E,3A,

10

20

30

40

4C, 5B, 6C, 7B), (1E, 2E, 3A, 4C, 5B, 6C, 7C), (1E, 2E, 3A, 4C, 5B, 6D, 7A), (1E, 2E, 3A, 4C, 5B, 6D, 7B),
 (1E, 2E, 3A, 4C, 5B, 6D, 7C), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A, 6A, 7A), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A, 6A, 7B), (1E, 2E, 3A, 4D,
 5A, 6A, 7C), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A, 6B, 7A), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A, 6B, 7B), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A, 6B, 7C), (1E,
 2E, 3A, 4D, 5A, 6C, 7A), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A, 6C, 7B), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A, 6C, 7C), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A, 6
 D, 7A), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A, 6D, 7B), (1E, 2E, 3A, 4D, 5A, 6D, 7C), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B, 6A, 7A), (1E, 2E,
 3A, 4D, 5B, 6A, 7B), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B, 6A, 7C), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B, 6B, 7A), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B, 6B, 7
 B), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B, 6B, 7C), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B, 6C, 7A), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B, 6C, 7B), (1E, 2E, 3A,
 4D, 5B, 6C, 7C), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B, 6D, 7A), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B, 6D, 7B), (1E, 2E, 3A, 4D, 5B, 6D, 7C),
 (1E, 2E, 3A, 4E, 5A, 6A, 7A), (1E, 2E, 3A, 4E, 5A, 6A, 7B), (1E, 2E, 3A, 4E, 5A, 6A, 7C), (1E, 2E, 3A, 4E,
 5A, 6B, 7A), (1E, 2E, 3A, 4E, 5A, 6B, 7B), (1E, 2E, 3A, 4E, 5A, 6B, 7C), (1E, 2E, 3A, 4E, 5A, 6C, 7A), (1E,
 2E, 3A, 4E, 5A, 6C, 7B), (1E, 2E, 3A, 4E, 5A, 6C, 7C), (1E, 2E, 3A, 4E, 5A, 6D, 7A), (1E, 2E, 3A, 4E, 5A, 6
 D, 7B), (1E, 2E, 3A, 4E, 5A, 6D, 7C), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B, 6A, 7A), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B, 6A, 7B), (1E, 2E,
 3A, 4E, 5B, 6A, 7C), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B, 6B, 7A), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B, 6B, 7B), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B, 6B, 7
 C), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B, 6C, 7A), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B, 6C, 7B), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B, 6C, 7C), (1E, 2E, 3A,
 4E, 5B, 6D, 7A), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B, 6D, 7B), (1E, 2E, 3A, 4E, 5B, 6D, 7C), (1E, 2E, 3B, 4A, 5A, 6A, 7A),
 (1E, 2E, 3B, 4A, 5A, 6A, 7B), (1E, 2E, 3B, 4A, 5A, 6A, 7C), (1E, 2E, 3B, 4A, 5A, 6B, 7A), (1E, 2E, 3B, 4A,
 5A, 6B, 7B), (1E, 2E, 3B, 4A, 5A, 6B, 7C), (1E, 2E, 3B, 4A, 5A, 6C, 7A), (1E, 2E, 3B, 4A, 5A, 6C, 7B), (1E,
 2E, 3B, 4A, 5A, 6C, 7C), (1E, 2E, 3B, 4A, 5A, 6D, 7A), (1E, 2E, 3B, 4A, 5A, 6D, 7B), (1E, 2E, 3B, 4A, 5A, 6
 D, 7C), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B, 6A, 7A), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B, 6A, 7B), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B, 6A, 7C), (1E, 2E,
 3B, 4A, 5B, 6B, 7A), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B, 6B, 7B), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B, 6B, 7C), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B, 6C, 7
 A), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B, 6C, 7B), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B, 6C, 7C), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B, 6D, 7A), (1E, 2E, 3B,
 4A, 5B, 6D, 7B), (1E, 2E, 3B, 4A, 5B, 6D, 7C), (1E, 2E, 3B, 4B, 5A, 6A, 7A), (1E, 2E, 3B, 4B, 5A, 6A, 7B),
 (1E, 2E, 3B, 4B, 5A, 6A, 7C), (1E, 2E, 3B, 4B, 5A, 6B, 7A), (1E, 2E, 3B, 4B, 5A, 6B, 7B), (1E, 2E, 3B, 4B,
 5A, 6B, 7C), (1E, 2E, 3B, 4B, 5A, 6C, 7A), (1E, 2E, 3B, 4B, 5A, 6C, 7B), (1E, 2E, 3B, 4B, 5A, 6C, 7C), (1E,
 2E, 3B, 4B, 5A, 6D, 7A), (1E, 2E, 3B, 4B, 5A, 6D, 7B), (1E, 2E, 3B, 4B, 5A, 6D, 7C), (1E, 2E, 3B, 4B, 5B, 6
 A, 7A), (1E, 2E, 3B, 4B, 5B, 6A, 7B), (1E, 2E, 3B, 4B, 5B, 6A, 7C), (1E, 2E, 3B, 4B, 5B, 6B, 7A), (1E, 2E,
 3B, 4B, 5B, 6B, 7B), (1E, 2E, 3B, 4B, 5B, 6B, 7C), (1E, 2E, 3B, 4B, 5B, 6C, 7A), (1E, 2E, 3B, 4B, 5B, 6C, 7

10

20

30

40

2E, 3D, 4D, 5B, 6D, 7A), (1E, 2E, 3D, 4D, 5B, 6D, 7B), (1E, 2E, 3D, 4D, 5B, 6D, 7C), (1E, 2E, 3D, 4E, 5A, 6
A, 7A), (1E, 2E, 3D, 4E, 5A, 6A, 7B), (1E, 2E, 3D, 4E, 5A, 6A, 7C), (1E, 2E, 3D, 4E, 5A, 6B, 7A), (1E, 2E,
3D, 4E, 5A, 6B, 7B), (1E, 2E, 3D, 4E, 5A, 6B, 7C), (1E, 2E, 3D, 4E, 5A, 6C, 7A), (1E, 2E, 3D, 4E, 5A, 6C, 7
B), (1E, 2E, 3D, 4E, 5A, 6C, 7C), (1E, 2E, 3D, 4E, 5A, 6D, 7A), (1E, 2E, 3D, 4E, 5A, 6D, 7B), (1E, 2E, 3D,
4E, 5A, 6D, 7C), (1E, 2E, 3D, 4E, 5B, 6A, 7A), (1E, 2E, 3D, 4E, 5B, 6A, 7B), (1E, 2E, 3D, 4E, 5B, 6A, 7C),
(1E, 2E, 3D, 4E, 5B, 6B, 7A), (1E, 2E, 3D, 4E, 5B, 6B, 7B), (1E, 2E, 3D, 4E, 5B, 6B, 7C), (1E, 2E, 3D, 4E,
5B, 6C, 7A), (1E, 2E, 3D, 4E, 5B, 6C, 7B), (1E, 2E, 3D, 4E, 5B, 6C, 7C), (1E, 2E, 3D, 4E, 5B, 6D, 7A), (1E,
2E, 3D, 4E, 5B, 6D, 7B), (1E, 2E, 3D, 4E, 5B, 6D, 7C), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6A, 7A), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6
A, 7B), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6A, 7C), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6B, 7A), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6B, 7B), (1E, 2E,
3E, 4A, 5A, 6B, 7C), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6C, 7A), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6C, 7B), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6C, 7
C), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6D, 7A), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6D, 7B), (1E, 2E, 3E, 4A, 5A, 6D, 7C), (1E, 2E, 3E,
4A, 5B, 6A, 7A), (1E, 2E, 3E, 4A, 5B, 6A, 7B), (1E, 2E, 3E, 4A, 5B, 6A, 7C), (1E, 2E, 3E, 4A, 5B, 6B, 7A),
(1E, 2E, 3E, 4A, 5B, 6B, 7B), (1E, 2E, 3E, 4A, 5B, 6B, 7C), (1E, 2E, 3E, 4A, 5B, 6C, 7A), (1E, 2E, 3E, 4A,
5B, 6C, 7B), (1E, 2E, 3E, 4A, 5B, 6C, 7C), (1E, 2E, 3E, 4A, 5B, 6D, 7A), (1E, 2E, 3E, 4A, 5B, 6D, 7B), (1E,
2E, 3E, 4A, 5B, 6D, 7C), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6A, 7A), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6A, 7B), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6
A, 7C), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6B, 7A), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6B, 7B), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6B, 7C), (1E, 2E,
3E, 4B, 5A, 6C, 7A), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6C, 7B), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6C, 7C), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6D, 7
A), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6D, 7B), (1E, 2E, 3E, 4B, 5A, 6D, 7C), (1E, 2E, 3E, 4B, 5B, 6A, 7A), (1E, 2E, 3E,
4B, 5B, 6A, 7B), (1E, 2E, 3E, 4B, 5B, 6A, 7C), (1E, 2E, 3E, 4B, 5B, 6B, 7A), (1E, 2E, 3E, 4B, 5B, 6B, 7B),
(1E, 2E, 3E, 4B, 5B, 6B, 7C), (1E, 2E, 3E, 4B, 5B, 6C, 7A), (1E, 2E, 3E, 4B, 5B, 6C, 7B), (1E, 2E, 3E, 4B,
5B, 6C, 7C), (1E, 2E, 3E, 4B, 5B, 6D, 7A), (1E, 2E, 3E, 4B, 5B, 6D, 7B), (1E, 2E, 3E, 4B, 5B, 6D, 7C), (1E,
2E, 3E, 4C, 5A, 6A, 7A), (1E, 2E, 3E, 4C, 5A, 6A, 7B), (1E, 2E, 3E, 4C, 5A, 6A, 7C), (1E, 2E, 3E, 4C, 5A, 6
B, 7A), (1E, 2E, 3E, 4C, 5A, 6B, 7B), (1E, 2E, 3E, 4C, 5A, 6B, 7C), (1E, 2E, 3E, 4C, 5A, 6C, 7A), (1E, 2E,
3E, 4C, 5A, 6C, 7B), (1E, 2E, 3E, 4C, 5A, 6C, 7C), (1E, 2E, 3E, 4C, 5A, 6D, 7A), (1E, 2E, 3E, 4C, 5A, 6D, 7
B), (1E, 2E, 3E, 4C, 5A, 6D, 7C), (1E, 2E, 3E, 4C, 5B, 6A, 7A), (1E, 2E, 3E, 4C, 5B, 6A, 7B), (1E, 2E, 3E,
4C, 5B, 6A, 7C), (1E, 2E, 3E, 4C, 5B, 6B, 7A), (1E, 2E, 3E, 4C, 5B, 6B, 7B), (1E, 2E, 3E, 4C, 5B, 6B, 7C),
(1E, 2E, 3E, 4C, 5B, 6C, 7A), (1E, 2E, 3E, 4C, 5B, 6C, 7B), (1E, 2E, 3E, 4C, 5B, 6C, 7C), (1E, 2E, 3E, 4C,

