

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0807581-6 A2



(22) Data de Depósito: 22/02/2008
(43) Data da Publicação: 01/07/2014
(RPI 2269)

(51) Int.Cl.:
C07D 277/28
C07D 417/14
A61K 31/427
A61P 31/12

(54) Título: MODULADORES DE PROPRIEDADES
FARMACOCINÉTICAS DE PRODUTOS
TERAPÊUTICOS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 23/02/2007 US 60/903,228,
06/07/2007 US 60/958,716, 06/07/2007 US 60/958,716, 23/02/2007
US 60/903,228

(73) Titular(es): Gilead Science, Inc.

(72) Inventor(es): Allen Y. Hong, Hon C.Hui, Hongtao Liu,
Lianhong Xu, Manoj C. Desai, Randall W. Vivian

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2008054788 de
22/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/103949de
28/08/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MODULADORES DE PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE PRODUTOS TERAPÊUTICOS"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

- 5 Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisório dos Estados Unidos Número de Série 60/903.228, intitulado "Moduladores de Propriedades Farmacocinéticas de Produtos Terapêuticos", depositado em 23 de fevereiro de 2007, e Pedido Provisório dos Estados Unidos Número de Série 60/958.716, intitulado "Moduladores de Propriedades Farmacocinéticas de Produtos Terapêuticos", depositado em 6 de julho de 2007. Os teores destes pedidos provisórios são aqui incorporados por referência em sua totalidade para todos os propósitos.

CAMPO DA INVENÇÃO

- 15 A presente invenção refere-se, de modo geral, a compostos e composições farmacêuticas que modificam, por exemplo, melhoram, os farmacocinéticos de um fármaco coadministrado, e métodos de modificação, por exemplo, melhora, dos farmacocinéticos de um fármaco por coadministração dos compostos com o fármaco.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

- 20 Metabolismo oxidativo por enzimas de citocromo P450 é um dos mecanismos primários de metabolismo de fármaco. Pode ser difícil manter os níveis de fármacos de plasma sanguíneo terapeuticamente eficazes que são rapidamente metabolizados por enzimas de citocromo P450. Consequentemente, os níveis de fármacos de plasma sanguíneo que são suscetíveis à degradação por enzima de citocromo P450 podem ser mantidos ou
25 realçados por coadministração de inibidores de citocromo P450, desse modo melhorando os farmacocinéticos do fármaco.

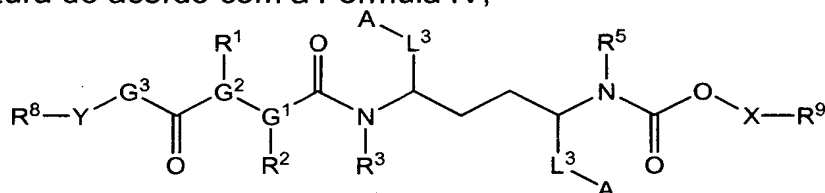
- Enquanto certos fármacos são conhecidos inibirem enzimas de citocromo P450, mais e/ou melhorados inibidores para citocromo P450 mono-oxigenase são desejáveis. Particularmente, seria desejável ter inibidores de citocromo P450 mono-oxigenase que não têm atividade biológica apreciável exceto inibição de citocromo P450. Tais inibidores podem ser úteis pa-
30

ra minimizar atividade biológica indesejável, por exemplo, efeitos colaterais. Além disso, seria desejável ter inibidores de P450 mono-oxigenase que não têm significante ou têm um nível reduzido de atividade de inibidor de protease. Tais inibidores podem ser úteis para realçar a eficácia de fármacos antir-retrovirais, ao mesmo tempo que minimizando a possibilidade de eliciar a resistência viral, especialmente contra inibidores de protease.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um aspecto do presente pedido é direcionada a compostos e composições farmacêuticas que modificam, por exemplo, melhoram, os farmacocinéticos de um fármaco coadministrado, por exemplo, inibindo a citocromo P450 mono-oxigenase.

Em uma modalidade, o presente pedido provê compostos tendo uma estrutura de acordo com a Fórmula IV,



Fórmula IV

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em que,

cada L^3 é independentemente um alquilenos ou alquilenos substituído;

cada A é independentemente uma arila ou arila substituída;

X é heterociclilalquila;

Y é heterociclilalquila ou alquila;

G^1 e G^2 são independentemente CH ou N, com a condição de que G^1 e G^2 são diferentes;

G^3 é $-NR^7-$ ou $-O-$;

R^1 , R^3 , R^5 , e R^7 são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, arilalquila, e arilalquila substituída;

R^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila substituída, alcoxialquila, hidroxialquila, trialquilsiloxialquila, heteroci-

clilalquila, heterociclilalquila substituída, aminoalquila, aminoalquila substituída, -alquilen-N(R^a)-C(O)-alquila, -alquilen-NR^a-C(O)-N(R^a)₂, -alquilen-NR^a-C(=N-R^b)-N(R^a)₂, -alquilen-C(=N-R^b)-N(R^a)₂, -alquilen-C(O)-OH, -alquilen-C(O)-Oalquila, e -alquilen-C(O)-N(R^c)₂;

5 R⁸ e R⁹ são cada qual um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, halogênio, e -CN;

 cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, e alquila substituída;

10 R^b é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, CN, e -S(O₂)-alquila; e

 cada R^c é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, heterociclila, heterociclila substituída, -S(O₂)-alquila, -S(O₂)-arila, e -S(O₂)-arila substituída.

15 Em outra modalidade, o presente pedido provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I, e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

 Em outra modalidade, o presente pedido provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I, pelo menos um
20 agente terapêutico adicional, e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

 Em outra modalidade, o presente pedido provê um método para melhorar os farmacocinéticos de um fármaco, compreendendo administrar a um paciente tratado com o referido fármaco, uma quantidade terapêutica-
25 mente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo.

 Em outra modalidade, o presente pedido provê um método para inibir citocromo P450 mono-oxigenase em um paciente compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade de um
30 composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, eficaz para inibir citocromo P450 mono-oxigenase.

 Em outra modalidade, o presente pedido provê um método para

tratar uma infecção viral, por exemplo, HIV, compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais que são metabolizados por citocromo P450 mono-oxigenase, e são adequados para tratar uma infecção viral, por exemplo, HIV.

Em outra modalidade, o presente pedido provê um agente farmacêutico de combinação compreendendo:

- a) uma primeira composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo; e
- b) uma segunda composição farmacêutica compreendendo pelo menos um agente ativo adicional que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Referência será feita em detalhes a certas reivindicações da invenção, exemplos das quais são ilustrados nas estruturas e formulas de acompanhamento. Enquanto a invenção será descrita em conjunto com as reivindicações enumeradas, será entendido que elas não se destinam a limitar a invenção àquelas reivindicações. Ao contrário, a invenção destina-se a abranger todas as alternativas, modificações, e equivalentes, que podem ser incluídos no escopo da presente invenção como definido pelas reivindicações.

Todos os documentos citados aqui são cada qual incorporados por referência em sua totalidade para todos os propósitos.

Definições

A menos que de outro modo estabelecido, os seguintes termos e frases como usados aqui destinam-se a ter os seguintes significados:

Quando os nomes comerciais são usados aqui, os requerentes pretendem independentemente incluir o produto de nome comercial e o(s) ingrediente(s) farmacêutico(s) ativo(s) do produto de nome comercial.

Como aqui usado, "um composto da invenção" ou "um composto de Fórmula (I)" significa um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, éster ou estereoisômero do mesmo, ou um derivado fisiologicamente funcional do mesmo. Similarmente, com respeito a

5 intermediários isoláveis, a frase "um composto de Fórmula (número)" significa um composto daquela Fórmula e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais do mesmo.

"Alquila" é hidrocarboneto contendo átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos. Por exemplo, um grupo alquila pode ter 1

10 a 20 átomos de carbono (isto é, C_1 - C_{20} alquila), 1 a 10 átomos de carbono (isto é, C_1 - C_{10} alquila), ou 1 a 6 átomos de carbono (isto é, C_1 - C_6 alquila). Exemplos de grupos alquila adequados incluem, porém não estão limitados a, metila (Me, $-CH_3$), etila (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propila (n -Pr, n -propila, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propila (i -Pr, i -propila, $-CH(CH_3)_2$), 1-butila (n -Bu, n -butila, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propila (i -Bu, i -butila, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butila (s -Bu, s -butila, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propila (t -Bu, t -butila, $-C(CH_3)_3$), 1-pentila (n -pentila, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentila ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentila ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butila ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butila ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butila ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butila

20 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexila ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexila ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexila ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentila ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentila ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentila ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentila ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentila ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butila

25 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butila ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), e octila ($-(CH_2)_7CH_3$).

"Alcóxi" significa um grupo que tem a Fórmula $-O$ -alquila, em que um grupo alquila, como definido acima, é ligado à molécula de origem por meio de um átomo de oxigênio. A porção alquila de um grupo alcóxi po-

30 de ter 1 a 20 átomos de carbono (isto é, C_1 - C_{20} alcóxi), 1 a 12 átomos de carbono (isto é, C_1 - C_{12} alcóxi), ou 1 a 6 átomos de carbono (isto é, C_1 - C_6 alcóxi). Exemplos de grupos alcóxi adequados incluem, porém não estão

limitados a, metóxi ($-\text{O}-\text{CH}_3$ ou $-\text{OMe}$), etóxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{OEt}$), t-butóxi ($-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ou $-\text{OtBu}$) e similares.

"Haloalquila" é um grupo alquila, como definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogênio do grupo alquila são substituídos com um átomo de halogênio. A porção alquila de um grupo haloalquila pode ter 1 a 20 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ haloalquila), 1 a 12 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ haloalquila), ou 1 a 6 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila). Exemplos de grupos haloalquila adequados incluem, porém não estão limitados a, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, e similares.

"Alquenila" é um hidrocarboneto contendo átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos com pelo menos um sítio de insaturação, isto é, uma ligação dupla sp^2 , carbono-carbono. Por exemplo, um grupo alquenila pode ter 2 a 20 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ alquenila), 2 a 12 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenila), ou 2 a 6 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila). Exemplos de grupos alquenila adequados incluem, porém não estão limitados a, etileno ou vinila ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alila ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ciclopentenila ($-\text{C}_5\text{H}_7$), e 5-hexenila ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

"Alquinila" é um hidrocarboneto contendo átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos com pelo menos um sítio de insaturação, isto é, uma ligação tripla sp , carbono-carbono. Por exemplo, um grupo alquinila pode ter 2 a 20 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ alquinila), 2 a 12 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquina), ou 2 a 6 átomos de carbono (isto é, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila). Exemplos de grupos alquinila adequados incluem, porém não estão limitados a, acetilênico ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propargila ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), e similares.

"Alquilenos" refere-se a um radical hidrocarboneto saturado, de cadeia ramificada ou linear ou cíclico tendo dois centros de radical monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo ou dois diferentes átomos de carbono de um alcano de origem. Por exemplo, um grupo alquilenos pode ter 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Radicais alquilenos típicos incluem, porém não estão limitados a, metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etila ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-etila

(-CH₂CH₂-), 1,1-propila (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propila (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propila (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butila (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), e similares.

"Alquenileno" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado, de cadeia ramificada ou linear ou cíclico tendo dois centros de radical monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo ou dois diferentes átomos de carbono de um alceno de origem. Por exemplo, um grupo alquenileno pode ter 1 a 20 átomos de carbono , 1 a 10 átomos de carbono , ou 1 a 6 átomos de carbono . Radicais alquenileno típicos incluem, porém não estão limitados a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinileno" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado, de cadeia ramificada ou linear ou cíclico tendo dois centros de radical monovalentes derivados pela remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo ou dois diferentes átomos de carbono de uma alquina de origem. Por exemplo, um grupo alquinileno pode ter 1 a 20 átomos de carbono , 1 a 10 átomos de carbono , ou 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquinileno típicos incluem, porém não estão limitados a, acetileno (-C≡C-), propargila (-CH₂C≡C-), e 4-pentinila (-CH₂CH₂CH₂C≡CH-).

"Amino" significa um grupo -NH₂ ou um -NR₂ em que os grupos "R" são independentemente H, alquila, haloalquila, hidroxialquila, carbociclicla (grupos cicloalquila e arila substituídos ou não-substituídos, incluindo saturados ou parcialmente insaturados), heterociclicla (grupos heterocicloalquila e heteroarila substituídos ou não-substituídos, incluindo saturados ou insaturados), arilalquila (substituída ou não-substituída) ou grupos arilalquila (substituídos ou não-substituídos). Exemplos não-limitantes de grupos amino incluem -NH₂, -NH(alquila), NH(haloalquila), -NH(carbociclicla), -NH(heterociclicla), -N(alquila)₂, -N(carbociclicla)₂, -N(heterociclicla)₂, -N(alquila)(carbociclicla), -N(alquila)(heterociclicla), -N(carbociclicla)(heterociclicla), etc., em que alquila, carbociclicla, e heterociclicla podem ser substituídas ou não-substituídas e como definido e descrito aqui. Amino "substituído" ou "protegido" significa uma aminoalquila como descrito e definido aqui em que um H do grupo amino é substituído com, por exemplo, grupos acila, por exemplo, grupos de proteção de amina convencionais, tais como carbamato

de 9-fluorenilmetila ("Fmoc"), carbamato de *t*-butila ("Boc"), carbamato de benzila ("Cbz"), acetila, trifluoracetila, -C(O)-amino, ftalimidila, trifenilmetila, *p*-Toluenossulfonila ("Tosila"), metilsulfonila ("mesila"), etc.

"Aminoalquila" significa um radical alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , é substituído com um radical amino como definido e descrito aqui. Exemplos não-limitantes de aminoalquila incluem –

CH₂-NH₂, -CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH₂,
 -CH₂CH(CH₃)-NH₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH₂, -CH₂-NH(CH₃),
 -CH₂CH₂-NH(CH₃), -CH₂CH₂CH₂-NH(CH₃), -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH(CH₃),
 -CH₂CH(CH₃)-NH(CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH(CH₃), -CH₂-N(CH₃)₂,
 -CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)₂,
 -CH₂CH(CH₃)-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-N(CH₃)₂, -CH₂-NH(CH₂CH₃),
 -CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃),
 -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)-NH(CH₂CH₃),
 -CH₂CH₂CH(CH₃)-NH(CH₂CH₃), -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂,
 -CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂,
 -CH₂CH(CH₃)-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)-N(CH₂CH₃)₂, etc. Aminoalquila "substituída" ou "protegida" significa uma aminoalquila como descrito e definido aqui em que o H do grupo amino é substituído com por exemplo, grupos acila, por exemplo, grupos de proteção de amina convencionais tais como carbamato de 9-fluorenilmetila ("Fmoc"), carbamato de *t*-Butila ("Boc"), carbamato de Benzila ("Cbz"), acetila, -C(O)-amino, trifluoracetila, ftalimidila, trifenilmetila, *p*-Toluenossulfonila ("Tosila"), metilsulfonila ("mesila"), etc.

"Arila" significa um radical hidrocarboneto aromático derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de carbono de um sistema de anel aromático de origem. Por exemplo, um grupo arila pode ter 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, ou 6 a 12 átomos de carbono. Os grupos arila típicos incluem, porém não estão limitados a, radicais derivados de benzeno (por exemplo, fenila), benzeno substituído, naftaleno, antraceno, bifenila, e similares.

"Arialaquila" refere-se a um radical alquila acíclico em que um

dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , é substituído com um radical arila. Grupos arilalquila típicos incluem, porém não estão limitados a, benzila, 2-feniletan-1-ila, naftilmetila, 2-naftiletan-1-ila, naftobenzila, 2-naftofeniletan-1-ila e similares. O grupo arilalquila pode compreender 6 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a porção alquila é de 1 a 6 átomos de carbono e a porção arila é de 6 a 14 átomos de carbono .

"Arilalquenila" refere-se a um radical alquenila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , porém também um átomo de carbono sp^2 , é substituído com um radical arila. A porção arila da arilalquenila pode incluir, por exemplo, qualquer um dos grupos arila descritos aqui, e a porção alquenila da arilalquenila pode incluir , por exemplo, qualquer um dos grupos alquenila descritos aqui. O grupo arilalquenila pode compreender 6 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a porção alquenila é 1 a 6 átomos de carbono e a porção arila é de 6 a 14 átomos de carbono .

"Arilalquinila" refere-se a um radical alquinila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , porém também um átomo de carbono sp , é substituído com um radical arila. A porção arila da arilalquinila pode incluir, por exemplo, qualquer um dos grupos arila descritos aqui, e a porção alquinila da arilalquinila pode incluir , por exemplo, qualquer um dos grupos alquinila descritos aqui. O grupo arilalquinila pode compreender 6 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a porção alquinila é de 1 a 6 átomos de carbono e a porção arila é de 6 a 14 átomos de carbono .

O termo "substituído" com referência a alquila, alquilenos, arila, arilalquila, heterociclila, heteroarila, carbociclila, etc. , por exemplo, "alquila substituída", "alquilenos substituídos", "arila substituída", "arilalquila substituída", "heterociclila substituída", e "carbociclila substituída" significa alquila, alquilenos, arila, arilalquila, heterociclila, carbociclila respectivamente, em que um ou mais átomos de hidrogênio são cada qual independentemente substituídos com um substituinte de não-hidrogênio. Substituintes típicos incluem,

porém não estão limitados a, -X, -R, -O⁻, =O, -OR, -SR, -S⁻, -NR₂, -N⁺R₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R, -NHS(=O)₂R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂,
 5 -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR)(O⁻), -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(=NR)NRR, onde cada X é independentemente um halogênio: F, Cl, Br, ou I; e cada R é independentemente H, alquila, arila, arilalquila, um heterociclo, ou um grupo de proteção ou porção de profármaco. Grupos al-
 10 quileno, alquenileno, e alquinileno podem também ser similarmente substituído. Quando o número de átomos de carbono é designado para um grupo substituído, o número de átomos de carbono refere-se ao grupo, não ao substituinte (a menos que de outro modo indicado). Por exemplo, uma C₁₋₄ alquila substituída refere-se a uma C₁₋₄ alquila, que pode ser substituída com
 15 grupos tendo mais do que, por exemplo, 4 átomos de carbono .

O termo "profármaco" como aqui usado refere-se a qualquer composto que quando administrado a um sistema biológico gera a substância de fármacos, isto é, ingrediente ativo, como um resultado de reação(ões) química(s) espontânea(s), reação(ões) química(s) catalizada(s) de enzima,
 20 fotólise, e/ou reação(ões) química(s) metabólica(s). Um profármaco é desse modo uma forma análoga ou latente covalentemente modificada de um composto terapeuticamente ativo.

Alguém versado na técnica reconhecerá que substituintes e outras porções dos compostos de Fórmula I devem ser selecionados a fim de
 25 fornecer um composto que seja suficientemente estável para fornecer um composto farmacêuticamente útil que pode ser formulado em uma composição farmacêutica aceitavelmente estável. Os compostos de Fórmula I que têm tal estabilidade são contemplados como incluindo-se no escopo da presente invenção.

30 "Heteroalquila" refere-se a um grupo alquila onde um ou mais átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo, tal como, O, N, ou S. Por exemplo, se o átomo de carbono do grupo alquila que é ligado à

molécula de origem for substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S) os grupos heteroalquila resultantes são, respectivamente, um grupo alcóxi (por exemplo, $-\text{OCH}_3$, etc.), uma amina (por exemplo, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), ou um grupo tioalquila (por exemplo, $-\text{SCH}_3$). Se um átomo

5 de carbono não-terminal do grupo alquila que não é ligado à molécula de origem for substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S) os grupos heteroalquila resultantes são, respectivamente, um éter de alquila (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, etc.), uma alquil amina (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), ou um éter de tioalquila (por exemplo,

10 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Se um átomo de carbono terminal do grupo alquila é substituído com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S), os grupos heteroalquila resultantes são, respectivamente, um grupo hidroxialquila (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), um grupo aminoalquila (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), ou um grupo alquil tiol (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Um grupo heteroalquila pode ter, por

15 exemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquila significa um grupo heteroalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" ou "heterociclila" como aqui usado inclui por meio de exemplo e não limitação aqueles heterociclos descritos em Paquette, Leo

20 A.; Principles de Modern Heterocíclicos Chemistry (W.A. Benjamin, Nova Iorque, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, e 9; The Chemistry of Heterocíclicos Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley and Sons, Nova Iorque, 1950 até o presente), em particular Volumes 13, 14, 16, 19, e 28; e *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. Em uma modalidade específica da

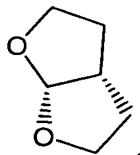
25 invenção "heterociclo" inclui a "carbociclo" como definido aqui, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4) átomos de carbono foram substituídos com um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S). Os termos "heterociclo" ou "heterociclila" inclui anéis saturados (isto é, heterocicloalquilas), anéis parcialmente insaturados, e anéis aromáticos (isto é, anéis heteroaromáticos).

30 Heterociclilas substituídas incluem, por exemplo, anéis heterocíclicos substituídos com qualquer um dos substituintes descritos aqui incluindo grupos carbonila. Um exemplo não-limitante de uma heterociclila substituída por

carbonila é:



Exemplos de heterociclos incluem por meio de exemplo e não limitação piridila, di-hidropiridila, tetra-hidropiridila (piperidila), tiazolila, tetra-hidrotiofenila, tetra-hidrotiofenila oxidada por enxofre, pirimidinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, tetrazolila, benzofuranila, tianaftalenila, indolila, indolenila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, piperidinila, 4-piperidonila, pirrolidinila, 2-pirrolidonila, pirrolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, deca-hidroquinolinila, octa-hidroisoquinolinila, azocinila, triazinila, 6H-1,2,5-tiadinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, tienila, tiantrenila, piranila, isobenzofuranila, cromenila, xantenila, fenoxatinila, 2H-pirrolila, isotiazolila, isoxazolila, pirazinila, piridazinila, indolizina, isoindolila, 3H-indolila, 1H-indazolila, purinila, 4H-quinolizina, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, 4aH-carbazolila, carbazolila, β -carbolinila, fenantridinila, acridinila, pirimidinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, furazanila, fenoxazinila, isocromanila, cromanila, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolidinila, pirazolinila, piperazinila, indolinila, isoindolinila, quinuclidinila, morfolinila, oxazolidinila, benzotriazolila, benzisoxazolila, oxindolila, benzoxazolinila, isatinoila, e bis-tetra-hidrofuranila:



A título de exemplo e não de limitação, heterociclos ligados a carbono são ligados na posição 2, 3, 4, 5, ou 6 de uma piridina, posição 3, 4, 5, ou 6 de uma piridazina, posição 2, 4, 5, ou 6 de uma pirimidina, posição 2, 3, 5, ou 6 de uma pirazina, posição 2, 3, 4, ou 5 de um furano, tetra-hidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou tetra-hidropirrol, posição 2, 4, ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, posição 3, 4, ou 5 de um isoxazol, pirazol, ou isotiazol, posição 2 ou 3 de uma aziridina, posição 2, 3, ou 4 de uma azetidina, posição 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de uma quinolina ou posição 1, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de uma isoquinolina. Ainda mais tipicamente, os heterociclos ligados a

carbono incluem 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 5-piridila, 6-piridila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 5-piridazinila, 6-piridazinila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2-pirazinila, 3-pirazinila, 5-pirazinila, 6-pirazinila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, ou 5-tiazolila.

5 A título de exemplo e não de limitação, os heterociclos ligados a nitrogênio são ligados na posição 1 de uma aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posição 2 de um isoindol, ou isoindolina, 10 posição 4 de uma morfolina, e posição 9 de um carbazol, ou β -carbolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados por nitrogênio incluem 1-aziridila, 1-azetidila, 1-pirrolila, 1-imidazolila, 1-pirazolila, e 1-piperidinila.

"Heterociclilalquila" refere-se a um radical alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente 15 um átomo de carbono terminal ou sp^3 , é substituído com um radical heterociclila (isto é, uma porção heterociclil-alquilenos). Grupos heterociclila alquila típicos incluem , porém não estão limitados a heterociclil- CH_2 -, heterociclil- $CH(CH_3)$ -, heterociclil- CH_2CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ila, e similares, em que a porção "heterociclila" inclui qualquer um dos grupos heterociclila descritos 20 acima, incluindo aqueles descritos em Principles de Modern Heterocíclicos Chemistry. Alguém versado na técnica também entenderá que o grupo heterociclila pode ser ligado à porção alquila da heterociclila alquila por meio de uma ligação carbono-carbono ou uma ligação carbono-heteroátomo, com a condição de que o grupo resultante seja quimicamente estável. O grupo heterociclilalquila compreende 2 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a porção 25 alquila do grupo heterociclilalquila é de 1 a 6 átomos de carbono e a porção heterociclila é de 1 a 14 átomos de carbono . Exemplos de heterociclilalquilas incluem a título de exemplo e não de limitação heterociclos contendo enxofre, oxigênio, e/ou nitrogênio de 5 membros tais como tiazolilmetila, 2-tiazoliletan-1-ila, imidazolilmetila, oxazolilmetila, tiadiazolilmetila, etc., 30 heterociclos contendo enxofre, oxigênio, e/ou nitrogênio de 6 membros tais como piperidinilmetila, piperazinilmetila, morfolinilmetila, piridinilmetila, piridi-

zimetila, pirimidilmetila, pirazinilmetila, etc.

"Heterociclilalquenila" refere-se a um radical alquenila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , porém também um átomo de carbono sp^2 , é substituído com um radical heterociclila (isto é, uma porção heterociclil-alquenileno). A porção heterociclila do grupo heterociclila alquenila inclui qualquer um dos grupos heterociclila descritos aqui, incluindo aqueles descritos em Principles de Modern Heterocíclicos Chemistry, e a porção alquenila do grupo heterociclila alquenila inclui qualquer um dos grupos alquenila descritos aqui. Alguém versado na técnica também entenderá que o grupo heterociclila pode ser ligado à porção alquenila da heterociclila alquenila por meio de uma ligação carbono-carbono ou uma ligação carbono-heteroátomo, com a condição de que o grupo resultante seja quimicamente estável. O grupo heterociclilalquenila compreende 3 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a porção alquenila do grupo heterociclila alquenila é de 2 a 6 átomos de carbono e a porção heterociclila é de 1 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinila" refere-se a um radical alquinila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , porém também um átomo de carbono sp , é substituído com um radical heterociclila (isto é, uma porção heterociclil-alquinileno). A porção heterociclila do grupo heterociclil alquinil inclui qualquer um dos grupos heterociclila descritos aqui, incluindo aqueles descritos em Principles de Modern Heterocíclicos Chemistry, e a porção alquinila do grupo heterociclil alquinil inclui qualquer um dos grupos alquinila descritos aqui. Alguém versado na técnica também entenderá que o grupo heterociclila pode ser ligado a uma porção alquinila da heterociclila alquinil por meio de uma ligação carbono-carbono ou uma ligação carbono-heteroátomo, com a condição de que o grupo resultante seja quimicamente estável. O grupo heterociclilalquinila compreende 3 a 20 átomos de carbono, por exemplo, a porção alquinila do grupo heterociclilalquinila é de 2 a 6 átomos de carbono e a porção heterociclila é de 1 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarila" refere-se a uma heterociclila aromática tendo pelo menos um heteroátomo no anel. Exemplos não-limitantes de heteroátomos adequados que podem ser incluídos no anel aromático incluem oxigênio, enxofre, e nitrogênio. Exemplos não-limitantes de anéis heteroarila incluem

5 todos aqueles listados na definição de "heterociclila", incluindo piridinila, pirrolila, oxazolila, indolila, isoindolila, purinila, furanila, tienila, benzofuranila, benzotiofenila, carbazolila, imidazolila, tiazolila, isoxazolila, pirazolila, isotiazolila, quinolila, isoquinolila, piridazila, pirimidila, pirazila, etc.

"Carbociclo" ou "carbociclila" refere-se a um anel saturado (isto é, cicloalquila), parcialmente insaturado (por exemplo, cicloalquenila, cicloalcadienila, etc.) ou aromático tendo 3 a 7 átomos de carbono como um monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como um biciclo, e até cerca de 20 átomos de carbono como um policiclo. Carbociclos monocíclicos têm 3 a 6 átomos de anel. Ainda mais tipicamente 5 ou 6 átomos de anel. Bicíclicos carbociclos têm 7 a 12 átomos de anel, por exemplo, dispostos como um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6], ou 9 ou 10 átomos de anel dispostos como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6], ou anéis espiro-fundidos. Exemplos não-limitantes de monocíclicos carbociclos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, 1-ciclopent-1-enila, 1-ciclopent-2-enila, 1-ciclopent-3-enila, ciclo-

15 hexila, 1-ciclo-hex-1-enila, 1-ciclo-hex-2-enila, 1-ciclo-hex-3-enila, e fenila. Exemplos não-limitantes de biciclo carbociclos incluem naftila.

"Aril-heteroalquila" refere-se a uma heteroalquila como definido aqui, em que um átomo de hidrogênio (que pode ser ligado ou a um átomo de carbono ou um heteroátomo) foi substituído com um grupo arila como

25 definido aqui. Os grupos arila podem ser ligados a um átomo de carbono do grupo heteroalquila, ou a um heteroátomo do grupo heteroalquila, contanto que o grupo arilheteroalquila resultante fornece uma porção quimicamente estável. Por exemplo, um grupo aril-heteroalquila pode ter as fórmulas gerais

-alquileno-O-arila, -alquileno-O-alquileno-arila, -alquileno-NH-arila,

30 -alquileno-NH-alquileno-arila, -alquileno-S-arila, -alquileno-S-alquileno-arila, etc. Além disso, qualquer uma das porções alquileno nas fórmulas gerais acima pode ser também substituídas com qualquer um dos substituintes de-

finidos ou exemplificados aqui.

"Heteroarilalquila" refere-se a um grupo alquila, como definido aqui, em que um átomo de hidrogênio foi substituído com um grupo heteroarila como definido aqui. Exemplos não-limitantes de heteroarila alquila incluem

5 em -CH₂-piridinila, -CH₂-pirrolila, -CH₂-oxazolila, -CH₂-indolila, -CH₂-isoindolila, -CH₂-purinila, -CH₂-furanila, -CH₂-tienila, -CH₂-benzofuranila, -CH₂-benzotiofenila, -CH₂-carbazolila, -CH₂-imidazolila, -CH₂-tiazolila, -CH₂-isoxazolila, -CH₂-pirazolila, -CH₂-isotiazolila, -CH₂-quinolila, -CH₂-isoquinolila, -CH₂-piridazila, -CH₂-pirimidila,

10 -CH₂-pirazila, -CH(CH₃)-piridinila, -CH(CH₃)-pirrolila, -CH(CH₃)-oxazolila, -CH(CH₃)-indolila, -CH(CH₃)-isoindolila, -CH(CH₃)-purinila, -CH(CH₃)-furanila, -CH(CH₃)-tienila, -CH(CH₃)-benzofuranila, -CH(CH₃)-benzotiofenila, -CH(CH₃)-carbazolila, -CH(CH₃)-imidazolila, -CH(CH₃)-tiazolila, -CH(CH₃)-isoxazolila, -CH(CH₃)-pirazolila,

15 -CH(CH₃)-isotiazolila, -CH(CH₃)-quinolila, -CH(CH₃)-isoquinolila, -CH(CH₃)-piridazila, -CH(CH₃)-pirimidila, -CH(CH₃)-pirazila, etc.

O termo "opcionalmente substituído" com referência a uma porção particular do composto de Fórmula I (por exemplo, um grupo arila opcionalmente substituída) refere-se a uma porção tendo 0, 1, 2, ou mais substituintes.

20

"Ac" significa acetila (-C(O)CH₃).

"Ac₂O" significa anidrido acético.

"DCM" significa diclorometano (CH₂Cl₂).

"DIBAL" significa hidreto de di-isobutilalumínio.

25 "DMAP" significa dimetilaminopiridina.

"EDC" significa 1-(3-Dimetilaminopropila)-3-etilcarbodiimida.

"Et" significa etila.

"EtOAc" significa acetato de etila.

"HOBt" significa N-hidroxibenzotriazol.

30 "Me" significa metila (-CH₃).

"MeOH" significa metanol.

"MeCN" significa acetonitrilo.

"Pr" significa propila.

"i-Pr" significa isopropila ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

"i-PrOH" significa isopropanol.

"rt" significa temperatura ambiente.

5 "TFA" significa ácido trifluoroacético.

"THF" significa tetra-hidrofurano.

O termo "quiral" refere-se a moléculas que têm a propriedade de não-sobreposição do parceiro de imagem de espelho, enquanto o termo "a-quiral" refere-se às moléculas que podem ser sobrepostas sobre seu parceiro de imagem de espelho.

O termo "estereoisômeros" refere-se a compostos que têm constituição química idêntica, porém diferem com respeito à disposição dos átomos ou grupos no espaço.

"Diastereômero" refere-se a um estereoisômero com dois ou mais centros de quiralidade e aquelas moléculas não são imagens de espelho uma da outra. Diastereômeros têm diferentes propriedades físicas, por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, propriedades espectrais, e reatividades. Misturas de diastereômeros podem separar-se sob procedimentos analíticos de alta resolução tais como eletroforese e cromatografia.

20 "Enantiômeros" refere-se a dois estereoisômeros de um composto que são imagens de espelho uma da outra que não se sobrepõem.

Definições estereoquímicas e convenções usadas aqui geralmente seguem S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary de Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nova Iorque; e Eliel, E. e Wilen, S., Stereochemistry de Organic Compounds (1994) John Wiley and Sons, Inc., Nova Iorque. Muitos compostos orgânicos existem em formas opticamente ativas, isto é, eles têm a capacidade de girar o plano de luz de plano polarizado. Na descrição de um composto opticamente ativo, os prefixos D e L ou R e S são usados para denotar a configuração absoluta da molécula em torno de seu(s) centro(s) quiral(is). Os prefixos d e l ou (+) e (-) são empregados para designar o sinal de rotação de luz de plano polarizado pelo composto, com (-) ou l significando que o composto é levorotatório. Um compos-

to prefixado com (+) ou d é dextrorotatório. Para uma determinada estrutura química, estes estereoisômeros são idênticos exceto que eles são imagens de espelho um do outro. Um estereoisômero específico pode também ser referido como um enantiômero, e uma mistura de tais isômeros é frequentemente chamada uma mistura enantiomérica. Uma mistura de 50:50 de enantiômeros é referida como uma mistura racêmica ou um racemato, que pode ocorrer onde não houve nenhuma estereosseleção ou estereoespecificidade em uma reação ou processo químico. Os termos "mistura racêmica" e "racemato" refere-se a uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, destituídas de atividade ótica.

Grupos de Proteção

No contexto da presente invenção, grupos de proteção incluem porções de profármacos e grupos de proteção química .

Grupos de proteção são disponíveis, comumente conhecidos e usados, e são opcionalmente usados para prevenir reações colaterais com o grupo protegido durante procedimentos sintéticos, isto é, vias ou métodos para preparar os compostos da invenção. Em geral a decisão quanto a quais grupos proteger, quando fazendo assim, e a natureza do grupo de proteção química "PG" será dependente da química da reação a ser protegida contra (por exemplo, condições acídicas, básicas, oxidativas, redutivas ou outras) e a direção pretendida da síntese. Os grupos PG não necessitam ser, e geralmente não são, os mesmos se o composto for substituído com PG múltiplo. Em general, PG será usado para proteger grupos funcionais tais como grupos carboxila, hidroxila, tio, ou amino e para desse modo prevenir reações colaterais ou para de outro modo facilitar a eficiência sintética. A ordem de desproteção para produzir grupos desprotegidos, livres, é dependente da direção pretendida da síntese e as condições de reação a serem encontradas, e pode ocorrer em qualquer ordem como determinado pelo técnico.

Vários grupos funcionais dos compostos da invenção podem ser protegidos. Por exemplo, grupos de proteção para grupos -OH (se hidroxila, ácido carboxílico, ácido fosfônico, ou outras funções) incluem "grupos de formação de éter ou éster". Grupos de formação de éter ou éster são capa-

zes de funcionar como grupos de proteção química nos esquemas sintéticos mencionados aqui. Entretanto, alguns grupos de proteção de hidroxila e tio não são grupos de formação de éter nem de éster, como será entendido por aqueles versados na técnica, e são incluídos com amidas, descritas abaixo.

5 Um número muito grande de grupos de proteção de hidroxila e grupos de formação de amida e correspondentes reações de clivagem química são descritos em Protective Grupos in Organic Synthesis, Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts (John Wiley and Sons, Inc., Nova Iorque, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Veja também Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Tieme Verlag Stuttgart, Nova Iorque, 1994), que é incorporado por referência em sua totalidade aqui. Em particular, o Capítulo 1, Protecting Groups: Na Overview, páginas 1 a 20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21 a 94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxil Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos de proteção para ácido carboxílico, ácido fosfônico, fosfonato, ácido sulfônico, e outros grupos de proteção para ácidos veja Greene como mencionado abaixo. Tais grupos incluem a título de exemplo e não de limitação, ésteres, amidas, hidrazidas, e similares.

20 Grupos de Proteção de Formação de Éter e Éster

Os grupos de formação de éster incluem: (1) grupos de formação de éster de fosfonato, tais como ésteres de fosfonamidata, ésteres de fosforotioato, ésteres de fosfonato, e fosfon-bis-amidatos; (2) grupos de formação de éster de carboxila, e (3) grupos de formação de éster de enxofre, tais como sulfonato, sulfato, e sulfinato.

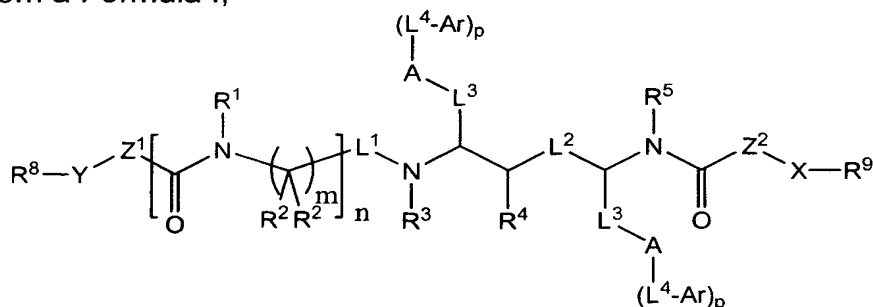
Metabólitos dos Compostos da Invenção

Estão também incluídos no escopo desta invenção os produtos metabólicos *in vivo* dos compostos descritos aqui. Tais produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, esterificação e similares do composto administrado, primariamente devido a processos enzimáticos. Consequentemente, a invenção inclui compostos produzidos por um processo compreendendo contatar um composto desta invenção

com um mamífero durante um período de tempo suficiente para produzir um produto metabólico do mesmo. Tais produtos tipicamente são identificados preparando um composto da invenção radiorrotulado (por exemplo, C¹⁴ ou H³), administrando-o parenteralmente em uma dose detectável (por exemplo, maior do que cerca de 0,5 mg/kg) a um animal tal como rato, camundongo, porquinho-da-Índia, macaco, ou ao homem, permitindo tempo suficiente para o metabolismo ocorrer (tipicamente cerca de 30 segundos a 30 horas) e isolando seus produtos de conversão da urina, sangue ou outras amostras biológicas. Estes produtos são facilmente isolados visto que eles são rotulados (outros são isolados pelo uso de anticorpos capazes de ligar epítomos sobreviventes no metabólito). As estruturas de metabólito são determinadas de modo convencional, por exemplo, por análise de MS ou RMN. Em general, a análise de metabólitos é feita da mesma maneira como Estudos de metabolismo de fármaco convencionais bem-conhecidos por aqueles versados na técnica. Os produtos de conversão, contanto que eles não sejam de outro modo encontrados *in vivo*, são úteis em disposições diagnósticas para dosagem terapêutica dos compostos da invenção mesmo se eles não possuírem nenhuma atividade anti-infecciosa deles próprios.