10

20

30

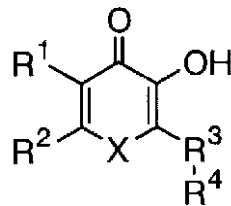
40

5B, 6D, 7A), (1E, 2E, 3E, 4C, 5B, 6D, 7B), (1E, 2E, 3E, 4C, 5B, 6D, 7C), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6A, 7A), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6A, 7B), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6A, 7C), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6B, 7A), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6B, 7B), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6B, 7C), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6C, 7A), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6C, 7B), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6C, 7C), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6D, 7A), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6D, 7B), (1E, 2E, 3E, 4D, 5A, 6D, 7C), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6A, 7A), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6A, 7B), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6A, 7C), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6B, 7A), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6B, 7B), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6B, 7C), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6C, 7A), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6C, 7B), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6C, 7C), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6D, 7A), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6D, 7B), (1E, 2E, 3E, 4D, 5B, 6D, 7C), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6A, 7A), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6A, 7B), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6A, 7C), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6B, 7A), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6B, 7B), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6B, 7C), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7A), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7B), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6C, 7C), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6D, 7A), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6D, 7B), (1E, 2E, 3E, 4E, 5A, 6D, 7C), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7A), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7B), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6A, 7C), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7A), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7B), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6B, 7C), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7A), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7B), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6C, 7C), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7A), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7B), (1E, 2E, 3E, 4E, 5B, 6D, 7C)

10

20

なお、 $(R^1, R^2, R^3, R^4, X, R^6, R^7) = (1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A)$ は、 R^1 が 1A であり、 R^2 が 2A であり、 R^3 が 3A であり、 R^4 が 4A であり、 X が 5A であり、 R^6 が 6A であり、 R^7 が 7A である化合物を表わす。他の組み合わせも同様である。



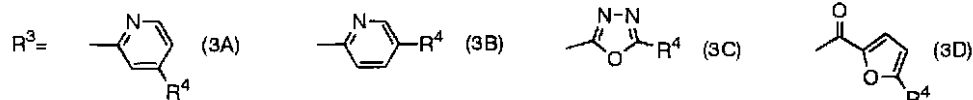
30

上記化合物の R^1 、 R^2 、 X 、 R^3 及び R^4 の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。

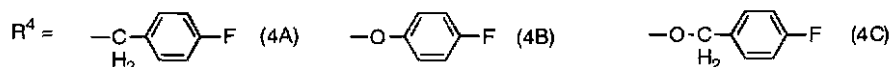
$R^1 = H$ (1A), Me(1B), CH_2OH (1C), CH_2OMe (1D), $COOH$ (1E), $COOMe$ (1F), $CONHMe$ (1G)

$R^2 = H$ (2A), Me(2B), CH_2OH (2C), CH_2OMe (2D), $COOH$ (2E), $COOMe$ (2F), $CONHMe$ (2G)

$X = O$ (XA), NH (XB)



40



置換基の好ましい組み合わせ ((R^1, R^2, X, R^3, R^4) として表わす) としては、以下の組み合わせが挙げられる。

(1A, 2A, XA, 3A, 4A), (1A, 2A, XA, 3A, 4B), (1A, 2A, XA, 3A, 4C), (1A, 2A, XA, 3B, 4A), (1A, 2A, XA, 3B, 4B), (1A, 2A, XA, 3B, 4C), (1A, 2A, XA, 3C, 4A), (1A, 2A, XA, 3C, 4B), (1A, 2A, XA, 3C, 4C), (1A, 2A, XA, 3D, 4A), (1A, 2A, XA, 3D, 4B), (1A, 2A, XA, 3D, 4C), (1A, 2A, XB, 3A, 4A), (1A, 2A, XB, 3A, 4B), (1A, 2A, XB, 3A, 4C), (1A, 2A, XB, 3B, 4A), (1A, 2A, XB, 3B, 4B), (1A, 2A, XB, 3B, 4C), (1A, 2A, XB, 3C, 4A), (1A, 2A, XB, 3C, 4B), (1A, 2A, XB, 3C, 4C), (1A, 2A, XB, 3D, 4A), (1A, 2A, XB, 3D, 4B), (1A, 2A, XB, 3D, 4C), (1A, 2B, XA, 3A, 4A), (1A, 2B, XA, 3A, 4B), (1A, 2B, XA, 3A, 4C), (1A, 2B, XA, 3B, 4A), (1A, 2B, XA, 3B, 4B), (1A, 2B, XA, 3B, 4C), (1A, 2B, XA, 3C, 4A), (1A, 2B, XA, 3C, 4B), (1A, 2B, XA, 3C, 4C), (1A, 2B, XA, 3D, 4A), (1A, 2B, XA, 3D, 4B), (1A, 2B, XA, 3D, 4C), (1A, 2B, XB, 3A, 4A), (1A, 2B, XB, 3A, 4B), (1A, 2B, XB, 3A, 4C), (1A, 2B, XB, 3B, 4A), (1A, 2B, XB, 3B, 4B), (1A, 2B, XB, 3B, 4C), (1A, 2B, XB, 3C, 4A), (1A, 2B, XB, 3C, 4B), (1A, 2B, XB, 3C, 4C), (1A, 2B, XB, 3D, 4A), (1A, 2B, XB, 3D, 4B), (1A, 2B, XB, 3D, 4C), (1A, 2C, XA, 3A, 4A), (1A, 2C, XA, 3A, 4B), (1A, 2C, XA, 3A, 4C), (1A, 2C, XA, 3B, 4A), (1A, 2C, XA, 3B, 4B), (1A, 2C, XA, 3B, 4C), (1A, 2C, XA, 3C, 4A), (1A, 2C, XA, 3C, 4B), (1A, 2C, XA, 3C, 4C), (1A, 2C, XA, 3D, 4A), (1A, 2C, XA, 3D, 4B), (1A, 2C, XA, 3D, 4C), (1A, 2C, XB, 3A, 4A), (1A, 2C, XB, 3A, 4B), (1A, 2C, XB, 3A, 4C), (1A, 2C, XB, 3B, 4A), (1A, 2C, XB, 3B, 4B), (1A, 2C, XB, 3B, 4C), (1A, 2C, XB, 3C, 4A), (1A, 2C, XB, 3C, 4B), (1A, 2C, XB, 3C, 4C), (1A, 2C, XB, 3D, 4A), (1A, 2C, XB, 3D, 4B), (1A, 2C, XB, 3D, 4C), (1A,