Compostos de Fórmula I

Em uma modalidade, o presente pedido fornece compostos de acordo com a Fórmula I,



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em que,

L¹ é selecionado do grupo que consiste em -C(R⁶)₂-, -C(O)-, -S(O₂)-, -N(R⁷)-C(O)-, e -O-C(O)-;

L^2 é uma ligação covalente, $-C(R^6)_2-$ ou $-C(O)-$;

cada L^3 é independentemente uma ligação covalente, um alquilenos, ou alquilenos substituídos;

5 cada L^4 é independentemente selecionado do grupo que consiste em uma ligação covalente, alquilenos, alquilenos substituídos, $-O-$, $-CH_2-O-$, e $-NH-$;

cada A é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, heterociclila, e heterociclila substituída,

10 com a condição de que quando A for H, p seja 0;

Z^1 e Z^2 são cada qual independentemente $-O-$ ou $-N(R^7)-$;

Y e X são independentemente selecionados do grupo que consiste em heterociclila e heterociclilalquila;

15 cada Ar é independentemente selecionado do grupo que consiste em arila, arila substituída, heteroarila, e heteroarila substituída;

R^1 , R^3 , e R^5 são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, arilalquila, e arilalquila substituída;

20 cada R^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, alcóxilalquila, hidróxilalquila, arilheteroalquila, arilheteroalquila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heterociclilalquila, heterociclilalquila substituída, aminoalquila, aminoalquila substituída, $-alquilenos-C(O)-OH$, $-alquilenos-C(O)-Oalquila$, $-alquilenos-C(O)amino$, $-alquilenos-C(O)-alquila$;

25 R^4 e R^6 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, e heteroalquila;

cada R^7 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, e heterociclila substituída;

30 R^8 e R^9 são cada qual um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, halogênio, arila, arila substituída, heterociclila, heterociclila substituída, e

-CN;

m é 1 ou 2;

n é 0 ou 1; e

cada p é independentemente 0 ou 1.

5 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 0.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e L² é -CH(R⁶)-, em que R⁶ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, e heteroalquila.

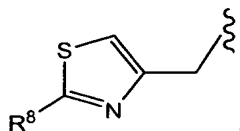
10 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e L² é -CH₂-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e L² é -C(O)-.

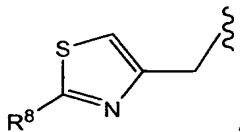
15 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e Y é heterociclilalquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e Y-R⁸ é -CH₂-(heteroarila substituída).

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e Y-R⁸ é



20 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e Y-R⁸ é



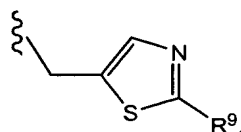
em que R⁸ é alquila, por exemplo, 2-propila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e X é heterociclilalquila.

25 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e X é -CH₂-heteroarila.

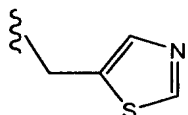
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e X-R⁹

é



Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e X-R⁹

é



Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e Z¹ é

5 -N(R⁷)-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e Z¹ é
-N(alquil)- ou -N(carbociclíl)-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e Z¹ é
-N(CH₃)- ou -N(ciclopropil)-.

10 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e Z¹ é
-NH-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e cada
A é independentemente arila ou arila substituída.

15 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e cada
A é fenila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e cada
A é fenila e cada p é 0.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e R² é
H, alquila, alquila substituída, ou heteroalquila.

20 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1 e R² é
2-propila, metila, -CH₂-O-benzila, -CH(CH₃)(O-t-Bu), ou -CH(CH₃)(OH).

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L¹ é -C(O)-;
cada A é independentemente arila, arila substituída, alquila, ou
alquila substituída;

25 R¹ é H ou alquila;

cada R² é independentemente H, alquila, alquila substituída, ou
heteroalquila;

R³, R⁴, R⁵, e R⁶ são cada qual H;

cada R^7 é independentemente H, alquila, ou carbociclila;

R^8 é H ou alquila;

R^9 é H;

X e Y são ambos heterociclilalquila;

5 Z^2 é -O-; e

p é 0.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada A é fenila;

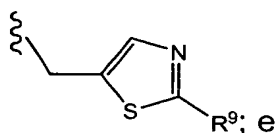
R^1 é H ou -CH₃;

10 cada R^2 é H, metila, etila, 2-propila, -CH₂-O-benzila, -CH(CH₃)-OH, ou -CH(CH₃)(O-t-Bu);

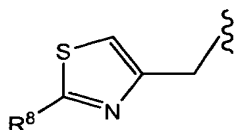
cada R^7 é H, metila ou ciclopropila;

R^8 é H ou 2-propila;

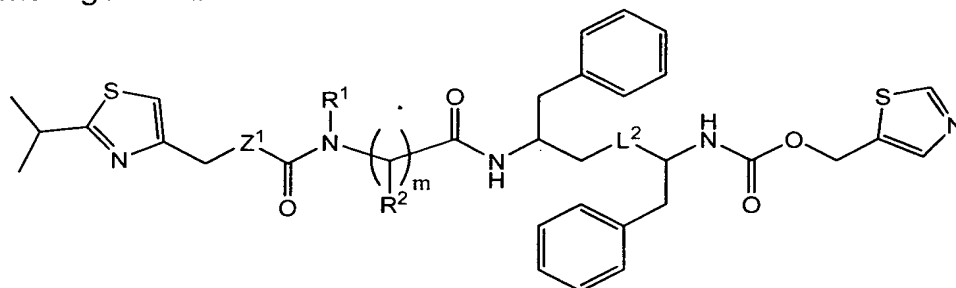
X é



15 Y é



Em outra modalidade, os compostos de Fórmula I têm a seguinte Fórmula geral IA:



Fórmula IA

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, Z^1 é
 20 -N(R^7)-. Em uma modalidade particular, R^7 é H. Em outra modalidade particular, R^7 é alquila, por exemplo, qualquer um dos grupos alquila descrita aqui. Em outra modalidade particular, R^7 é heteroalquila, por exemplo, quais-

quer dos grupos heteroalquila descritos aqui. Em outra modalidade particular, R^7 é carbociclila substituída ou não-substituída, em que, por exemplo, a referido carbociclila é qualquer um dos grupos carbociclila descritos aqui. Em outra modalidade particular, R^7 é heterociclila substituída ou não-substituída, em que, por exemplo, a referida heterociclila é qualquer um dos grupos heterociclila descritos aqui.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, Z^1 é -O-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, L^2 é $-C(R^6)_2-$, em que cada R^6 é H.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, L^2 é $-C(R^6)_2-$, em que cada R^6 é independentemente H ou alquila, e a referida alquila inclui qualquer alquila descrita aqui.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, L^2 é $-C(R^6)_2-$, em que um R^6 é H e os outros R^6 são alquila, em que a referida alquila inclui qualquer alquila descrita aqui.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, m é 1 e R^2 é H.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, m é 1 e R^2 é alquila, em que a referida alquila inclui qualquer alquila descrita aqui.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, m é 1 e R^2 é i-propila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, m é 1 e R^2 é i-butila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, m é 1 e R^2 é etila.

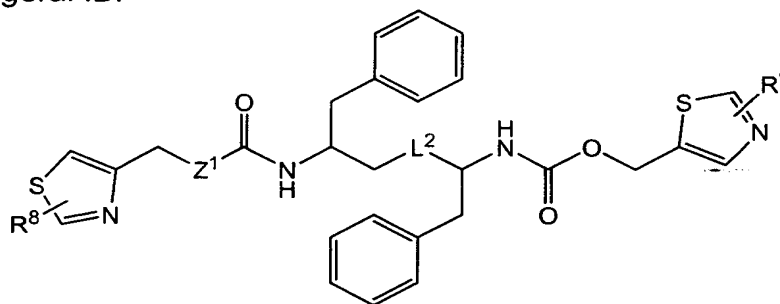
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, m é 1 e R^2 é metila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, m é 2 e cada R^2 é independentemente selecionada de H e alquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IA, m é 2 e cada R^2 é H.

Em outra modalidade, os compostos de Fórmula I têm a seguin-

te Fórmula geral IB:



Fórmula IB

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IB, Z^1 é $-N(R^7)-$. Em uma modalidade particular, R^7 é H. Em outra modalidade particular, R^7 é alquila, por exemplo, qualquer um dos grupos alquila descrita aqui. Em outra modalidade particular, R^7 é heteroalquila, por exemplo, quaisquer dos grupos heteroalquila descritos aqui. Em outra modalidade particular, R^7 é carbociclila substituída ou não-substituída, em que por exemplo, a referido carbociclila é qualquer um dos grupos carbociclila descritos aqui. Em outra modalidade particular, R^7 é heterociclila substituída ou não-substituída, em que por exemplo, a referida heterociclila é qualquer um dos grupos heterociclila descritos aqui.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IB, Z^1 é $-O-$.

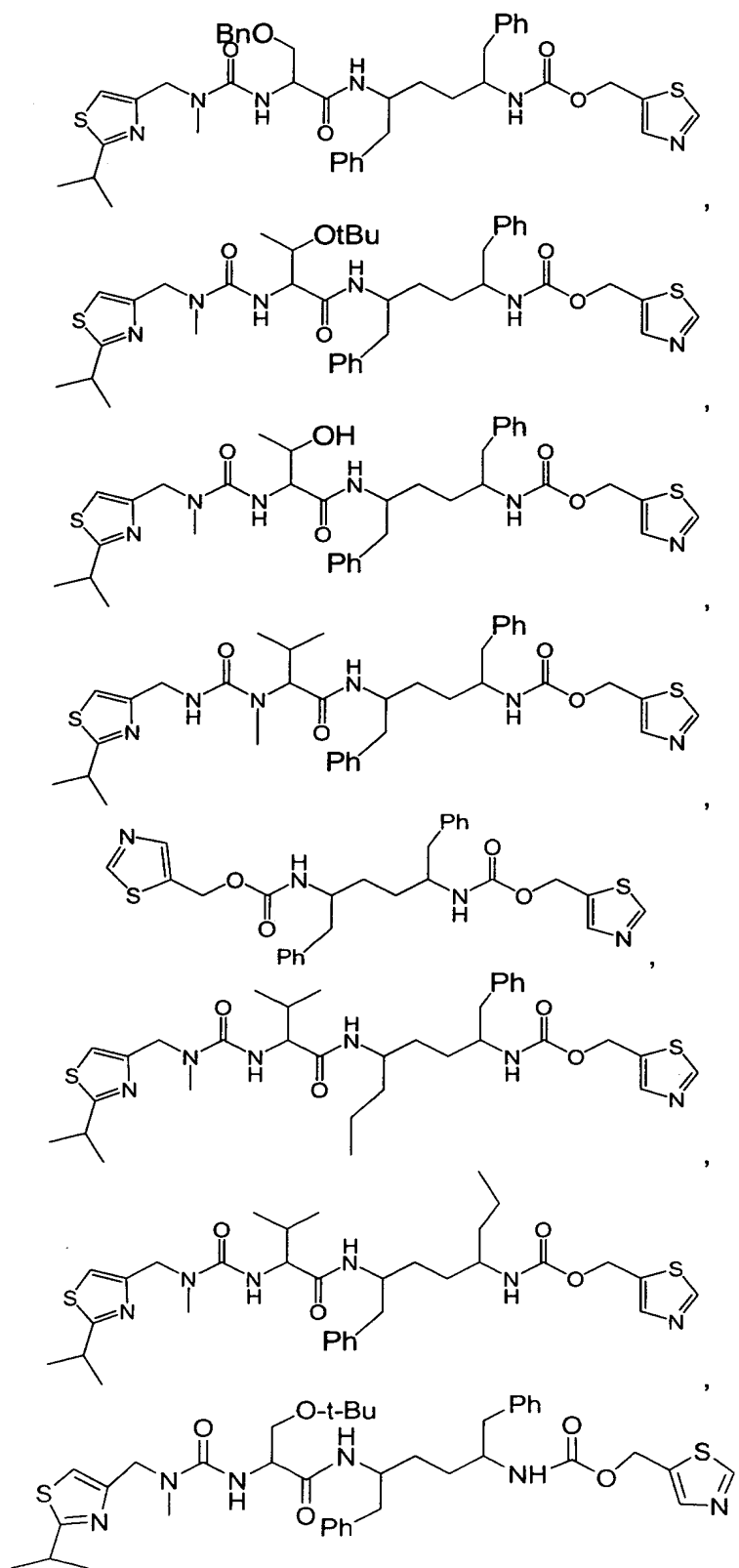
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IB, L^2 é $-C(R^6)_2-$, em que cada R^6 é H.

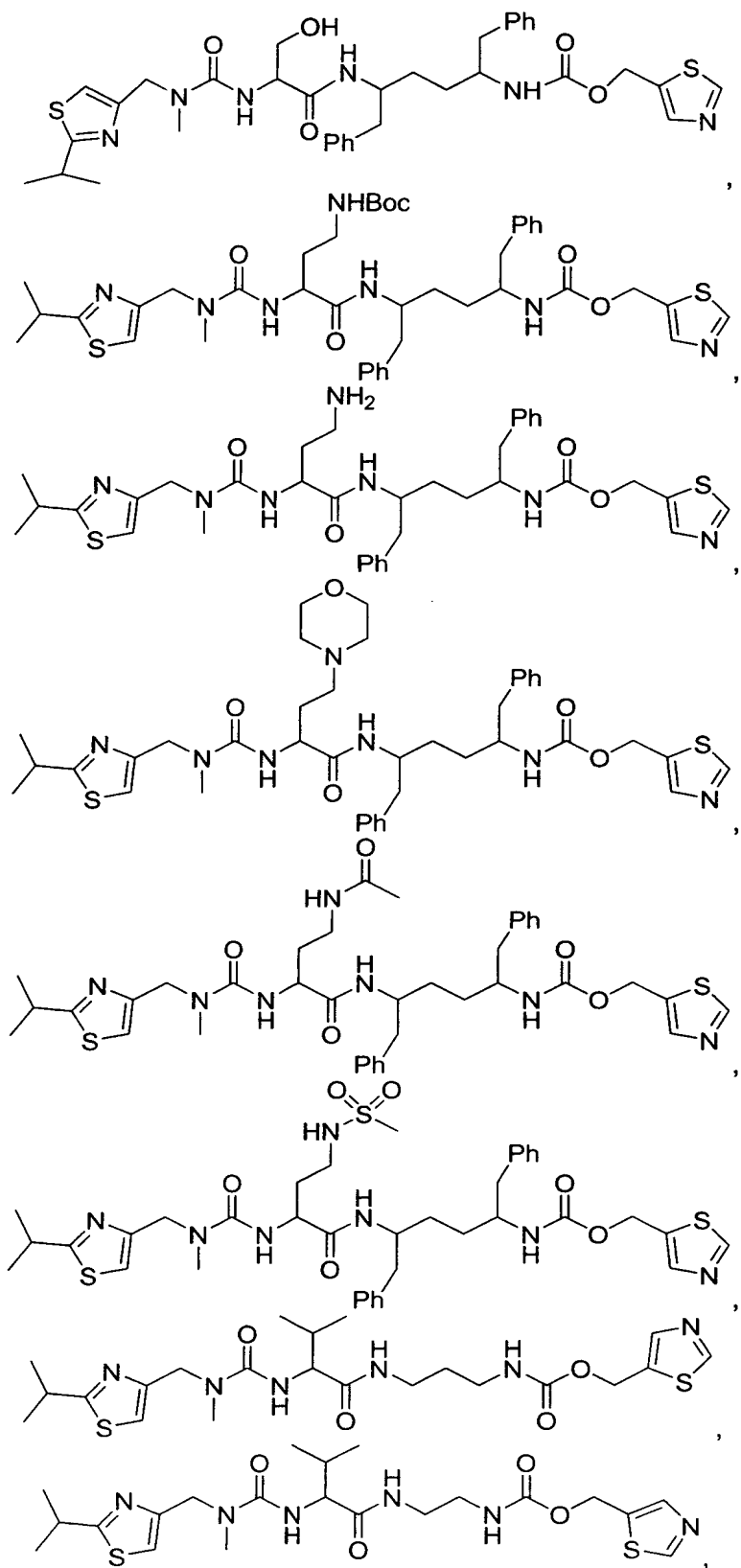
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IB, L^2 é $-C(R^6)_2-$, em que cada R^6 é independentemente H ou alquila, e a referida alquila inclui qualquer alquila descrita aqui.

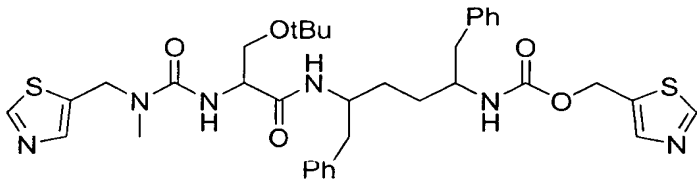
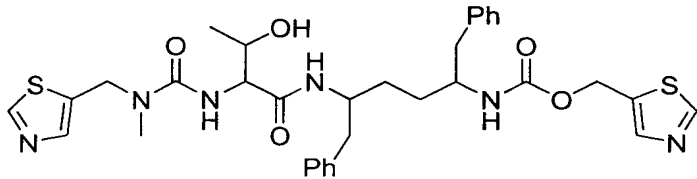
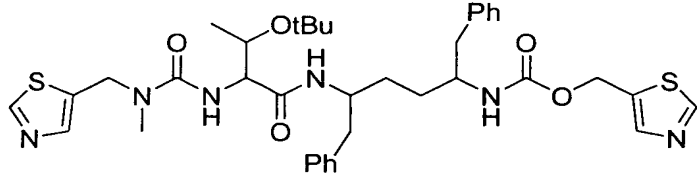
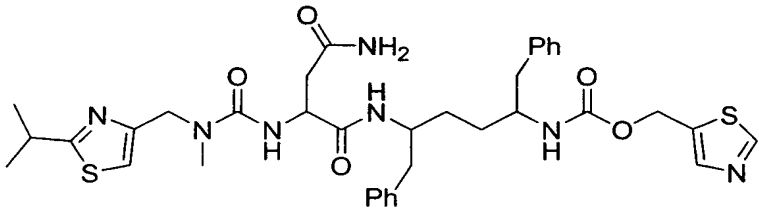
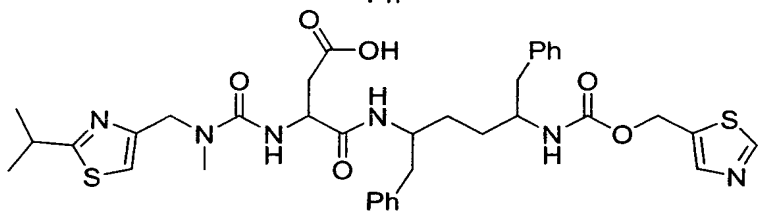
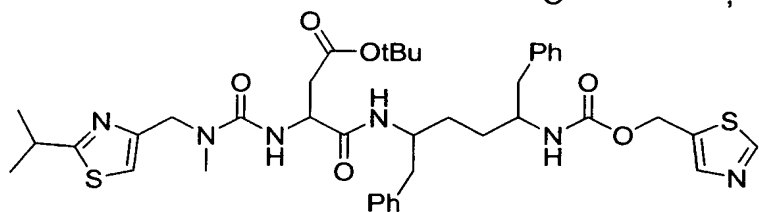
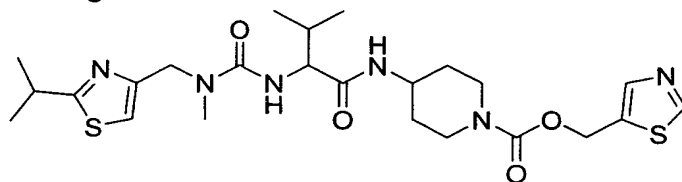
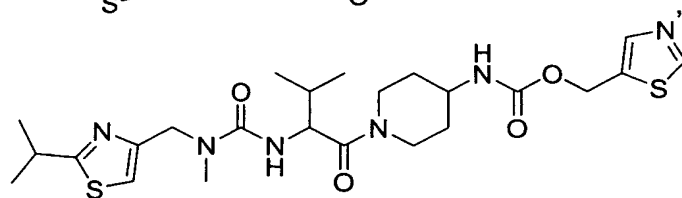
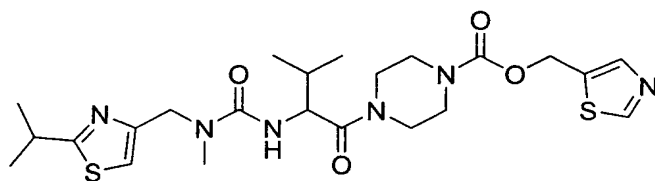
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IB, L^2 é $-C(R^6)_2-$, em que um R^6 é H e os outros R^6 é alquila, em que a referida alquila inclui qualquer alquila descrita aqui.

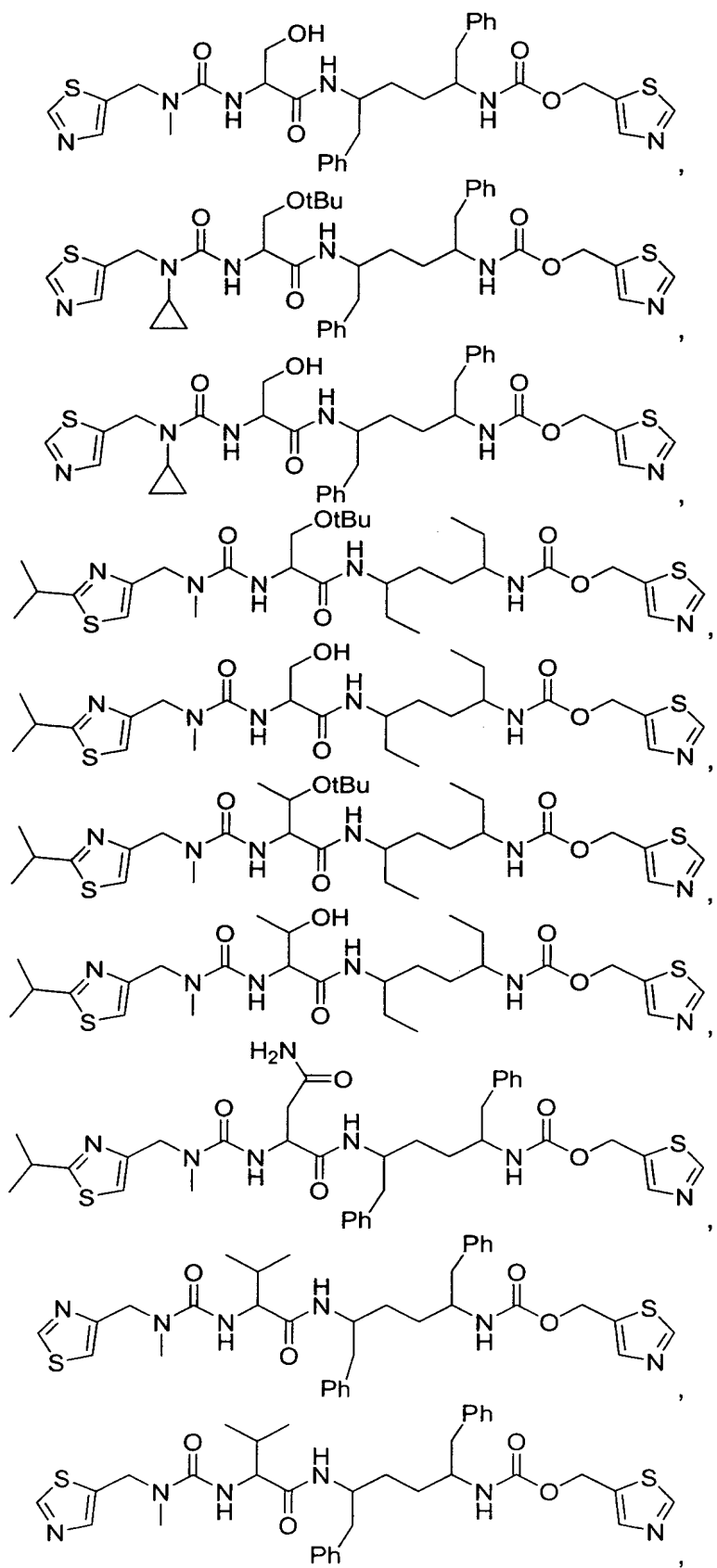
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IB, R^8 e R^9 são ambos H.

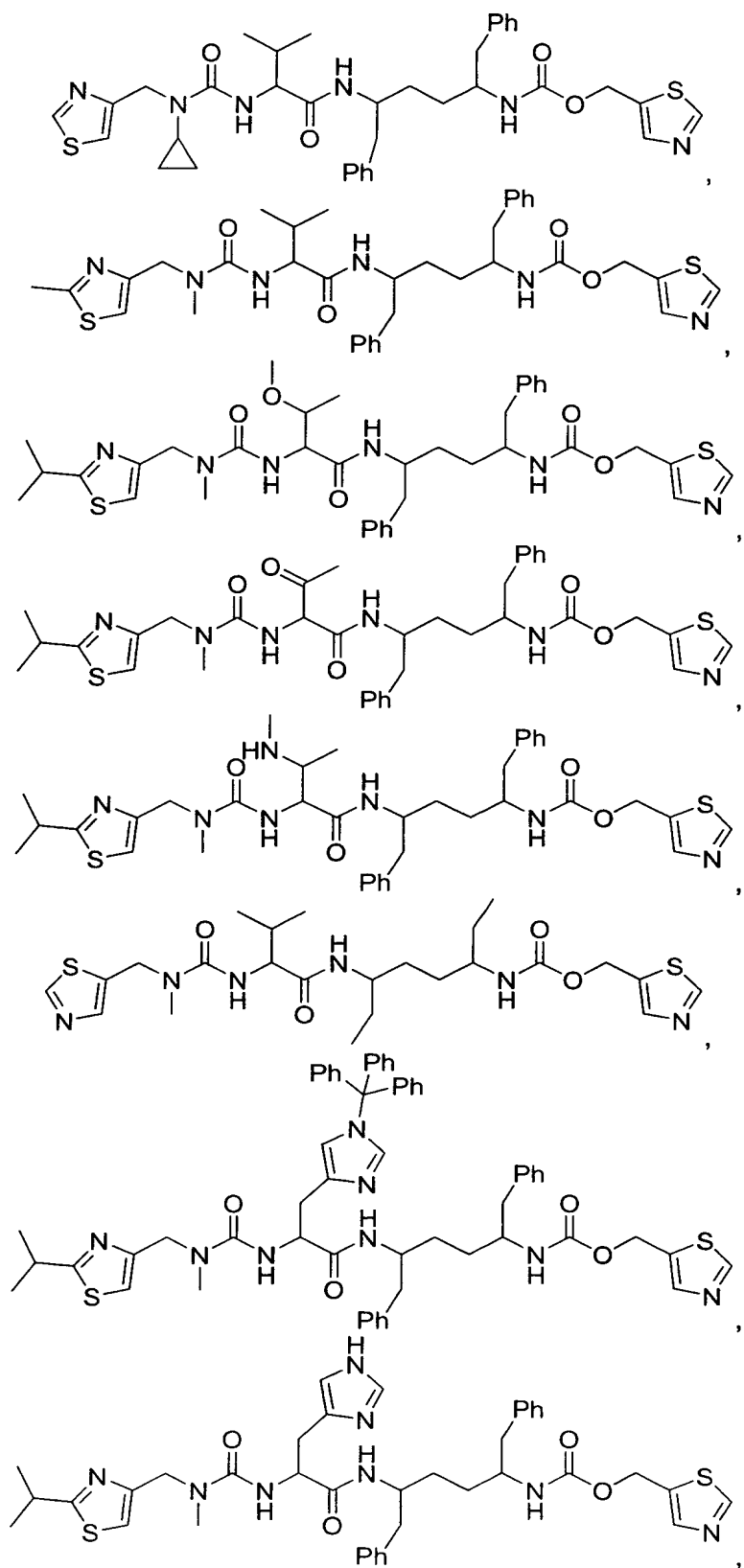
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IB, R^8 e R^9 são independentemente selecionada de H e alquila, em que a referida alquila inclui qualquer alquila descrita aqui.

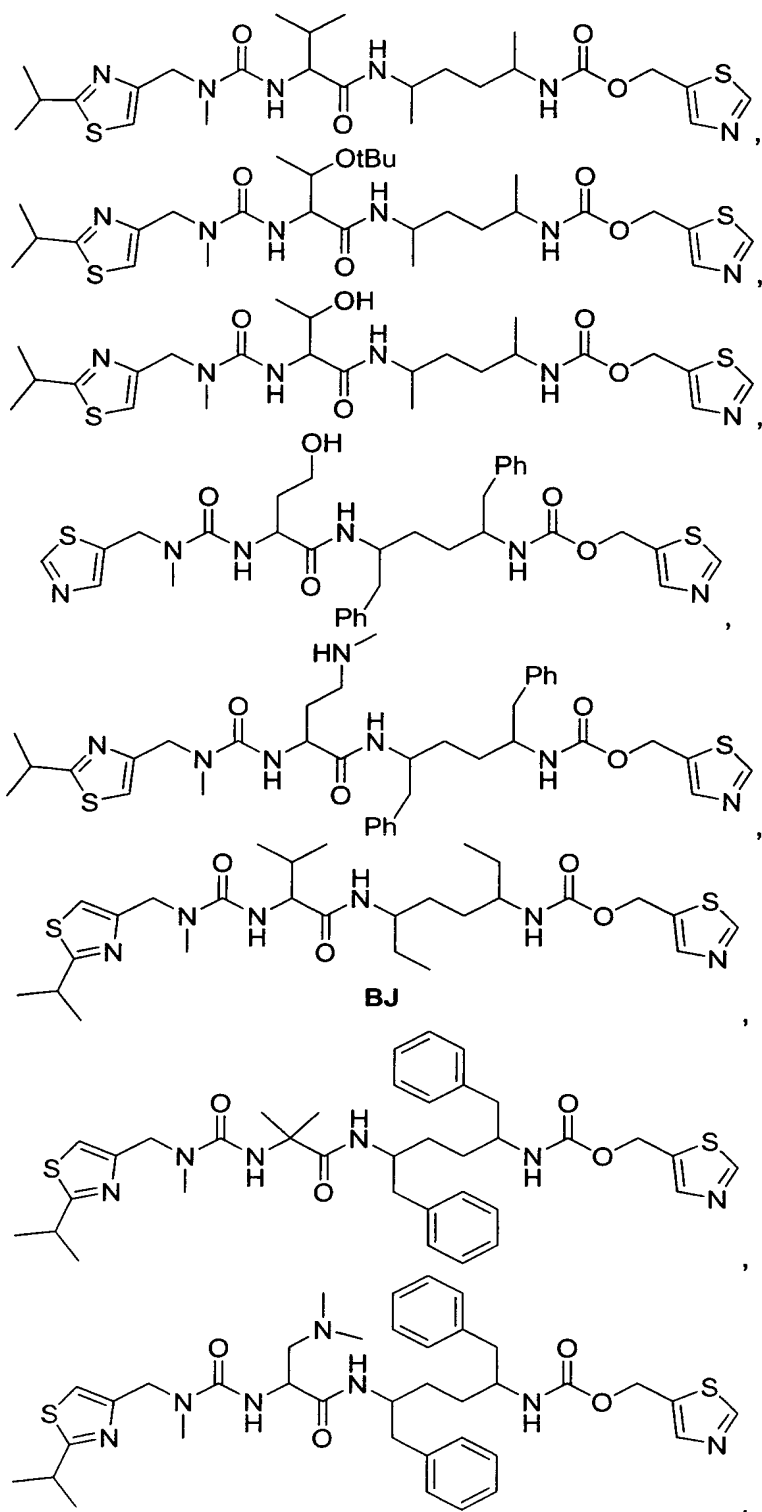


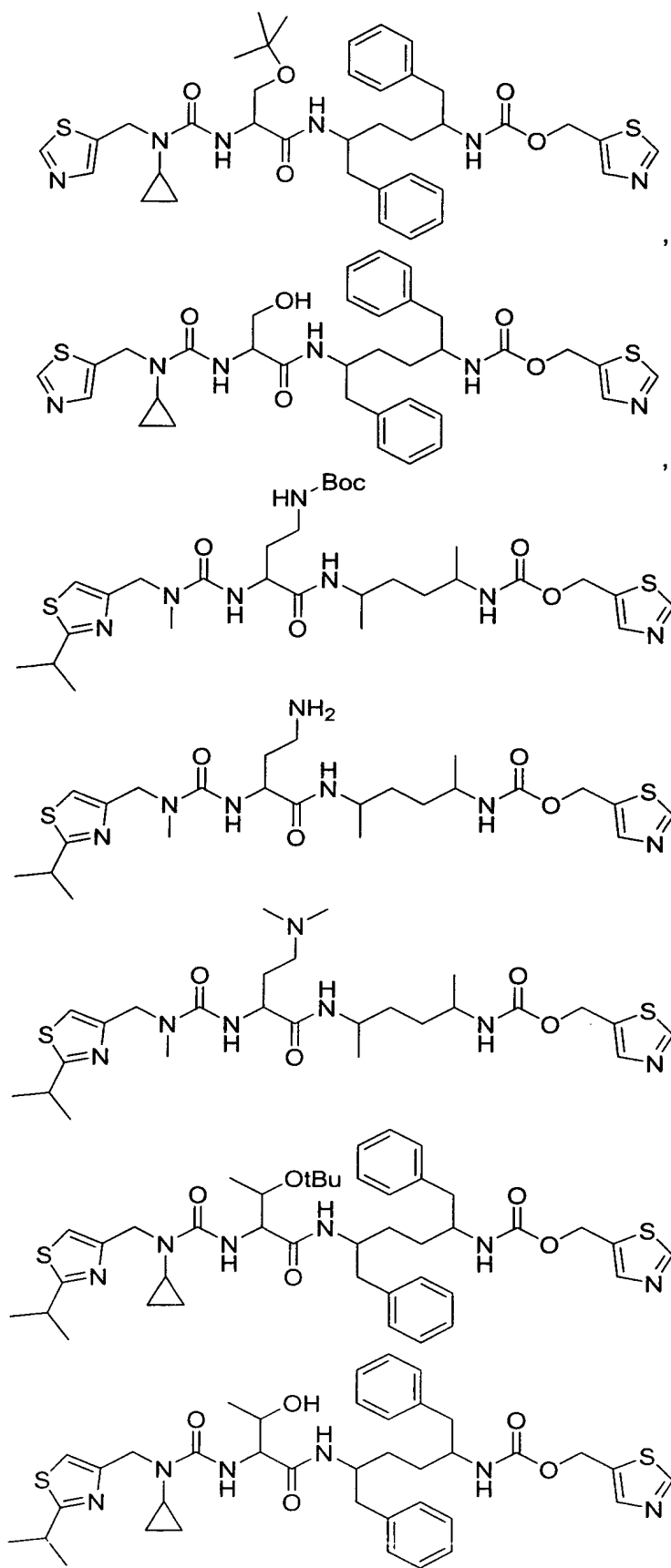


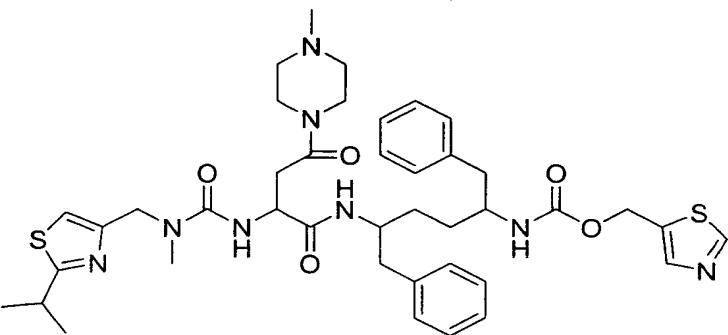
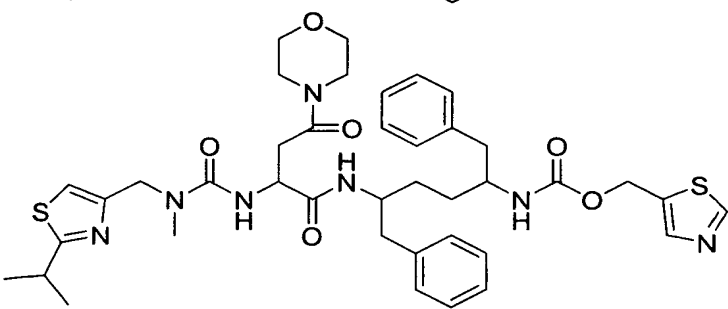
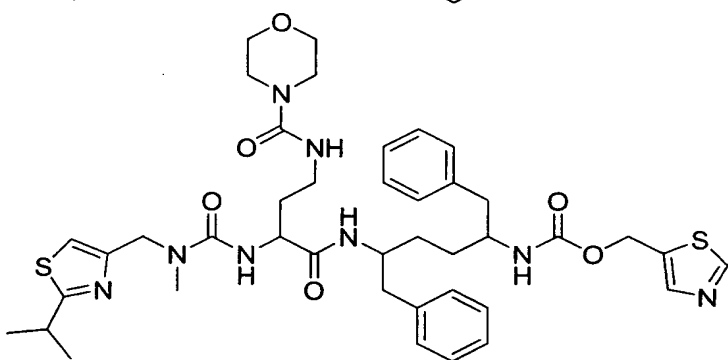
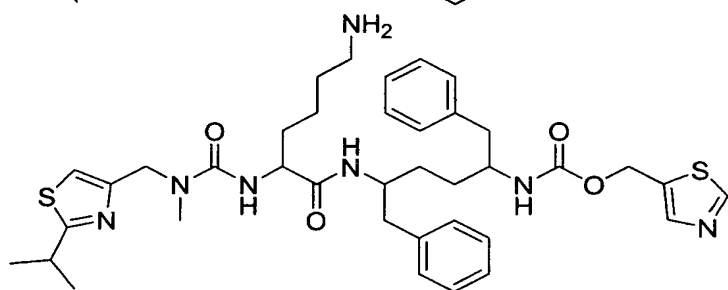
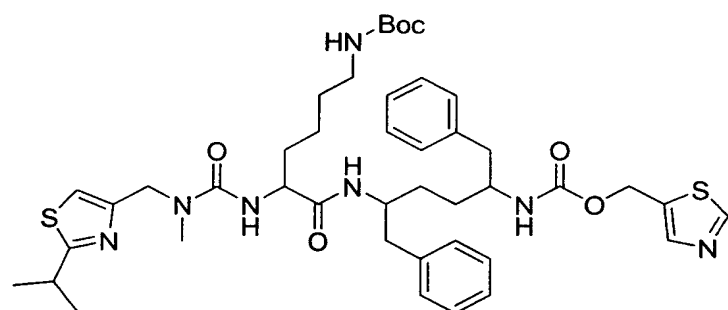


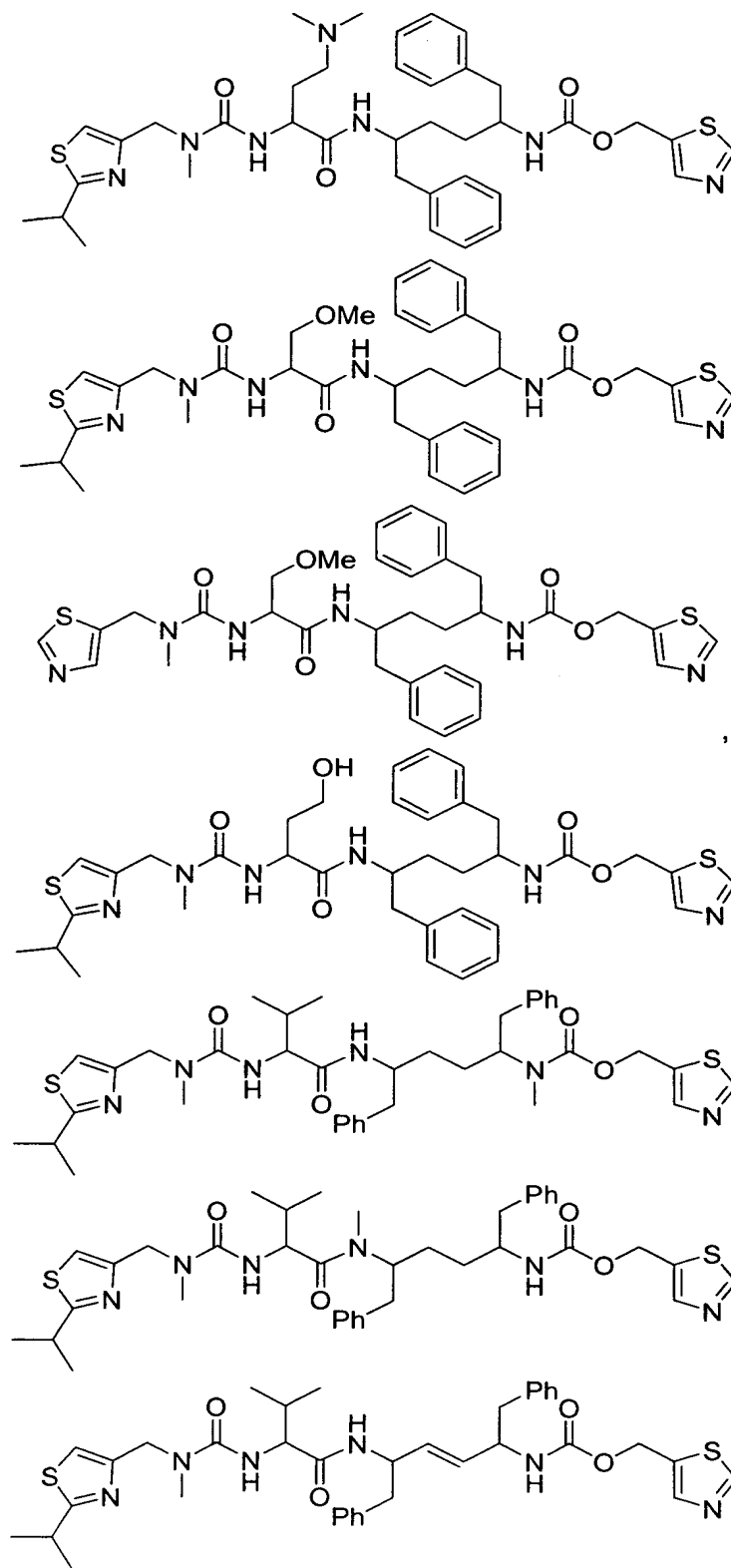


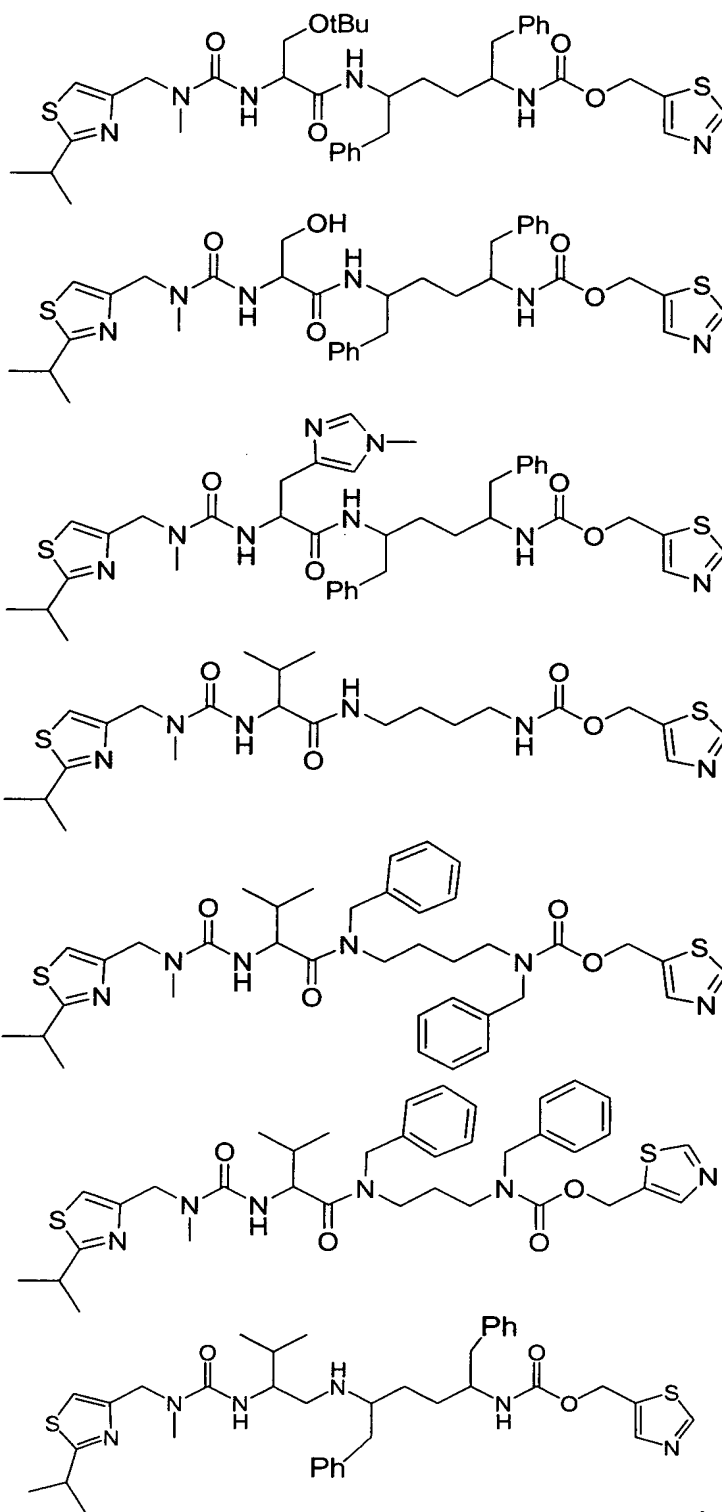


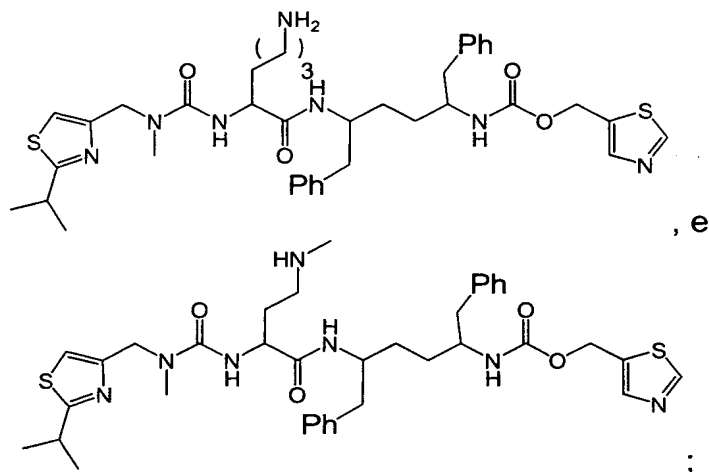




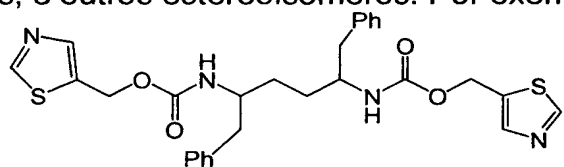




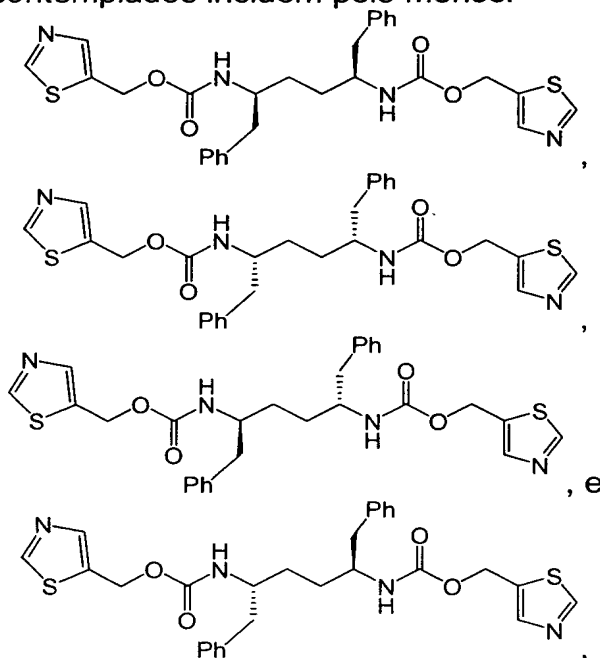




incluindo estereoisômeros ou misturas de deestereoisômeros do mesmo. Alguém versado na técnica reconhecerá que estereoisômeros ou misturas de estereoisômeros dos compostos do presente pedido incluem enantiômeros, diastereômeros, e outros estereoisômeros. Por exemplo, para:



5 estereoisômeros contemplados incluem pelo menos:



bem como misturas de dois ou mais destes estereoisômeros.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(R^6)_2-$, $-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-N(R^7)-C(O)-$, ou $-O-C(O)-$. Quando L^1 é $-C(R^6)_2-$,

cada R^6 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, e heteroalquila, em que alquila, alquila substituída, e heteroalquila são como definidos e exemplificados aqui. Exemplos não-limitantes de $-C(R^6)_2-$ incluem $-CH_2-$, $-CH(\text{alquila})-$, $-CH(\text{alquila substituída})-$,
 5 $-CH(\text{heteroalquila})-$, $-C(\text{alquila})_2-$, $-C(\text{alquila substituída})_2-$, $-C(\text{heteroalquila})_2-$, $-C(\text{alquila})(\text{alquila substituída})-$, $-C(\text{heteroalquil})(\text{alquila substituída})-$, e $-C(\text{alquil})(\text{heteroalquila})-$, em que alquila, alquila substituída, e heteroalquila são como definidos e exemplificados aqui. Quando L^1 é $-N(R^7)-C(O)-$, R^7 é H, alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila,
 10 carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída, em que alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída são como definidos e exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^2 é
 15 $-C(R^6)_2-$ ou $-C(O)-$. Quando L^2 é $-C(R^6)_2-$, cada R^6 é independentemente selecionado de H, alquila, alquila substituída ou heteroalquila, onde cada alquila, alquila substituída, ou heteroalquila pode incluir qualquer um dos grupos alquila, alquila substituída, ou heteroalquila definidas ou descritas aqui. Exemplos não-limitantes de $-C(R^6)_2-$ incluem $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(-CH_2CH_3)-$,
 20 $-CH(-CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(-CH(CH_3)_2)-$, $-CH(-CH_2CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(-CH_2CH(CH_3)_2)-$, $-CH(-CH(CH_3)CH_2CH_3)-$, $-CH(-C(CH_3)_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2CH_2OH)-$, etc.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada L^3 é independentemente uma ligação covalente, um alquilenos ou alquilenos substituído.
 25 substituído. Quando qualquer L^3 é um alquilenos, exemplos não-limitantes de alquilenos inclui qualquer um dos alquilenos definidos ou descritos aqui. Quando qualquer L^3 é um alquilenos substituído, exemplos não-limitantes de alquilenos substituído incluem qualquer um dos alquilenos substituídos definidos ou descritos aqui. Por exemplo, alquilenos substituídos incluem alquilenos substituídos com um ou mais grupos $-OH$, alquilenos substituídos com um ou mais grupos éter, por exemplo, um grupo $-O-Bn$, alquilenos substituídos com um ou mais halogênios, ou alquilenos substituídos com combina-

ções de dois ou mais substituintes (por exemplo, -OH e halogênio, halogênio e éter, etc.).

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada L^3 é igual, isto é, cada L^3 é o mesmo grupo alquilenos ou alquilenos substituído.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada L^3 é diferente, isto é, um L^3 é um alquilenos e os outros L^3 são um alquilenos substituído, um L^3 é um alquilenos e os outros L^3 são um alquilenos diferente, ou um L^3 é um alquilenos substituído, e os outros L^3 são um alquilenos substituído diferente.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada L^4 é independentemente selecionado do grupo que consiste em uma ligação covalente, alquilenos, alquilenos substituído, -O-, -CH₂-O-, e -NH-. Quando L^4 é alquilenos, o referido alquilenos inclui qualquer alquilenos definido ou exemplificado aqui. Quando L^4 é alquilenos substituído, o referido substituinte inclui qualquer alquilenos definido ou exemplificado aqui, substituído por um ou mais substituintes como definido aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambos os grupos L^4 são iguais, isto é, ambos os grupos L^4 são uma ligação covalente, ambos são -O-, ambos são -CH₂-O-, (em que o grupo CH₂ é ligado ou à porção "A" ou à porção "Ar" de Fórmula I), ambos são um alquilenos substituído ou não-substituído, ou ambos são -NH-.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada L^4 é diferente. Por exemplo, um L^4 é uma ligação covalente e os outros L^4 são -O-, um L^4 é uma ligação covalente e os outros L^4 são -CH₂-O- (em que o grupo CH₂ é ligado ou à porção "A" ou à porção "Ar" de Fórmula I), um L^4 é uma ligação covalente e os outros L^4 são -NH-, um L^4 é um -O- e os outros L^4 são -CH₂-O- (em que o grupo CH₂ é ligado ou à porção "A" ou à porção "Ar" de Fórmula I), um L^4 é -O- e os outros L^4 são -NH-, um L^4 é -CH₂-O- (em que o grupo CH₂ é ligado ou à porção "A" ou à porção "Ar" de Fórmula I) e os outros L^4 são -NH-, um L^4 é uma ligação covalente e os outros L^4 são um alquilenos substituído ou não-substituído, um L^4 é um alquilenos substituído

do e os outros L^4 são um alquilenos não-substituído, um L^4 é um alceno substituído ou não-substituído e os outros L^4 são $-O-$, um L^4 é um alquilenos substituído ou não-substituído e os outros L^4 são $-CH_2-O-$ (em que o grupo CH_2 é ligado ou à porção "A" ou à porção "Ar" de Fórmula I), ou um L^4 é substituído ou não-substituído alquilenos e os outros L^4 são $-NH-$.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada A é independentemente H, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída, com a condição de que quando A for H, p seja 0. Quando qualquer A é alquila, a referida alquila inclui qualquer alquila definida ou exemplificada aqui. Quando qualquer A é alquila substituída, a referida alquila inclui qualquer alquila definida ou exemplificada aqui substituída com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui. Quando qualquer A é arila, a referida arila inclui qualquer arila definida ou exemplificada aqui. Quando qualquer A é arila substituída, a referida arila inclui qualquer arila definida ou exemplificada aqui substituída com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui. Quando qualquer A é heterociclila, a referida heterociclila inclui qualquer heterociclila definida ou exemplificada aqui. Quando qualquer A é heterociclila substituída, a referida heterociclila é qualquer heterociclila definida ou exemplificada aqui substituída com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada A é H e cada p é 0.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada A é alquila substituída ou não-substituída, em que alquila é qualquer alquila definida ou exemplificada aqui, e, quando presentes, os substituintes na referida alquila incluem um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada A é arila substituída ou não-substituída, em que arila é qualquer arila definida ou exemplificada aqui, e, quando presentes, os substituintes em uma referida arila incluem um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exempli-

ficados aqui. Em uma modalidade particular, A é fenila.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada A é heterociclila substituída ou não-substituída, em que a heterociclila é qualquer heterociclila definida ou exemplificada aqui, e, quando presentes, os
5 substituintes em uma referida heterociclila incluem um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, um A é H e os outros A são alquila substituída ou não-substituída, em que a alquila é qualquer alquila definida ou exemplificada aqui, e, quando presentes, o
10 substituinte na referida alquila inclui um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, um A é H e os outros A são arila substituída ou não-substituída, em que arila é qualquer arila definida ou exemplificada aqui, e os substituintes em uma referida
15 arila são quaisquer substituintes definidos e exemplificados aqui. Em uma modalidade particular, um A é fenila.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, um A é H e os outros A são heterociclila substituída ou não-substituída, em que heterociclila é qualquer heterociclila definida ou exemplificada aqui, e, quando
20 presentes, os substituintes em uma referida heterociclila incluem um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, um A é alquila substituída ou não-substituída, e os outros A são arila substituída ou não-substituída, em que alquila e arila são qualquer alquila ou arila definida
25 ou exemplificada aqui, e, quando presentes, os substituintes na referida alquila ou arila incluem um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, um A é alquila substituída ou não-substituída, e os outros A são heterociclila substituída ou não-substituída, em que alquila e heterociclila são quaisquer alquila
30 ou heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, e, quando presentes, os substituintes na referida alquila ou heterociclila incluem um ou mais de

quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, um A é arila substituída ou não-substituída, e os outros A são heterociclila substituída ou não-substituída, em que arila e heterociclila são quaisquer arila ou heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, e, quando presentes, os substituintes em uma referida arila ou heterociclila incluem um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, Z^1 é -O- ou -N(R⁷)-. Quando Z^1 é -N(R⁷)-, R⁷ é H, alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída, em que alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída são qualquer alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, Z^2 é -O- ou -N(R⁷)-. Quando Z^2 é -N(R⁷)-, R⁷ é H, alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída, em que alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída são qualquer alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, Z^1 e Z^2 são iguais, por exemplo, Z^1 e Z^2 são ambos -O-, ou Z^1 e Z^2 são ambos -N(R⁷)-, onde R⁷ é H, alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída, em que alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída são qualquer alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, Z^1 e Z^2

são diferentes, por exemplo, Z^1 é $-O-$ e Z^2 é $-N(R^7)-$, Z^1 é $-N(R^7)-$ e Z^2 é $-O-$, ou Z^1 e Z^2 são ambos $-N(R^7)-$ porém em Z^1 o R^7 é diferente do R^7 em Z^2 . Quando Z^1 ou Z^2 é $-N(R^7)-$, R^7 é H, alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída, em que alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída são qualquer alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, Y é heterociclila ou heterociclilalquila, em que heterociclila e heterociclilalquila são qualquer heterociclila ou heterociclilalquila definida ou exemplificada aqui. Em uma modalidade particular, Y é heterociclilalquila, por exemplo, tiazolilmetila ($-CH_2$ -tiazolila).

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, X é heterociclila ou heterociclilalquila, em que heterociclila e heterociclilalquila são qualquer heterociclila ou heterociclilalquila definida ou exemplificada aqui. Em uma modalidade particular, X é heterociclilalquila, por exemplo, tiazolilmetila.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, X e Y são diferentes, por exemplo, X e Y são diferentes heterociclilas, X e Y são diferentes heterociclilalquilas, X é heterociclila e Y é heterociclilalquila, ou X é heterociclilalquila e Y é heterociclila, em que heterociclila e heterociclilalquila são qualquer heterociclila ou heterociclilalquila definida ou exemplificada aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, X e Y são iguais. Em uma modalidade particular ambos X e Y são heterociclilalquilas, por exemplo, tiazolilmetila.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada Ar é arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída, em que a arila ou heteroarila são qualquer arila ou heteroarila definida ou exemplificada aqui, e, quando presentes, os substituintes na arila ou heteroarila incluem um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada Ar é o mesmo, por exemplo, cada Ar é uma arila tal como fenila.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada Ar é diferente, por exemplo, um Ar é uma arila substituída ou não-substituída e os outros Ar são uma heteroarila substituída ou não-substituídas, cada Ar é uma arila substituída ou não-substituída diferente, ou cada Ar é uma heteroarila substituída ou não-substituída diferente, em que arila e heteroarila são qualquer arila ou heteroarila definida ou exemplificada aqui, e, quando presentes, os substituintes na arila ou heteroarila incluem um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, R^1 , R^3 , e R^5 são cada qual independentemente H, alquila, ou alquila substituída, em que alquila e alquila substituída incluem qualquer uma das alquila ou alquila substituída definidas ou descritas aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, R^1 , R^3 , e R^5 são cada qual iguais. Em uma modalidade particular R^1 , R^3 , e R^5 são cada qual H. Em outra modalidade particular R^1 , R^3 , e R^5 são cada qual alquila, por exemplo, um dos grupos alquila definidos ou descritos aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, R^1 , R^3 , e R^5 são cada qual diferentes.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, um de R^1 , R^3 , e R^5 é diferente dos outros dois grupos.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n e m são ambos 1, e cada R^2 é independentemente H, alquila, alquila substituída, aril-heteroalquila, arilalquila, ou heterociclilalquila, em que alquila, alquila substituída, aril-heteroalquila, arila alquila, ou heterociclilalquila é qualquer alquila, alquila substituída, aril-heteroalquila, arila alquila, ou heterociclilalquila definidos ou descritos aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n e m são ambos 1, e R^2 é H.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n é 1, m é 2, e R^2 é H.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é alquila. Em uma modalidade particular pelo menos um R^2 é metila. Em outra modalidade particular pelo menos um R^2 é etila. Em outra modalidade particular pelo menos um R^2 é i-propila. Em
 5 outra modalidade particular pelo menos um R^2 é t-butila. Em outra modalidade particular, um R^2 é H, e os outros R^2 é metila. Em outra modalidade particular, um R^2 é H, e os outros R^2 é etila. Em outra modalidade particular, um R^2 é H, e os outros R^2 é i-propila. Em outra modalidade particular, um R^2 é H, e os outros R^2 é t-butila.

10 Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n e m são ambos 1, e R^2 é alquila substituída. Em uma modalidade particular pelo menos um R^2 é $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{t-Bu})$

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é aril-heteroalquila. Em modalidade particular n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é selecionado do grupo que
 15 consiste em H, metila, etila, benzil-O- CH_2 -, i-propila, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OBn}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-tBu}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OtBu}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-P}$ (onde P é um grupo de proteção tal como Boc, Ac, metanosulfonila, etc.), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-morfolina}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$, e
 20 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é aril-heteroalquila. Em modalidade particular n e m são ambos 1, um R^2 é H e um R^2 é selecionado do grupo que
 25 consiste em H, metila, etila, benzil-O- CH_2 -, i-propila, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OBn}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-tBu}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OtBu}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-P}$ (onde P é um grupo de proteção tal como Boc, Ac, metanosulfonila, etc.), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-morfolina}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$, e
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, R^4 é H,
 30 alquila, alquila substituída, e heteroalquila, em que alquila, alquila substituída, e heteroalquila são qualquer alquila, alquila substituída, ou heteroalquila definidas ou descritas aqui. Em uma modalidade particular, R^4 é H.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, R^6 é H, alquila, alquila substituída, e heteroalquila, em que alquila, alquila substituída, e heteroalquila são qualquer alquila, alquila substituída, ou heteroalquila definidas ou descritas aqui. Em uma modalidade particular, R^6 é H.

- 5 Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, R^8 e R^9 são cada qual um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, halogênio, arila, arila substituída, heterociclila, heterociclila substituída, e -CN, em que quando R^8 ou R^9 são alquila, alquila substituída, halogênio, arila, arila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída, a referida alquila, alquila substituída, halogênio, arila, arila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída são quaisquer tais grupos definidos ou descritos aqui.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, R^8 e R^9 são iguais. Em uma modalidade particular R^8 e R^9 são ambos H.

- 15 Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, R^8 e R^9 são diferentes. Em uma modalidade particular R^8 é alquila e R^9 é H. Em outra modalidade particular, R^8 é i-propila e R^9 é H.

- Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenarila, em que as referidas porções alquilenarila e arila são quaisquer porções alquilenarila e arila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenarila e/ou arila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

- 25 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenarilalquilenarila, em que as referidas porções alquilenarila e arila são quaisquer porções alquilenarila e arila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenarila e/ou arila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

- 30 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo alquilenarilalquilenarila, em que as referidas porções alquilenarila, arila, e heteroarila são

quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila, e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo alquilenos-heteroarila-alquilenos-heteroarila, em que as referidas porções alquilenos e heteroarila são quaisquer porções alquilenos e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-heteroarila-alquilenos-arila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila, e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-arila-arila, em que as referidas porções alquilenos e arila são quaisquer porções alquilenos e arila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-arila-O-arila, em que as referidas porções alquilenos e arila são quaisquer porções alquilenos e arila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-arila-CH₂-O-arila, em que as referidas porções alquilenos e arila são quaisquer porções alquilenos e arila definidas ou exemplificadas aqui, opcio-

nalmente substituídas no alquileno e/ou arila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquile-
 5 no-aril-OCH₂-arila, em que as referidas porções alquileno e arila são quaisquer porções alquileno e arila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquileno e/ou arila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo
 10 menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquileno-aril-NH-arila, em que as referidas porções alquileno e arila são quaisquer porções alquileno e arila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquileno e/ou arila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo
 15 menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquileno-aril-heterociclila, em que as referidas porções alquileno, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquileno, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquileno e/ou arila e/ou heterociclila
 20 com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquile-
 no-aril-O-heterociclila, em que as referidas porções alquileno, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquileno, arila, e heterociclila definidas ou e-
 25 xemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquileno e/ou arila e/ou heterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquile-
 30 no-aril-CH₂-O-heterociclila, em que as referidas porções alquileno, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquileno, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquileno e/ou arila

e/ou heterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquile-
 5 no-aril- OCH_2 -heterociclila, em que as referidas porções alquileno, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquileno, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquileno e/ou arila e/ou heterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

10 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquile-
 no-aril-NH-heterociclila, em que as referidas porções alquileno, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquileno, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquileno e/ou arila e/ou
 15 heterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquileno-heterocicli-
 arila, em que as referidas porções alquileno, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquileno, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquileno e/ou arila e/ou heterociclila com um
 20 ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquile-
 25 no-heterocicli-O-arila, em que as referidas porções alquileno, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquileno, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquileno e/ou arila e/ou heterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

30 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquile-
 no-heterocicli- CH_2-O -arila, em que as referidas porções alquileno, arila, e

heterociclila são quaisquer porções alquilenos, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

- 5 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-heterociclil-OCH₂-arila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquilenos, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

- 10 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-heterociclil-NH-arila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquilenos, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

- 15 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-heterociclil-heterociclila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquilenos, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

- 20 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo alquilenos-heterociclil-O-heterociclila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heterociclila são quaisquer porções alquilenos, arila, e heterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

25 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo

menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenoheterociclil-CH₂-O-heterociclila, em que as referidas porções alquilenoheterociclila são quaisquer porções alquilenoheterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenoheterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenoheterociclil-OCH₂-heterociclila, em que as referidas porções alquilenoheterociclila são quaisquer porções alquilenoheterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenoheterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenoheterociclil-NH-heterociclila, em que as referidas porções alquilenoheterociclila são quaisquer porções alquilenoheterociclila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenoheterociclila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenoheteroarila, em que as referidas porções alquilenoheteroarila são quaisquer porções alquilenoheteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenoheteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenoheteroarila, em que as referidas porções alquilenoheteroarila são quaisquer porções alquilenoheteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenoheteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

ficados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-aril-CH₂-O-heteroarila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-aril-OCH₂-heteroarila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-aril-NH-heteroarila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-heteroaril-arila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-heteroaril-O-arila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou

exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-heteroarila-CH₂-O-arila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-heteroarila-OCH₂-arila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-heteroarila-NH-arila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo -alquilenos-heterocicli-heteroarila, em que as referidas porções alquilenos, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenos, arilas, e heteroarila definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenos e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo

menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo
 -alquilenio-heterociclil-O-heteroarila, em que as referidas porções alquilenio,
 arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenio, arilas, e heteroarila defi-
 nidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenio e/ou
 5 arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos
 ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo
 menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo
 -alquilenio-heterociclil-CH₂-O-heteroarila, em que as referidas porções alqui-
 10 lenio, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenio, arilas, e heteroarila
 definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenio
 e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes defini-
 dos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo
 15 menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo
 -alquilenio-heteroaril-OCH₂-heteroarila, em que as referidas porções alquile-
 no, arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenio, arilas, e heteroarila
 definidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenio
 e/ou arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes defini-
 20 dos ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo
 menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo
 -alquilenio-heteroaril-NH-heteroarila, em que as referidas porções alquilenio,
 arila, e heteroarila são quaisquer porções alquilenio, arilas, e heteroarila defi-
 25 nidas ou exemplificadas aqui, opcionalmente substituídas no alquilenio e/ou
 arila e/ou heteroarila com um ou mais de quaisquer substituintes definidos
 ou exemplificados aqui.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo
 menos uma das porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é um grupo alquila.

30 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, am-
 bas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são grupos alquila, em que os grupos alquila
 são iguais ou diferentes.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila e X e Y são ambos $-CH_2$ -heterociclila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila e Y é $-CH_2$ -heterociclila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila e X é $-CH_2$ -heterociclila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila e Y é $-CH_2$ -tiazolila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila e X é $-CH_2$ -tiazolila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila e X e Y são ambos $-CH_2$ -tiazolila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila, X e Y são ambos $-CH_2$ -tiazolila, e n e m são ambos 1.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila, X e Y são ambos $-CH_2$ -tiazolila, n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é uma C_1-C_6 alquila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila, X e Y são ambos $-CH_2$ -tiazolila, n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é uma C_1-C_6 hidroxialquila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila, X e Y são ambos $-CH_2$ -tiazolila, n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é uma C_2-C_{10} alcoxi-alquila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila, X e Y são ambos $-CH_2$ -tiazolila, n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é a C_7-C_{14} arilalquioxialquila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila, X e Y são ambos $-CH_2$ -tiazolila, n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é a C_1-C_6 aminoalquila.

5 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila, X e Y são ambos $-CH_2$ -tiazolila, n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é uma C_1-C_6 aminoalquila substituída no nitrogênio com um grupo de proteção de amina selecionado de acila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heterociclilacila, e benzila.

10 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila, X e Y são ambos $-CH_2$ -tiazolila, n e m são ambos 1, e pelo menos um R^2 é uma heterociclila ou alquila substituída ou não-substituída.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, ambas as porções $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são $-CH_2$ -fenila, X e Y são ambos $-CH_2$ -tiazolila, n e m são ambos 1, e L^2 é $-CH_2-$.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma porção $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é $-CH_2$ -fenil- CH_2 -fenila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma porção $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é $-CH_2$ -heteroaril- CH_2 -fenila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma porção $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é $-CH_2$ -fenil- CH_2 -heteroarila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, pelo menos uma porção $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ é $-CH_2$ -heteroaril- CH_2 -heteroarila.

25 Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, X e Y são ambos heterociclilalquila.

Em todavia outra modalidade dos compostos de Fórmula I, X e Y são ambos heteroarilalquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, e ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$,

R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, e L^2 é $-CH_2-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-CH_2-$, e m e n são ambos 1.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-CH_2-$, m e n são ambos 1, e R^1 é H.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-CH_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, e Z^1 é $-N(\text{alquil})-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-CH_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, e Z^1 é $-N(CH_3)-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-CH_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-N(\text{alquil})-$, e Z^2 é $-O-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-CH_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-N(CH_3)-$, e Z^2 é $-O-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-CH_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-N(\text{alquil})-$, Z^2 é $-O-$, e Y é substituído ou não-substituído $-CH_2-4\text{-tiazol}$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-CH_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-N(\text{alquil})-$, Z^2 é $-O-$, e R^8-Y é $-CH_2-(2\text{-alquil-4-tiazol})$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-

substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{H})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, e $R^8\text{-Y}$ é $-\text{CH}_2-(2\text{-iPr-4-tiazol})$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A}-(\text{L}^4\text{-Ar})_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{alquil})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, Y é $-\text{CH}_2\text{-4-tiazol}$ substituído ou não-substituído, e X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ substituído ou não-substituído.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A}-(\text{L}^4\text{-Ar})_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{alquil})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, Y é $-\text{CH}_2\text{-4-tiazol}$ substituído ou não-substituído, e X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ não-substituído.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A}-(\text{L}^4\text{-Ar})_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{H})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, $R^8\text{-Y}$ é $-\text{CH}_2-(2\text{-iPr-4-tiazol})$, e X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ não-substituído.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada R^2 é independentemente H ou hidroxialquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada R^2 é independentemente H ou heterociclilalquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada R^2 é independentemente H ou $-\text{CH}_2\text{-heterociclila}$, em que a referida heterociclila é um anel de 5 ou 6 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio de anel.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada R^2 é independentemente H ou $-\text{CH}_2\text{-heterociclila}$, em que a referida heterociclila é um anel de 6 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio de anel.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada R^2 é independentemente H ou $-\text{CH}_2\text{-heterociclila}$, em que a referida heterociclila é um anel de 6 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio de anel, onde a porção $-\text{CH}_2-$ do mesmo é ligada ao átomo de nitrogênio de anel.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada R^2 é

independentemente H ou $-\text{CH}_2$ -heterociclila, em que a referida heterociclila é selecionada do grupo que consiste em piperadila, piperazila, e morfolinila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada R^2 é independentemente H ou $-\text{CH}_2$ -heterociclila, em que a referida heterociclila é selecionada do grupo que consiste em piperadila, piperazila, e morfolinila, e a porção $-\text{CH}_2-$ do mesmo é ligada a um átomo de nitrogênio de anel da heterociclila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada R^2 é independentemente H ou aminoalquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada R^2 é independentemente H ou aminoalquila substituída com um grupo de proteção de amina selecionado do grupo que consiste em acetila, alquilsulfonila, Boc, Cbz, e Fmoc.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, cada R^2 é independentemente H ou etilacetamida ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$).

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A-(L}^4\text{-Ar)}_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{H})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, $\text{R}^8\text{-Y}$ é $-\text{CH}_2\text{-(2-iPr-4-tiazol)}$, X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ não-substituído, e R^2 é independentemente H ou hidroxialquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A-(L}^4\text{-Ar)}_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{H})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, $\text{R}^8\text{-Y}$ é $-\text{CH}_2\text{-(2-iPr-4-tiazol)}$, X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ não-substituído, e um R^2 é H e os outros R^2 são hidroxialquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A-(L}^4\text{-Ar)}_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{H})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, $\text{R}^8\text{-Y}$ é $-\text{CH}_2\text{-(2-iPr-4-tiazol)}$, X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ não-substituído, e um R^2 é H e os outros R^2 são hidroximetila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A-(L}^4\text{-Ar)}_p$ são benzila substituída ou não-

substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{H})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, $R^8\text{-Y}$ é $-\text{CH}_2-(2\text{-iPr-4-tiazol})$, X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ não-substituído, e cada R^2 é independentemente H ou $-\text{CH}_2\text{-heterociclila}$, em que a referida heterociclila é um anel de 5 ou 6 membros tendo pelo menos um átomo de nitrogênio de
 5 anel.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A}-(\text{L}^4\text{-Ar})_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{H})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, $R^8\text{-Y}$ é $-\text{CH}_2-(2\text{-iPr-4-tiazol})$, X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ não-substituído, e cada R^2 é independentemente H ou $-\text{CH}_2\text{-heterociclila}$, em que a referida heterociclila é selecionada do grupo que consiste em piperadila, piperazila, e morfolinila, e a porção $-\text{CH}_2-$ do mesmo é ligada a um átomo de nitrogênio de anel da heterociclila.
 10

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A}-(\text{L}^4\text{-Ar})_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{H})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, $R^8\text{-Y}$ é $-\text{CH}_2-(2\text{-iPr-4-tiazol})$, X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ não-substituído, e um R^2 é H e os outros R^2 é $-\text{CH}_2\text{-heterociclila}$, em que a referida heterociclila é selecionada do grupo que consiste em piperadila, piperazila, e morfolinila, e a porção $-\text{CH}_2-$ do mesmo é ligada a um átomo de nitrogênio de anel da heterociclila.
 15
 20

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A}-(\text{L}^4\text{-Ar})_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{H})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, $R^8\text{-Y}$ é $-\text{CH}_2-(2\text{-iPr-4-tiazol})$, X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ não-substituído, e cada R^2 é independentemente H ou aminoalquila substituída com um grupo de proteção de amina selecionado do grupo que consiste em acetila, alquilsulfonila, Boc, Cbz, e Fmoc.
 25

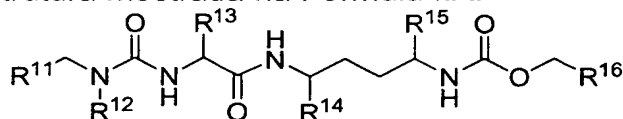
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 é H, ambos os grupos $-\text{L}^3\text{-A}-(\text{L}^4\text{-Ar})_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-\text{CH}_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-\text{N}(\text{H})-$, Z^2 é $-\text{O}-$, $R^8\text{-Y}$ é $-\text{CH}_2-(2\text{-iPr-4-tiazol})$, X é $-\text{CH}_2\text{-5-tiazol}$ não-substituído, e um R^2 é H e
 30

os outros R^2 são aminoalquila substituída com um grupo de proteção de amina selecionado do grupo que consiste em acetila, alquilsulfonila, Boc, Cbz, e Fmoc.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-CH_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-N(H)-$, Z^2 é $-O-$, R^8-Y é $-CH_2-(2-iPr-4-tiazol)$, X é $-CH_2-5-tiazol$ não-substituído, e um R^2 é H e os outros R^2 é etilacetamida ($-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$).

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula I, L^1 é $-C(O)-$, R^4 é H, ambos os grupos $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ são benzila substituída ou não-substituída, L^2 é $-CH_2-$, m e n são ambos 1, R^1 é H, Z^1 é $-N(alquil)-$, Z^2 é $-O-$, e Y é $-CH_2-tiazol$ substituído ou não-substituído.

Em todavia outra modalidade, os compostos de Fórmula I, ou sal farmaceuticamente aceitável, solvatos, ésteres, ou estereoisômeros do mesmo, têm a estrutura mostrada na Fórmula IIA:



Fórmula IIA

em que R^{11} e R^{16} são cada qual independentemente heterociclila ou heterociclila substituída; e R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} são cada qual independentemente H, $-C_{1-4}$ alquila ou $-C_{1-4}$ alquila substituída.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{13} é H, $-C_{1-4}$ alquila, $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ ou $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$; R^{14} e R^{15} são cada qual independentemente H, $-C_{1-4}$ alquila ou arilalquila; R^{17} e R^{18} são cada qual independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquila; R^{19} é H, $-C_{1-4}$ alquila ou arilalquila; R^{20} e R^{21} são cada qual independentemente H, $-C_{1-3}$ alquila, $-C(O)R^{17}$ ou $-S(O)_2R^{17}$; ou R^{20} e R^{21} , empregados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel heterociclila de 5 a 6 membros não-substituído ou substituído contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O; R^{22} é H, $-C_{1-3}$ alquila, $-OR^{19}$ ou $-NR^{20}R^{21}$; e R^{23} é um anel heterociclila de 5 a 6 mem-

bro não-substituído ou substituído contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O.

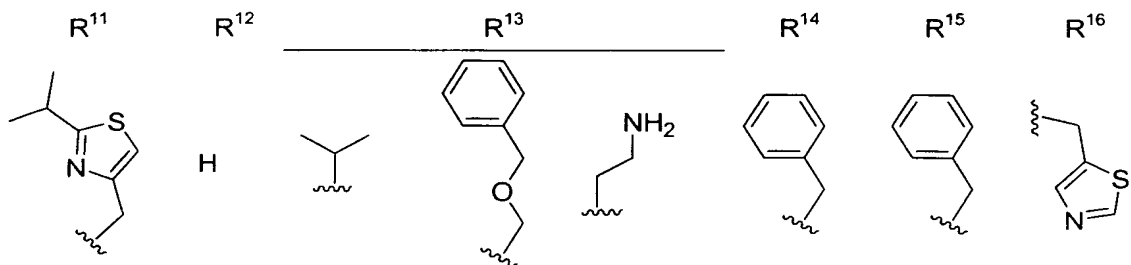
Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{13} é $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$, ou $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ em que R^{20} e R^{21} formam um anel heterociclila de 5 a 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O ou R^{23} é um anel heterociclila de 5 a 6 membros não-substituído ou substituído contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O, e o anel heterociclila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituído com a C_{1-2} alquila.