10

20

2D, XA, 3A, 4A), (1A, 2D, XA, 3A, 4B), (1A, 2D, XA, 3A, 4C), (1A, 2D, XA, 3B, 4A),
 (1A, 2D, XA, 3B, 4B), (1A, 2D, XA, 3B, 4C), (1A, 2D, XA, 3C, 4A), (1A, 2D, XA, 3C,
 4B), (1A, 2D, XA, 3C, 4C), (1A, 2D, XA, 3D, 4A), (1A, 2D, XA, 3D, 4B), (1A, 2D, XA,
 3D, 4C), (1A, 2D, XB, 3A, 4A), (1A, 2D, XB, 3A, 4B), (1A, 2D, XB, 3A, 4C), (1A, 2D,
 XB, 3B, 4A), (1A, 2D, XB, 3B, 4B), (1A, 2D, XB, 3B, 4C), (1A, 2D, XB, 3C, 4A), (1A,
 2D, XB, 3C, 4B), (1A, 2D, XB, 3C, 4C), (1A, 2D, XB, 3D, 4A), (1A, 2D, XB, 3D, 4B),
 (1A, 2D, XB, 3D, 4C), (1A, 2E, XA, 3A, 4A), (1A, 2E, XA, 3A, 4B), (1A, 2E, XA, 3A,
 4C), (1A, 2E, XA, 3B, 4A), (1A, 2E, XA, 3B, 4B), (1A, 2E, XA, 3B, 4C), (1A, 2E, XA,
 3C, 4A), (1A, 2E, XA, 3C, 4B), (1A, 2E, XA, 3C, 4C), (1A, 2E, XA, 3D, 4A), (1A, 2E,
 XA, 3D, 4B), (1A, 2E, XA, 3D, 4C), (1A, 2E, XB, 3A, 4A), (1A, 2E, XB, 3A, 4B), (1A,
 2E, XB, 3A, 4C), (1A, 2E, XB, 3B, 4A), (1A, 2E, XB, 3B, 4B), (1A, 2E, XB, 3B, 4C),
 (1A, 2E, XB, 3C, 4A), (1A, 2E, XB, 3C, 4B), (1A, 2E, XB, 3C, 4C), (1A, 2E, XB, 3D,
 4A), (1A, 2E, XB, 3D, 4B), (1A, 2E, XB, 3D, 4C), (1A, 2F, XA, 3A, 4A), (1A, 2F, XA,
 3A, 4B), (1A, 2F, XA, 3A, 4C), (1A, 2F, XA, 3B, 4A), (1A, 2F, XA, 3B, 4B), (1A, 2F,
 XA, 3B, 4C), (1A, 2F, XA, 3C, 4A), (1A, 2F, XA, 3C, 4B), (1A, 2F, XA, 3C, 4C), (1A,
 2F, XA, 3D, 4A), (1A, 2F, XA, 3D, 4B), (1A, 2F, XA, 3D, 4C), (1A, 2F, XB, 3A, 4A),
 (1A, 2F, XB, 3A, 4B), (1A, 2F, XB, 3A, 4C), (1A, 2F, XB, 3B, 4A), (1A, 2F, XB, 3B,
 4B), (1A, 2F, XB, 3B, 4C), (1A, 2F, XB, 3C, 4A), (1A, 2F, XB, 3C, 4B), (1A, 2F, XB,
 3C, 4C), (1A, 2F, XB, 3D, 4A), (1A, 2F, XB, 3D, 4B), (1A, 2F, XB, 3D, 4C), (1A, 2G,
 XA, 3A, 4A), (1A, 2G, XA, 3A, 4B), (1A, 2G, XA, 3A, 4C), (1A, 2G, XA, 3B, 4A), (1A,
 2G, XA, 3B, 4B), (1A, 2G, XA, 3B, 4C), (1A, 2G, XA, 3C, 4A), (1A, 2G, XA, 3C, 4B),
 (1A, 2G, XA, 3C, 4C), (1A, 2G, XA, 3D, 4A), (1A, 2G, XA, 3D, 4B), (1A, 2G, XA, 3D,
 4C), (1A, 2G, XB, 3A, 4A), (1A, 2G, XB, 3A, 4B), (1A, 2G, XB, 3A, 4C), (1A, 2G, XB,
 3B, 4A), (1A, 2G, XB, 3B, 4B), (1A, 2G, XB, 3B, 4C), (1A, 2G, XB, 3C, 4A), (1A, 2G,
 XB, 3C, 4B), (1A, 2G, XB, 3C, 4C), (1A, 2G, XB, 3D, 4A), (1A, 2G, XB, 3D, 4B), (1A,
 2G, XB, 3D, 4C), (1B, 2A, XA, 3A, 4A), (1B, 2A, XA, 3A, 4B), (1B, 2A, XA, 3A, 4C),
 (1B, 2A, XA, 3B, 4A), (1B, 2A, XA, 3B, 4B), (1B, 2A, XA, 3B, 4C), (1B, 2A, XA, 3C,

10

20

30

40

4A), (1B, 2A, XA, 3C, 4B), (1B, 2A, XA, 3C, 4C), (1B, 2A, XA, 3D, 4A), (1B, 2A, XA,
3D, 4B), (1B, 2A, XA, 3D, 4C), (1B, 2A, XB, 3A, 4A), (1B, 2A, XB, 3A, 4B), (1B, 2A,
XB, 3A, 4C), (1B, 2A, XB, 3B, 4A), (1B, 2A, XB, 3B, 4B), (1B, 2A, XB, 3B, 4C), (1B,
2A, XB, 3C, 4A), (1B, 2A, XB, 3C, 4B), (1B, 2A, XB, 3C, 4C), (1B, 2A, XB, 3D, 4A),
(1B, 2A, XB, 3D, 4B), (1B, 2A, XB, 3D, 4C), (1B, 2B, XA, 3A, 4A), (1B, 2B, XA, 3A,
4B), (1B, 2B, XA, 3A, 4C), (1B, 2B, XA, 3B, 4A), (1B, 2B, XA, 3B, 4B), (1B, 2B, XA,
3B, 4C), (1B, 2B, XA, 3C, 4A), (1B, 2B, XA, 3C, 4B), (1B, 2B, XA, 3C, 4C), (1B, 2B,
XA, 3D, 4A), (1B, 2B, XA, 3D, 4B), (1B, 2B, XA, 3D, 4C), (1B, 2B, XB, 3A, 4A), (1B,
2B, XB, 3A, 4B), (1B, 2B, XB, 3A, 4C), (1B, 2B, XB, 3B, 4A), (1B, 2B, XB, 3B, 4B),
(1B, 2B, XB, 3B, 4C), (1B, 2B, XB, 3C, 4A), (1B, 2B, XB, 3C, 4B), (1B, 2B, XB, 3C,
4C), (1B, 2B, XB, 3D, 4A), (1B, 2B, XB, 3D, 4B), (1B, 2B, XB, 3D, 4C), (1B, 2C, XA,
3A, 4A), (1B, 2C, XA, 3A, 4B), (1B, 2C, XA, 3A, 4C), (1B, 2C, XA, 3B, 4A), (1B, 2C,
XA, 3B, 4B), (1B, 2C, XA, 3B, 4C), (1B, 2C, XA, 3C, 4A), (1B, 2C, XA, 3C, 4B), (1B,
2C, XA, 3C, 4C), (1B, 2C, XA, 3D, 4A), (1B, 2C, XA, 3D, 4B), (1B, 2C, XA, 3D, 4C),
(1B, 2C, XB, 3A, 4A), (1B, 2C, XB, 3A, 4B), (1B, 2C, XB, 3A, 4C), (1B, 2C, XB, 3B,
4A), (1B, 2C, XB, 3B, 4B), (1B, 2C, XB, 3B, 4C), (1B, 2C, XB, 3C, 4A), (1B, 2C, XB,
3C, 4B), (1B, 2C, XB, 3C, 4C), (1B, 2C, XB, 3D, 4A), (1B, 2C, XB, 3D, 4B), (1B, 2C,
XB, 3D, 4C), (1B, 2D, XA, 3A, 4A), (1B, 2D, XA, 3A, 4B), (1B, 2D, XA, 3A, 4C), (1B,
2D, XA, 3B, 4A), (1B, 2D, XA, 3B, 4B), (1B, 2D, XA, 3B, 4C), (1B, 2D, XA, 3C, 4A),
(1B, 2D, XA, 3C, 4B), (1B, 2D, XA, 3C, 4C), (1B, 2D, XA, 3D, 4A), (1B, 2D, XA, 3D,
4B), (1B, 2D, XA, 3D, 4C), (1B, 2D, XB, 3A, 4A), (1B, 2D, XB, 3A, 4B), (1B, 2D, XB,
3A, 4C), (1B, 2D, XB, 3B, 4A), (1B, 2D, XB, 3B, 4B), (1B, 2D, XB, 3B, 4C), (1B, 2D,
XB, 3C, 4A), (1B, 2D, XB, 3C, 4B), (1B, 2D, XB, 3C, 4C), (1B, 2D, XB, 3D, 4A), (1B,
2D, XB, 3D, 4B), (1B, 2D, XB, 3D, 4C), (1B, 2E, XA, 3A, 4A), (1B, 2E, XA, 3A, 4B),
(1B, 2E, XA, 3A, 4C), (1B, 2E, XA, 3B, 4A), (1B, 2E, XA, 3B, 4B), (1B, 2E, XA, 3B,
4C), (1B, 2E, XA, 3C, 4A), (1B, 2E, XA, 3C, 4B), (1B, 2E, XA, 3C, 4C), (1B, 2E, XA,
3D, 4A), (1B, 2E, XA, 3D, 4B), (1B, 2E, XA, 3D, 4C), (1B, 2E, XB, 3A, 4A), (1B, 2E,

10

20

30

40

XB, 3A, 4B), (1B, 2E, XB, 3A, 4C), (1B, 2E, XB, 3B, 4A), (1B, 2E, XB, 3B, 4B), (1B,
 2E, XB, 3B, 4C), (1B, 2E, XB, 3C, 4A), (1B, 2E, XB, 3C, 4B), (1B, 2E, XB, 3C, 4C),
 (1B, 2E, XB, 3D, 4A), (1B, 2E, XB, 3D, 4B), (1B, 2E, XB, 3D, 4C), (1B, 2F, XA, 3A,
 4A), (1B, 2F, XA, 3A, 4B), (1B, 2F, XA, 3A, 4C), (1B, 2F, XA, 3B, 4A), (1B, 2F, XA,
 3B, 4B), (1B, 2F, XA, 3B, 4C), (1B, 2F, XA, 3C, 4A), (1B, 2F, XA, 3C, 4B), (1B, 2F,
 XA, 3C, 4C), (1B, 2F, XA, 3D, 4A), (1B, 2F, XA, 3D, 4B), (1B, 2F, XA, 3D, 4C), (1B,
 2F, XB, 3A, 4A), (1B, 2F, XB, 3A, 4B), (1B, 2F, XB, 3A, 4C), (1B, 2F, XB, 3B, 4A),
 (1B, 2F, XB, 3B, 4B), (1B, 2F, XB, 3B, 4C), (1B, 2F, XB, 3C, 4A), (1B, 2F, XB, 3C, 4B),
 (1B, 2F, XB, 3C, 4C), (1B, 2F, XB, 3D, 4A), (1B, 2F, XB, 3D, 4B), (1B, 2F, XB, 3D,
 4C), (1B, 2G, XA, 3A, 4A), (1B, 2G, XA, 3A, 4B), (1B, 2G, XA, 3A, 4C), (1B, 2G, XA,
 3B, 4A), (1B, 2G, XA, 3B, 4B), (1B, 2G, XA, 3B, 4C), (1B, 2G, XA, 3C, 4A), (1B, 2G,
 XA, 3C, 4B), (1B, 2G, XA, 3C, 4C), (1B, 2G, XA, 3D, 4A), (1B, 2G, XA, 3D, 4B), (1B,
 2G, XA, 3D, 4C), (1B, 2G, XB, 3A, 4A), (1B, 2G, XB, 3A, 4B), (1B, 2G, XB, 3A, 4C),
 (1B, 2G, XB, 3B, 4A), (1B, 2G, XB, 3B, 4B), (1B, 2G, XB, 3B, 4C), (1B, 2G, XB, 3C,
 4A), (1B, 2G, XB, 3C, 4B), (1B, 2G, XB, 3C, 4C), (1B, 2G, XB, 3D, 4A), (1B, 2G, XB,
 3D, 4B), (1B, 2G, XB, 3D, 4C), (1C, 2A, XA, 3A, 4A), (1C, 2A, XA, 3A, 4B), (1C, 2A,
 XA, 3A, 4C), (1C, 2A, XA, 3B, 4A), (1C, 2A, XA, 3B, 4B), (1C, 2A, XA, 3B, 4C), (1C,
 2A, XA, 3C, 4A), (1C, 2A, XA, 3C, 4B), (1C, 2A, XA, 3C, 4C), (1C, 2A, XA, 3D, 4A),
 (1C, 2A, XA, 3D, 4B), (1C, 2A, XA, 3D, 4C), (1C, 2A, XB, 3A, 4A), (1C, 2A, XB, 3A,
 4B), (1C, 2A, XB, 3A, 4C), (1C, 2A, XB, 3B, 4A), (1C, 2A, XB, 3B, 4B), (1C, 2A, XB,
 3B, 4C), (1C, 2A, XB, 3C, 4A), (1C, 2A, XB, 3C, 4B), (1C, 2A, XB, 3C, 4C), (1C, 2A,
 XB, 3D, 4A), (1C, 2A, XB, 3D, 4B), (1C, 2A, XB, 3D, 4C), (1C, 2B, XA, 3A, 4A), (1C,
 2B, XA, 3A, 4B), (1C, 2B, XA, 3A, 4C), (1C, 2B, XA, 3B, 4A), (1C, 2B, XA, 3B, 4B),
 (1C, 2B, XA, 3B, 4C), (1C, 2B, XA, 3C, 4A), (1C, 2B, XA, 3C, 4B), (1C, 2B, XA, 3C,
 4C), (1C, 2B, XA, 3D, 4A), (1C, 2B, XA, 3D, 4B), (1C, 2B, XA, 3D, 4C), (1C, 2B, XB,
 3A, 4A), (1C, 2B, XB, 3A, 4B), (1C, 2B, XB, 3A, 4C), (1C, 2B, XB, 3B, 4A), (1C, 2B,
 XB, 3B, 4B), (1C, 2B, XB, 3B, 4C), (1C, 2B, XB, 3C, 4A), (1C, 2B, XB, 3C, 4B), (1C,

10

20

30

40

2B, XB, 3C, 4C), (1C, 2B, XB, 3D, 4A), (1C, 2B, XB, 3D, 4B), (1C, 2B, XB, 3D, 4C),
 (1C, 2C, XA, 3A, 4A), (1C, 2C, XA, 3A, 4B), (1C, 2C, XA, 3A, 4C), (1C, 2C, XA, 3B,
 4A), (1C, 2C, XA, 3B, 4B), (1C, 2C, XA, 3B, 4C), (1C, 2C, XA, 3C, 4A), (1C, 2C, XA,
 3C, 4B), (1C, 2C, XA, 3C, 4C), (1C, 2C, XA, 3D, 4A), (1C, 2C, XA, 3D, 4B), (1C, 2C,
 XA, 3D, 4C), (1C, 2C, XB, 3A, 4A), (1C, 2C, XB, 3A, 4B), (1C, 2C, XB, 3A, 4C), (1C,
 2C, XB, 3B, 4A), (1C, 2C, XB, 3B, 4B), (1C, 2C, XB, 3B, 4C), (1C, 2C, XB, 3C, 4A),
 (1C, 2C, XB, 3C, 4B), (1C, 2C, XB, 3C, 4C), (1C, 2C, XB, 3D, 4A), (1C, 2C, XB, 3D,
 4B), (1C, 2C, XB, 3D, 4C), (1C, 2D, XA, 3A, 4A), (1C, 2D, XA, 3A, 4B), (1C, 2D, XA,
 3A, 4C), (1C, 2D, XA, 3B, 4A), (1C, 2D, XA, 3B, 4B), (1C, 2D, XA, 3B, 4C), (1C, 2D,
 XA, 3C, 4A), (1C, 2D, XA, 3C, 4B), (1C, 2D, XA, 3C, 4C), (1C, 2D, XA, 3D, 4A), (1C,
 2D, XA, 3D, 4B), (1C, 2D, XA, 3D, 4C), (1C, 2D, XB, 3A, 4A), (1C, 2D, XB, 3A, 4B),
 (1C, 2D, XB, 3A, 4C), (1C, 2D, XB, 3B, 4A), (1C, 2D, XB, 3B, 4B), (1C, 2D, XB, 3B,
 4C), (1C, 2D, XB, 3C, 4A), (1C, 2D, XB, 3C, 4B), (1C, 2D, XB, 3C, 4C), (1C, 2D, XB,
 3D, 4A), (1C, 2D, XB, 3D, 4B), (1C, 2D, XB, 3D, 4C), (1C, 2E, XA, 3A, 4A), (1C, 2E,
 XA, 3A, 4B), (1C, 2E, XA, 3A, 4C), (1C, 2E, XA, 3B, 4A), (1C, 2E, XA, 3B, 4B), (1C,
 2E, XA, 3B, 4C), (1C, 2E, XA, 3C, 4A), (1C, 2E, XA, 3C, 4B), (1C, 2E, XA, 3C, 4C),
 (1C, 2E, XA, 3D, 4A), (1C, 2E, XA, 3D, 4B), (1C, 2E, XA, 3D, 4C), (1C, 2E, XB, 3A,
 4A), (1C, 2E, XB, 3A, 4B), (1C, 2E, XB, 3A, 4C), (1C, 2E, XB, 3B, 4A), (1C, 2E, XB,
 3B, 4B), (1C, 2E, XB, 3B, 4C), (1C, 2E, XB, 3C, 4A), (1C, 2E, XB, 3C, 4B), (1C, 2E,
 XB, 3C, 4C), (1C, 2E, XB, 3D, 4A), (1C, 2E, XB, 3D, 4B), (1C, 2E, XB, 3D, 4C), (1C,
 2F, XA, 3A, 4A), (1C, 2F, XA, 3A, 4B), (1C, 2F, XA, 3A, 4C), (1C, 2F, XA, 3B, 4A),
 (1C, 2F, XA, 3B, 4B), (1C, 2F, XA, 3B, 4C), (1C, 2F, XA, 3C, 4A), (1C, 2F, XA, 3C,
 4B), (1C, 2F, XA, 3C, 4C), (1C, 2F, XA, 3D, 4A), (1C, 2F, XA, 3D, 4B), (1C, 2F, XA,
 3D, 4C), (1C, 2F, XB, 3A, 4A), (1C, 2F, XB, 3A, 4B), (1C, 2F, XB, 3A, 4C), (1C, 2F,
 XB, 3B, 4A), (1C, 2F, XB, 3B, 4B), (1C, 2F, XB, 3B, 4C), (1C, 2F, XB, 3C, 4A), (1C,
 2F, XB, 3C, 4B), (1C, 2F, XB, 3C, 4C), (1C, 2F, XB, 3D, 4A), (1C, 2F, XB, 3D, 4B),
 (1C, 2F, XB, 3D, 4C), (1C, 2G, XA, 3A, 4A), (1C, 2G, XA, 3A, 4B), (1C, 2G, XA, 3A,