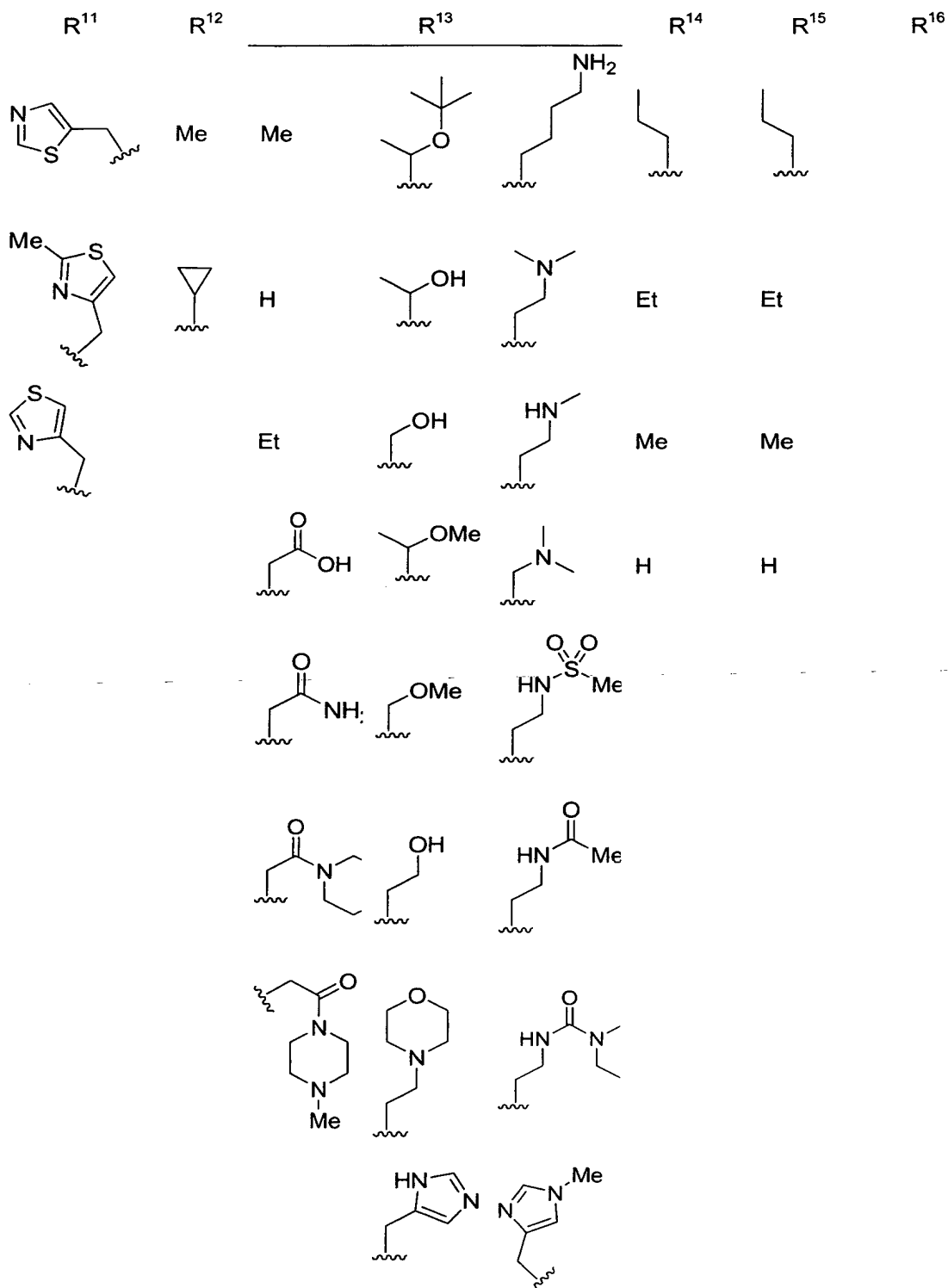
Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{13} é $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$. Em uma modalidade particular, R^{13} é um grupo C_{1-2} hidroxialquila ou C_{1-6} alcoxialquila.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{13} é $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$. Em uma modalidade particular, R^{13} é um grupo C_{1-4} alquilenos- NH_2 , C_{1-4} alquilenos-NHP (em que P é um grupo de proteção tal como Boc, Fmoc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, grupo toluenossulfonila, benzila, etc.), ou grupo C_{1-4} alquilenos- $N(alquila)_2$.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{13} é $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$. Em uma modalidade particular, R^{13} é um grupo C_{1-4} alquilenos- $C(O)NH_2$ ou grupo C_{1-4} alquilenos- $C(O)N(alquila)_2$.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , e R^{16} são cada qual independentemente selecionado dos grupos mostrados na Tabela, abaixo:





Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{11} é heterociclila substituída ou não-substituída, R^{12} é alquila, R^{13} é heterociclilalquila substituída ou não-substituída, R^{14} e R^{15} são cada qual independentemente arila substituída ou não-substituída, e R^{16} é heterociclila substituída

ou não-substituída.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{11} é heterociclila substituída, R^{12} é alquila, R^{13} é heterociclilalquila não-substituída, R^{14} e R^{15} são ambos arilalquila não-substituída, e R^{16} é heterociclila não-substituída.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{11} é heterociclila substituída ou não-substituída, R^{12} é alquila, R^{13} é hidroxialquila, R^{14} e R^{15} são cada qual independentemente arila substituída ou não-substituída, e R^{16} é heterociclila substituída ou não-substituída.

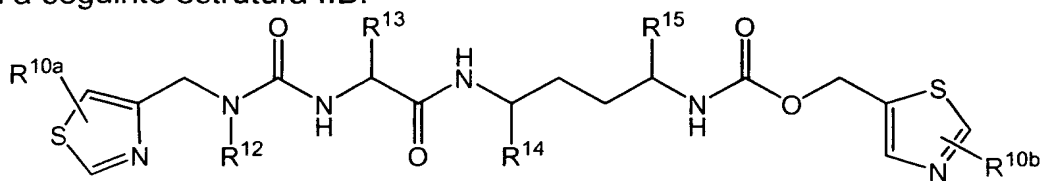
Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{11} é heterociclila substituída, R^{12} é alquila, R^{13} é hidroxialquila, R^{14} e R^{15} são ambos arilalquila não-substituída, e R^{16} é heterociclila não-substituída.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{11} é heterociclila substituída ou não-substituída, R^{12} é alquila, R^{13} é aminoalquila protegida ou desprotegida, R^{14} e R^{15} são cada qual independentemente arila substituída ou não-substituída, e R^{16} é heterociclila substituída ou não-substituída.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{11} é heterociclila substituída, R^{12} é alquila, R^{13} é aminoalquila protegida, R^{14} e R^{15} são ambos arilalquila não-substituída, e R^{16} é heterociclila não-substituída.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIA, R^{11} é heterociclila substituída, R^{12} é alquila, R^{13} é aminoalquila acilada, R^{14} e R^{15} são ambos arilalquila não-substituída, e R^{16} é heterociclila não-substituída.

Em outra modalidade, os compostos de Fórmula I, ou sal farmacologicamente aceitável, solvatos, estereoisômeros e/ou ésteres do mesmo, têm a seguinte estrutura IIB:



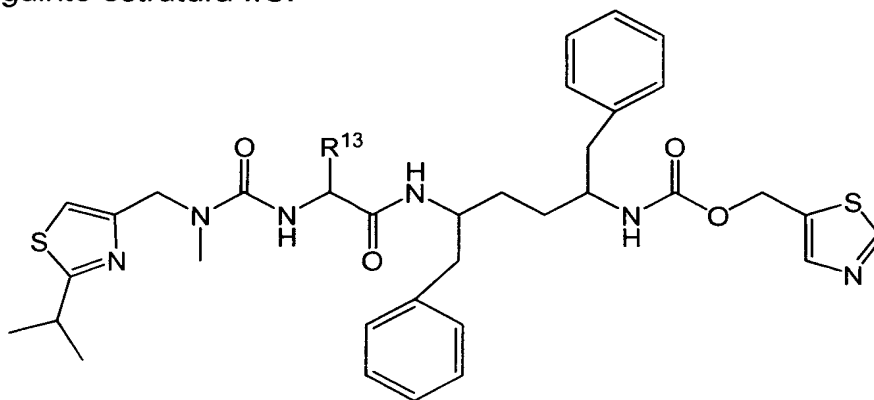
Fórmula IIB

R^{10a} e R^{10b} são cada qual independentemente H ou $-C_{1-4}$ alquila; R^{12} é H ou $-CH_3$; R^{13} é H, $-C_{1-4}$ alquila, $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, -

$(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{NR}^{17}\text{C(O)}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C(O)}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S(O)}_2\text{R}^{22}$ ou $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{23}$; R^{14} e R^{15} são cada qual independentemente H, $-\text{C}_{1-4}$ alquila ou arilalquila; R^{17} e R^{18} são cada qual independentemente H ou $-\text{C}_{1-3}$ alquila; R^{19} é H, $-\text{C}_{1-4}$ alquila ou arilalquila; R^{20} e R^{21} são cada qual independentemente H, $-\text{C}_{1-3}$ alquila, $-\text{C(O)}\text{R}^{17}$ ou $-\text{S(O)}_2\text{R}^{17}$; ou R^{20} e R^{21} , empregados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel heterociclila de 5 a 6 membros não-substituído ou substituído contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O; R^{22} é H, $-\text{C}_{1-3}$ alquila, $-\text{OR}^{19}$ ou $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; e R^{23} é um anel heterociclila de 5 a 6 membros não-substituído ou substituído contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIB, R^{13} é $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{NR}^{17}\text{C(O)}-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, ou $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{23}$ em que R^{20} e R^{21} formam um anel heterociclila de 5 a 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O ou R^{23} é um anel heterociclila de 5 a 6 membros não-substituído ou substituído contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O, e o anel heterociclila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituído com a C_{1-2} alquila.

Em outra modalidade, os compostos de Fórmula I, ou sal farmacêuticamente aceitável, solvatos, estereoisômeros e/ou ésteres do mesmo, têm a seguinte estrutura IIC:



Fórmula IIC

em que: R^{13} é H, $-\text{C}_{1-4}$ alquila, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{OR}^{19}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{NR}^{17}\text{C(O)}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C(O)}\text{R}^{22}$ ou -

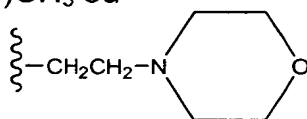
(CH₂)₁₋₃-R²³; R¹⁷ e R¹⁸ são cada qual independentemente H ou C₁₋₃ alquila; R¹⁹ é H, -C₁₋₄ alquila ou arilalquila; R²⁰ e R²¹ são cada qual independentemente H, -C₁₋₃ alquila, -C(O)R¹⁷ ou -S(O)₂R¹⁷; ou R²⁰ e R²¹, empregados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um
 5 anel heterociclila de 5 a 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O; R²² é H, -C₁₋₃alquila, -OR¹⁹ ou -NR²⁰R²¹; e R²³ é um anel heterociclila de 5 a 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIC, R¹³
 10 é -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)-NR²⁰R²¹, ou -(CH₂)₁₋₃-R²³ em que R²⁰ e R²¹ formam um anel heterociclila de 5 a 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N e O ou R²³ é um anel heterociclila de 5 a 6 membros não-substituído ou substituído contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados do grupo que consis-
 15 te em N e O, e o anel heterociclila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituído com a C₁₋₂ alquila.

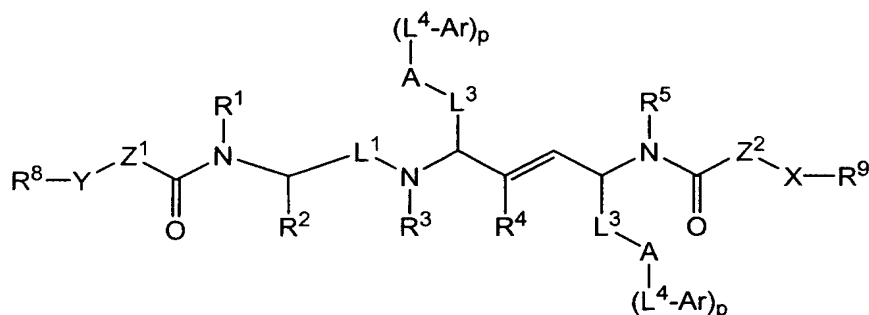
Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIC, R¹³ é -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹. Em uma modalidade particular, R¹³ é um grupo C₁₋₄alquileno-NH₂, C₁₋₄alquileno-NHP (em que P é um grupo de proteção tal
 20 como Boc, Fmoc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, grupo toluenossulfonila, benzila, etc.), ou grupo C₁₋₄ alquileno-N(alquila)₂.

Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIC, R¹³ é -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)-NR²⁰R²¹. Em uma modalidade particular, R¹³ é um grupo C₁₋₄alquileno-C(O)NH₂ ou grupo C₁₋₄alquileno-C(O)N(alquila)₂.

25 Em ainda outra modalidade dos compostos de Fórmula IIC, R¹³ é -CH₂OH, -CH₂CH₂NHC(O)CH₃ ou



Em outra modalidade, os compostos da presente invenção, ou sal farmaceuticamente aceitável, solvatos, estereoisômeros e/ou ésteres do mesmo, têm a seguinte estrutura IID:



Fórmula IID

em que,

L^1 é selecionado do grupo que consiste em $-C(R^6)_2-$, $-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-N(R^7)-C(O)-$, e $-O-C(O)-$;

5 cada L^3 é independentemente uma ligação covalente, um alquileno, ou alquileno substituído;

cada L^4 é independentemente selecionado do grupo que consiste em uma ligação covalente, alquileno, alquileno substituído, $-O-$, $-CH_2-O-$, e $-NH-$;

10 cada A é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, heterociclila, e heterociclila substituída,

com a condição de que quando A for H, p seja 0;

Z^1 e Z^2 são cada qual independentemente $-O-$ ou $-N(R^7)-$;

15 Y e X são independentemente selecionados do grupo que consiste em heterociclila e heterociclilalquila;

cada Ar é independentemente selecionado do grupo que consiste em arila, arila substituída, heteroarila, e heteroarila substituída;

20 R^1 , R^3 , e R^5 são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, arilalquila, e arilalquila substituída;

25 R^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, alcoxialquila, hidroxialquila, aril-heteroalquila, aril-heteroalquila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heterociclilalquila, heterociclilalquila substituída, aminoalquila, aminoalquila substituída, -alquileno- $C(O)-OH$, -alquileno- $C(O)-O$ alquila, -alquileno- $C(O)$ amino, -

alquilenos-C(O)-alquila;

R^4 e R^6 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, e heteroalquila;

5 cada R^7 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, heteroalquila, carbociclila, carbociclila substituída, heterociclila, e heterociclila substituída;

R^8 e R^9 são cada qual um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, halogênio, arila, arila substituída, heterociclila, heterociclila substituída, e
10 -CN; e

cada p é independentemente 0 ou 1.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-C(R^6)_2-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-CH_2-$.

15 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, cada L^3 é alquilenos.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, cada L^3 é $-CH_2-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, cada A é
20 arila ou arila substituída.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, cada A é fenila ou fenila substituída.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, X é heterociclilalquila.

25 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, X é tiazolilmetila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Y é heterociclilalquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Y é tiazolilmetila.
30

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Z^1 é $-N(R^7)-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Z^1 é -NH-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Z^1 é -N(alquil)-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Z^1 é
5 -N(CH₃)-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Z^2 é -O-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é -C(R⁶)₂- e X e Y são heterociclilalquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é -CH₂-
10 e X e Y são heterociclilalquila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é -CH₂- e X e Y são tiazolilmetila.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é -C(R⁶)₂- e Z^1 é -N(R⁷)-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é -CH₂-
15 e Z^1 é -N(R⁷)-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é -CH₂- e Z^1 é -NH-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é -CH₂-
20 e Z^1 é -N(alquil)-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é -CH₂- e Z^1 é -N(CH₃)-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é -C(R⁶)₂- e Z^2 é -O-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, cada L^3 é alquilenos e cada A é arila ou arila substituída.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, cada L^3 é -CH₂- e cada A é arila ou arila substituída.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, cada L^3 -A
30 é benzila ou benzila substituída.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, X e Y são heterociclilalquila e Z^1 é -N(R⁷)-.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, X e Y são tiazolilmetila e Z^1 é $-N(R^7)-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, X e Y são tiazolilmetila e Z^1 é $-N(\text{alquil})-$.

5 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, X e Y são tiazolilmetila e Z^1 é $-N(CH_3)-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, X e Y são tiazolilmetila e Z^1 é $-NH-$.

10 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, X e Y são heterociclilalquila e Z^2 é $-O-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, X e Y são tiazolilmetila e Z^2 é $-O-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Z^1 é $-N(R^7)-$ e Z^2 é $-O-$.

15 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Z^1 é $-N(\text{alquil})-$ e Z^2 é $-O-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Z^1 é $-N(CH_3)-$ e Z^2 é $-O-$.

20 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, Z^1 é $-NH-$ e Z^2 é $-O-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-C(R^6)_2-$, X e Y são heterociclilalquila, e Z^1 é $-N(R^7)-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-CH_2-$, X e Y são heterociclilalquila, e Z^1 é $-N(R^7)-$.

25 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-CH_2-$, X e Y são tiazolilmetila, e Z^1 é $-N(R^7)-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-CH_2-$, X e Y são tiazolilmetila, e Z^1 é $-N(\text{alquil})-$.

30 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-CH_2-$, X e Y são tiazolilmetila, e Z^1 é $-N(CH_3)-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-CH_2-$, X e Y são tiazolilmetila, e Z^1 é $-NH-$.

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-C(R^6)_2-$; X e Y são heterociclilalquila; e Z^2 é $-O-$.

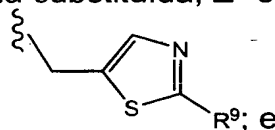
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-CH_2-$; X e Y são heterociclilalquila; e Z^2 é $-O-$.

5 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-CH_2-$; X e Y são tiazolilmetila; e Z^2 é $-O-$.

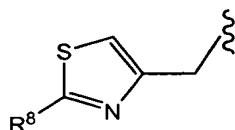
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-C(R^6)_2-$; cada L^3 é alquilenos; cada A é arila ou arila substituída; X e Y são heterociclilalquila; Z^1 é $-N(R^7)-$; e Z^2 é $-O-$.

10 Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-CH_2-$; cada L^3-A é benzila ou benzila substituída; X e Y são tiazolilmetila; Z^1 é $-N(CH_3)-$; e Z^2 é $-O-$.

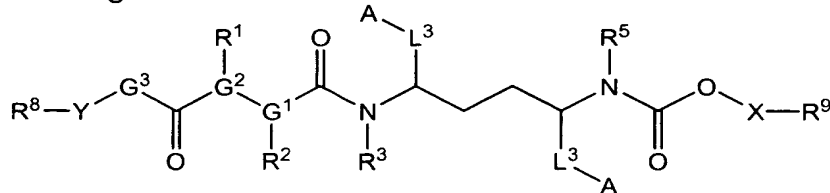
Em outra modalidade dos compostos de Fórmula IID, L^1 é $-CH_2-$; cada L^3-A é benzila ou benzila substituída; Z^1 é $-N(CH_3)-$; Z^2 é $-O-$; X é



15 Y é



Em outra modalidade, os compostos da presente invenção, ou sal farmaceuticamente aceitável, solvatos, estereoisômeros e/ou ésteres do mesmo, têm a seguinte estrutura IV:



em que,

20 cada L^3 é independentemente um alquilenos ou alquilenos substituído;

cada A é independentemente uma arila ou arila substituída;

X é heterociclilalquila;

Y é heterociclilalquila ou alquila;

G^1 e G^2 são independentemente CH ou N, com a condição de que G^1 e G^2 sejam diferentes;

G^3 é $-NR^7-$ ou $-O-$;

R^1 , R^3 , R^5 , e R^7 são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, arilalquila, e arilalquila substituída;

R^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila substituída, alcoxialquila, hidroxialquila, trialquilsiloxialquila, heterociclilalquila, heterociclilalquila substituída, aminoalquila, aminoalquila substituída, $-alquilen-N(R^a)-C(O)-alquila$, $-alquilen-NR^a-C(O)-N(R^a)_2$, $-alquilen-NR^a-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$, $-alquilen-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$, $-alquilen-C(O)-OH$, $-alquilen-C(O)-Oalquila$, e $-alquilen-C(O)-N(R^c)_2$;

R^8 e R^9 são cada qual um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, halogênio, e $-CN$;

cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, e alquila substituída;

R^b é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, CN, e $-S(O_2)-alquila$; e

cada R^c é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, heterociclila, e $-S(O_2)-alquila$.

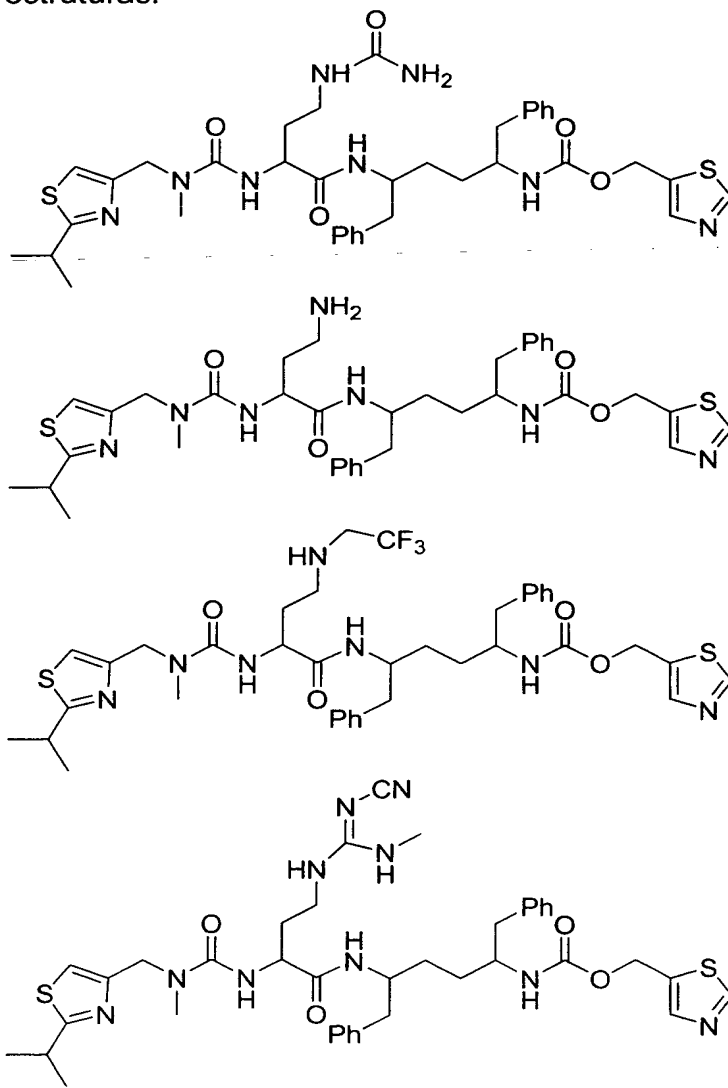
Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula IV, cada L^3 é alquilen, por exemplo, qualquer um daqueles descritos aqui, por exemplo, $-CH_2-$ e cada A é fenila. Em uma modalidade particular, ambas as porções $-L^3-A$ são benzila.

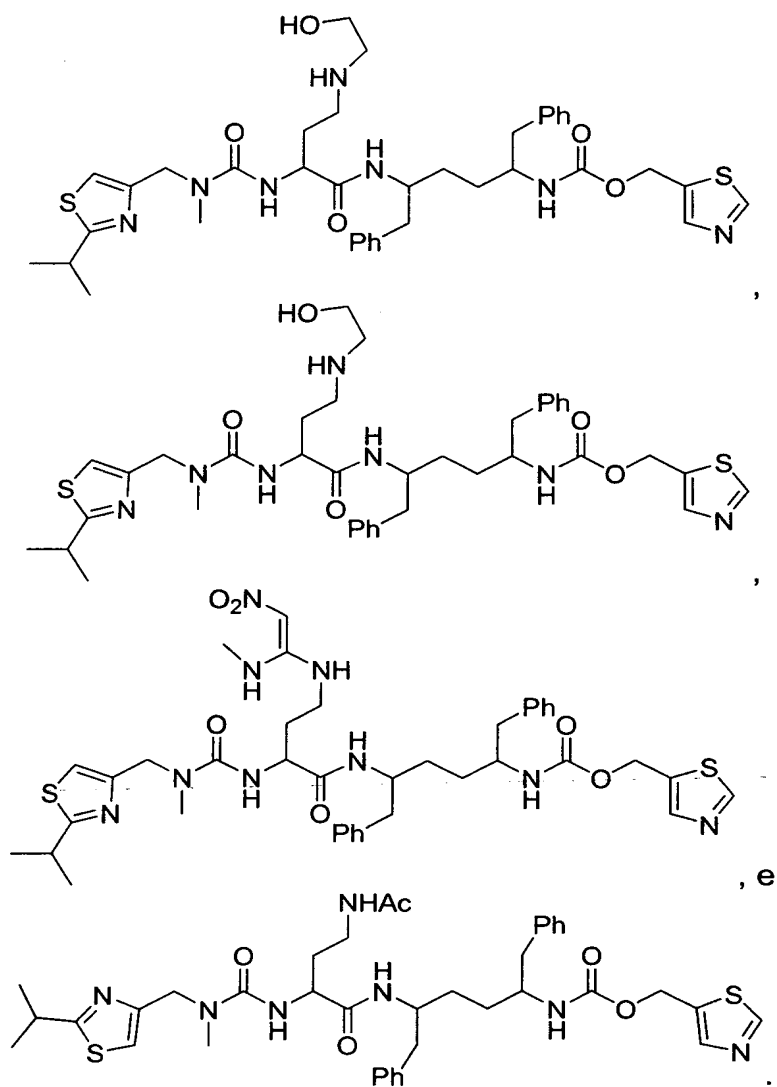
Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula IV, X e Y são ambos heteroarila (por exemplo, qualquer heteroarila descritas aqui). Em uma modalidade particular, ambos X e Y são tiazolila.

Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula IV, G^1 é CH, e G^2 é N. Em uma modalidade particular, G^2 é N e R^1 é H. Em outra modalidade particular, G^2 é N, R^1 é H, e G^3 é NR^7 . Em todavia outra modalidade particular, G^2 é N, R^1 é H, e G^3 é NCH_3 .

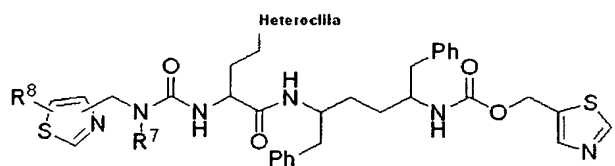
- Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula IV, R^2 é aminoalquila substituída ou não-substituída. Em uma modalidade particular, R^2 é aminoalquila substituída ou não-substituída, G^2 é N e R^1 é H, e ambos X e Y são tiazolila. Em outra modalidade particular, R^2 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHR}^d$, em
- 5 que R^d é selecionado do grupo que consiste em H, haloalquila, $-\text{C(O)}-\text{N(R}^a)_2$, $-\text{C(=N-R}^b)-\text{N(R}^a)_2$, hidroxialquila, $-\text{C(N(R}^a)_2)=\text{CHNO}_2$, $-\text{C(O)}-\text{alquila}$, G^2 é N e R^1 é H, e ambos X e Y são tiazolila. Em ainda outra modalidade particular, R^2 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH-C(O)}-\text{alquila}$.

- Em modalidades específicas, os compostos de Fórmula IV têm
- 10 as seguintes estruturas:





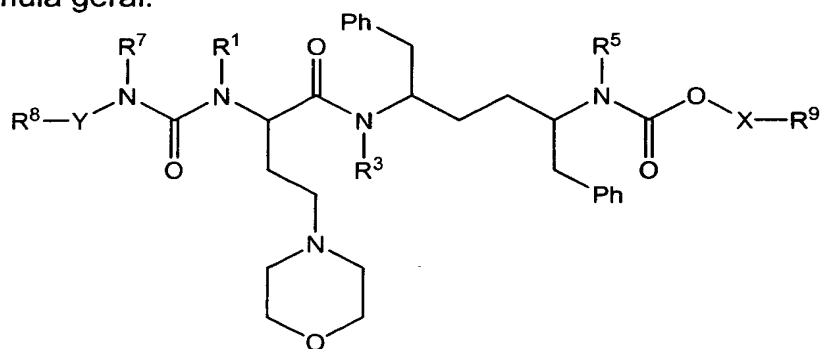
Em outras modalidades, os compostos de Fórmula IV têm a seguinte fórmula geral:



em que a referida "Heterociclila" é substituída ou não-substituída. Em uma modalidade particular, a referida "Heterociclila" é uma heteroarila substituída ou não-substituída, por exemplo, e das heteroarilas descritas aqui. Em outras modalidades, a referida "Heterociclila" é uma heterocicloalquila substituída ou não-substituída, incluindo qualquer heterocicloalquila descrita aqui. Em uma modalidade particular, a heterociclila é morfolinila não-substituída.

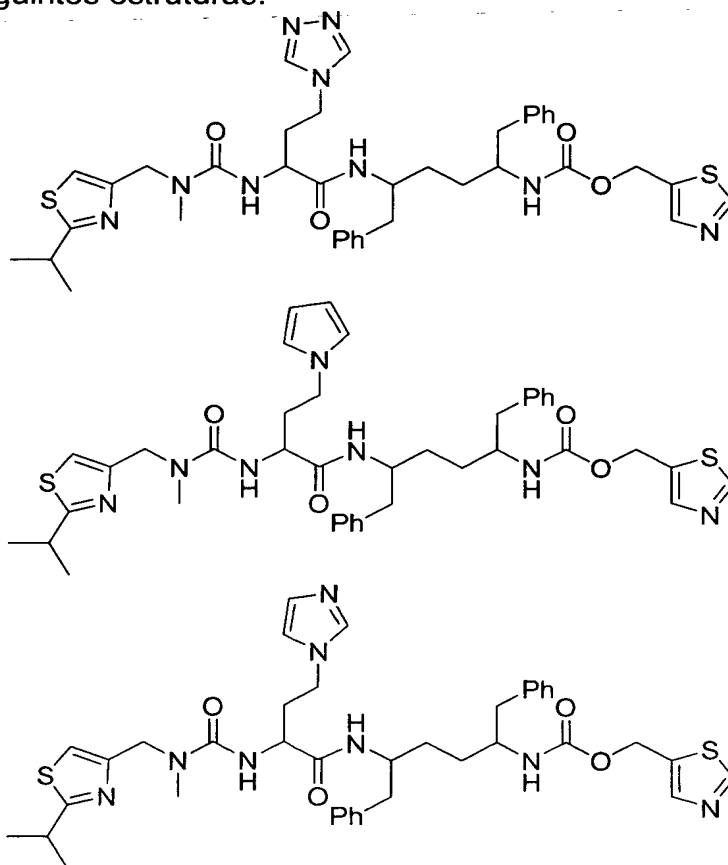
Em uma modalidade particular mais específica, a heterociclila é morfolinila não-substituída e R^8 é alquila.

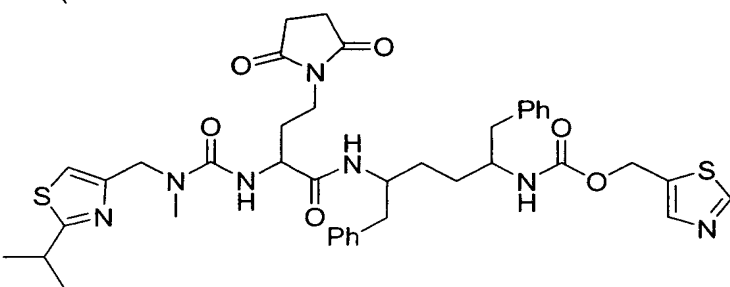
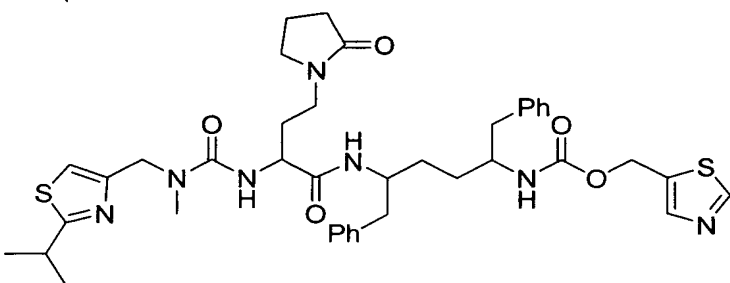
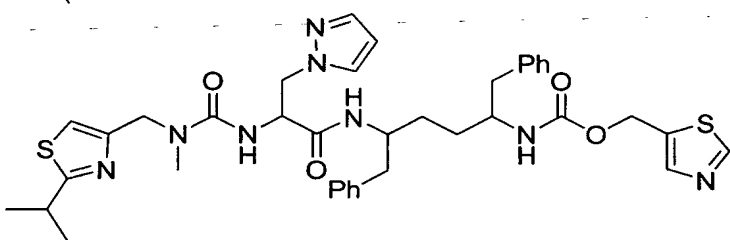
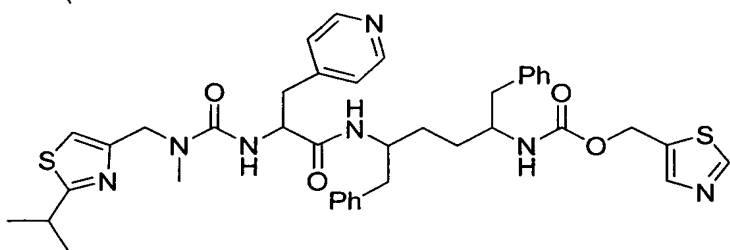
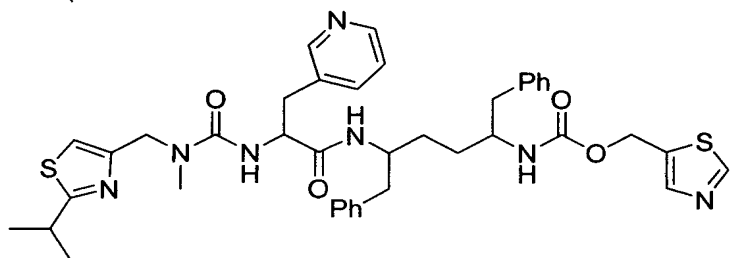
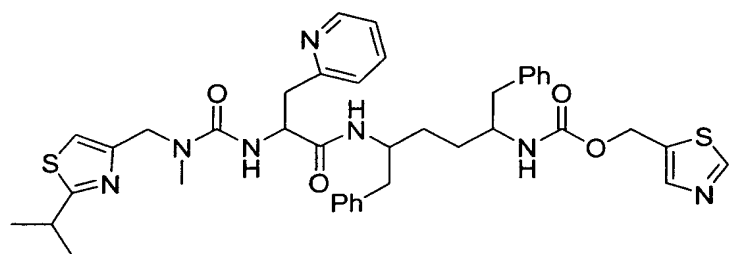
Em outras modalidades, os compostos de Fórmula IV têm a seguinte fórmula geral:

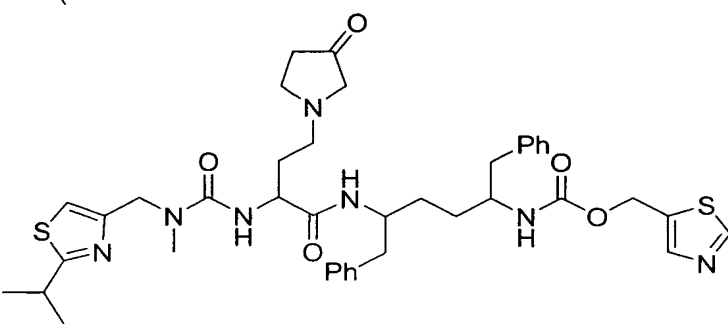
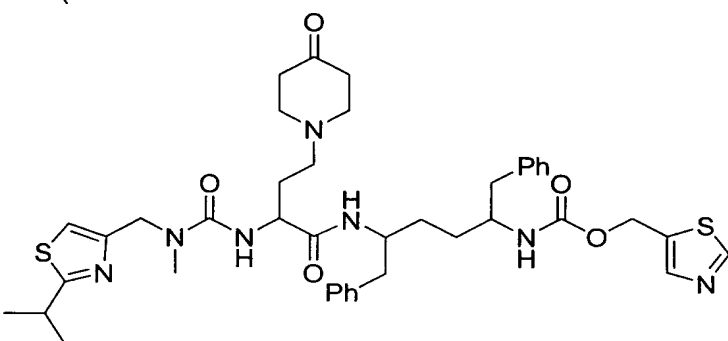
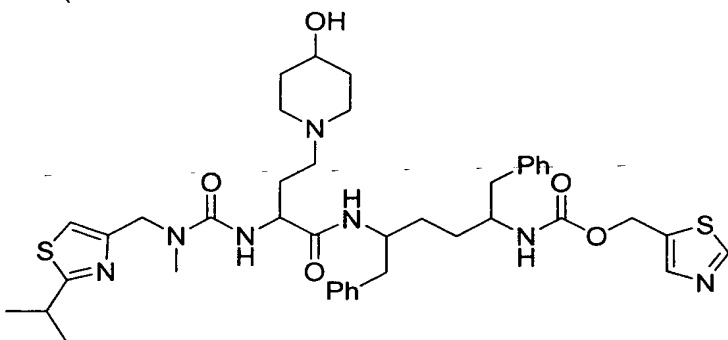
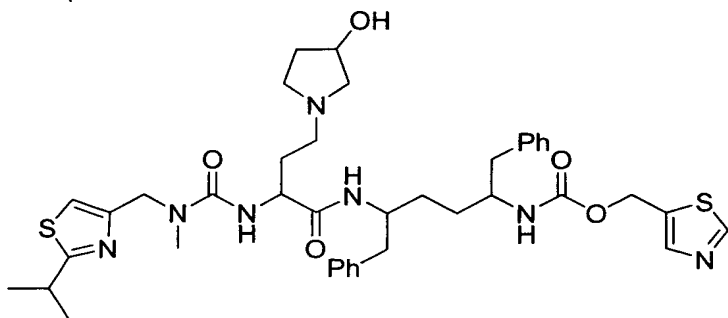
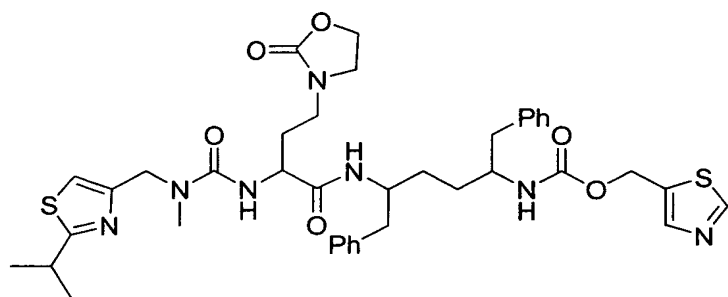


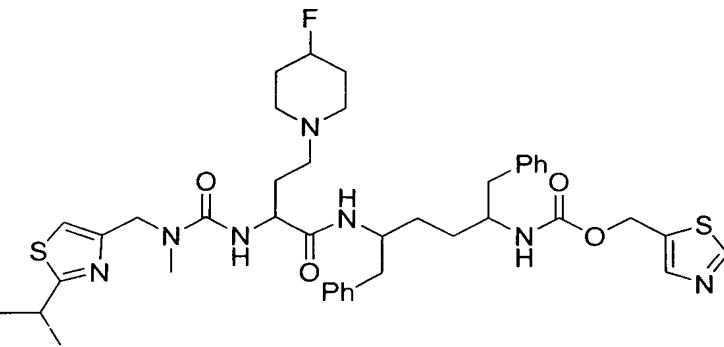
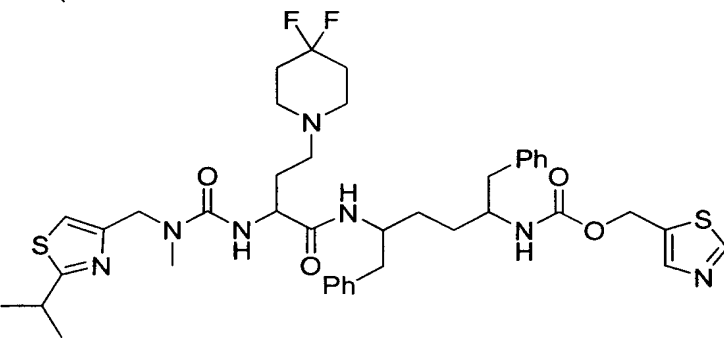
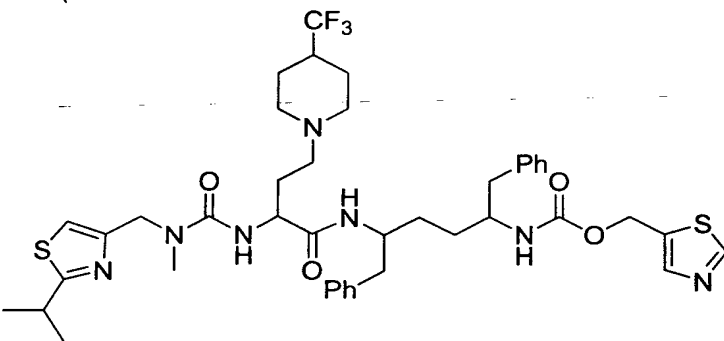
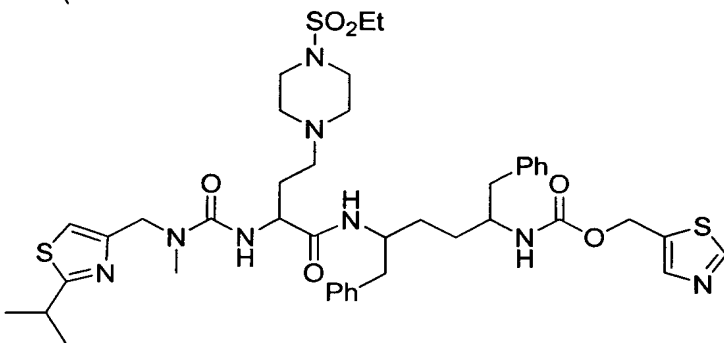
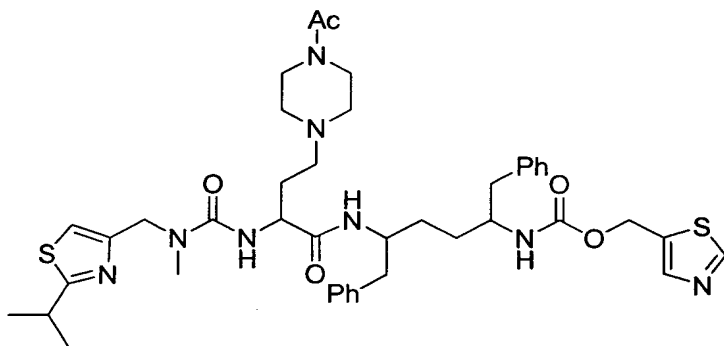
- 5 Em uma modalidade particular dos compostos da fórmula geral acima, X e Y são ambos heteroarilalquila.

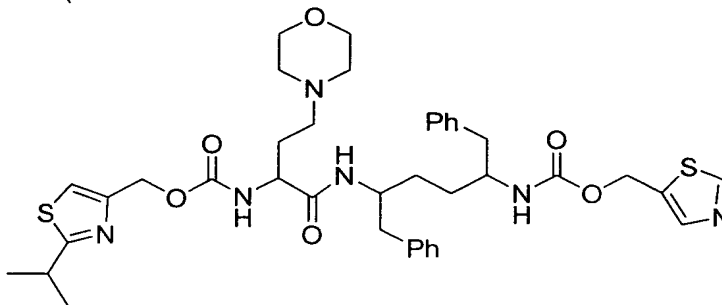
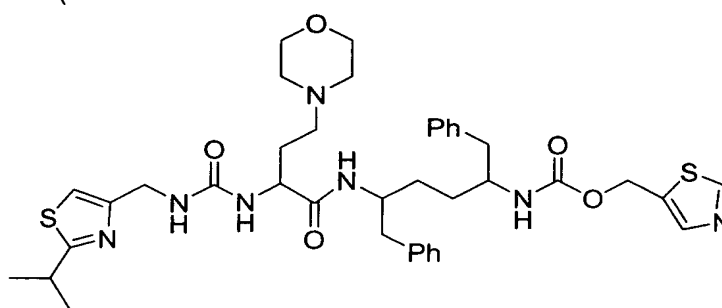
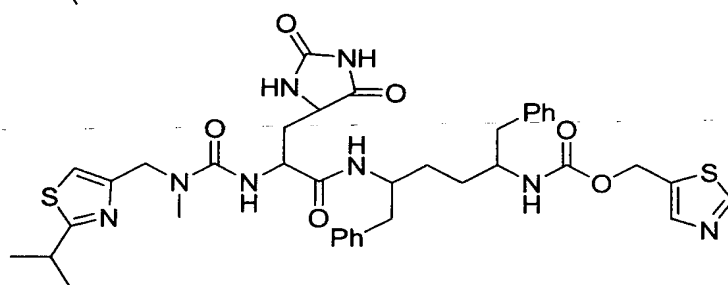
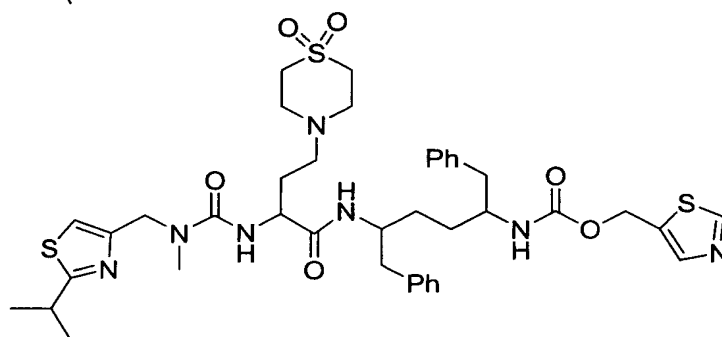
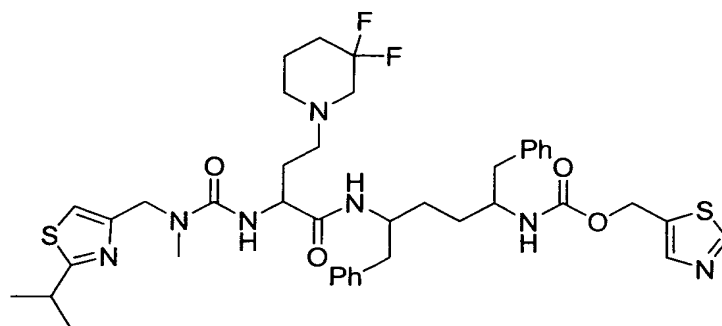
Em outras modalidades específicas, os compostos de Fórmula IV têm as seguintes estruturas:

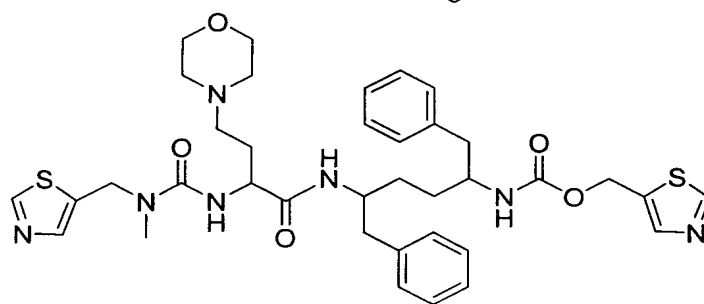
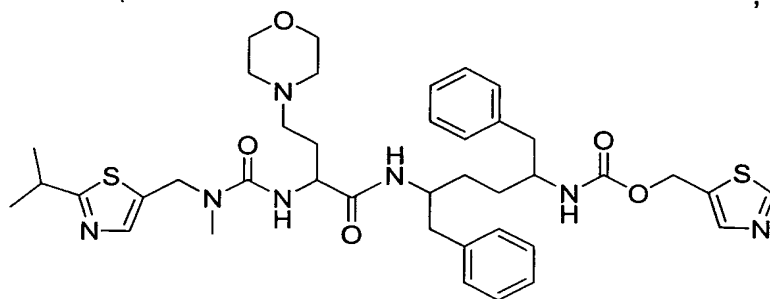
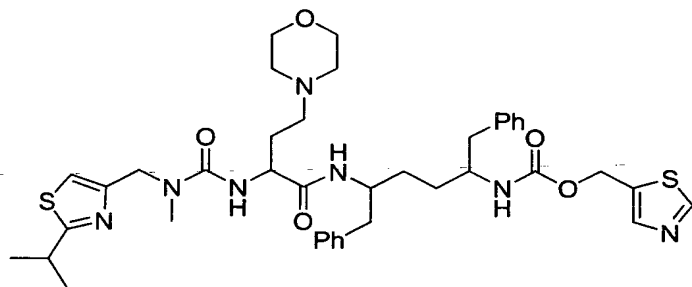
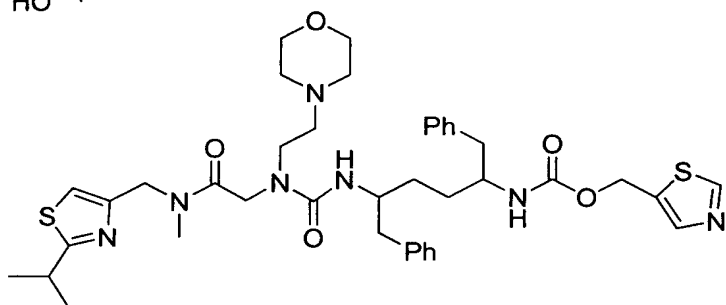
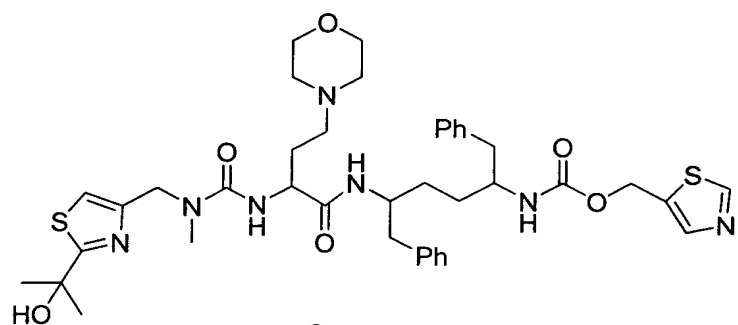




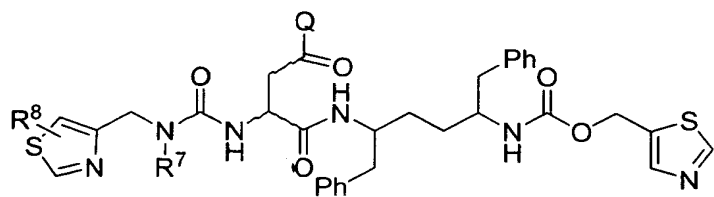






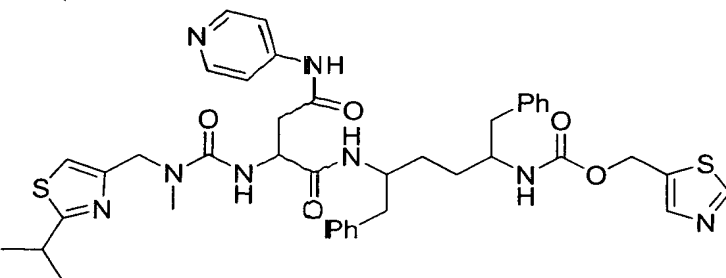
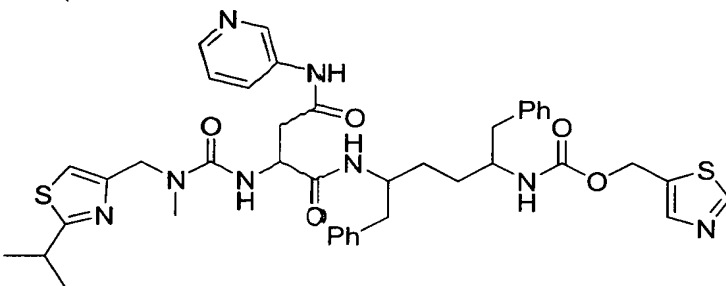
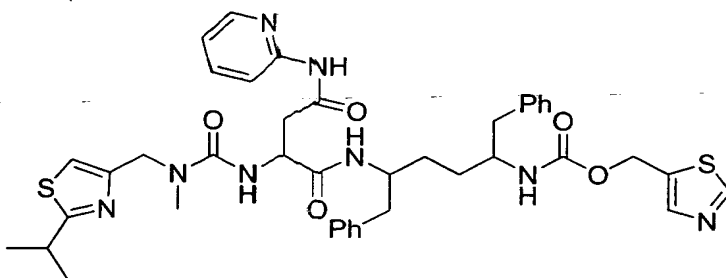
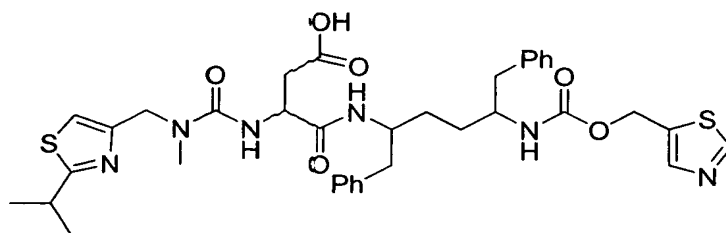


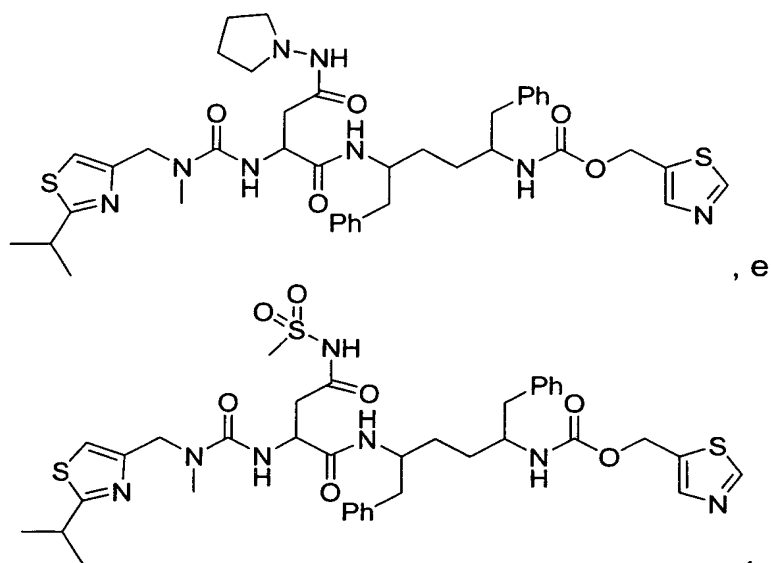
Em outras modalidades, os compostos de Fórmula IV têm a seguinte fórmula geral:



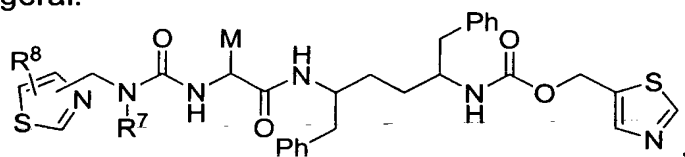
em que Q é $-\text{OH}$ ou $-\text{N}(\text{R}^a)_2$. Em uma modalidade particular, Q é $-\text{OH}$. Em outra modalidade particular, Q é $-\text{N}(\text{R}^a)_2$. Em todavia outra modalidade particular, Q é $-\text{NH}$ -piridila, $-\text{NH}$ -pirrolila, ou $-\text{NH}$ - $\text{S}(\text{O}_2)$ -alquila. Em outras modalidades específicas, os compostos da fórmula geral acima têm as seguintes

5 estruturas:

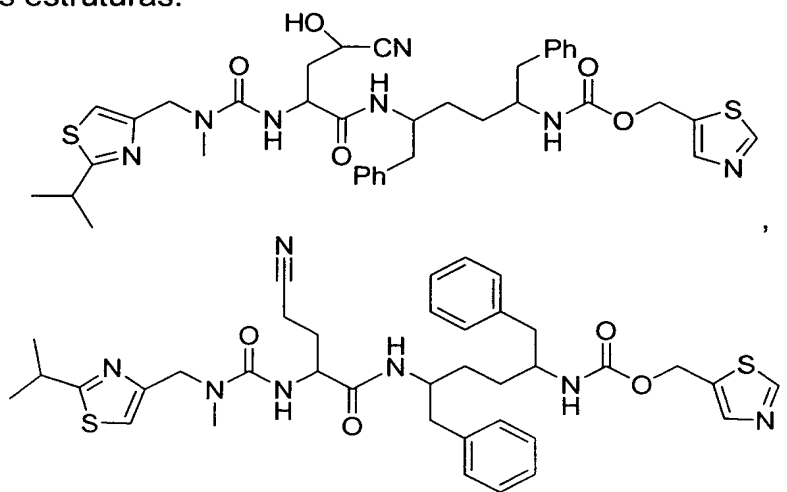


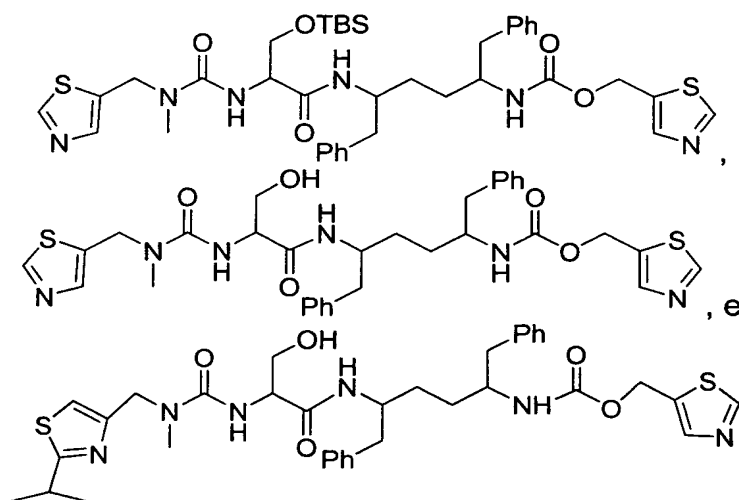


Em outras modalidades, os compostos de Fórmula IV têm a seguinte fórmula geral:

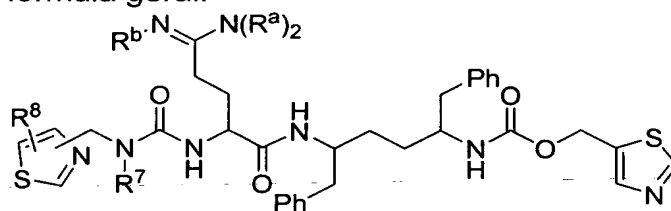


em que M é alquila substituídas ou não-substituída. Em modalidades particulares, M é uma alquila substituída, por exemplo, hidroxialquila, hidroxialquila substituída, cianoalquila, cianoalquila substituída, e trialquilsiloxialquila. Em outras modalidades particulares, os compostos da fórmula geral acima têm as seguintes estruturas:

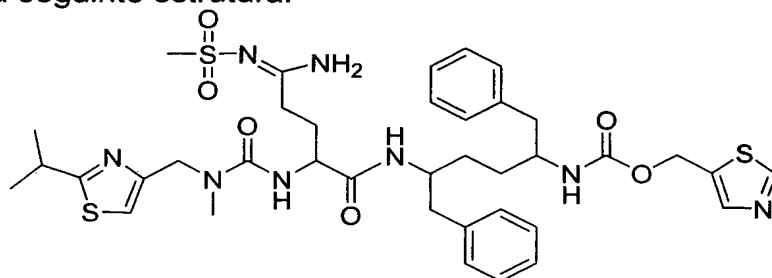




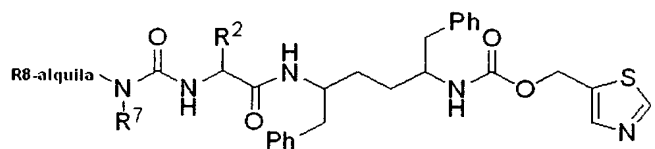
Em todavia outras modalidades, os compostos de Fórmula IV têm a seguinte fórmula geral:



Em modalidades particulares, um composto da Fórmula Geral acima tem a seguinte estrutura:



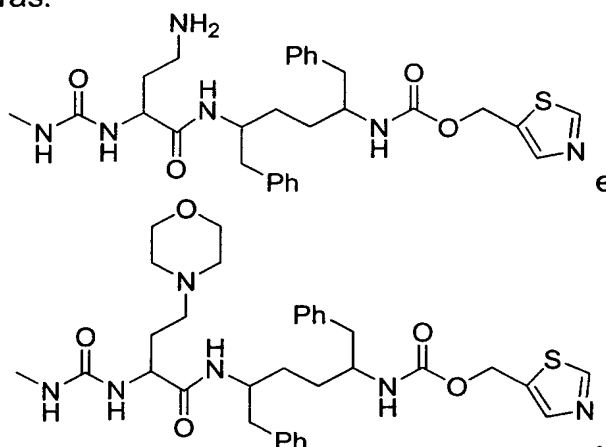
- 5 Em todavia outras modalidades dos compostos de Fórmula IV, Y é alquila. Em modalidades particulares, tais compostos têm a seguinte fórmula geral:



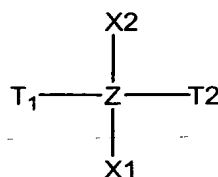
Em modalidades específicas, R⁸-Y- é alquila, por exemplo, qualquer alquila descrita aqui. Em uma modalidade particular, R⁸-Y- é metila.

- 10 Modalidades particulares específicas da estrutura geral acima incluem as

seguintes estruturas:

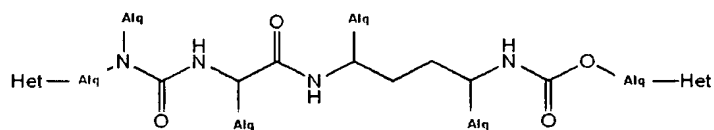


Em todavia ainda outra modalidade, os compostos de Fórmula I são denominados abaixo em formato tabular (Tabela 6) como compostos de Fórmula Geral II:



Fórmula II.

Compostos de Fórmula geral II são representados como uma estrutura de "núcleo" (Z) substituída com quatro porções T1, T2, X1 e X2. As estruturas de núcleo Z são representadas na Tabela 1. Os pontos de ligação de T1, T2, X1 e X2 são indicados sobre cada uma das estruturas de núcleo representadas na Tabela 1. As Tabelas 2-5, respectivamente, mostram as estruturas das porções T1, T2, X1 e X2. O ponto de ligação da estrutura de núcleo Z é indicado em cada uma das estruturas de T1, T2, X1 e X2. Cada estrutura de núcleo Z na Tabela 1, e cada substituinte T1, T2, X1 e X2 e Tabelas 2-5 são representados por um "código" compreendendo uma letra e um número. Cada estrutura de um composto de Fórmula II pode ser designada em forma tabular combinando o "código" que representa cada porção estrutural usando a seguinte sintaxe: Z.T1.T2.X1.X2. Desse modo, por exemplo, Z1.T1A.T2B.X1A.X2A representa a seguinte estrutura:



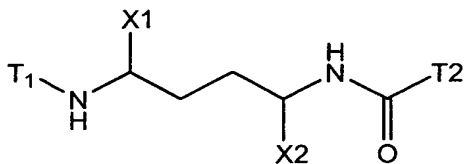
Nas estruturas representadas nas Tabelas 1 a 5, o termo "Alq" significa um grupo alquila substituído ou não-substituído, cicloalquila, ou alquileno, em que os termos "alquila", "cicloalquila", e "alquileno" são como definidos aqui. "Alq" significa um grupo alquila ou cicloalquila quando representada como monovalente, e um grupo alquileno quando representado como divalente. "Het" é um grupo heterociclileno ou heterociclila substituído ou não-substituído, em que o termo "heterociclila" é como definido aqui, e o termo "heterociclileno" significa um grupo heterociclila como definido aqui, em que um átomo de hidrogênio foi substituído por uma valência aberta (em analogia a alquileno), desse modo definindo uma heterociclila divalente. "Het" é uma heterociclila quando representado como monovalente, e heterociclileno quando representado como divalente. "Ar" é um grupo arila ou arileno substituído ou não-substituído, em que o termo "arila" é como definido aqui, e o termo "arileno" significa um grupo arila como definido aqui, em que um átomo de hidrogênio foi substituído por uma valência aberta (em analogia a alquileno), desse modo definindo uma arila divalente. "Ar" é arila quando representado como monovalente, e arileno quando representado como divalente. Quando substituído, "Alq", "Het", e "Ar" podem ser substituídos com qualquer um dos substituintes definidos ou exemplificados aqui. Por exemplo, substituintes de "Alq" podem incluir éter, halogênio, -OH, amida, amina, etc., substituintes de "Het" podem incluir alquila, arila, carbonila, -OH, halogênio, e substituintes de "Ar" podem incluir alquila, arila, -OH, halogênio, etc., com a condição de que a estrutura resultante seja quimicamente aceitável, e forneça compostos que sejam suficientemente estáveis para a formulação em uma composição farmacologicamente aceitável. Quando a estrutura ou subestrutura mostrada nas tabelas abaixo contiver mais do que um grupo "Alq", "Het" ou "Ar", estes grupos são independentemente selecionados e podem ser iguais ou diferentes. Desse modo, por exemplo, cada um dos grupos "Alq" de subestrutura T1A é independentemente selecionado e pode ser igual ou diferente.

Tabela 1: Estruturas de Núcleo

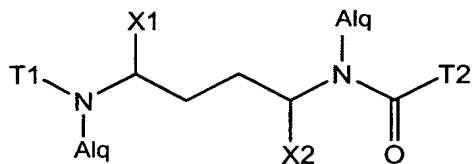
Código

Estrutura de Núcleo

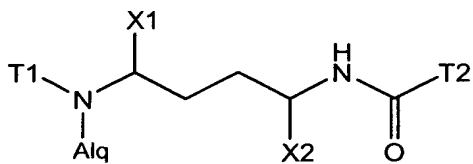
Z1



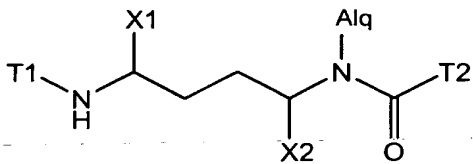
Z2



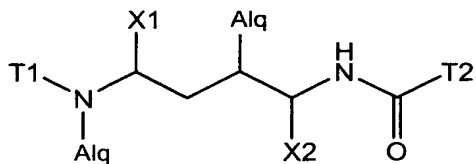
Z3



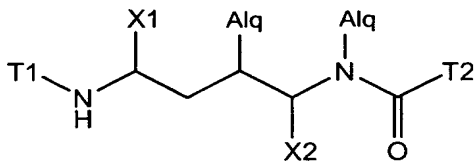
Z4



Z5



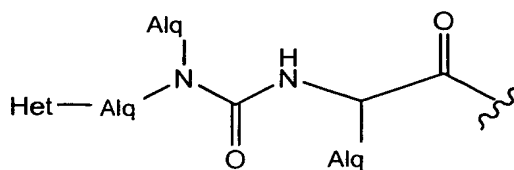
Z6

Tabela 2: Estruturas T1

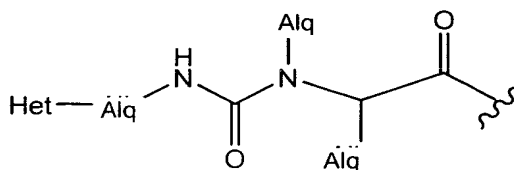
Código

estrutura T1

T1A



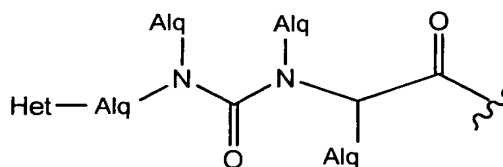
T1B



Código

T1C

estrutura T1



T1D

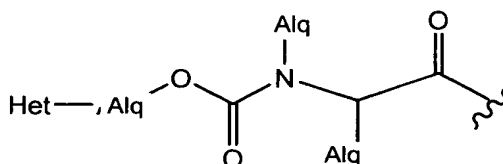


Tabela 3: T2 Estruturas

Código	Estrutura T2
T2A	-O-Alq-Het
T2B	-NH-Alq-Het
T2C	-N(Alq)-Alq-Het
T2D	-N(Alq)-Het

Tabela 4: Estruturas X1

Código	Estrutura X1
X1A	-Alq
X1B	-Alq-Ar
X1C	-Alq-Het
X1D	-Alq-Ar-O-Alq-Ar
X1E	-Alq-Ar-O-Alq-Het

Tabela 5: Estruturas X2

Código	Estrutura X2
X2A	-Alq
X2B	-Alq-Ar
X2C	-Alq-Het
X2D	-Alq-Ar-O-Alq-Ar
X2E	-Alq-Ar-O-Alq-Het

Tabela 6: Listas de Estruturas de Composto de Fórmula II

- 5 Z1.T1A.T2A.X1A.X2A, Z2.T1A.T2A.X1A.X2A, Z3.T1A.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2A, Z5.T1A.T2A.X1A.X2A, Z6.T1A.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2A, Z2.T1B.T2A.X1A.X2A, Z3.T1B.T2A.X1A.X2A,

Z4.T1B.T2A.X1A.X2A, Z5.T1B.T2A.X1A.X2A, Z6.T1B.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2A, Z2.T1C.T2A.X1A.X2A, Z3.T1C.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2A, Z5.T1C.T2A.X1A.X2A, Z6.T1C.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2A, Z2.T1D.T2A.X1A.X2A, Z3.T1D.T2A.X1A.X2A,
 5 Z4.T1D.T2A.X1A.X2A, Z5.T1D.T2A.X1A.X2A, Z6.T1D.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2A, Z2.T1A.T2B.X1A.X2A, Z3.T1A.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2A, Z5.T1A.T2B.X1A.X2A, Z6.T1A.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2A, Z2.T1B.T2B.X1A.X2A, Z3.T1B.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2A, Z5.T1B.T2B.X1A.X2A, Z6.T1B.T2B.X1A.X2A,
 10 Z4.T1C.T2B.X1A.X2A, Z5.T1C.T2B.X1A.X2A, Z6.T1C.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2A, Z5.T1C.T2B.X1A.X2A, Z6.T1C.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2A, Z2.T1D.T2B.X1A.X2A, Z3.T1D.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2A, Z5.T1D.T2B.X1A.X2A, Z6.T1D.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2A, Z2.T1A.T2C.X1A.X2A, Z3.T1A.T2C.X1A.X2A,
 15 Z4.T1A.T2C.X1A.X2A, Z5.T1A.T2C.X1A.X2A, Z6.T1A.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2A, Z2.T1B.T2C.X1A.X2A, Z3.T1B.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2A, Z5.T1B.T2C.X1A.X2A, Z6.T1B.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2A, Z2.T1C.T2C.X1A.X2A, Z3.T1C.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2A, Z5.T1C.T2C.X1A.X2A, Z6.T1C.T2C.X1A.X2A,
 20 Z4.T1D.T2C.X1A.X2A, Z5.T1D.T2C.X1A.X2A, Z6.T1D.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2A, Z5.T1D.T2C.X1A.X2A, Z6.T1D.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2A, Z2.T1A.T2D.X1A.X2A, Z3.T1A.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2A, Z5.T1A.T2D.X1A.X2A, Z6.T1A.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2A, Z2.T1B.T2D.X1A.X2A, Z3.T1B.T2D.X1A.X2A,
 25 Z4.T1B.T2D.X1A.X2A, Z5.T1B.T2D.X1A.X2A, Z6.T1B.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2A, Z2.T1C.T2D.X1A.X2A, Z3.T1C.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2A, Z5.T1C.T2D.X1A.X2A, Z6.T1C.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2A, Z2.T1D.T2D.X1A.X2A, Z3.T1D.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2A, Z5.T1D.T2D.X1A.X2A, Z6.T1D.T2D.X1A.X2A,
 30 Z4.T1A.T2A.X1B.X2A, Z5.T1A.T2A.X1B.X2A, Z6.T1A.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2A, Z5.T1A.T2A.X1B.X2A, Z6.T1A.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2A, Z2.T1B.T2A.X1B.X2A, Z3.T1B.T2A.X1B.X2A,

Z4.T1B.T2A.X1B.X2A, Z5.T1B.T2A.X1B.X2A, Z6.T1B.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2A, Z2.T1C.T2A.X1B.X2A, Z3.T1C.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2A, Z5.T1C.T2A.X1B.X2A, Z6.T1C.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2A, Z2.T1D.T2A.X1B.X2A, Z3.T1D.T2A.X1B.X2A,
 5 Z4.T1D.T2A.X1B.X2A, Z5.T1D.T2A.X1B.X2A, Z6.T1D.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2A, Z2.T1A.T2B.X1B.X2A, Z3.T1A.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2A, Z5.T1A.T2B.X1B.X2A, Z6.T1A.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2A, Z2.T1B.T2B.X1B.X2A, Z3.T1B.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2A, Z5.T1B.T2B.X1B.X2A, Z6.T1B.T2B.X1B.X2A,
 10 Z1.T1C.T2B.X1B.X2A, Z2.T1C.T2B.X1B.X2A, Z3.T1C.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2A, Z5.T1C.T2B.X1B.X2A, Z6.T1C.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2A, Z2.T1D.T2B.X1B.X2A, Z3.T1D.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2A, Z5.T1D.T2B.X1B.X2A, Z6.T1D.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2A, Z2.T1A.T2C.X1B.X2A, Z3.T1A.T2C.X1B.X2A,
 15 Z4.T1A.T2C.X1B.X2A, Z5.T1A.T2C.X1B.X2A, Z6.T1A.T2C.X1B.X2A, - -
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2A, Z2.T1B.T2C.X1B.X2A, Z3.T1B.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2A, Z5.T1B.T2C.X1B.X2A, Z6.T1B.T2C.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2A, Z2.T1C.T2C.X1B.X2A, Z3.T1C.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2A, Z5.T1C.T2C.X1B.X2A, Z6.T1C.T2C.X1B.X2A,
 20 Z1.T1D.T2C.X1B.X2A, Z2.T1D.T2C.X1B.X2A, Z3.T1D.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2A, Z5.T1D.T2C.X1B.X2A, Z6.T1D.T2C.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2A, Z2.T1A.T2D.X1B.X2A, Z3.T1A.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2A, Z5.T1A.T2D.X1B.X2A, Z6.T1A.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2A, Z2.T1B.T2D.X1B.X2A, Z3.T1B.T2D.X1B.X2A,
 25 Z4.T1B.T2D.X1B.X2A, Z5.T1B.T2D.X1B.X2A, Z6.T1B.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2A, Z2.T1C.T2D.X1B.X2A, Z3.T1C.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2A, Z5.T1C.T2D.X1B.X2A, Z6.T1C.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2A, Z2.T1D.T2D.X1B.X2A, Z3.T1D.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2A, Z5.T1D.T2D.X1B.X2A, Z6.T1D.T2D.X1B.X2A,
 30 Z1.T1A.T2A.X1C.X2A, Z2.T1A.T2A.X1C.X2A, Z3.T1A.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2A, Z5.T1A.T2A.X1C.X2A, Z6.T1A.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2A, Z2.T1B.T2A.X1C.X2A, Z3.T1B.T2A.X1C.X2A,

Z4.T1B.T2A.X1C.X2A, Z5.T1B.T2A.X1C.X2A, Z6.T1B.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2A, Z2.T1C.T2A.X1C.X2A, Z3.T1C.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2A, Z5.T1C.T2A.X1C.X2A, Z6.T1C.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2A, Z2.T1D.T2A.X1C.X2A, Z3.T1D.T2A.X1C.X2A,
 5 Z4.T1D.T2A.X1C.X2A, Z5.T1D.T2A.X1C.X2A, Z6.T1D.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2A, Z2.T1A.T2B.X1C.X2A, Z3.T1A.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2A, Z5.T1A.T2B.X1C.X2A, Z6.T1A.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2A, Z2.T1B.T2B.X1C.X2A, Z3.T1B.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2A, Z5.T1B.T2B.X1C.X2A, Z6.T1B.T2B.X1C.X2A,
 10 Z1.T1C.T2B.X1C.X2A, Z2.T1C.T2B.X1C.X2A, Z3.T1C.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2A, Z5.T1C.T2B.X1C.X2A, Z6.T1C.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2A, Z2.T1D.T2B.X1C.X2A, Z3.T1D.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2A, Z5.T1D.T2B.X1C.X2A, Z6.T1D.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2A, Z2.T1A.T2C.X1C.X2A, Z3.T1A.T2C.X1C.X2A,
 15 Z4.T1A.T2C.X1C.X2A, Z5.T1A.T2C.X1C.X2A, Z6.T1A.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2A, Z2.T1B.T2C.X1C.X2A, Z3.T1B.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2A, Z5.T1B.T2C.X1C.X2A, Z6.T1B.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2A, Z2.T1C.T2C.X1C.X2A, Z3.T1C.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2A, Z5.T1C.T2C.X1C.X2A, Z6.T1C.T2C.X1C.X2A,
 20 Z1.T1D.T2C.X1C.X2A, Z2.T1D.T2C.X1C.X2A, Z3.T1D.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2A, Z5.T1D.T2C.X1C.X2A, Z6.T1D.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2A, Z2.T1A.T2D.X1C.X2A, Z3.T1A.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2A, Z5.T1A.T2D.X1C.X2A, Z6.T1A.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2A, Z2.T1B.T2D.X1C.X2A, Z3.T1B.T2D.X1C.X2A,
 25 Z4.T1B.T2D.X1C.X2A, Z5.T1B.T2D.X1C.X2A, Z6.T1B.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2A, Z2.T1C.T2D.X1C.X2A, Z3.T1C.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2A, Z5.T1C.T2D.X1C.X2A, Z6.T1C.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2A, Z2.T1D.T2D.X1C.X2A, Z3.T1D.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2A, Z5.T1D.T2D.X1C.X2A, Z6.T1D.T2D.X1C.X2A,
 30 Z1.T1A.T2A.X1D.X2A, Z2.T1A.T2A.X1D.X2A, Z3.T1A.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2A, Z5.T1A.T2A.X1D.X2A, Z6.T1A.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2A, Z2.T1B.T2A.X1D.X2A, Z3.T1B.T2A.X1D.X2A,

Z4.T1B.T2A.X1D.X2A, Z5.T1B.T2A.X1D.X2A, Z6.T1B.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2A, Z2.T1C.T2A.X1D.X2A, Z3.T1C.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2A, Z5.T1C.T2A.X1D.X2A, Z6.T1C.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2A, Z2.T1D.T2A.X1D.X2A, Z3.T1D.T2A.X1D.X2A,
 5 Z4.T1D.T2A.X1D.X2A, Z5.T1D.T2A.X1D.X2A, Z6.T1D.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2A, Z2.T1A.T2B.X1D.X2A, Z3.T1A.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2A, Z5.T1A.T2B.X1D.X2A, Z6.T1A.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2A, Z2.T1B.T2B.X1D.X2A, Z3.T1B.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2A, Z5.T1B.T2B.X1D.X2A, Z6.T1B.T2B.X1D.X2A,
 10 Z1.T1C.T2B.X1D.X2A, Z2.T1C.T2B.X1D.X2A, Z3.T1C.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2A, Z5.T1C.T2B.X1D.X2A, Z6.T1C.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2A, Z2.T1D.T2B.X1D.X2A, Z3.T1D.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2A, Z5.T1D.T2B.X1D.X2A, Z6.T1D.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2A, Z2.T1A.T2C.X1D.X2A, Z3.T1A.T2C.X1D.X2A,
 15 Z4.T1A.T2C.X1D.X2A, Z5.T1A.T2C.X1D.X2A, Z6.T1A.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2A, Z2.T1B.T2C.X1D.X2A, Z3.T1B.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2A, Z5.T1B.T2C.X1D.X2A, Z6.T1B.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2A, Z2.T1C.T2C.X1D.X2A, Z3.T1C.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2A, Z5.T1C.T2C.X1D.X2A, Z6.T1C.T2C.X1D.X2A,
 20 Z1.T1D.T2C.X1D.X2A, Z2.T1D.T2C.X1D.X2A, Z3.T1D.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2A, Z5.T1D.T2C.X1D.X2A, Z6.T1D.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2A, Z2.T1A.T2D.X1D.X2A, Z3.T1A.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2A, Z5.T1A.T2D.X1D.X2A, Z6.T1A.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2A, Z2.T1B.T2D.X1D.X2A, Z3.T1B.T2D.X1D.X2A,
 25 Z4.T1B.T2D.X1D.X2A, Z5.T1B.T2D.X1D.X2A, Z6.T1B.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2A, Z2.T1C.T2D.X1D.X2A, Z3.T1C.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2A, Z5.T1C.T2D.X1D.X2A, Z6.T1C.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2A, Z2.T1D.T2D.X1D.X2A, Z3.T1D.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2A, Z5.T1D.T2D.X1D.X2A, Z6.T1D.T2D.X1D.X2A,
 30 Z1.T1A.T2A.X1E.X2A, Z2.T1A.T2A.X1E.X2A, Z3.T1A.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2A, Z5.T1A.T2A.X1E.X2A, Z6.T1A.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2A, Z2.T1B.T2A.X1E.X2A, Z3.T1B.T2A.X1E.X2A,