10

20

30

40

4C), (1C, 2G, XA, 3B, 4A), (1C, 2G, XA, 3B, 4B), (1C, 2G, XA, 3B, 4C), (1C, 2G, XA,
3C, 4A), (1C, 2G, XA, 3C, 4B), (1C, 2G, XA, 3C, 4C), (1C, 2G, XA, 3D, 4A), (1C, 2G,
XA, 3D, 4B), (1C, 2G, XA, 3D, 4C), (1C, 2G, XB, 3A, 4A), (1C, 2G, XB, 3A, 4B), (1C,
2G, XB, 3A, 4C), (1C, 2G, XB, 3B, 4A), (1C, 2G, XB, 3B, 4B), (1C, 2G, XB, 3B, 4C),
(1C, 2G, XB, 3C, 4A), (1C, 2G, XB, 3C, 4B), (1C, 2G, XB, 3C, 4C), (1C, 2G, XB, 3D,
4A), (1C, 2G, XB, 3D, 4B), (1C, 2G, XB, 3D, 4C), (1D, 2A, XA, 3A, 4A), (1D, 2A, XA,
3A, 4B), (1D, 2A, XA, 3A, 4C), (1D, 2A, XA, 3B, 4A), (1D, 2A, XA, 3B, 4B), (1D, 2A,
XA, 3B, 4C), (1D, 2A, XA, 3C, 4A), (1D, 2A, XA, 3C, 4B), (1D, 2A, XA, 3C, 4C), (1D,
2A, XA, 3D, 4A), (1D, 2A, XA, 3D, 4B), (1D, 2A, XA, 3D, 4C), (1D, 2A, XB, 3A, 4A),
(1D, 2A, XB, 3A, 4B), (1D, 2A, XB, 3A, 4C), (1D, 2A, XB, 3B, 4A), (1D, 2A, XB, 3B,
4B), (1D, 2A, XB, 3B, 4C), (1D, 2A, XB, 3C, 4A), (1D, 2A, XB, 3C, 4B), (1D, 2A, XB,
3C, 4C), (1D, 2A, XB, 3D, 4A), (1D, 2A, XB, 3D, 4B), (1D, 2A, XB, 3D, 4C), (1D, 2B,
XA, 3A, 4A), (1D, 2B, XA, 3A, 4B), (1D, 2B, XA, 3A, 4C), (1D, 2B, XA, 3B, 4A), (1D,
2B, XA, 3B, 4B), (1D, 2B, XA, 3B, 4C), (1D, 2B, XA, 3C, 4A), (1D, 2B, XA, 3C, 4B),
(1D, 2B, XA, 3C, 4C), (1D, 2B, XA, 3D, 4A), (1D, 2B, XA, 3D, 4B), (1D, 2B, XA, 3D,
4C), (1D, 2B, XB, 3A, 4A), (1D, 2B, XB, 3A, 4B), (1D, 2B, XB, 3A, 4C), (1D, 2B, XB,
3B, 4A), (1D, 2B, XB, 3B, 4B), (1D, 2B, XB, 3B, 4C), (1D, 2B, XB, 3C, 4A), (1D, 2B,
XB, 3C, 4B), (1D, 2B, XB, 3C, 4C), (1D, 2B, XB, 3D, 4A), (1D, 2B, XB, 3D, 4B), (1D,
2B, XB, 3D, 4C), (1D, 2C, XA, 3A, 4A), (1D, 2C, XA, 3A, 4B), (1D, 2C, XA, 3A, 4C),
(1D, 2C, XA, 3B, 4A), (1D, 2C, XA, 3B, 4B), (1D, 2C, XA, 3B, 4C), (1D, 2C, XA, 3C,
4A), (1D, 2C, XA, 3C, 4B), (1D, 2C, XA, 3C, 4C), (1D, 2C, XA, 3D, 4A), (1D, 2C, XA,
3D, 4B), (1D, 2C, XA, 3D, 4C), (1D, 2C, XB, 3A, 4A), (1D, 2C, XB, 3A, 4B), (1D, 2C,
XB, 3A, 4C), (1D, 2C, XB, 3B, 4A), (1D, 2C, XB, 3B, 4B), (1D, 2C, XB, 3B, 4C), (1D,
2C, XB, 3C, 4A), (1D, 2C, XB, 3C, 4B), (1D, 2C, XB, 3C, 4C), (1D, 2C, XB, 3D, 4A),
(1D, 2C, XB, 3D, 4B), (1D, 2C, XB, 3D, 4C), (1D, 2D, XA, 3A, 4A), (1D, 2D, XA, 3A,
4B), (1D, 2D, XA, 3A, 4C), (1D, 2D, XA, 3B, 4A), (1D, 2D, XA, 3B, 4B), (1D, 2D, XA,
3B, 4C), (1D, 2D, XA, 3C, 4A), (1D, 2D, XA, 3C, 4B), (1D, 2D, XA, 3C, 4C), (1D, 2D,

10

20

30

40

XA, 3D, 4A), (1D, 2D, XA, 3D, 4B), (1D, 2D, XA, 3D, 4C), (1D, 2D, XB, 3A, 4A), (1D, 2D, XB, 3A, 4B), (1D, 2D, XB, 3A, 4C), (1D, 2D, XB, 3B, 4A), (1D, 2D, XB, 3B, 4B), (1D, 2D, XB, 3B, 4C), (1D, 2D, XB, 3C, 4A), (1D, 2D, XB, 3C, 4B), (1D, 2D, XB, 3C, 4C), (1D, 2D, XB, 3D, 4A), (1D, 2D, XB, 3D, 4B), (1D, 2D, XB, 3D, 4C), (1D, 2E, XA, 3A, 4A), (1D, 2E, XA, 3A, 4B), (1D, 2E, XA, 3A, 4C), (1D, 2E, XA, 3B, 4A), (1D, 2E, XA, 3B, 4B), (1D, 2E, XA, 3B, 4C), (1D, 2E, XA, 3C, 4A), (1D, 2E, XA, 3C, 4B), (1D, 2E, XA, 3C, 4C), (1D, 2E, XA, 3D, 4A), (1D, 2E, XA, 3D, 4B), (1D, 2E, XA, 3D, 4C), (1D, 2E, XB, 3A, 4A), (1D, 2E, XB, 3A, 4B), (1D, 2E, XB, 3A, 4C), (1D, 2E, XB, 3B, 4A), (1D, 2E, XB, 3B, 4B), (1D, 2E, XB, 3B, 4C), (1D, 2E, XB, 3C, 4A), (1D, 2E, XB, 3C, 4B), (1D, 2E, XB, 3C, 4C), (1D, 2E, XB, 3D, 4A), (1D, 2E, XB, 3D, 4B), (1D, 2E, XB, 3D, 4C), (1D, 2F, XA, 3A, 4A), (1D, 2F, XA, 3A, 4B), (1D, 2F, XA, 3A, 4C), (1D, 2F, XA, 3B, 4A), (1D, 2F, XA, 3B, 4B), (1D, 2F, XA, 3B, 4C), (1D, 2F, XA, 3C, 4A), (1D, 2F, XA, 3C, 4B), (1D, 2F, XA, 3C, 4C), (1D, 2F, XA, 3D, 4A), (1D, 2F, XA, 3D, 4B), (1D, 2F, XA, 3D, 4C), (1D, 2F, XB, 3A, 4A), (1D, 2F, XB, 3A, 4B), (1D, 2F, XB, 3A, 4C), (1D, 2F, XB, 3B, 4A), (1D, 2F, XB, 3B, 4B), (1D, 2F, XB, 3B, 4C), (1D, 2F, XB, 3C, 4A), (1D, 2F, XB, 3C, 4B), (1D, 2F, XB, 3C, 4C), (1D, 2F, XB, 3D, 4A), (1D, 2F, XB, 3D, 4B), (1D, 2F, XB, 3D, 4C), (1D, 2G, XA, 3A, 4A), (1D, 2G, XA, 3A, 4B), (1D, 2G, XA, 3A, 4C), (1D, 2G, XA, 3B, 4A), (1D, 2G, XA, 3B, 4B), (1D, 2G, XA, 3B, 4C), (1D, 2G, XA, 3C, 4A), (1D, 2G, XA, 3C, 4B), (1D, 2G, XA, 3C, 4C), (1D, 2G, XA, 3D, 4A), (1D, 2G, XA, 3D, 4B), (1D, 2G, XA, 3D, 4C), (1D, 2G, XB, 3A, 4A), (1D, 2G, XB, 3A, 4B), (1D, 2G, XB, 3A, 4C), (1D, 2G, XB, 3B, 4A), (1D, 2G, XB, 3B, 4B), (1D, 2G, XB, 3B, 4C), (1D, 2G, XB, 3C, 4A), (1D, 2G, XB, 3C, 4B), (1D, 2G, XB, 3C, 4C), (1D, 2G, XB, 3D, 4A), (1D, 2G, XB, 3D, 4B), (1D, 2G, XB, 3D, 4C), (1E, 2A, XA, 3A, 4A), (1E, 2A, XA, 3A, 4B), (1E, 2A, XA, 3A, 4C), (1E, 2A, XA, 3B, 4A), (1E, 2A, XA, 3B, 4B), (1E, 2A, XA, 3B, 4C), (1E, 2A, XA, 3C, 4A), (1E, 2A, XA, 3C, 4B), (1E, 2A, XA, 3C, 4C), (1E, 2A, XA, 3D, 4A), (1E, 2A, XA, 3D, 4B), (1E, 2A, XA, 3D, 4C), (1E, 2A, XB, 3A, 4A), (1E, 2A, XB, 3A, 4B), (1E, 2A, XB, 3A, 4C), (1E, 2A, XB, 3B, 4A),

10

20

30

40

(1E, 2A, XB, 3B, 4B), (1E, 2A, XB, 3B, 4C), (1E, 2A, XB, 3C, 4A), (1E, 2A, XB, 3C, 4B), (1E, 2A, XB, 3C, 4C), (1E, 2A, XB, 3D, 4A), (1E, 2A, XB, 3D, 4B), (1E, 2A, XB, 3D, 4C), (1E, 2B, XA, 3A, 4A), (1E, 2B, XA, 3A, 4B), (1E, 2B, XA, 3A, 4C), (1E, 2B, XA, 3B, 4A), (1E, 2B, XA, 3B, 4B), (1E, 2B, XA, 3B, 4C), (1E, 2B, XA, 3C, 4A), (1E, 2B, XA, 3C, 4B), (1E, 2B, XA, 3C, 4C), (1E, 2B, XA, 3D, 4A), (1E, 2B, XA, 3D, 4B), (1E, 2B, XA, 3D, 4C), (1E, 2B, XB, 3A, 4A), (1E, 2B, XB, 3A, 4B), (1E, 2B, XB, 3A, 4C), (1E, 2B, XB, 3B, 4A), (1E, 2B, XB, 3B, 4B), (1E, 2B, XB, 3B, 4C), (1E, 2B, XB, 3C, 4A), (1E, 2B, XB, 3C, 4B), (1E, 2B, XB, 3C, 4C), (1E, 2B, XB, 3D, 4A), (1E, 2B, XB, 3D, 4B), (1E, 2B, XB, 3D, 4C), (1E, 2C, XA, 3A, 4A), (1E, 2C, XA, 3A, 4B), (1E, 2C, XA, 3A, 4C), (1E, 2C, XA, 3B, 4A), (1E, 2C, XA, 3B, 4B), (1E, 2C, XA, 3B, 4C), (1E, 2C, XA, 3C, 4A), (1E, 2C, XA, 3C, 4B), (1E, 2C, XA, 3C, 4C), (1E, 2C, XA, 3D, 4A), (1E, 2C, XA, 3D, 4B), (1E, 2C, XA, 3D, 4C), (1E, 2C, XB, 3A, 4A), (1E, 2C, XB, 3A, 4B), (1E, 2C, XB, 3A, 4C), (1E, 2C, XB, 3B, 4A), (1E, 2C, XB, 3B, 4B), (1E, 2C, XB, 3B, 4C), (1E, 2C, XB, 3C, 4A), (1E, 2C, XB, 3C, 4B), (1E, 2C, XB, 3C, 4C), (1E, 2C, XB, 3D, 4A), (1E, 2C, XB, 3D, 4B), (1E, 2C, XB, 3D, 4C), (1E, 2D, XA, 3A, 4A), (1E, 2D, XA, 3A, 4B), (1E, 2D, XA, 3A, 4C), (1E, 2D, XA, 3B, 4A), (1E, 2D, XA, 3B, 4B), (1E, 2D, XA, 3B, 4C), (1E, 2D, XA, 3C, 4A), (1E, 2D, XA, 3C, 4B), (1E, 2D, XA, 3C, 4C), (1E, 2D, XA, 3D, 4A), (1E, 2D, XA, 3D, 4B), (1E, 2D, XA, 3D, 4C), (1E, 2D, XB, 3A, 4A), (1E, 2D, XB, 3A, 4B), (1E, 2D, XB, 3A, 4C), (1E, 2D, XB, 3B, 4A), (1E, 2D, XB, 3B, 4B), (1E, 2D, XB, 3B, 4C), (1E, 2D, XB, 3C, 4A), (1E, 2D, XB, 3C, 4B), (1E, 2D, XB, 3C, 4C), (1E, 2D, XB, 3D, 4A), (1E, 2D, XB, 3D, 4B), (1E, 2D, XB, 3D, 4C), (1E, 2E, XA, 3A, 4A), (1E, 2E, XA, 3A, 4B), (1E, 2E, XA, 3A, 4C), (1E, 2E, XA, 3B, 4A), (1E, 2E, XA, 3B, 4B), (1E, 2E, XA, 3B, 4C), (1E, 2E, XA, 3C, 4A), (1E, 2E, XA, 3C, 4B), (1E, 2E, XA, 3C, 4C), (1E, 2E, XA, 3D, 4A), (1E, 2E, XA, 3D, 4B), (1E, 2E, XA, 3D, 4C), (1E, 2E, XB, 3A, 4A), (1E, 2E, XB, 3A, 4B), (1E, 2E, XB, 3A, 4C), (1E, 2E, XB, 3B, 4A), (1E, 2E, XB, 3B, 4B), (1E, 2E, XB, 3B, 4C), (1E, 2E, XB, 3C, 4A), (1E, 2E, XB, 3C, 4B), (1E, 2E, XB, 3C, 4C), (1E, 2E, XB, 3D, 4A), (1E, 2E, XB,

10

20

30

40

3D, 4B), (1E, 2E, XB, 3D, 4C), (1E, 2F, XA, 3A, 4A), (1E, 2F, XA, 3A, 4B), (1E, 2F, XA, 3A, 4C), (1E, 2F, XA, 3B, 4A), (1E, 2F, XA, 3B, 4B), (1E, 2F, XA, 3B, 4C), (1E, 2F, XA, 3C, 4A), (1E, 2F, XA, 3C, 4B), (1E, 2F, XA, 3C, 4C), (1E, 2F, XA, 3D, 4A), (1E, 2F, XA, 3D, 4B), (1E, 2F, XA, 3D, 4C), (1E, 2F, XB, 3A, 4A), (1E, 2F, XB, 3A, 4B), (1E, 2F, XB, 3A, 4C), (1E, 2F, XB, 3B, 4A), (1E, 2F, XB, 3B, 4B), (1E, 2F, XB, 3B, 4C), (1E, 2F, XB, 3C, 4A), (1E, 2F, XB, 3C, 4B), (1E, 2F, XB, 3C, 4C), (1E, 2F, XB, 3D, 4A), (1E, 2F, XB, 3D, 4B), (1E, 2F, XB, 3D, 4C), (1E, 2G, XA, 3A, 4A), (1E, 2G, XA, 3A, 4B), (1E, 2G, XA, 3A, 4C), (1E, 2G, XA, 3B, 4A), (1E, 2G, XA, 3B, 4B), (1E, 2G, XA, 3B, 4C), (1E, 2G, XA, 3C, 4A), (1E, 2G, XA, 3C, 4B), (1E, 2G, XA, 3C, 4C), (1E, 2G, XA, 3D, 4A), (1E, 2G, XA, 3D, 4B), (1E, 2G, XA, 3D, 4C), (1E, 2G, XB, 3A, 4A), (1E, 2G, XB, 3A, 4B), (1E, 2G, XB, 3A, 4C), (1E, 2G, XB, 3B, 4A), (1E, 2G, XB, 3B, 4B), (1E, 2G, XB, 3B, 4C), (1E, 2G, XB, 3C, 4A), (1E, 2G, XB, 3C, 4B), (1E, 2G, XB, 3C, 4C), (1E, 2G, XB, 3D, 4A), (1E, 2G, XB, 3D, 4B), (1E, 2G, XB, 3D, 4C), (1F, 2A, XA, 3A, 4A), (1F, 2A, XA, 3A, 4B), (1F, 2A, XA, 3A, 4C), (1F, 2A, XA, 3B, 4A), (1F, 2A, XA, 3B, 4B), (1F, 2A, XA, 3B, 4C), (1F, 2A, XA, 3C, 4A), (1F, 2A, XA, 3C, 4B), (1F, 2A, XA, 3C, 4C), (1F, 2A, XA, 3D, 4A), (1F, 2A, XA, 3D, 4B), (1F, 2A, XA, 3D, 4C), (1F, 2A, XB, 3A, 4A), (1F, 2A, XB, 3A, 4B), (1F, 2A, XB, 3A, 4C), (1F, 2A, XB, 3B, 4A), (1F, 2A, XB, 3B, 4B), (1F, 2A, XB, 3B, 4C), (1F, 2A, XB, 3C, 4A), (1F, 2A, XB, 3C, 4B), (1F, 2A, XB, 3C, 4C), (1F, 2A, XB, 3D, 4A), (1F, 2A, XB, 3D, 4B), (1F, 2A, XB, 3D, 4C), (1F, 2B, XA, 3A, 4A), (1F, 2B, XA, 3A, 4B), (1F, 2B, XA, 3A, 4C), (1F, 2B, XA, 3B, 4A), (1F, 2B, XA, 3B, 4B), (1F, 2B, XA, 3B, 4C), (1F, 2B, XA, 3C, 4A), (1F, 2B, XA, 3C, 4B), (1F, 2B, XA, 3C, 4C), (1F, 2B, XA, 3D, 4A), (1F, 2B, XA, 3D, 4B), (1F, 2B, XA, 3D, 4C), (1F, 2B, XB, 3A, 4A), (1F, 2B, XB, 3A, 4B), (1F, 2B, XB, 3A, 4C), (1F, 2B, XB, 3B, 4A), (1F, 2B, XB, 3B, 4B), (1F, 2B, XB, 3B, 4C), (1F, 2B, XB, 3C, 4A), (1F, 2B, XB, 3C, 4B), (1F, 2B, XB, 3C, 4C), (1F, 2B, XB, 3D, 4A), (1F, 2B, XB, 3D, 4B), (1F, 2B, XB, 3D, 4C), (1F, 2C, XA, 3A, 4A), (1F, 2C, XA, 3A, 4B), (1F, 2C, XA, 3A, 4C), (1F, 2C, XA, 3B, 4A), (1F, 2C, XA, 3B, 4B), (1F, 2C, XA,