Z4.T1B.T2A.X1E.X2A, Z5.T1B.T2A.X1E.X2A, Z6.T1B.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2A, Z2.T1C.T2A.X1E.X2A, Z3.T1C.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2A, Z5.T1C.T2A.X1E.X2A, Z6.T1C.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2A, Z2.T1D.T2A.X1E.X2A, Z3.T1D.T2A.X1E.X2A,
 5 Z4.T1D.T2A.X1E.X2A, Z5.T1D.T2A.X1E.X2A, Z6.T1D.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2A, Z2.T1A.T2B.X1E.X2A, Z3.T1A.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2A, Z5.T1A.T2B.X1E.X2A, Z6.T1A.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2A, Z2.T1B.T2B.X1E.X2A, Z3.T1B.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2A, Z5.T1B.T2B.X1E.X2A, Z6.T1B.T2B.X1E.X2A,
 10 Z1.T1C.T2B.X1E.X2A, Z2.T1C.T2B.X1E.X2A, Z3.T1C.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2A, Z5.T1C.T2B.X1E.X2A, Z6.T1C.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2A, Z2.T1D.T2B.X1E.X2A, Z3.T1D.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2A, Z5.T1D.T2B.X1E.X2A, Z6.T1D.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2A, Z2.T1A.T2C.X1E.X2A, Z3.T1A.T2C.X1E.X2A,
 15 Z4.T1A.T2C.X1E.X2A, Z5.T1A.T2C.X1E.X2A, Z6.T1A.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2A, Z2.T1B.T2C.X1E.X2A, Z3.T1B.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2A, Z5.T1B.T2C.X1E.X2A, Z6.T1B.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2A, Z2.T1C.T2C.X1E.X2A, Z3.T1C.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2A, Z5.T1C.T2C.X1E.X2A, Z6.T1C.T2C.X1E.X2A,
 20 Z1.T1D.T2C.X1E.X2A, Z2.T1D.T2C.X1E.X2A, Z3.T1D.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2A, Z5.T1D.T2C.X1E.X2A, Z6.T1D.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2A, Z2.T1A.T2D.X1E.X2A, Z3.T1A.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2A, Z5.T1A.T2D.X1E.X2A, Z6.T1A.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2A, Z2.T1B.T2D.X1E.X2A, Z3.T1B.T2D.X1E.X2A,
 25 Z4.T1B.T2D.X1E.X2A, Z5.T1B.T2D.X1E.X2A, Z6.T1B.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2A, Z2.T1C.T2D.X1E.X2A, Z3.T1C.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2A, Z5.T1C.T2D.X1E.X2A, Z6.T1C.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2A, Z2.T1D.T2D.X1E.X2A, Z3.T1D.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2A, Z5.T1D.T2D.X1E.X2A, Z6.T1D.T2D.X1E.X2A,
 30 Z1.T1A.T2A.X1A.X2B, Z2.T1A.T2A.X1A.X2B, Z3.T1A.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2B, Z5.T1A.T2A.X1A.X2B, Z6.T1A.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2B, Z2.T1B.T2A.X1A.X2B, Z3.T1B.T2A.X1A.X2B,

Z4.T1B.T2A.X1A.X2B, Z5.T1B.T2A.X1A.X2B, Z6.T1B.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2B, Z2.T1C.T2A.X1A.X2B, Z3.T1C.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2B, Z5.T1C.T2A.X1A.X2B, Z6.T1C.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2B, Z2.T1D.T2A.X1A.X2B, Z3.T1D.T2A.X1A.X2B,
 5 Z4.T1D.T2A.X1A.X2B, Z5.T1D.T2A.X1A.X2B, Z6.T1D.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2B, Z2.T1A.T2B.X1A.X2B, Z3.T1A.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2B, Z5.T1A.T2B.X1A.X2B, Z6.T1A.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2B, Z2.T1B.T2B.X1A.X2B, Z3.T1B.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2B, Z5.T1B.T2B.X1A.X2B, Z6.T1B.T2B.X1A.X2B,
 10 Z1.T1C.T2B.X1A.X2B, Z2.T1C.T2B.X1A.X2B, Z3.T1C.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2B, Z5.T1C.T2B.X1A.X2B, Z6.T1C.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2B, Z2.T1D.T2B.X1A.X2B, Z3.T1D.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2B, Z5.T1D.T2B.X1A.X2B, Z6.T1D.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2B, Z2.T1A.T2C.X1A.X2B, Z3.T1A.T2C.X1A.X2B,
 15 Z4.T1A.T2C.X1A.X2B, Z5.T1A.T2C.X1A.X2B, Z6.T1A.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2B, Z2.T1B.T2C.X1A.X2B, Z3.T1B.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2B, Z5.T1B.T2C.X1A.X2B, Z6.T1B.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2B, Z2.T1C.T2C.X1A.X2B, Z3.T1C.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2B, Z5.T1C.T2C.X1A.X2B, Z6.T1C.T2C.X1A.X2B,
 20 Z1.T1D.T2C.X1A.X2B, Z2.T1D.T2C.X1A.X2B, Z3.T1D.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2B, Z5.T1D.T2C.X1A.X2B, Z6.T1D.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2B, Z2.T1A.T2D.X1A.X2B, Z3.T1A.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2B, Z5.T1A.T2D.X1A.X2B, Z6.T1A.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2B, Z2.T1B.T2D.X1A.X2B, Z3.T1B.T2D.X1A.X2B,
 25 Z4.T1B.T2D.X1A.X2B, Z5.T1B.T2D.X1A.X2B, Z6.T1B.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2B, Z2.T1C.T2D.X1A.X2B, Z3.T1C.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2B, Z5.T1C.T2D.X1A.X2B, Z6.T1C.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2B, Z2.T1D.T2D.X1A.X2B, Z3.T1D.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2B, Z5.T1D.T2D.X1A.X2B, Z6.T1D.T2D.X1A.X2B,
 30 Z1.T1A.T2A.X1B.X2B, Z2.T1A.T2A.X1B.X2B, Z3.T1A.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2B, Z5.T1A.T2A.X1B.X2B, Z6.T1A.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2B, Z2.T1B.T2A.X1B.X2B, Z3.T1B.T2A.X1B.X2B,

Z4.T1B.T2A.X1B.X2B, Z5.T1B.T2A.X1B.X2B, Z6.T1B.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2B, Z2.T1C.T2A.X1B.X2B, Z3.T1C.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2B, Z5.T1C.T2A.X1B.X2B, Z6.T1C.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2B, Z2.T1D.T2A.X1B.X2B, Z3.T1D.T2A.X1B.X2B,
 5 Z4.T1D.T2A.X1B.X2B, Z5.T1D.T2A.X1B.X2B, Z6.T1D.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2B, Z2.T1A.T2B.X1B.X2B, Z3.T1A.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2B, Z5.T1A.T2B.X1B.X2B, Z6.T1A.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2B, Z2.T1B.T2B.X1B.X2B, Z3.T1B.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2B, Z5.T1B.T2B.X1B.X2B, Z6.T1B.T2B.X1B.X2B,
 10 Z1.T1C.T2B.X1B.X2B, Z2.T1C.T2B.X1B.X2B, Z3.T1C.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2B, Z5.T1C.T2B.X1B.X2B, Z6.T1C.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2B, Z2.T1D.T2B.X1B.X2B, Z3.T1D.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2B, Z5.T1D.T2B.X1B.X2B, Z6.T1D.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2B, Z2.T1A.T2C.X1B.X2B, Z3.T1A.T2C.X1B.X2B,
 15 Z4.T1A.T2C.X1B.X2B, Z5.T1A.T2C.X1B.X2B, Z6.T1A.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2B, Z2.T1B.T2C.X1B.X2B, Z3.T1B.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2B, Z5.T1B.T2C.X1B.X2B, Z6.T1B.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2B, Z2.T1C.T2C.X1B.X2B, Z3.T1C.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2B, Z5.T1C.T2C.X1B.X2B, Z6.T1C.T2C.X1B.X2B,
 20 Z1.T1D.T2C.X1B.X2B, Z2.T1D.T2C.X1B.X2B, Z3.T1D.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2B, Z5.T1D.T2C.X1B.X2B, Z6.T1D.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2B, Z2.T1A.T2D.X1B.X2B, Z3.T1A.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2B, Z5.T1A.T2D.X1B.X2B, Z6.T1A.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2B, Z2.T1B.T2D.X1B.X2B, Z3.T1B.T2D.X1B.X2B,
 25 Z4.T1B.T2D.X1B.X2B, Z5.T1B.T2D.X1B.X2B, Z6.T1B.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2B, Z2.T1C.T2D.X1B.X2B, Z3.T1C.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2B, Z5.T1C.T2D.X1B.X2B, Z6.T1C.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2B, Z2.T1D.T2D.X1B.X2B, Z3.T1D.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2B, Z5.T1D.T2D.X1B.X2B, Z6.T1D.T2D.X1B.X2B,
 30 Z1.T1A.T2A.X1C.X2B, Z2.T1A.T2A.X1C.X2B, Z3.T1A.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2B, Z5.T1A.T2A.X1C.X2B, Z6.T1A.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2B, Z2.T1B.T2A.X1C.X2B, Z3.T1B.T2A.X1C.X2B,

Z4.T1B.T2A.X1C.X2B, Z5.T1B.T2A.X1C.X2B, Z6.T1B.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2B, Z2.T1C.T2A.X1C.X2B, Z3.T1C.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2B, Z5.T1C.T2A.X1C.X2B, Z6.T1C.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2B, Z2.T1D.T2A.X1C.X2B, Z3.T1D.T2A.X1C.X2B,
 5 Z4.T1D.T2A.X1C.X2B, Z5.T1D.T2A.X1C.X2B, Z6.T1D.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2B, Z2.T1A.T2B.X1C.X2B, Z3.T1A.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2B, Z5.T1A.T2B.X1C.X2B, Z6.T1A.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2B, Z2.T1B.T2B.X1C.X2B, Z3.T1B.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2B, Z5.T1B.T2B.X1C.X2B, Z6.T1B.T2B.X1C.X2B,
 10 Z1.T1C.T2B.X1C.X2B, Z2.T1C.T2B.X1C.X2B, Z3.T1C.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2B, Z5.T1C.T2B.X1C.X2B, Z6.T1C.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2B, Z2.T1D.T2B.X1C.X2B, Z3.T1D.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2B, Z5.T1D.T2B.X1C.X2B, Z6.T1D.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2B, Z2.T1A.T2C.X1C.X2B, Z3.T1A.T2C.X1C.X2B,
 15 Z4.T1A.T2C.X1C.X2B, Z5.T1A.T2C.X1C.X2B, Z6.T1A.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2B, Z2.T1B.T2C.X1C.X2B, Z3.T1B.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2B, Z5.T1B.T2C.X1C.X2B, Z6.T1B.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2B, Z2.T1C.T2C.X1C.X2B, Z3.T1C.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2B, Z5.T1C.T2C.X1C.X2B, Z6.T1C.T2C.X1C.X2B,
 20 Z1.T1D.T2C.X1C.X2B, Z2.T1D.T2C.X1C.X2B, Z3.T1D.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2B, Z5.T1D.T2C.X1C.X2B, Z6.T1D.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2B, Z2.T1A.T2D.X1C.X2B, Z3.T1A.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2B, Z5.T1A.T2D.X1C.X2B, Z6.T1A.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2B, Z2.T1B.T2D.X1C.X2B, Z3.T1B.T2D.X1C.X2B,
 25 Z4.T1B.T2D.X1C.X2B, Z5.T1B.T2D.X1C.X2B, Z6.T1B.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2B, Z2.T1C.T2D.X1C.X2B, Z3.T1C.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2B, Z5.T1C.T2D.X1C.X2B, Z6.T1C.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2B, Z2.T1D.T2D.X1C.X2B, Z3.T1D.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2B, Z5.T1D.T2D.X1C.X2B, Z6.T1D.T2D.X1C.X2B,
 30 Z1.T1A.T2A.X1D.X2B, Z2.T1A.T2A.X1D.X2B, Z3.T1A.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2B, Z5.T1A.T2A.X1D.X2B, Z6.T1A.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2B, Z2.T1B.T2A.X1D.X2B, Z3.T1B.T2A.X1D.X2B,

Z4.T1B.T2A.X1D.X2B, Z5.T1B.T2A.X1D.X2B, Z6.T1B.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2B, Z2.T1C.T2A.X1D.X2B, Z3.T1C.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2B, Z5.T1C.T2A.X1D.X2B, Z6.T1C.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2B, Z2.T1D.T2A.X1D.X2B, Z3.T1D.T2A.X1D.X2B,
 5 Z4.T1D.T2A.X1D.X2B, Z5.T1D.T2A.X1D.X2B, Z6.T1D.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2B, Z2.T1A.T2B.X1D.X2B, Z3.T1A.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2B, Z5.T1A.T2B.X1D.X2B, Z6.T1A.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2B, Z2.T1B.T2B.X1D.X2B, Z3.T1B.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2B, Z5.T1B.T2B.X1D.X2B, Z6.T1B.T2B.X1D.X2B,
 10 Z1.T1C.T2B.X1D.X2B, Z2.T1C.T2B.X1D.X2B, Z3.T1C.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2B, Z5.T1C.T2B.X1D.X2B, Z6.T1C.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2B, Z2.T1D.T2B.X1D.X2B, Z3.T1D.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2B, Z5.T1D.T2B.X1D.X2B, Z6.T1D.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2B, Z2.T1A.T2C.X1D.X2B, Z3.T1A.T2C.X1D.X2B,
 15 Z4.T1A.T2C.X1D.X2B, Z5.T1A.T2C.X1D.X2B, Z6.T1A.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2B, Z2.T1B.T2C.X1D.X2B, Z3.T1B.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2B, Z5.T1B.T2C.X1D.X2B, Z6.T1B.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2B, Z2.T1C.T2C.X1D.X2B, Z3.T1C.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2B, Z5.T1C.T2C.X1D.X2B, Z6.T1C.T2C.X1D.X2B,
 20 Z1.T1D.T2C.X1D.X2B, Z2.T1D.T2C.X1D.X2B, Z3.T1D.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2B, Z5.T1D.T2C.X1D.X2B, Z6.T1D.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2B, Z2.T1A.T2D.X1D.X2B, Z3.T1A.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2B, Z5.T1A.T2D.X1D.X2B, Z6.T1A.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2B, Z2.T1B.T2D.X1D.X2B, Z3.T1B.T2D.X1D.X2B,
 25 Z4.T1B.T2D.X1D.X2B, Z5.T1B.T2D.X1D.X2B, Z6.T1B.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2B, Z2.T1C.T2D.X1D.X2B, Z3.T1C.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2B, Z5.T1C.T2D.X1D.X2B, Z6.T1C.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2B, Z2.T1D.T2D.X1D.X2B, Z3.T1D.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2B, Z5.T1D.T2D.X1D.X2B, Z6.T1D.T2D.X1D.X2B,
 30 Z1.T1A.T2A.X1E.X2B, Z2.T1A.T2A.X1E.X2B, Z3.T1A.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2B, Z5.T1A.T2A.X1E.X2B, Z6.T1A.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2B, Z2.T1B.T2A.X1E.X2B, Z3.T1B.T2A.X1E.X2B,

- Z4.T1B.T2A.X1E.X2B, Z5.T1B.T2A.X1E.X2B, Z6.T1B.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2B, Z2.T1C.T2A.X1E.X2B, Z3.T1C.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2B, Z5.T1C.T2A.X1E.X2B, Z6.T1C.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2B, Z2.T1D.T2A.X1E.X2B, Z3.T1D.T2A.X1E.X2B,
 5 Z4.T1D.T2A.X1E.X2B, Z5.T1D.T2A.X1E.X2B, Z6.T1D.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2B, Z2.T1A.T2B.X1E.X2B, Z3.T1A.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2B, Z5.T1A.T2B.X1E.X2B, Z6.T1A.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2B, Z2.T1B.T2B.X1E.X2B, Z3.T1B.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2B, Z5.T1B.T2B.X1E.X2B, Z6.T1B.T2B.X1E.X2B,
 10 Z1.T1C.T2B.X1E.X2B, Z2.T1C.T2B.X1E.X2B, Z3.T1C.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2B, Z5.T1C.T2B.X1E.X2B, Z6.T1C.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2B, Z2.T1D.T2B.X1E.X2B, Z3.T1D.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2B, Z5.T1D.T2B.X1E.X2B, Z6.T1D.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2B, Z2.T1A.T2C.X1E.X2B, Z3.T1A.T2C.X1E.X2B,
 15 Z4.T1A.T2C.X1E.X2B, Z5.T1A.T2C.X1E.X2B, Z6.T1A.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2B, Z2.T1B.T2C.X1E.X2B, Z3.T1B.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2B, Z5.T1B.T2C.X1E.X2B, Z6.T1B.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2B, Z2.T1C.T2C.X1E.X2B, Z3.T1C.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2B, Z5.T1C.T2C.X1E.X2B, Z6.T1C.T2C.X1E.X2B,
 20 Z1.T1D.T2C.X1E.X2B, Z2.T1D.T2C.X1E.X2B, Z3.T1D.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2B, Z5.T1D.T2C.X1E.X2B, Z6.T1D.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2B, Z2.T1A.T2D.X1E.X2B, Z3.T1A.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2B, Z5.T1A.T2D.X1E.X2B, Z6.T1A.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2B, Z2.T1B.T2D.X1E.X2B, Z3.T1B.T2D.X1E.X2B,
 25 Z4.T1B.T2D.X1E.X2B, Z5.T1B.T2D.X1E.X2B, Z6.T1B.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2B, Z2.T1C.T2D.X1E.X2B, Z3.T1C.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2B, Z5.T1C.T2D.X1E.X2B, Z6.T1C.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2B, Z2.T1D.T2D.X1E.X2B, Z3.T1D.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2B, Z5.T1D.T2D.X1E.X2B, Z6.T1D.T2D.X1E.X2B,
 30 Z1.T1A.T2A.X1A.X2C, Z2.T1A.T2A.X1A.X2C, Z3.T1A.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2C, Z5.T1A.T2A.X1A.X2C, Z6.T1A.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2C, Z2.T1B.T2A.X1A.X2C, Z3.T1B.T2A.X1A.X2C,

Z4.T1B.T2A.X1A.X2C, Z5.T1B.T2A.X1A.X2C, Z6.T1B.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2C, Z2.T1C.T2A.X1A.X2C, Z3.T1C.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2C, Z5.T1C.T2A.X1A.X2C, Z6.T1C.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2C, Z2.T1D.T2A.X1A.X2C, Z3.T1D.T2A.X1A.X2C,
 5 Z4.T1D.T2A.X1A.X2C, Z5.T1D.T2A.X1A.X2C, Z6.T1D.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2C, Z2.T1A.T2B.X1A.X2C, Z3.T1A.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2C, Z5.T1A.T2B.X1A.X2C, Z6.T1A.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2C, Z2.T1B.T2B.X1A.X2C, Z3.T1B.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2C, Z5.T1B.T2B.X1A.X2C, Z6.T1B.T2B.X1A.X2C,
 10 Z1.T1C.T2B.X1A.X2C, Z2.T1C.T2B.X1A.X2C, Z3.T1C.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2C, Z5.T1C.T2B.X1A.X2C, Z6.T1C.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2C, Z2.T1D.T2B.X1A.X2C, Z3.T1D.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2C, Z5.T1D.T2B.X1A.X2C, Z6.T1D.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2C, Z2.T1A.T2C.X1A.X2C, Z3.T1A.T2C.X1A.X2C,
 15 Z4.T1A.T2C.X1A.X2C, Z5.T1A.T2C.X1A.X2C, Z6.T1A.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2C, Z2.T1B.T2C.X1A.X2C, Z3.T1B.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2C, Z5.T1B.T2C.X1A.X2C, Z6.T1B.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2C, Z2.T1C.T2C.X1A.X2C, Z3.T1C.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2C, Z5.T1C.T2C.X1A.X2C, Z6.T1C.T2C.X1A.X2C,
 20 Z1.T1D.T2C.X1A.X2C, Z2.T1D.T2C.X1A.X2C, Z3.T1D.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2C, Z5.T1D.T2C.X1A.X2C, Z6.T1D.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2C, Z2.T1A.T2D.X1A.X2C, Z3.T1A.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2C, Z5.T1A.T2D.X1A.X2C, Z6.T1A.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2C, Z2.T1B.T2D.X1A.X2C, Z3.T1B.T2D.X1A.X2C,
 25 Z4.T1B.T2D.X1A.X2C, Z5.T1B.T2D.X1A.X2C, Z6.T1B.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2C, Z2.T1C.T2D.X1A.X2C, Z3.T1C.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2C, Z5.T1C.T2D.X1A.X2C, Z6.T1C.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2C, Z2.T1D.T2D.X1A.X2C, Z3.T1D.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2C, Z5.T1D.T2D.X1A.X2C, Z6.T1D.T2D.X1A.X2C,
 30 Z1.T1A.T2A.X1B.X2C, Z2.T1A.T2A.X1B.X2C, Z3.T1A.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2C, Z5.T1A.T2A.X1B.X2C, Z6.T1A.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2C, Z2.T1B.T2A.X1B.X2C, Z3.T1B.T2A.X1B.X2C,

Z4.T1B.T2A.X1B.X2C, Z5.T1B.T2A.X1B.X2C, Z6.T1B.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2C, Z2.T1C.T2A.X1B.X2C, Z3.T1C.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2C, Z5.T1C.T2A.X1B.X2C, Z6.T1C.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2C, Z2.T1D.T2A.X1B.X2C, Z3.T1D.T2A.X1B.X2C,
 5 Z4.T1D.T2A.X1B.X2C, Z5.T1D.T2A.X1B.X2C, Z6.T1D.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2C, Z2.T1A.T2B.X1B.X2C, Z3.T1A.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2C, Z5.T1A.T2B.X1B.X2C, Z6.T1A.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2C, Z2.T1B.T2B.X1B.X2C, Z3.T1B.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2C, Z5.T1B.T2B.X1B.X2C, Z6.T1B.T2B.X1B.X2C,
 10 Z1.T1C.T2B.X1B.X2C, Z2.T1C.T2B.X1B.X2C, Z3.T1C.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2C, Z5.T1C.T2B.X1B.X2C, Z6.T1C.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2C, Z2.T1D.T2B.X1B.X2C, Z3.T1D.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2C, Z5.T1D.T2B.X1B.X2C, Z6.T1D.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2C, Z2.T1A.T2C.X1B.X2C, Z3.T1A.T2C.X1B.X2C,
 15 Z4.T1A.T2C.X1B.X2C, Z5.T1A.T2C.X1B.X2C, Z6.T1A.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2C, Z2.T1B.T2C.X1B.X2C, Z3.T1B.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2C, Z5.T1B.T2C.X1B.X2C, Z6.T1B.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2C, Z2.T1C.T2C.X1B.X2C, Z3.T1C.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2C, Z5.T1C.T2C.X1B.X2C, Z6.T1C.T2C.X1B.X2C,
 20 Z1.T1D.T2C.X1B.X2C, Z2.T1D.T2C.X1B.X2C, Z3.T1D.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2C, Z5.T1D.T2C.X1B.X2C, Z6.T1D.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2C, Z2.T1A.T2D.X1B.X2C, Z3.T1A.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2C, Z5.T1A.T2D.X1B.X2C, Z6.T1A.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2C, Z2.T1B.T2D.X1B.X2C, Z3.T1B.T2D.X1B.X2C,
 25 Z4.T1B.T2D.X1B.X2C, Z5.T1B.T2D.X1B.X2C, Z6.T1B.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2C, Z2.T1C.T2D.X1B.X2C, Z3.T1C.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2C, Z5.T1C.T2D.X1B.X2C, Z6.T1C.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2C, Z2.T1D.T2D.X1B.X2C, Z3.T1D.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2C, Z5.T1D.T2D.X1B.X2C, Z6.T1D.T2D.X1B.X2C,
 30 Z1.T1A.T2A.X1C.X2C, Z2.T1A.T2A.X1C.X2C, Z3.T1A.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2C, Z5.T1A.T2A.X1C.X2C, Z6.T1A.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2C, Z2.T1B.T2A.X1C.X2C, Z3.T1B.T2A.X1C.X2C,

Z4.T1B.T2A.X1C.X2C, Z5.T1B.T2A.X1C.X2C, Z6.T1B.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2C, Z2.T1C.T2A.X1C.X2C, Z3.T1C.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2C, Z5.T1C.T2A.X1C.X2C, Z6.T1C.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2C, Z2.T1D.T2A.X1C.X2C, Z3.T1D.T2A.X1C.X2C,
 5 Z4.T1D.T2A.X1C.X2C, Z5.T1D.T2A.X1C.X2C, Z6.T1D.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2C, Z2.T1A.T2B.X1C.X2C, Z3.T1A.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2C, Z5.T1A.T2B.X1C.X2C, Z6.T1A.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2C, Z2.T1B.T2B.X1C.X2C, Z3.T1B.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2C, Z5.T1B.T2B.X1C.X2C, Z6.T1B.T2B.X1C.X2C,
 10 Z1.T1C.T2B.X1C.X2C, Z2.T1C.T2B.X1C.X2C, Z3.T1C.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2C, Z5.T1C.T2B.X1C.X2C, Z6.T1C.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2C, Z2.T1D.T2B.X1C.X2C, Z3.T1D.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2C, Z5.T1D.T2B.X1C.X2C, Z6.T1D.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2C, Z2.T1A.T2C.X1C.X2C, Z3.T1A.T2C.X1C.X2C,
 15 Z4.T1A.T2C.X1C.X2C, Z5.T1A.T2C.X1C.X2C, Z6.T1A.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2C, Z2.T1B.T2C.X1C.X2C, Z3.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2C, Z5.T1B.T2C.X1C.X2C, Z6.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2C, Z2.T1C.T2C.X1C.X2C, Z3.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2C, Z5.T1C.T2C.X1C.X2C, Z6.T1C.T2C.X1C.X2C,
 20 Z1.T1D.T2C.X1C.X2C, Z2.T1D.T2C.X1C.X2C, Z3.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2C, Z5.T1D.T2C.X1C.X2C, Z6.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2C, Z2.T1A.T2D.X1C.X2C, Z3.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2C, Z5.T1A.T2D.X1C.X2C, Z6.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2C, Z2.T1B.T2D.X1C.X2C, Z3.T1B.T2D.X1C.X2C,
 25 Z4.T1B.T2D.X1C.X2C, Z5.T1B.T2D.X1C.X2C, Z6.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2C, Z2.T1C.T2D.X1C.X2C, Z3.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2C, Z5.T1C.T2D.X1C.X2C, Z6.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2C, Z2.T1D.T2D.X1C.X2C, Z3.T1D.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2C, Z5.T1D.T2D.X1C.X2C, Z6.T1D.T2D.X1C.X2C,
 30 Z1.T1A.T2A.X1D.X2C, Z2.T1A.T2A.X1D.X2C, Z3.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2C, Z5.T1A.T2A.X1D.X2C, Z6.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2C, Z2.T1B.T2A.X1D.X2C, Z3.T1B.T2A.X1D.X2C,

- Z4.T1B.T2A.X1D.X2C, Z5.T1B.T2A.X1D.X2C, Z6.T1B.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2C, Z2.T1C.T2A.X1D.X2C, Z3.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2C, Z5.T1C.T2A.X1D.X2C, Z6.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2C, Z2.T1D.T2A.X1D.X2C, Z3.T1D.T2A.X1D.X2C,
 5 Z4.T1D.T2A.X1D.X2C, Z5.T1D.T2A.X1D.X2C, Z6.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2C, Z2.T1A.T2B.X1D.X2C, Z3.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2C, Z5.T1A.T2B.X1D.X2C, Z6.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2C, Z2.T1B.T2B.X1D.X2C, Z3.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2C, Z5.T1B.T2B.X1D.X2C, Z6.T1B.T2B.X1D.X2C,
 10 Z1.T1C.T2B.X1D.X2C, Z2.T1C.T2B.X1D.X2C, Z3.T1C.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2C, Z5.T1C.T2B.X1D.X2C, Z6.T1C.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2C, Z2.T1D.T2B.X1D.X2C, Z3.T1D.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2C, Z5.T1D.T2B.X1D.X2C, Z6.T1D.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2C, Z2.T1A.T2C.X1D.X2C, Z3.T1A.T2C.X1D.X2C,
 15 Z4.T1A.T2C.X1D.X2C, Z5.T1A.T2C.X1D.X2C, Z6.T1A.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2C, Z2.T1B.T2C.X1D.X2C, Z3.T1B.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2C, Z5.T1B.T2C.X1D.X2C, Z6.T1B.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2C, Z2.T1C.T2C.X1D.X2C, Z3.T1C.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2C, Z5.T1C.T2C.X1D.X2C, Z6.T1C.T2C.X1D.X2C,
 20 Z1.T1D.T2C.X1D.X2C, Z2.T1D.T2C.X1D.X2C, Z3.T1D.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2C, Z5.T1D.T2C.X1D.X2C, Z6.T1D.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2C, Z2.T1A.T2D.X1D.X2C, Z3.T1A.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2C, Z5.T1A.T2D.X1D.X2C, Z6.T1A.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2C, Z2.T1B.T2D.X1D.X2C, Z3.T1B.T2D.X1D.X2C,
 25 Z4.T1B.T2D.X1D.X2C, Z5.T1B.T2D.X1D.X2C, Z6.T1B.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2C, Z2.T1C.T2D.X1D.X2C, Z3.T1C.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2C, Z5.T1C.T2D.X1D.X2C, Z6.T1C.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2C, Z2.T1D.T2D.X1D.X2C, Z3.T1D.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2C, Z5.T1D.T2D.X1D.X2C, Z6.T1D.T2D.X1D.X2C,
 30 Z1.T1A.T2A.X1E.X2C, Z2.T1A.T2A.X1E.X2C, Z3.T1A.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2C, Z5.T1A.T2A.X1E.X2C, Z6.T1A.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2C, Z2.T1B.T2A.X1E.X2C, Z3.T1B.T2A.X1E.X2C,

Z4.T1B.T2A.X1E.X2C, Z5.T1B.T2A.X1E.X2C, Z6.T1B.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2C, Z2.T1C.T2A.X1E.X2C, Z3.T1C.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2C, Z5.T1C.T2A.X1E.X2C, Z6.T1C.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2C, Z2.T1D.T2A.X1E.X2C, Z3.T1D.T2A.X1E.X2C,
 5 Z4.T1D.T2A.X1E.X2C, Z5.T1D.T2A.X1E.X2C, Z6.T1D.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2C, Z2.T1A.T2B.X1E.X2C, Z3.T1A.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2C, Z5.T1A.T2B.X1E.X2C, Z6.T1A.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2C, Z2.T1B.T2B.X1E.X2C, Z3.T1B.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2C, Z5.T1B.T2B.X1E.X2C, Z6.T1B.T2B.X1E.X2C,
 10 Z1.T1C.T2B.X1E.X2C, Z2.T1C.T2B.X1E.X2C, Z3.T1C.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2C, Z5.T1C.T2B.X1E.X2C, Z6.T1C.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2C, Z2.T1D.T2B.X1E.X2C, Z3.T1D.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2C, Z5.T1D.T2B.X1E.X2C, Z6.T1D.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2C, Z2.T1A.T2C.X1E.X2C, Z3.T1A.T2C.X1E.X2C,
 15 Z4.T1A.T2C.X1E.X2C, Z5.T1A.T2C.X1E.X2C, Z6.T1A.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2C, Z2.T1B.T2C.X1E.X2C, Z3.T1B.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2C, Z5.T1B.T2C.X1E.X2C, Z6.T1B.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2C, Z2.T1C.T2C.X1E.X2C, Z3.T1C.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2C, Z5.T1C.T2C.X1E.X2C, Z6.T1C.T2C.X1E.X2C,
 20 Z1.T1D.T2C.X1E.X2C, Z2.T1D.T2C.X1E.X2C, Z3.T1D.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2C, Z5.T1D.T2C.X1E.X2C, Z6.T1D.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2C, Z2.T1A.T2D.X1E.X2C, Z3.T1A.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2C, Z5.T1A.T2D.X1E.X2C, Z6.T1A.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2C, Z2.T1B.T2D.X1E.X2C, Z3.T1B.T2D.X1E.X2C,
 25 Z4.T1B.T2D.X1E.X2C, Z5.T1B.T2D.X1E.X2C, Z6.T1B.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2C, Z2.T1C.T2D.X1E.X2C, Z3.T1C.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2C, Z5.T1C.T2D.X1E.X2C, Z6.T1C.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2C, Z2.T1D.T2D.X1E.X2C, Z3.T1D.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2C, Z5.T1D.T2D.X1E.X2C, Z6.T1D.T2D.X1E.X2C,
 30 Z1.T1A.T2A.X1A.X2D, Z2.T1A.T2A.X1A.X2D, Z3.T1A.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2D, Z5.T1A.T2A.X1A.X2D, Z6.T1A.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2D, Z2.T1B.T2A.X1A.X2D, Z3.T1B.T2A.X1A.X2D,

Z4.T1B.T2A.X1A.X2D, Z5.T1B.T2A.X1A.X2D, Z6.T1B.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2D, Z2.T1C.T2A.X1A.X2D, Z3.T1C.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2D, Z5.T1C.T2A.X1A.X2D, Z6.T1C.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2D, Z2.T1D.T2A.X1A.X2D, Z3.T1D.T2A.X1A.X2D,
 5 Z4.T1D.T2A.X1A.X2D, Z5.T1D.T2A.X1A.X2D, Z6.T1D.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2D, Z2.T1A.T2B.X1A.X2D, Z3.T1A.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2D, Z5.T1A.T2B.X1A.X2D, Z6.T1A.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2D, Z2.T1B.T2B.X1A.X2D, Z3.T1B.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2D, Z5.T1B.T2B.X1A.X2D, Z6.T1B.T2B.X1A.X2D,
 10 Z1.T1C.T2B.X1A.X2D, Z2.T1C.T2B.X1A.X2D, Z3.T1C.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2D, Z5.T1C.T2B.X1A.X2D, Z6.T1C.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2D, Z2.T1D.T2B.X1A.X2D, Z3.T1D.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2D, Z5.T1D.T2B.X1A.X2D, Z6.T1D.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2D, Z2.T1A.T2C.X1A.X2D, Z3.T1A.T2C.X1A.X2D,
 15 Z4.T1A.T2C.X1A.X2D, Z5.T1A.T2C.X1A.X2D, Z6.T1A.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2D, Z2.T1B.T2C.X1A.X2D, Z3.T1B.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2D, Z5.T1B.T2C.X1A.X2D, Z6.T1B.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2D, Z2.T1C.T2C.X1A.X2D, Z3.T1C.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2D, Z5.T1C.T2C.X1A.X2D, Z6.T1C.T2C.X1A.X2D,
 20 Z1.T1D.T2C.X1A.X2D, Z2.T1D.T2C.X1A.X2D, Z3.T1D.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2D, Z5.T1D.T2C.X1A.X2D, Z6.T1D.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2D, Z2.T1A.T2D.X1A.X2D, Z3.T1A.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2D, Z5.T1A.T2D.X1A.X2D, Z6.T1A.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2D, Z2.T1B.T2D.X1A.X2D, Z3.T1B.T2D.X1A.X2D,
 25 Z4.T1B.T2D.X1A.X2D, Z5.T1B.T2D.X1A.X2D, Z6.T1B.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2D, Z2.T1C.T2D.X1A.X2D, Z3.T1C.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2D, Z5.T1C.T2D.X1A.X2D, Z6.T1C.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2D, Z2.T1D.T2D.X1A.X2D, Z3.T1D.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2D, Z5.T1D.T2D.X1A.X2D, Z6.T1D.T2D.X1A.X2D,
 30 Z1.T1A.T2A.X1B.X2D, Z2.T1A.T2A.X1B.X2D, Z3.T1A.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2D, Z5.T1A.T2A.X1B.X2D, Z6.T1A.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2D, Z2.T1B.T2A.X1B.X2D, Z3.T1B.T2A.X1B.X2D,

Z4.T1B.T2A.X1B.X2D, Z5.T1B.T2A.X1B.X2D, Z6.T1B.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2D, Z2.T1C.T2A.X1B.X2D, Z3.T1C.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2D, Z5.T1C.T2A.X1B.X2D, Z6.T1C.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2D, Z2.T1D.T2A.X1B.X2D, Z3.T1D.T2A.X1B.X2D,
 5 Z4.T1D.T2A.X1B.X2D, Z5.T1D.T2A.X1B.X2D, Z6.T1D.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2D, Z2.T1A.T2B.X1B.X2D, Z3.T1A.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2D, Z5.T1A.T2B.X1B.X2D, Z6.T1A.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2D, Z2.T1B.T2B.X1B.X2D, Z3.T1B.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2D, Z5.T1B.T2B.X1B.X2D, Z6.T1B.T2B.X1B.X2D,
 10 Z1.T1C.T2B.X1B.X2D, Z2.T1C.T2B.X1B.X2D, Z3.T1C.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2D, Z5.T1C.T2B.X1B.X2D, Z6.T1C.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2D, Z2.T1D.T2B.X1B.X2D, Z3.T1D.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2D, Z5.T1D.T2B.X1B.X2D, Z6.T1D.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2D, Z2.T1A.T2C.X1B.X2D, Z3.T1A.T2C.X1B.X2D,
 15 Z4.T1A.T2C.X1B.X2D, Z5.T1A.T2C.X1B.X2D, Z6.T1A.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2D, Z2.T1B.T2C.X1B.X2D, Z3.T1B.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2D, Z5.T1B.T2C.X1B.X2D, Z6.T1B.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2D, Z2.T1C.T2C.X1B.X2D, Z3.T1C.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2D, Z5.T1C.T2C.X1B.X2D, Z6.T1C.T2C.X1B.X2D,
 20 Z1.T1D.T2C.X1B.X2D, Z2.T1D.T2C.X1B.X2D, Z3.T1D.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2D, Z5.T1D.T2C.X1B.X2D, Z6.T1D.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2D, Z2.T1A.T2D.X1B.X2D, Z3.T1A.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2D, Z5.T1A.T2D.X1B.X2D, Z6.T1A.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2D, Z2.T1B.T2D.X1B.X2D, Z3.T1B.T2D.X1B.X2D,
 25 Z4.T1B.T2D.X1B.X2D, Z5.T1B.T2D.X1B.X2D, Z6.T1B.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2D, Z2.T1C.T2D.X1B.X2D, Z3.T1C.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2D, Z5.T1C.T2D.X1B.X2D, Z6.T1C.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2D, Z2.T1D.T2D.X1B.X2D, Z3.T1D.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2D, Z5.T1D.T2D.X1B.X2D, Z6.T1D.T2D.X1B.X2D,
 30 Z1.T1A.T2A.X1C.X2D, Z2.T1A.T2A.X1C.X2D, Z3.T1A.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2D, Z5.T1A.T2A.X1C.X2D, Z6.T1A.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2D, Z2.T1B.T2A.X1C.X2D, Z3.T1B.T2A.X1C.X2D,

Z4.T1B.T2A.X1C.X2D, Z5.T1B.T2A.X1C.X2D, Z6.T1B.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2D, Z2.T1C.T2A.X1C.X2D, Z3.T1C.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2D, Z5.T1C.T2A.X1C.X2D, Z6.T1C.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2D, Z2.T1D.T2A.X1C.X2D, Z3.T1D.T2A.X1C.X2D,
 5 Z4.T1D.T2A.X1C.X2D, Z5.T1D.T2A.X1C.X2D, Z6.T1D.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2D, Z2.T1A.T2B.X1C.X2D, Z3.T1A.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2D, Z5.T1A.T2B.X1C.X2D, Z6.T1A.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2D, Z2.T1B.T2B.X1C.X2D, Z3.T1B.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2D, Z5.T1B.T2B.X1C.X2D, Z6.T1B.T2B.X1C.X2D,
 10 Z1.T1C.T2B.X1C.X2D, Z2.T1C.T2B.X1C.X2D, Z3.T1C.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2D, Z5.T1C.T2B.X1C.X2D, Z6.T1C.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2D, Z2.T1D.T2B.X1C.X2D, Z3.T1D.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2D, Z5.T1D.T2B.X1C.X2D, Z6.T1D.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2D, Z2.T1A.T2C.X1C.X2D, Z3.T1A.T2C.X1C.X2D,
 15 Z4.T1A.T2C.X1C.X2D, Z5.T1A.T2C.X1C.X2D, Z6.T1A.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2D, Z2.T1B.T2C.X1C.X2D, Z3.T1B.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2D, Z5.T1B.T2C.X1C.X2D, Z6.T1B.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2D, Z2.T1C.T2C.X1C.X2D, Z3.T1C.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2D, Z5.T1C.T2C.X1C.X2D, Z6.T1C.T2C.X1C.X2D,
 20 Z1.T1D.T2C.X1C.X2D, Z2.T1D.T2C.X1C.X2D, Z3.T1D.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2D, Z5.T1D.T2C.X1C.X2D, Z6.T1D.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2D, Z2.T1A.T2D.X1C.X2D, Z3.T1A.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2D, Z5.T1A.T2D.X1C.X2D, Z6.T1A.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2D, Z2.T1B.T2D.X1C.X2D, Z3.T1B.T2D.X1C.X2D,
 25 Z4.T1B.T2D.X1C.X2D, Z5.T1B.T2D.X1C.X2D, Z6.T1B.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2D, Z2.T1C.T2D.X1C.X2D, Z3.T1C.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2D, Z5.T1C.T2D.X1C.X2D, Z6.T1C.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2D, Z2.T1D.T2D.X1C.X2D, Z3.T1D.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2D, Z5.T1D.T2D.X1C.X2D, Z6.T1D.T2D.X1C.X2D,
 30 Z1.T1A.T2A.X1D.X2D, Z2.T1A.T2A.X1D.X2D, Z3.T1A.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2D, Z5.T1A.T2A.X1D.X2D, Z6.T1A.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2D, Z2.T1B.T2A.X1D.X2D, Z3.T1B.T2A.X1D.X2D,