10

20

30

40

3B, 4C), (1F, 2C, XA, 3C, 4A), (1F, 2C, XA, 3C, 4B), (1F, 2C, XA, 3C, 4C), (1F, 2C, XA, 3D, 4A), (1F, 2C, XA, 3D, 4B), (1F, 2C, XA, 3D, 4C), (1F, 2C, XB, 3A, 4A), (1F, 2C, XB, 3A, 4B), (1F, 2C, XB, 3A, 4C), (1F, 2C, XB, 3B, 4A), (1F, 2C, XB, 3B, 4B), (1F, 2C, XB, 3B, 4C), (1F, 2C, XB, 3C, 4A), (1F, 2C, XB, 3C, 4B), (1F, 2C, XB, 3C, 4C), (1F, 2C, XB, 3D, 4A), (1F, 2C, XB, 3D, 4B), (1F, 2C, XB, 3D, 4C), (1F, 2D, XA, 3A, 4A), (1F, 2D, XA, 3A, 4B), (1F, 2D, XA, 3A, 4C), (1F, 2D, XA, 3B, 4A), (1F, 2D, XA, 3B, 4B), (1F, 2D, XA, 3B, 4C), (1F, 2D, XA, 3C, 4A), (1F, 2D, XA, 3C, 4B), (1F, 2D, XA, 3C, 4C), (1F, 2D, XA, 3D, 4A), (1F, 2D, XA, 3D, 4B), (1F, 2D, XA, 3D, 4C), (1F, 2D, XB, 3A, 4A), (1F, 2D, XB, 3A, 4B), (1F, 2D, XB, 3A, 4C), (1F, 2D, XB, 3B, 4A), (1F, 2D, XB, 3B, 4B), (1F, 2D, XB, 3B, 4C), (1F, 2D, XB, 3C, 4A), (1F, 2D, XB, 3C, 4B), (1F, 2D, XB, 3C, 4C), (1F, 2D, XB, 3D, 4A), (1F, 2D, XB, 3D, 4B), (1F, 2D, XB, 3D, 4C), (1F, 2E, XA, 3A, 4A), (1F, 2E, XA, 3A, 4B), (1F, 2E, XA, 3A, 4C), (1F, 2E, XA, 3B, 4A), (1F, 2E, XA, 3B, 4B), (1F, 2E, XA, 3B, 4C), (1F, 2E, XA, 3C, 4A), (1F, 2E, XA, 3C, 4B), (1F, 2E, XA, 3C, 4C), (1F, 2E, XA, 3D, 4A), (1F, 2E, XA, 3D, 4B), (1F, 2E, XA, 3D, 4C), (1F, 2E, XB, 3A, 4A), (1F, 2E, XB, 3A, 4B), (1F, 2E, XB, 3A, 4C), (1F, 2E, XB, 3B, 4A), (1F, 2E, XB, 3B, 4B), (1F, 2E, XB, 3B, 4C), (1F, 2E, XB, 3C, 4A), (1F, 2E, XB, 3C, 4B), (1F, 2E, XB, 3C, 4C), (1F, 2E, XB, 3D, 4A), (1F, 2E, XB, 3D, 4B), (1F, 2E, XB, 3D, 4C), (1F, 2F, XA, 3A, 4A), (1F, 2F, XA, 3A, 4B), (1F, 2F, XA, 3A, 4C), (1F, 2F, XA, 3B, 4A), (1F, 2F, XA, 3B, 4B), (1F, 2F, XA, 3B, 4C), (1F, 2F, XA, 3C, 4A), (1F, 2F, XA, 3C, 4B), (1F, 2F, XA, 3C, 4C), (1F, 2F, XA, 3D, 4A), (1F, 2F, XA, 3D, 4B), (1F, 2F, XA, 3D, 4C), (1F, 2F, XB, 3A, 4A), (1F, 2F, XB, 3A, 4B), (1F, 2F, XB, 3A, 4C), (1F, 2F, XB, 3B, 4A), (1F, 2F, XB, 3B, 4B), (1F, 2F, XB, 3B, 4C), (1F, 2F, XB, 3C, 4A), (1F, 2F, XB, 3C, 4B), (1F, 2F, XB, 3C, 4C), (1F, 2F, XB, 3D, 4A), (1F, 2F, XB, 3D, 4B), (1F, 2F, XB, 3D, 4C), (1F, 2G, XA, 3A, 4A), (1F, 2G, XA, 3A, 4B), (1F, 2G, XA, 3A, 4C), (1F, 2G, XA, 3B, 4A), (1F, 2G, XA, 3B, 4B), (1F, 2G, XA, 3B, 4C), (1F, 2G, XA, 3C, 4A), (1F, 2G, XA, 3C, 4B), (1F, 2G, XA, 3C, 4C), (1F, 2G, XA, 3D, 4A), (1F, 2G, XA, 3D, 4B), (1F, 2G, XA, 3D, 4C), (1F, 2G, XB, 3A, 4A), (1F, 2G, XB, 3A, 4B),

10

20

30

40

(1F, 2G, XB, 3A, 4C), (1F, 2G, XB, 3B, 4A), (1F, 2G, XB, 3B, 4B), (1F, 2G, XB, 3B, 4C), (1F, 2G, XB, 3C, 4A), (1F, 2G, XB, 3C, 4B), (1F, 2G, XB, 3C, 4C), (1F, 2G, XB, 3D, 4A), (1F, 2G, XB, 3D, 4B), (1F, 2G, XB, 3D, 4C), (1G, 2A, XA, 3A, 4A), (1G, 2A, XA, 3A, 4B), (1G, 2A, XA, 3A, 4C), (1G, 2A, XA, 3B, 4A), (1G, 2A, XA, 3B, 4B), (1G, 2A, XA, 3B, 4C), (1G, 2A, XA, 3C, 4A), (1G, 2A, XA, 3C, 4B), (1G, 2A, XA, 3C, 4C), (1G, 2A, XA, 3D, 4A), (1G, 2A, XA, 3D, 4B), (1G, 2A, XA, 3D, 4C), (1G, 2A, XB, 3A, 4A), (1G, 2A, XB, 3A, 4B), (1G, 2A, XB, 3A, 4C), (1G, 2A, XB, 3B, 4A), (1G, 2A, XB, 3B, 4B), (1G, 2A, XB, 3B, 4C), (1G, 2A, XB, 3C, 4A), (1G, 2A, XB, 3C, 4B), (1G, 2A, XB, 3C, 4C), (1G, 2A, XB, 3D, 4A), (1G, 2A, XB, 3D, 4B), (1G, 2A, XB, 3D, 4C), (1G, 2B, XA, 3A, 4A), (1G, 2B, XA, 3A, 4B), (1G, 2B, XA, 3A, 4C), (1G, 2B, XA, 3B, 4A), (1G, 2B, XA, 3B, 4B), (1G, 2B, XA, 3B, 4C), (1G, 2B, XA, 3C, 4A), (1G, 2B, XA, 3C, 4B), (1G, 2B, XA, 3C, 4C), (1G, 2B, XA, 3D, 4A), (1G, 2B, XA, 3D, 4B), (1G, 2B, XA, 3D, 4C), (1G, 2B, XB, 3A, 4A), (1G, 2B, XB, 3A, 4B), (1G, 2B, XB, 3A, 4C), (1G, 2B, XB, 3B, 4A), (1G, 2B, XB, 3B, 4B), (1G, 2B, XB, 3B, 4C), (1G, 2B, XB, 3C, 4A), (1G, 2B, XB, 3C, 4B), (1G, 2B, XB, 3C, 4C), (1G, 2B, XB, 3D, 4A), (1G, 2B, XB, 3D, 4B), (1G, 2B, XB, 3D, 4C), (1G, 2C, XA, 3A, 4A), (1G, 2C, XA, 3A, 4B), (1G, 2C, XA, 3A, 4C), (1G, 2C, XA, 3B, 4A), (1G, 2C, XA, 3B, 4B), (1G, 2C, XA, 3B, 4C), (1G, 2C, XA, 3C, 4A), (1G, 2C, XA, 3C, 4B), (1G, 2C, XA, 3C, 4C), (1G, 2C, XA, 3D, 4A), (1G, 2C, XA, 3D, 4B), (1G, 2C, XA, 3D, 4C), (1G, 2C, XB, 3A, 4A), (1G, 2C, XB, 3A, 4B), (1G, 2C, XB, 3A, 4C), (1G, 2C, XB, 3B, 4A), (1G, 2C, XB, 3B, 4B), (1G, 2C, XB, 3B, 4C), (1G, 2C, XB, 3C, 4A), (1G, 2C, XB, 3C, 4B), (1G, 2C, XB, 3C, 4C), (1G, 2C, XB, 3D, 4A), (1G, 2C, XB, 3D, 4B), (1G, 2C, XB, 3D, 4C), (1G, 2D, XA, 3A, 4A), (1G, 2D, XA, 3A, 4B), (1G, 2D, XA, 3A, 4C), (1G, 2D, XA, 3B, 4A), (1G, 2D, XA, 3B, 4B), (1G, 2D, XA, 3B, 4C), (1G, 2D, XA, 3C, 4A), (1G, 2D, XA, 3C, 4B), (1G, 2D, XA, 3C, 4C), (1G, 2D, XA, 3D, 4A), (1G, 2D, XA, 3D, 4B), (1G, 2D, XA, 3D, 4C), (1G, 2D, XB, 3A, 4A), (1G, 2D, XB, 3A, 4B), (1G, 2D, XB, 3A, 4C), (1G, 2D, XB, 3B, 4A), (1G, 2D, XB, 3B, 4B), (1G, 2D, XB, 3B, 4C), (1G, 2D, XB, 3C, 4A), (1G, 2D, XB, 3C, 4B), (1G, 2D, XB, 3C, 4C), (1G, 2D, XB,

10

20

30

40

3C, 4C), (1G, 2D, XB, 3D, 4A), (1G, 2D, XB, 3D, 4B), (1G, 2D, XB, 3D, 4C), (1G, 2E, XA, 3A, 4A), (1G, 2E, XA, 3A, 4B), (1G, 2E, XA, 3A, 4C), (1G, 2E, XA, 3B, 4A), (1G, 2E, XA, 3B, 4B), (1G, 2E, XA, 3B, 4C), (1G, 2E, XA, 3C, 4A), (1G, 2E, XA, 3C, 4B), (1G, 2E, XA, 3C, 4C), (1G, 2E, XA, 3D, 4A), (1G, 2E, XA, 3D, 4B), (1G, 2E, XA, 3D, 4C), (1G, 2E, XB, 3A, 4A), (1G, 2E, XB, 3A, 4B), (1G, 2E, XB, 3A, 4C), (1G, 2E, XB, 3B, 4A), (1G, 2E, XB, 3B, 4B), (1G, 2E, XB, 3B, 4C), (1G, 2E, XB, 3C, 4A), (1G, 2E, XB, 3C, 4B), (1G, 2E, XB, 3C, 4C), (1G, 2E, XB, 3D, 4A), (1G, 2E, XB, 3D, 4B), (1G, 2E, XB, 3D, 4C), (1G, 2F, XA, 3A, 4A), (1G, 2F, XA, 3A, 4B), (1G, 2F, XA, 3A, 4C), (1G, 2F, XA, 3B, 4A), (1G, 2F, XA, 3B, 4B), (1G, 2F, XA, 3B, 4C), (1G, 2F, XA, 3C, 4A), (1G, 2F, XA, 3C, 4B), (1G, 2F, XA, 3C, 4C), (1G, 2F, XA, 3D, 4A), (1G, 2F, XA, 3D, 4B), (1G, 2F, XA, 3D, 4C), (1G, 2F, XB, 3A, 4A), (1G, 2F, XB, 3A, 4B), (1G, 2F, XB, 3A, 4C), (1G, 2F, XB, 3B, 4A), (1G, 2F, XB, 3B, 4B), (1G, 2F, XB, 3B, 4C), (1G, 2F, XB, 3C, 4A), (1G, 2F, XB, 3C, 4B), (1G, 2F, XB, 3C, 4C), (1G, 2F, XB, 3D, 4A), (1G, 2F, XB, 3D, 4B), (1G, 2F, XB, 3D, 4C), (1G, 2G, XA, 3A, 4A), (1G, 2G, XA, 3A, 4B), (1G, 2G, XA, 3A, 4C), (1G, 2G, XA, 3B, 4A), (1G, 2G, XA, 3B, 4B), (1G, 2G, XA, 3B, 4C), (1G, 2G, XA, 3C, 4A), (1G, 2G, XA, 3C, 4B), (1G, 2G, XA, 3C, 4C), (1G, 2G, XA, 3D, 4A), (1G, 2G, XA, 3D, 4B), (1G, 2G, XA, 3D, 4C), (1G, 2G, XB, 3A, 4A), (1G, 2G, XB, 3A, 4B), (1G, 2G, XB, 3A, 4C), (1G, 2G, XB, 3B, 4A), (1G, 2G, XB, 3B, 4B), (1G, 2G, XB, 3B, 4C), (1G, 2G, XB, 3C, 4A), (1G, 2G, XB, 3C, 4B), (1G, 2G, XB, 3C, 4C), (1G, 2G, XB, 3D, 4A), (1G, 2G, XB, 3D, 4B), (1G, 2G, XB, 3D, 4C)

10

20

30

なお、 $(R^1, R^2, X, R^3, R^4) = (1A, 2A, XA, 3A, 4A)$ は、 R^1 が 1A であり、 R^2 が 2A であり、 X が XA であり、 R^3 が 3A であり、 R^4 が 4A である化合物を表わす。他の組み合わせも同様である。

試験例

本発明化合物のインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

(1) DNA 溶液の調製

アマ шамファルマシア社により合成された以下の各 DNA を、KTE バッファー液 (組成: 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 10 mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質 DNA 溶液 (2 pmol / μ l) およびターゲット DNA 溶液 (5 pmol / μ l) を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

40

(基質 DNA 配列)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(ターゲット DNA 配列)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

50

(2) 阻害率 (IC₅₀ 値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories 社製) を 0.1 M 炭酸バッファー液 (組成: 90 mM Na₂CO₃, 10 mM NaHCO₃) に溶かし、濃度を 40 µg/ml にした。この溶液、各 50 µl をイムノプレート (NUNC 社製) のウエルに加え、4 時間で一夜静置、吸着させた。次に各ウエルをリン酸バッファー (組成: 13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na₂HPO₄, 0.14 mM KH₂PO₄) で 2 回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 µl を加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで 2 回洗浄後、NTE バッファー液 (組成: 1 M NaCl, 10 mM Tris-塩酸 (pH 8.0), 1 mM EDTA) で 50 倍希釈した基質 DNA 溶液 (0.04 pmol/µl) 50 µl を加え、振盪下、室温で 30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで 2 回、次いで蒸留水で 1 回洗浄した。

10

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー (組成: 150 mM MOPS (pH 7.2), 75 mM MnCl₂, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 µg/ml bovine serum albumin-fraction V) 12 µl、ターゲット DNA (5 pmol/µl) 1 µl および蒸留水 32 µl から調製した反応溶液 45 µl を加えた。さらに各ウエルに被検化合物の DMSO 溶液 6 µl を加え、ポジティブコントロール (PC) としてのウエルには、DMSO 6 µl を加える。次にインテグラゼ溶液 (30 pmol/µl) 9 µl を加え、良く混合した。ネガティブコントロール (NC) としてのウエルには、酵素希釈液 (組成: HEPES (pH 7.6), 400 mM potassium glutamate, 1 mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1 mM DTT, 4 M urea) 9 µl を加えた。

20

各プレートを 30 分で 1 時間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファーで 2 回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体溶液 (ヒツジ Fab フラグメント: ベーリンガー社製) を 100 µl 加え、30 分で 1 時間結合させた後、0.05% Tween 20 を含むリン酸バッファーで 2 回、リン酸バッファーで 1 回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー (組成: 10 mM パラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories 社製), 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 100 mM Tris-塩酸 (pH 9.5)) を 150 µl 加えて 30 分で 2 時間反応させ、各ウエルの吸光度 (OD_{405 nm}) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

30

$$\text{阻害率 (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs.; 化合物のウエルの吸光度

NC abs.: NC の吸光度

PC abs.: PC の吸光度

次に IC₅₀ 値は、上記の阻害率を用いて以下の計算式で求められる。

すなわち阻害率 50% をはさむ 2 点の濃度において、x µg/ml の濃度で阻害率 x%、y µg/ml の濃度で阻害率 Y% をそれぞれ示す時、 $IC_{50} (\mu g/ml) = x - \{(X - 50)(x - y) / (X - Y)\}$ となる。

40

阻害率 50% に相当する化合物濃度 (IC₅₀) を以下の表に示す。表中の化合物 No. は実施例の化合物 No. を示す。

表 1

化合物 No.	IC ₅₀ (μg/ml)	化合物 No.	IC ₅₀ (μg/ml)
A-7	0.76	C-26	0.36
A-12-a	0.33	C-39	0.23
A-17	0.80	D-5	0.45
A-17-c	0.94	E-8	0.14
A-50	0.16	E-16	0.12
A-141-k	0.68	F-4	0.57
A-158	0.67	G-7	0.48
B-6-a	1.6	H-7	0.68
B-6-d	2.4	I-4	0.50
B-12	0.29	J-4	0.26
B-12-b	0.21	K-4	0.57
B-29	0.12	L-4	0.49
B-68	0.22	M-6	2.9
C-22	0.48		

上記に示した化合物以外の本発明化合物も、上記同様、あるいはそれ以上のインテグラーゼ阻害活性を示した。

また、本発明化合物は、代謝に対する安定性が高く、優れたインテグラーゼ阻害剤である。

製剤例

以下に示す製剤例 1 ~ 8 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。

(製剤例 1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量 (mg/カプセル)
活性成分	250
デンプン (乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460mg

(製剤例 2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量 (mg/錠剤)
活性成分	250
セルロース (微結晶)	400
二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
ステアリン酸	5
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量 665 mg の錠剤にする。

(製剤例 3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	0.25
エタノール	25.75
プロペラント22 (クロロジフルオロメタン)	74.00
合計	100.00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、-30に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。パブルユニットを容器に取り付ける。

(製剤例4)

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する：

10

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン(水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
滑石	1mg
合計	150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo.45メッシュU.S.のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo.14メッシュU.S.ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50で乾燥してNo.18メッシュU.S.ふるいに通す。あらかじめNo.60メッシュU.S.ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

20

(製剤例5)

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
合計	200mg

30

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No.45メッシュU.S.のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

(製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000mg
合計	2225mg

活性成分をNo.60メッシュU.S.のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

40

(製剤例7)

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1.25ml
安息香酸溶液	0.10ml
香料	q.v.
色素	q.v.

50

精製水を加え合計 5 m l

活性成分を No. 45 メッシュ U.S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

(製剤例 8)

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分 1 0 0 m g

飽和脂肪酸グリセリド 1 0 0 0 m l

上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 m l の速度で患者に静脈内投与される。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬等として、エイズ等の治療に有効である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/513 (2006.01)
 A 6 1 K 31/53 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 207/38 (2006.01)
 C 0 7 D 307/46 (2006.01)
 C 0 7 D 311/24 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 403/06 (2006.01)
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/06 (2006.01)
 C 0 7 D 407/06 (2006.01)
 C 0 7 D 409/06 (2006.01)
 C 0 7 D 409/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/06 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 417/06 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/513
 A 6 1 K 31/53
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 207/38
 C 0 7 D 307/46
 C 0 7 D 311/24
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 403/06
 C 0 7 D 405/04
 C 0 7 D 405/06
 C 0 7 D 407/06
 C 0 7 D 409/06
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 413/06
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 417/06

早期審査対象出願

- (72)発明者 多田 幸男
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 藤下 利夫
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 川筋 孝
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 武智 正三
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 富士 雅弘
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特開平06-100405(JP,A)
特開昭56-046809(JP,A)
ARZNEIM-FORSCH. , 1976年, 26,11, 2050-2052
ZH. ORG. KHIM. , 1989年, 25,12, 2494-2500

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
C07D 203/00-209/96
A61K 31/33-33/44
CA/REGISTRY(STN)