Z4.T1B.T2A.X1D.X2D, Z5.T1B.T2A.X1D.X2D, Z6.T1B.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2D, Z2.T1C.T2A.X1D.X2D, Z3.T1C.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2D, Z5.T1C.T2A.X1D.X2D, Z6.T1C.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2D, Z2.T1D.T2A.X1D.X2D, Z3.T1D.T2A.X1D.X2D,
 5 Z4.T1D.T2A.X1D.X2D, Z5.T1D.T2A.X1D.X2D, Z6.T1D.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2D, Z2.T1A.T2B.X1D.X2D, Z3.T1A.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2D, Z5.T1A.T2B.X1D.X2D, Z6.T1A.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2D, Z2.T1B.T2B.X1D.X2D, Z3.T1B.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2D, Z5.T1B.T2B.X1D.X2D, Z6.T1B.T2B.X1D.X2D,
 10 Z1.T1C.T2B.X1D.X2D, Z2.T1C.T2B.X1D.X2D, Z3.T1C.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2D, Z5.T1C.T2B.X1D.X2D, Z6.T1C.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2D, Z2.T1D.T2B.X1D.X2D, Z3.T1D.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2D, Z5.T1D.T2B.X1D.X2D, Z6.T1D.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2D, Z2.T1A.T2C.X1D.X2D, Z3.T1A.T2C.X1D.X2D,
 15 Z4.T1A.T2C.X1D.X2D, Z5.T1A.T2C.X1D.X2D, Z6.T1A.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2D, Z2.T1B.T2C.X1D.X2D, Z3.T1B.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2D, Z5.T1B.T2C.X1D.X2D, Z6.T1B.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2D, Z2.T1C.T2C.X1D.X2D, Z3.T1C.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2D, Z5.T1C.T2C.X1D.X2D, Z6.T1C.T2C.X1D.X2D,
 20 Z1.T1D.T2C.X1D.X2D, Z2.T1D.T2C.X1D.X2D, Z3.T1D.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2D, Z5.T1D.T2C.X1D.X2D, Z6.T1D.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2D, Z2.T1A.T2D.X1D.X2D, Z3.T1A.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2D, Z5.T1A.T2D.X1D.X2D, Z6.T1A.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2D, Z2.T1B.T2D.X1D.X2D, Z3.T1B.T2D.X1D.X2D,
 25 Z4.T1B.T2D.X1D.X2D, Z5.T1B.T2D.X1D.X2D, Z6.T1B.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2D, Z2.T1C.T2D.X1D.X2D, Z3.T1C.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2D, Z5.T1C.T2D.X1D.X2D, Z6.T1C.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2D, Z2.T1D.T2D.X1D.X2D, Z3.T1D.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2D, Z5.T1D.T2D.X1D.X2D, Z6.T1D.T2D.X1D.X2D,
 30 Z1.T1A.T2A.X1E.X2D, Z2.T1A.T2A.X1E.X2D, Z3.T1A.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2D, Z5.T1A.T2A.X1E.X2D, Z6.T1A.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2D, Z2.T1B.T2A.X1E.X2D, Z3.T1B.T2A.X1E.X2D,

Z4.T1B.T2A.X1E.X2D, Z5.T1B.T2A.X1E.X2D, Z6.T1B.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2D, Z2.T1C.T2A.X1E.X2D, Z3.T1C.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2D, Z5.T1C.T2A.X1E.X2D, Z6.T1C.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2D, Z2.T1D.T2A.X1E.X2D, Z3.T1D.T2A.X1E.X2D,
 5 Z4.T1D.T2A.X1E.X2D, Z5.T1D.T2A.X1E.X2D, Z6.T1D.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2D, Z2.T1A.T2B.X1E.X2D, Z3.T1A.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2D, Z5.T1A.T2B.X1E.X2D, Z6.T1A.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2D, Z2.T1B.T2B.X1E.X2D, Z3.T1B.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2D, Z5.T1B.T2B.X1E.X2D, Z6.T1B.T2B.X1E.X2D,
 10 Z1.T1C.T2B.X1E.X2D, Z2.T1C.T2B.X1E.X2D, Z3.T1C.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2D, Z5.T1C.T2B.X1E.X2D, Z6.T1C.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2D, Z2.T1D.T2B.X1E.X2D, Z3.T1D.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2D, Z5.T1D.T2B.X1E.X2D, Z6.T1D.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2D, Z2.T1A.T2C.X1E.X2D, Z3.T1A.T2C.X1E.X2D,
 15 Z4.T1A.T2C.X1E.X2D, Z5.T1A.T2C.X1E.X2D, Z6.T1A.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2D, Z2.T1B.T2C.X1E.X2D, Z3.T1B.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2D, Z5.T1B.T2C.X1E.X2D, Z6.T1B.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2D, Z2.T1C.T2C.X1E.X2D, Z3.T1C.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2D, Z5.T1C.T2C.X1E.X2D, Z6.T1C.T2C.X1E.X2D,
 20 Z1.T1D.T2C.X1E.X2D, Z2.T1D.T2C.X1E.X2D, Z3.T1D.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2D, Z5.T1D.T2C.X1E.X2D, Z6.T1D.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2D, Z2.T1A.T2D.X1E.X2D, Z3.T1A.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2D, Z5.T1A.T2D.X1E.X2D, Z6.T1A.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2D, Z2.T1B.T2D.X1E.X2D, Z3.T1B.T2D.X1E.X2D,
 25 Z4.T1B.T2D.X1E.X2D, Z5.T1B.T2D.X1E.X2D, Z6.T1B.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2D, Z2.T1C.T2D.X1E.X2D, Z3.T1C.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2D, Z5.T1C.T2D.X1E.X2D, Z6.T1C.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2D, Z2.T1D.T2D.X1E.X2D, Z3.T1D.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2D, Z5.T1D.T2D.X1E.X2D, Z6.T1D.T2D.X1E.X2D,
 30 Z1.T1A.T2A.X1A.X2E, Z2.T1A.T2A.X1A.X2E, Z3.T1A.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2E, Z5.T1A.T2A.X1A.X2E, Z6.T1A.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2E, Z2.T1B.T2A.X1A.X2E, Z3.T1B.T2A.X1A.X2E,

Z4.T1B.T2A.X1A.X2E, Z5.T1B.T2A.X1A.X2E, Z6.T1B.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2E, Z2.T1C.T2A.X1A.X2E, Z3.T1C.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2E, Z5.T1C.T2A.X1A.X2E, Z6.T1C.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2E, Z2.T1D.T2A.X1A.X2E, Z3.T1D.T2A.X1A.X2E,
 5 Z4.T1D.T2A.X1A.X2E, Z5.T1D.T2A.X1A.X2E, Z6.T1D.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2E, Z2.T1A.T2B.X1A.X2E, Z3.T1A.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2E, Z5.T1A.T2B.X1A.X2E, Z6.T1A.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2E, Z2.T1B.T2B.X1A.X2E, Z3.T1B.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2E, Z5.T1B.T2B.X1A.X2E, Z6.T1B.T2B.X1A.X2E,
 10 Z1.T1C.T2B.X1A.X2E, Z2.T1C.T2B.X1A.X2E, Z3.T1C.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2E, Z5.T1C.T2B.X1A.X2E, Z6.T1C.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2E, Z2.T1D.T2B.X1A.X2E, Z3.T1D.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2E, Z5.T1D.T2B.X1A.X2E, Z6.T1D.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2E, Z2.T1A.T2C.X1A.X2E, Z3.T1A.T2C.X1A.X2E,
 15 Z4.T1A.T2C.X1A.X2E, Z5.T1A.T2C.X1A.X2E, Z6.T1A.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2E, Z2.T1B.T2C.X1A.X2E, Z3.T1B.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2E, Z5.T1B.T2C.X1A.X2E, Z6.T1B.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2E, Z2.T1C.T2C.X1A.X2E, Z3.T1C.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2E, Z5.T1C.T2C.X1A.X2E, Z6.T1C.T2C.X1A.X2E,
 20 Z1.T1D.T2C.X1A.X2E, Z2.T1D.T2C.X1A.X2E, Z3.T1D.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2E, Z5.T1D.T2C.X1A.X2E, Z6.T1D.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2E, Z2.T1A.T2D.X1A.X2E, Z3.T1A.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2E, Z5.T1A.T2D.X1A.X2E, Z6.T1A.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2E, Z2.T1B.T2D.X1A.X2E, Z3.T1B.T2D.X1A.X2E,
 25 Z4.T1B.T2D.X1A.X2E, Z5.T1B.T2D.X1A.X2E, Z6.T1B.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2E, Z2.T1C.T2D.X1A.X2E, Z3.T1C.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2E, Z5.T1C.T2D.X1A.X2E, Z6.T1C.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2E, Z2.T1D.T2D.X1A.X2E, Z3.T1D.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2E, Z5.T1D.T2D.X1A.X2E, Z6.T1D.T2D.X1A.X2E,
 30 Z1.T1A.T2A.X1B.X2E, Z2.T1A.T2A.X1B.X2E, Z3.T1A.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2E, Z5.T1A.T2A.X1B.X2E, Z6.T1A.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2E, Z2.T1B.T2A.X1B.X2E, Z3.T1B.T2A.X1B.X2E,

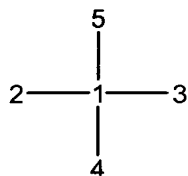
Z4.T1B.T2A.X1B.X2E, Z5.T1B.T2A.X1B.X2E, Z6.T1B.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2E, Z2.T1C.T2A.X1B.X2E, Z3.T1C.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2E, Z5.T1C.T2A.X1B.X2E, Z6.T1C.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2E, Z2.T1D.T2A.X1B.X2E, Z3.T1D.T2A.X1B.X2E,
 5 Z4.T1D.T2A.X1B.X2E, Z5.T1D.T2A.X1B.X2E, Z6.T1D.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2E, Z2.T1A.T2B.X1B.X2E, Z3.T1A.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2E, Z5.T1A.T2B.X1B.X2E, Z6.T1A.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2E, Z2.T1B.T2B.X1B.X2E, Z3.T1B.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2E, Z5.T1B.T2B.X1B.X2E, Z6.T1B.T2B.X1B.X2E,
 10 Z1.T1C.T2B.X1B.X2E, Z2.T1C.T2B.X1B.X2E, Z3.T1C.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2E, Z5.T1C.T2B.X1B.X2E, Z6.T1C.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2E, Z2.T1D.T2B.X1B.X2E, Z3.T1D.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2E, Z5.T1D.T2B.X1B.X2E, Z6.T1D.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2E, Z2.T1A.T2C.X1B.X2E, Z3.T1A.T2C.X1B.X2E,
 15 Z4.T1A.T2C.X1B.X2E, Z5.T1A.T2C.X1B.X2E, Z6.T1A.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2E, Z2.T1B.T2C.X1B.X2E, Z3.T1B.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2E, Z5.T1B.T2C.X1B.X2E, Z6.T1B.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2E, Z2.T1C.T2C.X1B.X2E, Z3.T1C.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2E, Z5.T1C.T2C.X1B.X2E, Z6.T1C.T2C.X1B.X2E,
 20 Z1.T1D.T2C.X1B.X2E, Z2.T1D.T2C.X1B.X2E, Z3.T1D.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2E, Z5.T1D.T2C.X1B.X2E, Z6.T1D.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2E, Z2.T1A.T2D.X1B.X2E, Z3.T1A.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2E, Z5.T1A.T2D.X1B.X2E, Z6.T1A.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2E, Z2.T1B.T2D.X1B.X2E, Z3.T1B.T2D.X1B.X2E,
 25 Z4.T1B.T2D.X1B.X2E, Z5.T1B.T2D.X1B.X2E, Z6.T1B.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2E, Z2.T1C.T2D.X1B.X2E, Z3.T1C.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2E, Z5.T1C.T2D.X1B.X2E, Z6.T1C.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2E, Z2.T1D.T2D.X1B.X2E, Z3.T1D.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2E, Z5.T1D.T2D.X1B.X2E, Z6.T1D.T2D.X1B.X2E,
 30 Z1.T1A.T2A.X1C.X2E, Z2.T1A.T2A.X1C.X2E, Z3.T1A.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2E, Z5.T1A.T2A.X1C.X2E, Z6.T1A.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2E, Z2.T1B.T2A.X1C.X2E, Z3.T1B.T2A.X1C.X2E,

Z4.T1B.T2A.X1C.X2E, Z5.T1B.T2A.X1C.X2E, Z6.T1B.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2E, Z2.T1C.T2A.X1C.X2E, Z3.T1C.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2E, Z5.T1C.T2A.X1C.X2E, Z6.T1C.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2E, Z2.T1D.T2A.X1C.X2E, Z3.T1D.T2A.X1C.X2E,
 5 Z4.T1D.T2A.X1C.X2E, Z5.T1D.T2A.X1C.X2E, Z6.T1D.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2E, Z2.T1A.T2B.X1C.X2E, Z3.T1A.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2E, Z5.T1A.T2B.X1C.X2E, Z6.T1A.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2E, Z2.T1B.T2B.X1C.X2E, Z3.T1B.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2E, Z5.T1B.T2B.X1C.X2E, Z6.T1B.T2B.X1C.X2E,
 10 Z1.T1C.T2B.X1C.X2E, Z2.T1C.T2B.X1C.X2E, Z3.T1C.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2E, Z5.T1C.T2B.X1C.X2E, Z6.T1C.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2E, Z2.T1D.T2B.X1C.X2E, Z3.T1D.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2E, Z5.T1D.T2B.X1C.X2E, Z6.T1D.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2E, Z2.T1A.T2C.X1C.X2E, Z3.T1A.T2C.X1C.X2E,
 15 Z4.T1A.T2C.X1C.X2E, Z5.T1A.T2C.X1C.X2E, Z6.T1A.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2E, Z2.T1B.T2C.X1C.X2E, Z3.T1B.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2E, Z5.T1B.T2C.X1C.X2E, Z6.T1B.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2E, Z2.T1C.T2C.X1C.X2E, Z3.T1C.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2E, Z5.T1C.T2C.X1C.X2E, Z6.T1C.T2C.X1C.X2E,
 20 Z1.T1D.T2C.X1C.X2E, Z2.T1D.T2C.X1C.X2E, Z3.T1D.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2E, Z5.T1D.T2C.X1C.X2E, Z6.T1D.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2E, Z2.T1A.T2D.X1C.X2E, Z3.T1A.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2E, Z5.T1A.T2D.X1C.X2E, Z6.T1A.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2E, Z2.T1B.T2D.X1C.X2E, Z3.T1B.T2D.X1C.X2E,
 25 Z4.T1B.T2D.X1C.X2E, Z5.T1B.T2D.X1C.X2E, Z6.T1B.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2E, Z2.T1C.T2D.X1C.X2E, Z3.T1C.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2E, Z5.T1C.T2D.X1C.X2E, Z6.T1C.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2E, Z2.T1D.T2D.X1C.X2E, Z3.T1D.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2E, Z5.T1D.T2D.X1C.X2E, Z6.T1D.T2D.X1C.X2E,
 30 Z1.T1A.T2A.X1D.X2E, Z2.T1A.T2A.X1D.X2E, Z3.T1A.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2E, Z5.T1A.T2A.X1D.X2E, Z6.T1A.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2E, Z2.T1B.T2A.X1D.X2E, Z3.T1B.T2A.X1D.X2E,

Z4.T1B.T2A.X1D.X2E, Z5.T1B.T2A.X1D.X2E, Z6.T1B.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2E, Z2.T1C.T2A.X1D.X2E, Z3.T1C.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2E, Z5.T1C.T2A.X1D.X2E, Z6.T1C.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2E, Z2.T1D.T2A.X1D.X2E, Z3.T1D.T2A.X1D.X2E,
 5 Z4.T1D.T2A.X1D.X2E, Z5.T1D.T2A.X1D.X2E, Z6.T1D.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2E, Z2.T1A.T2B.X1D.X2E, Z3.T1A.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2E, Z5.T1A.T2B.X1D.X2E, Z6.T1A.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2E, Z2.T1B.T2B.X1D.X2E, Z3.T1B.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2E, Z5.T1B.T2B.X1D.X2E, Z6.T1B.T2B.X1D.X2E,
 10 Z1.T1C.T2B.X1D.X2E, Z2.T1C.T2B.X1D.X2E, Z3.T1C.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2E, Z5.T1C.T2B.X1D.X2E, Z6.T1C.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2E, Z2.T1D.T2B.X1D.X2E, Z3.T1D.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2E, Z5.T1D.T2B.X1D.X2E, Z6.T1D.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2E, Z2.T1A.T2C.X1D.X2E, Z3.T1A.T2C.X1D.X2E,
 15 Z4.T1A.T2C.X1D.X2E, Z5.T1A.T2C.X1D.X2E, Z6.T1A.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2E, Z2.T1B.T2C.X1D.X2E, Z3.T1B.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2E, Z5.T1B.T2C.X1D.X2E, Z6.T1B.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2E, Z2.T1C.T2C.X1D.X2E, Z3.T1C.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2E, Z5.T1C.T2C.X1D.X2E, Z6.T1C.T2C.X1D.X2E,
 20 Z1.T1D.T2C.X1D.X2E, Z2.T1D.T2C.X1D.X2E, Z3.T1D.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2E, Z5.T1D.T2C.X1D.X2E, Z6.T1D.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2E, Z2.T1A.T2D.X1D.X2E, Z3.T1A.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2E, Z5.T1A.T2D.X1D.X2E, Z6.T1A.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2E, Z2.T1B.T2D.X1D.X2E, Z3.T1B.T2D.X1D.X2E,
 25 Z4.T1B.T2D.X1D.X2E, Z5.T1B.T2D.X1D.X2E, Z6.T1B.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2E, Z2.T1C.T2D.X1D.X2E, Z3.T1C.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2E, Z5.T1C.T2D.X1D.X2E, Z6.T1C.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2E, Z2.T1D.T2D.X1D.X2E, Z3.T1D.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2E, Z5.T1D.T2D.X1D.X2E, Z6.T1D.T2D.X1D.X2E,
 30 Z1.T1A.T2A.X1E.X2E, Z2.T1A.T2A.X1E.X2E, Z3.T1A.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2E, Z5.T1A.T2A.X1E.X2E, Z6.T1A.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2E, Z2.T1B.T2A.X1E.X2E, Z3.T1B.T2A.X1E.X2E,

Z4.T1B.T2A.X1E.X2E, Z5.T1B.T2A.X1E.X2E, Z6.T1B.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2E, Z2.T1C.T2A.X1E.X2E, Z3.T1C.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2E, Z5.T1C.T2A.X1E.X2E, Z6.T1C.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2E, Z2.T1D.T2A.X1E.X2E, Z3.T1D.T2A.X1E.X2E,
 5 Z4.T1D.T2A.X1E.X2E, Z5.T1D.T2A.X1E.X2E, Z6.T1D.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2E, Z2.T1A.T2B.X1E.X2E, Z3.T1A.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2E, Z5.T1A.T2B.X1E.X2E, Z6.T1A.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2E, Z2.T1B.T2B.X1E.X2E, Z3.T1B.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2E, Z5.T1B.T2B.X1E.X2E, Z6.T1B.T2B.X1E.X2E,
 10 Z1.T1C.T2B.X1E.X2E, Z2.T1C.T2B.X1E.X2E, Z3.T1C.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2E, Z5.T1C.T2B.X1E.X2E, Z6.T1C.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2E, Z2.T1D.T2B.X1E.X2E, Z3.T1D.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2E, Z5.T1D.T2B.X1E.X2E, Z6.T1D.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2E, Z2.T1A.T2C.X1E.X2E, Z3.T1A.T2C.X1E.X2E,
 15 Z4.T1A.T2C.X1E.X2E, Z5.T1A.T2C.X1E.X2E, Z6.T1A.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2E, Z2.T1B.T2C.X1E.X2E, Z3.T1B.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2E, Z5.T1B.T2C.X1E.X2E, Z6.T1B.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2E, Z2.T1C.T2C.X1E.X2E, Z3.T1C.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2E, Z5.T1C.T2C.X1E.X2E, Z6.T1C.T2C.X1E.X2E,
 20 Z1.T1D.T2C.X1E.X2E, Z2.T1D.T2C.X1E.X2E, Z3.T1D.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2E, Z5.T1D.T2C.X1E.X2E, Z6.T1D.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2E, Z2.T1A.T2D.X1E.X2E, Z3.T1A.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2E, Z5.T1A.T2D.X1E.X2E, Z6.T1A.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2E, Z2.T1B.T2D.X1E.X2E, Z3.T1B.T2D.X1E.X2E,
 25 Z4.T1B.T2D.X1E.X2E, Z5.T1B.T2D.X1E.X2E, Z6.T1B.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2E, Z2.T1C.T2D.X1E.X2E, Z3.T1C.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2E, Z5.T1C.T2D.X1E.X2E, Z6.T1C.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2E, Z2.T1D.T2D.X1E.X2E, Z3.T1D.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2E, Z5.T1D.T2D.X1E.X2E, e Z6.T1D.T2D.X1E.X2E.

30 Em todavia outra modalidade, os compostos de Fórmula I selecionados são denominados abaixo em formato tabular (Tabela 12) como Compostos de Fórmula Geral III (abaixo):



Fórmula III

onde 1, 2, 3, 4 e 5 são definidos nas Tabelas 7 a 11, abaixo. Cada composto é designado em forma tabular combinando-se o "código" que representa cada porção estrutural usando a seguinte sintaxe: 1.2.3.4.5. Desse modo, por exemplo, 1a.2a.3a.4a.5a representa a seguinte estrutura:

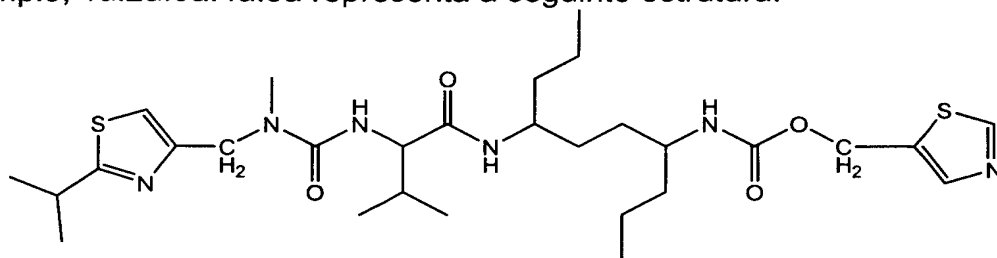
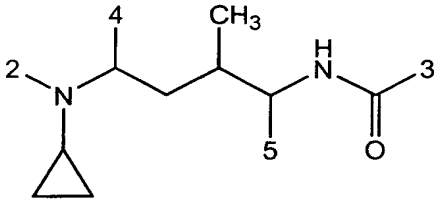
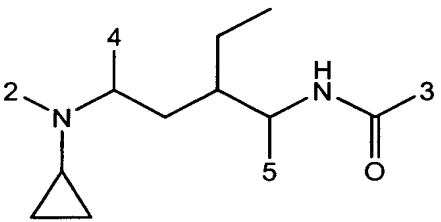
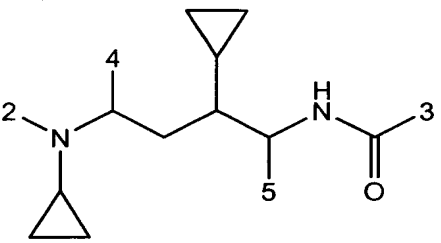
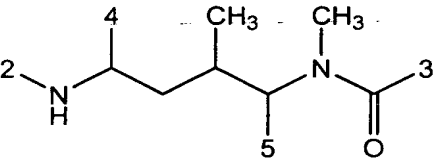
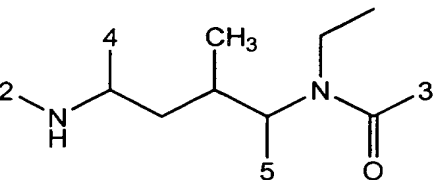
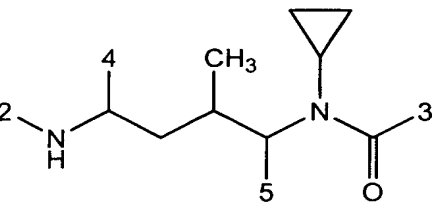
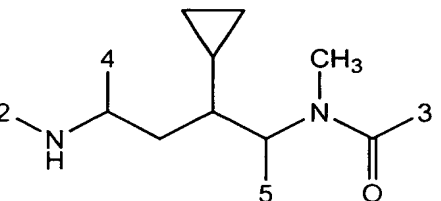


Tabela 7: Estruturas "1"

Código	Estrutura "1"
1a	Chemical structure for code 1a: A central chain with a methyl group (2) attached to position 4, a carbonyl group (3) attached to position 5, and a methyl group (5) attached to position 4.
1b	Chemical structure for code 1b: A central chain with a methyl group (2) attached to position 4, a carbonyl group (3) attached to position 5, and a methyl group (5) attached to position 4.
1c	Chemical structure for code 1c: A central chain with a methyl group (2) attached to position 4, a carbonyl group (3) attached to position 5, and a cyclopropyl group (5) attached to position 4.
1d	Chemical structure for code 1d: A central chain with a methyl group (2) attached to position 4, a carbonyl group (3) attached to position 5, and a cyclopropyl group (5) attached to position 4.

Código	Estrutura "1"
1e	<chem>CC(=O)N[C@@H](CCCC[C@@H](C)N(C1CC1)C2CC2)C3CC3</chem>
1f	<chem>CC(=O)N[C@@H](CCCC[C@@H](C)N(C)C)C(=O)N</chem>
1g	<chem>CC(=O)N[C@@H](CCCC[C@@H](C)N(C1CC1)C)C(=O)N</chem>
1h	<chem>CC(=O)N(C)[C@@H](CCCC[C@@H](C)N)C(=O)N</chem>
1i	<chem>CC(=O)N[C@@H](CCCC[C@@H](C)N)C2CC2</chem>
1j	<chem>CC(=O)N[C@@H](C[C@@H](C)[C@@H](C)N(C)C)C(=O)N</chem>
1k	<chem>CC(=O)N[C@@H](C[C@@H](C)[C@@H](C)N(C)C)C(=O)N</chem>
1l	<chem>CC(=O)N[C@@H](C[C@@H](C1CC1)[C@@H](C)N(C)C)C(=O)N</chem>

Código	Estrutura "1"
1m	
1n	
1o	
1p	
1q	
1r	
1s	

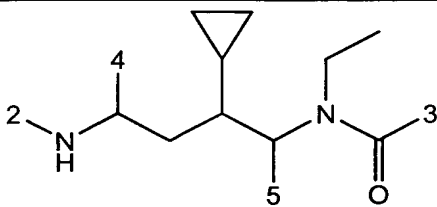
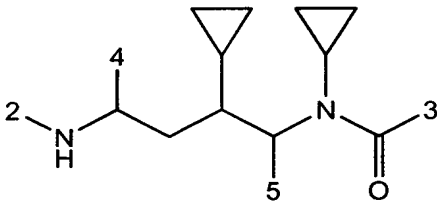
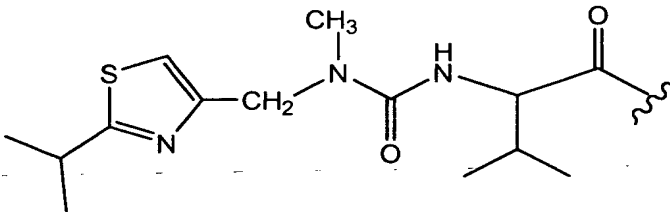
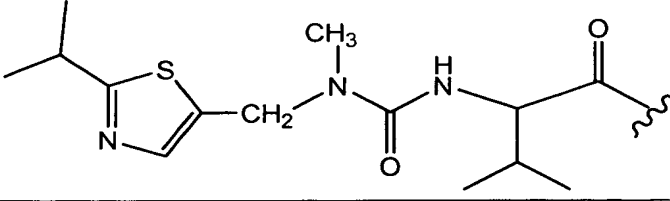
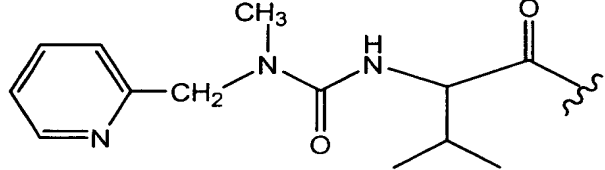
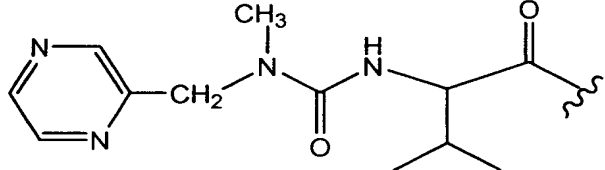
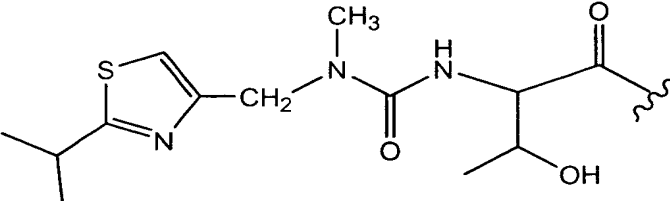
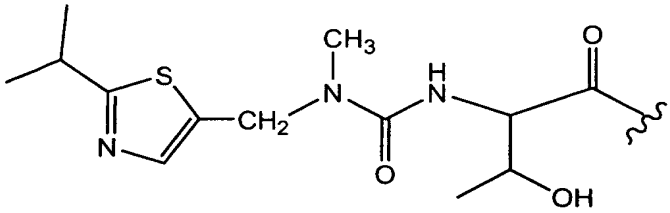
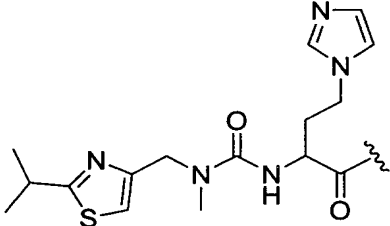
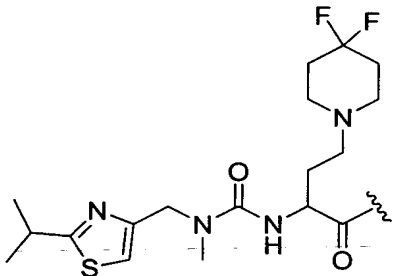
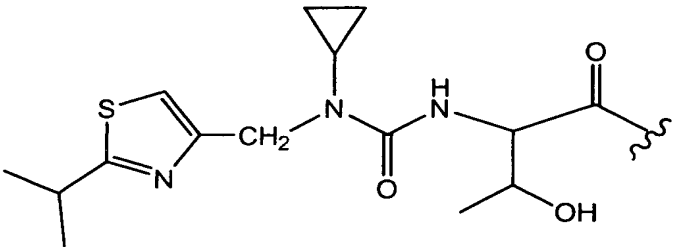
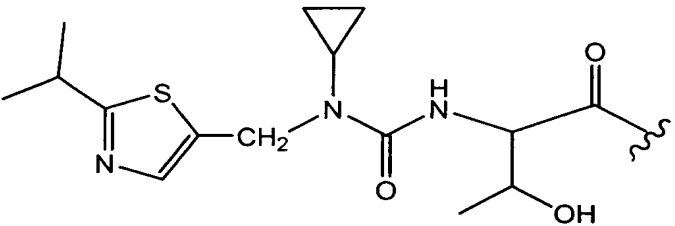
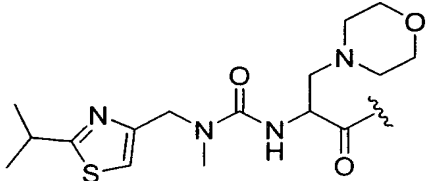
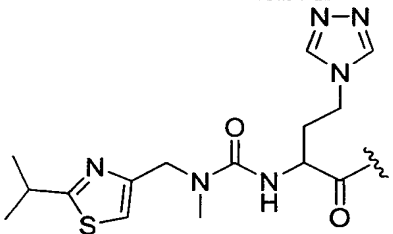
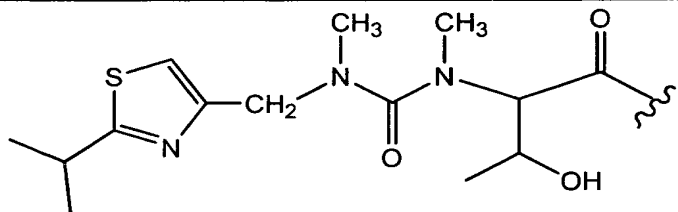
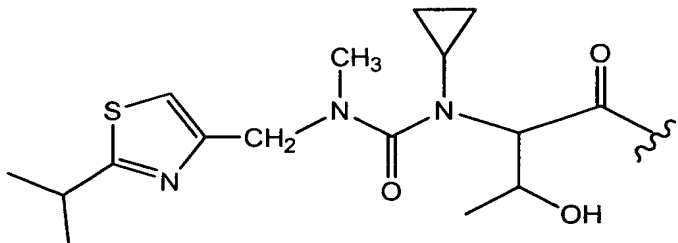
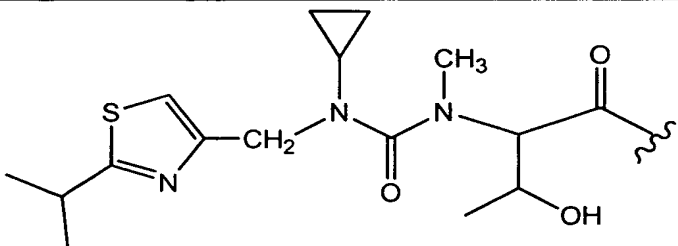
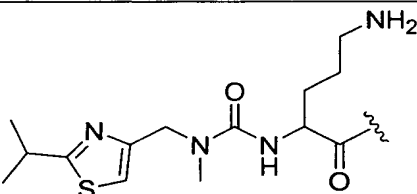
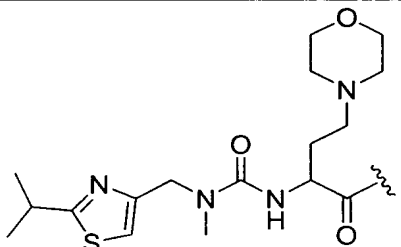
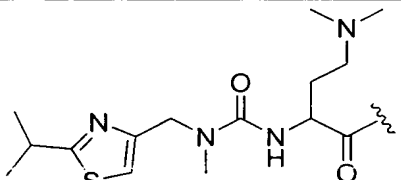
Código	Estrutura "1"
1t	
1u	

Tabela 8: Estruturas "2"

Código	Estrutura "2"
2a	
2b	
2c	
2d	
2e	

Código	Estrutura "2"
2f	
2g	
2h	
2i	
2j	
2k	

Código	Estrutura "2"
2l	
2m	
2n	
2o	
2p	
2q	
2r	

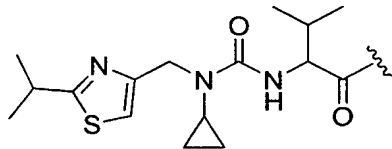
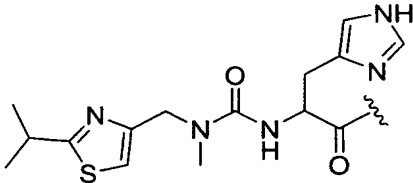
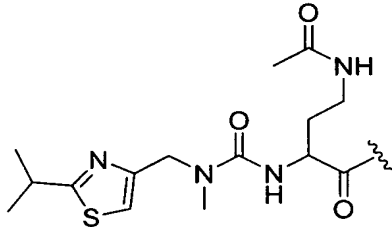
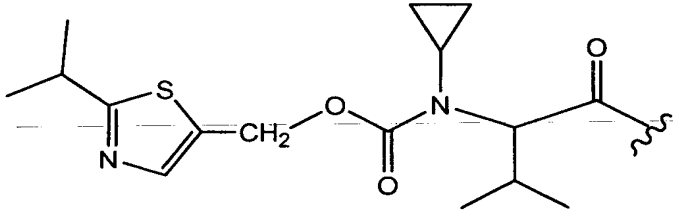
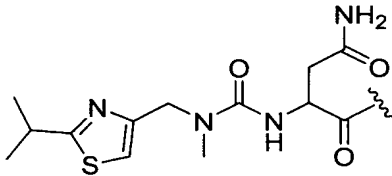
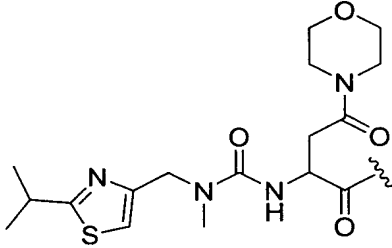
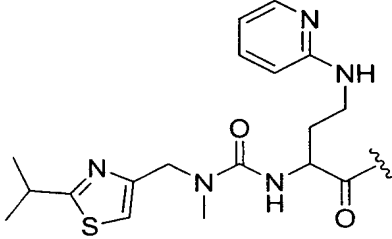
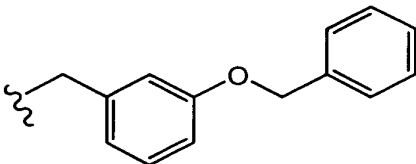
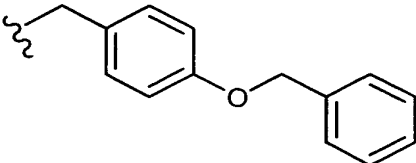
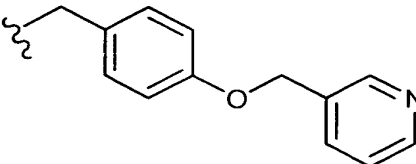
Código	Estrutura "2"
2s	
2t	
2u	
2v	
2w	
2x	
2y	

Tabela 9: Estruturas "3"

Código	Estrutura "3"

Código	Estrutura "3"
3a	-O-CH ₂ -(5-tiazolila)
3b	-O-CH ₂ -(3-piridila)
3c	-NH-CH ₂ -(5-tiazolila)
3d	-NH-CH ₂ -(3-piridila)
3e	-N(CH ₃)-CH ₂ -(5-tiazolila)
3f	-N(CH ₃)-CH ₂ -(3-piridila)
3g	-N(CH ₃)-(5-tiazolila)
3h	-N(CH ₃)-(3-piridila)

Tabela 10: Estruturas "4"

Código	Estrutura "4"
4a	n-propila
4b	i-butila
4c	-CH ₂ -ciclo-hexila
4d	-CH ₂ -fenila
4e	2-CH ₂ -(4-metoxifenila)
4f	-CH ₂ -(3-fluorofenila)
4g	-CH ₂ -(4-piridila)
4h	-CH ₂ -(3-piridila)
4i	-CH ₂ -(2-piridila)
4j	-CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinila)
4k	
4l	
4m	

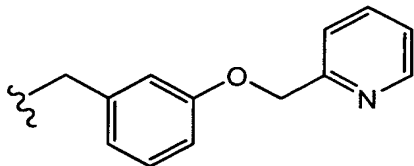
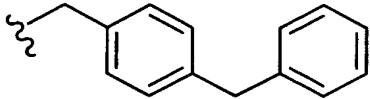
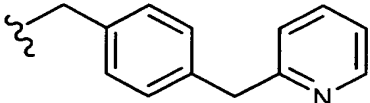
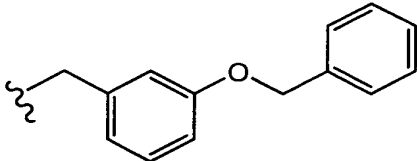
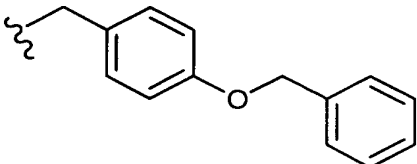
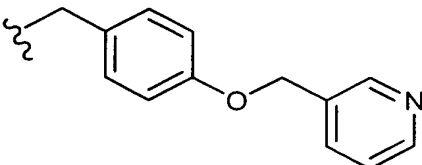
Código	Estrutura "4"
4n	
4o	
4p	

Tabela 11: Estruturas "5"

Código	Estrutura "5"
5a	n-propila
5b	i-butila
5c	-CH ₂ -ciclo-hexila
5d	-CH ₂ -fenila
5e	-CH ₂ -(4-metoxifenila)
5f	-CH ₂ -(3-fluorofenila)
5g	-CH ₂ -(4-piridila)
5h	-CH ₂ -(3-piridila)
5i	-CH ₂ -(2-piridila)
5j	-CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinila)
5k	
5l	
5m	

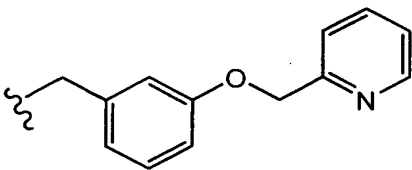
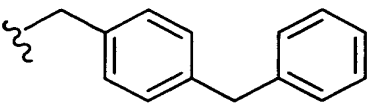
Código	Estrutura "5"
5n	
5o	

Tabela 12: Lista de Estruturas de Composto de Fórmula II

	1a.2a.3a.4a.5a.,	1b.2a.3a.4a.5a.,	1f.2a.3a.4a.5a.,
	1h.2a.3a.4a.5a.,	1j.2a.3a.4a.5a.,	1p.2a.3a.4a.5a.,
	1b.2b.3a.4a.5a.,	1f.2b.3a.4a.5a.,	1h.2b.3a.4a.5a.,
5	1p.2b.3a.4a.5a.,	1a.2e.3a.4a.5a.,	1b.2e.3a.4a.5a.,
	1h.2e.3a.4a.5a.,	1j.2e.3a.4a.5a.,	1p.2e.3a.4a.5a.,
	1b.2f.3a.4a.5a.,	1f.2f.3a.4a.5a.,	1h.2f.3a.4a.5a.,
	1p.2f.3a.4a.5a.,	1a.2i.3a.4a.5a.,	1b.2i.3a.4a.5a.,
	1h.2i.3a.4a.5a.,	1j.2i.3a.4a.5a.,	1p.2i.3a.4a.5a.,
10	1b.2m.3a.4a.5a.,	1f.2m.3a.4a.5a.,	1h.2m.3a.4a.5a.,
	1p.2m.3a.4a.5a.,	1a.2o.3a.4a.5a.,	1b.2o.3a.4a.5a.,
	1h.2o.3a.4a.5a.,	1j.2o.3a.4a.5a.,	1p.2o.3a.4a.5a.,
	1b.2u.3a.4a.5a.,	1f.2u.3a.4a.5a.,	1h.2u.3a.4a.5a.,
	1p.2u.3a.4a.5a.,	1a.2y.3a.4a.5a.,	1b.2y.3a.4a.5a.,
15	1h.2y.3a.4a.5a.,	1j.2y.3a.4a.5a.,	1p.2y.3a.4a.5a.,
	1b.2a.3b.4a.5a.,	1f.2a.3b.4a.5a.,	1h.2a.3b.4a.5a.,
	1p.2a.3b.4a.5a.,	1a.2b.3b.4a.5a.,	1b.2b.3b.4a.5a.,
	1h.2b.3b.4a.5a.,	1j.2b.3b.4a.5a.,	1p.2b.3b.4a.5a.,
	1b.2e.3b.4a.5a.,	1f.2e.3b.4a.5a.,	1h.2e.3b.4a.5a.,
20	1p.2e.3b.4a.5a.,	1a.2f.3b.4a.5a.,	1b.2f.3b.4a.5a.,
	1h.2f.3b.4a.5a.,	1j.2f.3b.4a.5a.,	1p.2f.3b.4a.5a.,
	1b.2i.3b.4a.5a.,	1f.2i.3b.4a.5a.,	1h.2i.3b.4a.5a.,
	1p.2i.3b.4a.5a.,	1a.2m.3b.4a.5a.,	1b.2m.3b.4a.5a.,
	1h.2m.3b.4a.5a.,	1j.2m.3b.4a.5a.,	1p.2m.3b.4a.5a.,
25	1b.2o.3b.4a.5a.,	1f.2o.3b.4a.5a.,	1h.2o.3b.4a.5a.,
	1p.2o.3b.4a.5a.,	1a.2u.3b.4a.5a.,	1b.2u.3b.4a.5a.,
			1f.2u.3b.4a.5a.,

	1h.2u.3b.4a.5a.,	1j.2u.3b.4a.5a.,	1p.2u.3b.4a.5a.,	1a.2y.3b.4a.5a.,
	1b.2y.3b.4a.5a.,	1f.2y.3b.4a.5a.,	1h.2y.3b.4a.5a.,	1j.2y.3b.4a.5a.,
	1p.2y.3b.4a.5a.,	1a.2a.3e.4a.5a.,	1b.2a.3e.4a.5a.,	1f.2a.3e.4a.5a.,
	1h.2a.3e.4a.5a.,	1j.2a.3e.4a.5a.,	1p.2a.3e.4a.5a.,	1a.2b.3e.4a.5a.,
5	1b.2b.3e.4a.5a.,	1f.2b.3e.4a.5a.,	1h.2b.3e.4a.5a.,	1j.2b.3e.4a.5a.,
	1p.2b.3e.4a.5a.,	1a.2e.3e.4a.5a.,	1b.2e.3e.4a.5a.,	1f.2e.3e.4a.5a.,
	1h.2e.3e.4a.5a.,	1j.2e.3e.4a.5a.,	1p.2e.3e.4a.5a.,	1a.2f.3e.4a.5a.,
	1b.2f.3e.4a.5a.,	1f.2f.3e.4a.5a.,	1h.2f.3e.4a.5a.,	1j.2f.3e.4a.5a.,
	1p.2f.3e.4a.5a.,	1a.2i.3e.4a.5a.,	1b.2i.3e.4a.5a.,	1f.2i.3e.4a.5a.,
10	1h.2i.3e.4a.5a.,	1j.2i.3e.4a.5a.,	1p.2i.3e.4a.5a.,	1a.2m.3e.4a.5a.,
	1b.2m.3e.4a.5a.,	1f.2m.3e.4a.5a.,	1h.2m.3e.4a.5a.,	1j.2m.3e.4a.5a.,
	1p.2m.3e.4a.5a.,	1a.2o.3e.4a.5a.,	1b.2o.3e.4a.5a.,	1f.2o.3e.4a.5a.,
	1h.2o.3e.4a.5a.,	1j.2o.3e.4a.5a.,	1p.2o.3e.4a.5a.,	1a.2u.3e.4a.5a.,
	1b.2u.3e.4a.5a.,	1f.2u.3e.4a.5a.,	1h.2u.3e.4a.5a.,	1j.2u.3e.4a.5a.,
15	1p.2u.3e.4a.5a.,	1a.2y.3e.4a.5a.,	1b.2y.3e.4a.5a.,	1f.2y.3e.4a.5a.,
	1h.2y.3e.4a.5a.,	1j.2y.3e.4a.5a.,	1p.2y.3e.4a.5a.,	1a.2a.3g.4a.5a.,
	1b.2a.3g.4a.5a.,	1f.2a.3g.4a.5a.,	1h.2a.3g.4a.5a.,	1j.2a.3g.4a.5a.,
	1p.2a.3g.4a.5a.,	1a.2b.3g.4a.5a.,	1b.2b.3g.4a.5a.,	1f.2b.3g.4a.5a.,
	1h.2b.3g.4a.5a.,	1j.2b.3g.4a.5a.,	1p.2b.3g.4a.5a.,	1a.2e.3g.4a.5a.,
20	1b.2e.3g.4a.5a.,	1f.2e.3g.4a.5a.,	1h.2e.3g.4a.5a.,	1j.2e.3g.4a.5a.,
	1p.2e.3g.4a.5a.,	1a.2f.3g.4a.5a.,	1b.2f.3g.4a.5a.,	1f.2f.3g.4a.5a.,
	1h.2f.3g.4a.5a.,	1j.2f.3g.4a.5a.,	1p.2f.3g.4a.5a.,	1a.2i.3g.4a.5a.,
	1b.2i.3g.4a.5a.,	1f.2i.3g.4a.5a.,	1h.2i.3g.4a.5a.,	1j.2i.3g.4a.5a.,
	1p.2i.3g.4a.5a.,	1a.2m.3g.4a.5a.,	1b.2m.3g.4a.5a.,	1f.2m.3g.4a.5a.,
25	1h.2m.3g.4a.5a.,	1j.2m.3g.4a.5a.,	1p.2m.3g.4a.5a.,	1a.2o.3g.4a.5a.,
	1b.2o.3g.4a.5a.,	1f.2o.3g.4a.5a.,	1h.2o.3g.4a.5a.,	1j.2o.3g.4a.5a.,
	1p.2o.3g.4a.5a.,	1a.2u.3g.4a.5a.,	1b.2u.3g.4a.5a.,	1f.2u.3g.4a.5a.,
	1h.2u.3g.4a.5a.,	1j.2u.3g.4a.5a.,	1p.2u.3g.4a.5a.,	1a.2y.3g.4a.5a.,
	1b.2y.3g.4a.5a.,	1f.2y.3g.4a.5a.,	1h.2y.3g.4a.5a.,	1j.2y.3g.4a.5a.,
30	1p.2y.3g.4a.5a.,	1a.2a.3a.4d.5a.,	1b.2a.3a.4d.5a.,	1f.2a.3a.4d.5a.,
	1h.2a.3a.4d.5a.,	1j.2a.3a.4d.5a.,	1p.2a.3a.4d.5a.,	1a.2b.3a.4d.5a.,
	1b.2b.3a.4d.5a.,	1f.2b.3a.4d.5a.,	1h.2b.3a.4d.5a.,	1j.2b.3a.4d.5a.,

	1p.2b.3a.4d.5a.,	1a.2e.3a.4d.5a.,	1b.2e.3a.4d.5a.,	1f.2e.3a.4d.5a.,
	1h.2e.3a.4d.5a.,	1j.2e.3a.4d.5a.,	1p.2e.3a.4d.5a.,	1a.2f.3a.4d.5a.,
	1b.2f.3a.4d.5a.,	1f.2f.3a.4d.5a.,	1h.2f.3a.4d.5a.,	1j.2f.3a.4d.5a.,
	1p.2f.3a.4d.5a.,	1a.2i.3a.4d.5a.,	1b.2i.3a.4d.5a.,	1f.2i.3a.4d.5a.,
5	1h.2i.3a.4d.5a.,	1j.2i.3a.4d.5a.,	1p.2i.3a.4d.5a.,	1a.2m.3a.4d.5a.,
	1b.2m.3a.4d.5a.,	1f.2m.3a.4d.5a.,	1h.2m.3a.4d.5a.,	1j.2m.3a.4d.5a.,
	1p.2m.3a.4d.5a.,	1a.2o.3a.4d.5a.,	1b.2o.3a.4d.5a.,	1f.2o.3a.4d.5a.,
	1h.2o.3a.4d.5a.,	1j.2o.3a.4d.5a.,	1p.2o.3a.4d.5a.,	1a.2u.3a.4d.5a.,
	1b.2u.3a.4d.5a.,	1f.2u.3a.4d.5a.,	1h.2u.3a.4d.5a.,	1j.2u.3a.4d.5a.,
10	1p.2u.3a.4d.5a.,	1a.2y.3a.4d.5a.,	1b.2y.3a.4d.5a.,	1f.2y.3a.4d.5a.,
	1h.2y.3a.4d.5a.,	1j.2y.3a.4d.5a.,	1p.2y.3a.4d.5a.,	1a.2a.3b.4d.5a.,
	1b.2a.3b.4d.5a.,	1f.2a.3b.4d.5a.,	1h.2a.3b.4d.5a.,	1j.2a.3b.4d.5a.,
	1p.2a.3b.4d.5a.,	1a.2b.3b.4d.5a.,	1b.2b.3b.4d.5a.,	1f.2b.3b.4d.5a.,
	1h.2b.3b.4d.5a.,	1j.2b.3b.4d.5a.,	1p.2b.3b.4d.5a.,	1a.2e.3b.4d.5a.,
15	1b.2e.3b.4d.5a.,	1f.2e.3b.4d.5a.,	1h.2e.3b.4d.5a.,	1j.2e.3b.4d.5a.,
	1p.2e.3b.4d.5a.,	1a.2f.3b.4d.5a.,	1b.2f.3b.4d.5a.,	1f.2f.3b.4d.5a.,
	1h.2f.3b.4d.5a.,	1j.2f.3b.4d.5a.,	1p.2f.3b.4d.5a.,	1a.2i.3b.4d.5a.,
	1b.2i.3b.4d.5a.,	1f.2i.3b.4d.5a.,	1h.2i.3b.4d.5a.,	1j.2i.3b.4d.5a.,
	1p.2i.3b.4d.5a.,	1a.2m.3b.4d.5a.,	1b.2m.3b.4d.5a.,	1f.2m.3b.4d.5a.,
20	1h.2m.3b.4d.5a.,	1j.2m.3b.4d.5a.,	1p.2m.3b.4d.5a.,	1a.2o.3b.4d.5a.,
	1b.2o.3b.4d.5a.,	1f.2o.3b.4d.5a.,	1h.2o.3b.4d.5a.,	1j.2o.3b.4d.5a.,
	1p.2o.3b.4d.5a.,	1a.2u.3b.4d.5a.,	1b.2u.3b.4d.5a.,	1f.2u.3b.4d.5a.,
	1h.2u.3b.4d.5a.,	1j.2u.3b.4d.5a.,	1p.2u.3b.4d.5a.,	1a.2y.3b.4d.5a.,
	1b.2y.3b.4d.5a.,	1f.2y.3b.4d.5a.,	1h.2y.3b.4d.5a.,	1j.2y.3b.4d.5a.,
25	1p.2y.3b.4d.5a.,	1a.2a.3e.4d.5a.,	1b.2a.3e.4d.5a.,	1f.2a.3e.4d.5a.,
	1h.2a.3e.4d.5a.,	1j.2a.3e.4d.5a.,	1p.2a.3e.4d.5a.,	1a.2b.3e.4d.5a.,
	1b.2b.3e.4d.5a.,	1f.2b.3e.4d.5a.,	1h.2b.3e.4d.5a.,	1j.2b.3e.4d.5a.,
	1p.2b.3e.4d.5a.,	1a.2e.3e.4d.5a.,	1b.2e.3e.4d.5a.,	1f.2e.3e.4d.5a.,
	1h.2e.3e.4d.5a.,	1j.2e.3e.4d.5a.,	1p.2e.3e.4d.5a.,	1a.2f.3e.4d.5a.,
30	1b.2f.3e.4d.5a.,	1f.2f.3e.4d.5a.,	1h.2f.3e.4d.5a.,	1j.2f.3e.4d.5a.,
	1p.2f.3e.4d.5a.,	1a.2i.3e.4d.5a.,	1b.2i.3e.4d.5a.,	1f.2i.3e.4d.5a.,
	1h.2i.3e.4d.5a.,	1j.2i.3e.4d.5a.,	1p.2i.3e.4d.5a.,	1a.2m.3e.4d.5a.,

	1b.2m.3e.4d.5a.,	1f.2m.3e.4d.5a.,	1h.2m.3e.4d.5a.,	1j.2m.3e.4d.5a.,
	1p.2m.3e.4d.5a.,	1a.2o.3e.4d.5a.,	1b.2o.3e.4d.5a.,	1f.2o.3e.4d.5a.,
	1h.2o.3e.4d.5a.,	1j.2o.3e.4d.5a.,	1p.2o.3e.4d.5a.,	1a.2u.3e.4d.5a.,
	1b.2u.3e.4d.5a.,	1f.2u.3e.4d.5a.,	1h.2u.3e.4d.5a.,	1j.2u.3e.4d.5a.,
5	1p.2u.3e.4d.5a.,	1a.2y.3e.4d.5a.,	1b.2y.3e.4d.5a.,	1f.2y.3e.4d.5a.,
	1h.2y.3e.4d.5a.,	1j.2y.3e.4d.5a.,	1p.2y.3e.4d.5a.,	1a.2a.3g.4d.5a.,
	1b.2a.3g.4d.5a.,	1f.2a.3g.4d.5a.,	1h.2a.3g.4d.5a.,	1j.2a.3g.4d.5a.,
	1p.2a.3g.4d.5a.,	1a.2b.3g.4d.5a.,	1b.2b.3g.4d.5a.,	1f.2b.3g.4d.5a.,
	1h.2b.3g.4d.5a.,	1j.2b.3g.4d.5a.,	1p.2b.3g.4d.5a.,	1a.2e.3g.4d.5a.,
10	1b.2e.3g.4d.5a.,	1f.2e.3g.4d.5a.,	1h.2e.3g.4d.5a.,	1j.2e.3g.4d.5a.,
	1p.2e.3g.4d.5a.,	1a.2f.3g.4d.5a.,	1b.2f.3g.4d.5a.,	1f.2f.3g.4d.5a.,
	1h.2f.3g.4d.5a.,	1j.2f.3g.4d.5a.,	1p.2f.3g.4d.5a.,	1a.2i.3g.4d.5a.,
	1b.2i.3g.4d.5a.,	1f.2i.3g.4d.5a.,	1h.2i.3g.4d.5a.,	1j.2i.3g.4d.5a.,
	1p.2i.3g.4d.5a.,	1a.2m.3g.4d.5a.,	1b.2m.3g.4d.5a.,	1f.2m.3g.4d.5a.,
15	1h.2m.3g.4d.5a.,	1j.2m.3g.4d.5a.,	1p.2m.3g.4d.5a.,	1a.2o.3g.4d.5a.,
	1b.2o.3g.4d.5a.,	1f.2o.3g.4d.5a.,	1h.2o.3g.4d.5a.,	1j.2o.3g.4d.5a.,
	1p.2o.3g.4d.5a.,	1a.2u.3g.4d.5a.,	1b.2u.3g.4d.5a.,	1f.2u.3g.4d.5a.,
	1h.2u.3g.4d.5a.,	1j.2u.3g.4d.5a.,	1p.2u.3g.4d.5a.,	1a.2y.3g.4d.5a.,
	1b.2y.3g.4d.5a.,	1f.2y.3g.4d.5a.,	1h.2y.3g.4d.5a.,	1j.2y.3g.4d.5a.,
20	1p.2y.3g.4d.5a.,	1a.2a.3a.4f.5a.,	1b.2a.3a.4f.5a.,	1f.2a.3a.4f.5a.,
	1h.2a.3a.4f.5a.,	1j.2a.3a.4f.5a.,	1p.2a.3a.4f.5a.,	1a.2b.3a.4f.5a.,
	1b.2b.3a.4f.5a.,	1f.2b.3a.4f.5a.,	1h.2b.3a.4f.5a.,	1j.2b.3a.4f.5a.,
	1p.2b.3a.4f.5a.,	1a.2e.3a.4f.5a.,	1b.2e.3a.4f.5a.,	1f.2e.3a.4f.5a.,
	1h.2e.3a.4f.5a.,	1j.2e.3a.4f.5a.,	1p.2e.3a.4f.5a.,	1a.2f.3a.4f.5a.,
25	1b.2f.3a.4f.5a.,	1f.2f.3a.4f.5a.,	1h.2f.3a.4f.5a.,	1j.2f.3a.4f.5a.,
	1p.2f.3a.4f.5a.,	1a.2i.3a.4f.5a.,	1b.2i.3a.4f.5a.,	1f.2i.3a.4f.5a.,
	1h.2i.3a.4f.5a.,	1j.2i.3a.4f.5a.,	1p.2i.3a.4f.5a.,	1a.2m.3a.4f.5a.,
	1b.2m.3a.4f.5a.,	1f.2m.3a.4f.5a.,	1h.2m.3a.4f.5a.,	1j.2m.3a.4f.5a.,
	1p.2m.3a.4f.5a.,	1a.2o.3a.4f.5a.,	1b.2o.3a.4f.5a.,	1f.2o.3a.4f.5a.,
	1h.2o.3a.4f.5a.,	1j.2o.3a.4f.5a.,	1p.2o.3a.4f.5a.,	1a.2u.3a.4f.5a.,
30	1b.2u.3a.4f.5a.,	1f.2u.3a.4f.5a.,	1h.2u.3a.4f.5a.,	1j.2u.3a.4f.5a.,
	1p.2u.3a.4f.5a.,	1a.2y.3a.4f.5a.,	1b.2y.3a.4f.5a.,	1f.2y.3a.4f.5a.,
	1h.2y.3a.4f.5a.,	1j.2y.3a.4f.5a.,	1p.2y.3a.4f.5a.,	1a.2a.3a.4f.5a.,

	1p.2y.3a.4f.5a.,	1a.2a.3b.4f.5a.,	1b.2a.3b.4f.5a.,	1f.2a.3b.4f.5a.,
	1h.2a.3b.4f.5a.,	1j.2a.3b.4f.5a.,	1p.2a.3b.4f.5a.,	1a.2b.3b.4f.5a.,
	1b.2b.3b.4f.5a.,	1f.2b.3b.4f.5a.,	1h.2b.3b.4f.5a.,	1j.2b.3b.4f.5a.,
	1p.2b.3b.4f.5a.,	1a.2e.3b.4f.5a.,	1b.2e.3b.4f.5a.,	1f.2e.3b.4f.5a.,
5	1h.2e.3b.4f.5a.,	1j.2e.3b.4f.5a.,	1p.2e.3b.4f.5a.,	1a.2f.3b.4f.5a.,
	1b.2f.3b.4f.5a.,	1f.2f.3b.4f.5a.,	1h.2f.3b.4f.5a.,	1j.2f.3b.4f.5a.,
	1p.2f.3b.4f.5a.,	1a.2i.3b.4f.5a.,	1b.2i.3b.4f.5a.,	1f.2i.3b.4f.5a.,
	1h.2i.3b.4f.5a.,	1j.2i.3b.4f.5a.,	1p.2i.3b.4f.5a.,	1a.2m.3b.4f.5a.,
	1b.2m.3b.4f.5a.,	1f.2m.3b.4f.5a.,	1h.2m.3b.4f.5a.,	1j.2m.3b.4f.5a.,
	1p.2m.3b.4f.5a.,	1a.2o.3b.4f.5a.,	1b.2o.3b.4f.5a.,	1f.2o.3b.4f.5a.,
10	1h.2o.3b.4f.5a.,	1j.2o.3b.4f.5a.,	1p.2o.3b.4f.5a.,	1a.2u.3b.4f.5a.,
	1b.2u.3b.4f.5a.,	1f.2u.3b.4f.5a.,	1h.2u.3b.4f.5a.,	1j.2u.3b.4f.5a.,
	1p.2u.3b.4f.5a.,	1a.2y.3b.4f.5a.,	1b.2y.3b.4f.5a.,	1f.2y.3b.4f.5a.,
	1h.2y.3b.4f.5a.,	1j.2y.3b.4f.5a.,	1p.2y.3b.4f.5a.,	1a.2a.3e.4f.5a.,
	1b.2a.3e.4f.5a.,	1f.2a.3e.4f.5a.,	1h.2a.3e.4f.5a.,	1j.2a.3e.4f.5a.,
15	1p.2a.3e.4f.5a.,	1a.2b.3e.4f.5a.,	1b.2b.3e.4f.5a.,	1f.2b.3e.4f.5a.,
	1h.2b.3e.4f.5a.,	1j.2b.3e.4f.5a.,	1p.2b.3e.4f.5a.,	1a.2e.3e.4f.5a.,
	1b.2e.3e.4f.5a.,	1f.2e.3e.4f.5a.,	1h.2e.3e.4f.5a.,	1j.2e.3e.4f.5a.,
	1p.2e.3e.4f.5a.,	1a.2f.3e.4f.5a.,	1b.2f.3e.4f.5a.,	1f.2f.3e.4f.5a.,
	1h.2f.3e.4f.5a.,	1j.2f.3e.4f.5a.,	1p.2f.3e.4f.5a.,	1a.2i.3e.4f.5a.,
20	1b.2i.3e.4f.5a.,	1f.2i.3e.4f.5a.,	1h.2i.3e.4f.5a.,	1j.2i.3e.4f.5a.,
	1p.2i.3e.4f.5a.,	1a.2m.3e.4f.5a.,	1b.2m.3e.4f.5a.,	1f.2m.3e.4f.5a.,
	1h.2m.3e.4f.5a.,	1j.2m.3e.4f.5a.,	1p.2m.3e.4f.5a.,	1a.2o.3e.4f.5a.,
	1b.2o.3e.4f.5a.,	1f.2o.3e.4f.5a.,	1h.2o.3e.4f.5a.,	1j.2o.3e.4f.5a.,
	1p.2o.3e.4f.5a.,	1a.2u.3e.4f.5a.,	1b.2u.3e.4f.5a.,	1f.2u.3e.4f.5a.,
25	1h.2u.3e.4f.5a.,	1j.2u.3e.4f.5a.,	1p.2u.3e.4f.5a.,	1a.2y.3e.4f.5a.,
	1b.2y.3e.4f.5a.,	1f.2y.3e.4f.5a.,	1h.2y.3e.4f.5a.,	1j.2y.3e.4f.5a.,
	1p.2y.3e.4f.5a.,	1a.2a.3g.4f.5a.,	1b.2a.3g.4f.5a.,	1f.2a.3g.4f.5a.,
	1h.2a.3g.4f.5a.,	1j.2a.3g.4f.5a.,	1p.2a.3g.4f.5a.,	1a.2b.3g.4f.5a.,
	1b.2b.3g.4f.5a.,	1f.2b.3g.4f.5a.,	1h.2b.3g.4f.5a.,	1j.2b.3g.4f.5a.,
30	1p.2b.3g.4f.5a.,	1a.2e.3g.4f.5a.,	1b.2e.3g.4f.5a.,	1f.2e.3g.4f.5a.,
	1h.2e.3g.4f.5a.,	1j.2e.3g.4f.5a.,	1p.2e.3g.4f.5a.,	1a.2f.3g.4f.5a.,
	1b.2f.3g.4f.5a.,	1f.2f.3g.4f.5a.,	1h.2f.3g.4f.5a.,	1j.2f.3g.4f.5a.,
	1p.2f.3g.4f.5a.,			

	1a.2i.3g.4f.5a.,	1b.2i.3g.4f.5a.,	1f.2i.3g.4f.5a.,	1h.2i.3g.4f.5a.,	1j.2i.3g.4f.5a.,
	1p.2i.3g.4f.5a.,	1a.2m.3g.4f.5a.,	1b.2m.3g.4f.5a.,	1f.2m.3g.4f.5a.,	
	1h.2m.3g.4f.5a.,	1j.2m.3g.4f.5a.,	1p.2m.3g.4f.5a.,	1a.2o.3g.4f.5a.,	
	1b.2o.3g.4f.5a.,	1f.2o.3g.4f.5a.,	1h.2o.3g.4f.5a.,	1j.2o.3g.4f.5a.,	
5	1p.2o.3g.4f.5a.,	1a.2u.3g.4f.5a.,	1b.2u.3g.4f.5a.,	1f.2u.3g.4f.5a.,	
	1h.2u.3g.4f.5a.,	1j.2u.3g.4f.5a.,	1p.2u.3g.4f.5a.,	1a.2y.3g.4f.5a.,	
	1b.2y.3g.4f.5a.,	1f.2y.3g.4f.5a.,	1h.2y.3g.4f.5a.,	1j.2y.3g.4f.5a.,	
	1p.2y.3g.4f.5a.,	1a.2a.3a.4g.5a.,	1b.2a.3a.4g.5a.,	1f.2a.3a.4g.5a.,	
	1h.2a.3a.4g.5a.,	1j.2a.3a.4g.5a.,	1p.2a.3a.4g.5a.,	1a.2b.3a.4g.5a.,	
10	1b.2b.3a.4g.5a.,	1f.2b.3a.4g.5a.,	1h.2b.3a.4g.5a.,	1j.2b.3a.4g.5a.,	
	1p.2b.3a.4g.5a.,	1a.2e.3a.4g.5a.,	1b.2e.3a.4g.5a.,	1f.2e.3a.4g.5a.,	
	1h.2e.3a.4g.5a.,	1j.2e.3a.4g.5a.,	1p.2e.3a.4g.5a.,	1a.2f.3a.4g.5a.,	
	1b.2f.3a.4g.5a.,	1f.2f.3a.4g.5a.,	1h.2f.3a.4g.5a.,	1j.2f.3a.4g.5a.,	
	1p.2f.3a.4g.5a.,	1a.2i.3a.4g.5a.,	1b.2i.3a.4g.5a.,	1f.2i.3a.4g.5a.,	
15	1h.2i.3a.4g.5a.,	1j.2i.3a.4g.5a.,	1p.2i.3a.4g.5a.,	1a.2m.3a.4g.5a.,	
	1b.2m.3a.4g.5a.,	1f.2m.3a.4g.5a.,	1h.2m.3a.4g.5a.,	1j.2m.3a.4g.5a.,	
	1p.2m.3a.4g.5a.,	1a.2o.3a.4g.5a.,	1b.2o.3a.4g.5a.,	1f.2o.3a.4g.5a.,	
	1h.2o.3a.4g.5a.,	1j.2o.3a.4g.5a.,	1p.2o.3a.4g.5a.,	1a.2u.3a.4g.5a.,	
	1b.2u.3a.4g.5a.,	1f.2u.3a.4g.5a.,	1h.2u.3a.4g.5a.,	1j.2u.3a.4g.5a.,	
20	1p.2u.3a.4g.5a.,	1a.2y.3a.4g.5a.,	1b.2y.3a.4g.5a.,	1f.2y.3a.4g.5a.,	
	1h.2y.3a.4g.5a.,	1j.2y.3a.4g.5a.,	1p.2y.3a.4g.5a.,	1a.2a.3b.4g.5a.,	
	1b.2a.3b.4g.5a.,	1f.2a.3b.4g.5a.,	1h.2a.3b.4g.5a.,	1j.2a.3b.4g.5a.,	
	1p.2a.3b.4g.5a.,	1a.2b.3b.4g.5a.,	1b.2b.3b.4g.5a.,	1f.2b.3b.4g.5a.,	
	1h.2b.3b.4g.5a.,	1j.2b.3b.4g.5a.,	1p.2b.3b.4g.5a.,	1a.2e.3b.4g.5a.,	
25	1b.2e.3b.4g.5a.,	1f.2e.3b.4g.5a.,	1h.2e.3b.4g.5a.,	1j.2e.3b.4g.5a.,	
	1p.2e.3b.4g.5a.,	1a.2f.3b.4g.5a.,	1b.2f.3b.4g.5a.,	1f.2f.3b.4g.5a.,	
	1h.2f.3b.4g.5a.,	1j.2f.3b.4g.5a.,	1p.2f.3b.4g.5a.,	1a.2i.3b.4g.5a.,	
	1b.2i.3b.4g.5a.,	1f.2i.3b.4g.5a.,	1h.2i.3b.4g.5a.,	1j.2i.3b.4g.5a.,	
	1p.2i.3b.4g.5a.,	1a.2m.3b.4g.5a.,	1b.2m.3b.4g.5a.,	1f.2m.3b.4g.5a.,	
30	1h.2m.3b.4g.5a.,	1j.2m.3b.4g.5a.,	1p.2m.3b.4g.5a.,	1a.2o.3b.4g.5a.,	
	1b.2o.3b.4g.5a.,	1f.2o.3b.4g.5a.,	1h.2o.3b.4g.5a.,	1j.2o.3b.4g.5a.,	
	1p.2o.3b.4g.5a.,	1a.2u.3b.4g.5a.,	1b.2u.3b.4g.5a.,	1f.2u.3b.4g.5a.,	

	1h.2u.3b.4g.5a.,	1j.2u.3b.4g.5a.,	1p.2u.3b.4g.5a.,	1a.2y.3b.4g.5a.,
	1b.2y.3b.4g.5a.,	1f.2y.3b.4g.5a.,	1h.2y.3b.4g.5a.,	1j.2y.3b.4g.5a.,
	1p.2y.3b.4g.5a.,	1a.2a.3e.4g.5a.,	1b.2a.3e.4g.5a.,	1f.2a.3e.4g.5a.,
	1h.2a.3e.4g.5a.,	1j.2a.3e.4g.5a.,	1p.2a.3e.4g.5a.,	1a.2b.3e.4g.5a.,
5	1b.2b.3e.4g.5a.,	1f.2b.3e.4g.5a.,	1h.2b.3e.4g.5a.,	1j.2b.3e.4g.5a.,
	1p.2b.3e.4g.5a.,	1a.2e.3e.4g.5a.,	1b.2e.3e.4g.5a.,	1f.2e.3e.4g.5a.,
	1h.2e.3e.4g.5a.,	1j.2e.3e.4g.5a.,	1p.2e.3e.4g.5a.,	1a.2f.3e.4g.5a.,
	1b.2f.3e.4g.5a.,	1f.2f.3e.4g.5a.,	1h.2f.3e.4g.5a.,	1j.2f.3e.4g.5a.,
	1p.2f.3e.4g.5a.,	1a.2i.3e.4g.5a.,	1b.2i.3e.4g.5a.,	1f.2i.3e.4g.5a.,
10	1h.2i.3e.4g.5a.,	1j.2i.3e.4g.5a.,	1p.2i.3e.4g.5a.,	1a.2m.3e.4g.5a.,
	1b.2m.3e.4g.5a.,	1f.2m.3e.4g.5a.,	1h.2m.3e.4g.5a.,	1j.2m.3e.4g.5a.,
	1p.2m.3e.4g.5a.,	1a.2o.3e.4g.5a.,	1b.2o.3e.4g.5a.,	1f.2o.3e.4g.5a.,
	1h.2o.3e.4g.5a.,	1j.2o.3e.4g.5a.,	1p.2o.3e.4g.5a.,	1a.2u.3e.4g.5a.,
	1b.2u.3e.4g.5a.,	1f.2u.3e.4g.5a.,	1h.2u.3e.4g.5a.,	1j.2u.3e.4g.5a.,
15	1p.2u.3e.4g.5a.,	1a.2y.3e.4g.5a.,	1b.2y.3e.4g.5a.,	1f.2y.3e.4g.5a.,
	1h.2y.3e.4g.5a.,	1j.2y.3e.4g.5a.,	1p.2y.3e.4g.5a.,	1a.2a.3g.4g.5a.,
	1b.2a.3g.4g.5a.,	1f.2a.3g.4g.5a.,	1h.2a.3g.4g.5a.,	1j.2a.3g.4g.5a.,
	1p.2a.3g.4g.5a.,	1a.2b.3g.4g.5a.,	1b.2b.3g.4g.5a.,	1f.2b.3g.4g.5a.,
	1h.2b.3g.4g.5a.,	1j.2b.3g.4g.5a.,	1p.2b.3g.4g.5a.,	1a.2e.3g.4g.5a.,
20	1b.2e.3g.4g.5a.,	1f.2e.3g.4g.5a.,	1h.2e.3g.4g.5a.,	1j.2e.3g.4g.5a.,
	1p.2e.3g.4g.5a.,	1a.2f.3g.4g.5a.,	1b.2f.3g.4g.5a.,	1f.2f.3g.4g.5a.,
	1h.2f.3g.4g.5a.,	1j.2f.3g.4g.5a.,	1p.2f.3g.4g.5a.,	1a.2i.3g.4g.5a.,
	1b.2i.3g.4g.5a.,	1f.2i.3g.4g.5a.,	1h.2i.3g.4g.5a.,	1j.2i.3g.4g.5a.,
	1p.2i.3g.4g.5a.,	1a.2m.3g.4g.5a.,	1b.2m.3g.4g.5a.,	1f.2m.3g.4g.5a.,
25	1h.2m.3g.4g.5a.,	1j.2m.3g.4g.5a.,	1p.2m.3g.4g.5a.,	1a.2o.3g.4g.5a.,
	1b.2o.3g.4g.5a.,	1f.2o.3g.4g.5a.,	1h.2o.3g.4g.5a.,	1j.2o.3g.4g.5a.,
	1p.2o.3g.4g.5a.,	1a.2u.3g.4g.5a.,	1b.2u.3g.4g.5a.,	1f.2u.3g.4g.5a.,
	1h.2u.3g.4g.5a.,	1j.2u.3g.4g.5a.,	1p.2u.3g.4g.5a.,	1a.2y.3g.4g.5a.,
	1b.2y.3g.4g.5a.,	1f.2y.3g.4g.5a.,	1h.2y.3g.4g.5a.,	1j.2y.3g.4g.5a.,
30	1p.2y.3g.4g.5a.,	1a.2a.3a.4h.5a.,	1b.2a.3a.4h.5a.,	1f.2a.3a.4h.5a.,
	1h.2a.3a.4h.5a.,	1j.2a.3a.4h.5a.,	1p.2a.3a.4h.5a.,	1a.2b.3a.4h.5a.,
	1b.2b.3a.4h.5a.,	1f.2b.3a.4h.5a.,	1h.2b.3a.4h.5a.,	1j.2b.3a.4h.5a.,

	1p.2b.3a.4h.5a.,	1a.2e.3a.4h.5a.,	1b.2e.3a.4h.5a.,	1f.2e.3a.4h.5a.,
	1h.2e.3a.4h.5a.,	1j.2e.3a.4h.5a.,	1p.2e.3a.4h.5a.,	1a.2f.3a.4h.5a.,
	1b.2f.3a.4h.5a.,	1f.2f.3a.4h.5a.,	1h.2f.3a.4h.5a.,	1j.2f.3a.4h.5a.,
	1p.2f.3a.4h.5a.,	1a.2i.3a.4h.5a.,	1b.2i.3a.4h.5a.,	1f.2i.3a.4h.5a.,
5	1h.2i.3a.4h.5a.,	1j.2i.3a.4h.5a.,	1p.2i.3a.4h.5a.,	1a.2m.3a.4h.5a.,
	1b.2m.3a.4h.5a.,	1f.2m.3a.4h.5a.,	1h.2m.3a.4h.5a.,	1j.2m.3a.4h.5a.,
	1p.2m.3a.4h.5a.,	1a.2o.3a.4h.5a.,	1b.2o.3a.4h.5a.,	1f.2o.3a.4h.5a.,
	1h.2o.3a.4h.5a.,	1j.2o.3a.4h.5a.,	1p.2o.3a.4h.5a.,	1a.2u.3a.4h.5a.,
	1b.2u.3a.4h.5a.,	1f.2u.3a.4h.5a.,	1h.2u.3a.4h.5a.,	1j.2u.3a.4h.5a.,
10	1p.2u.3a.4h.5a.,	1a.2y.3a.4h.5a.,	1b.2y.3a.4h.5a.,	1f.2y.3a.4h.5a.,
	1h.2y.3a.4h.5a.,	1j.2y.3a.4h.5a.,	1p.2y.3a.4h.5a.,	1a.2a.3b.4h.5a.,
	1b.2a.3b.4h.5a.,	1f.2a.3b.4h.5a.,	1h.2a.3b.4h.5a.,	1j.2a.3b.4h.5a.,
	1p.2a.3b.4h.5a.,	1a.2b.3b.4h.5a.,	1b.2b.3b.4h.5a.,	1f.2b.3b.4h.5a.,
	1h.2b.3b.4h.5a.,	1j.2b.3b.4h.5a.,	1p.2b.3b.4h.5a.,	1a.2e.3b.4h.5a.,
15	1b.2e.3b.4h.5a.,	1f.2e.3b.4h.5a.,	1h.2e.3b.4h.5a.,	1j.2e.3b.4h.5a.,
	1p.2e.3b.4h.5a.,	1a.2f.3b.4h.5a.,	1b.2f.3b.4h.5a.,	1f.2f.3b.4h.5a.,
	1h.2f.3b.4h.5a.,	1j.2f.3b.4h.5a.,	1p.2f.3b.4h.5a.,	1a.2i.3b.4h.5a.,
	1b.2i.3b.4h.5a.,	1f.2i.3b.4h.5a.,	1h.2i.3b.4h.5a.,	1j.2i.3b.4h.5a.,
	1p.2i.3b.4h.5a.,	1a.2m.3b.4h.5a.,	1b.2m.3b.4h.5a.,	1f.2m.3b.4h.5a.,
20	1h.2m.3b.4h.5a.,	1j.2m.3b.4h.5a.,	1p.2m.3b.4h.5a.,	1a.2o.3b.4h.5a.,
	1b.2o.3b.4h.5a.,	1f.2o.3b.4h.5a.,	1h.2o.3b.4h.5a.,	1j.2o.3b.4h.5a.,
	1p.2o.3b.4h.5a.,	1a.2u.3b.4h.5a.,	1b.2u.3b.4h.5a.,	1f.2u.3b.4h.5a.,
	1h.2u.3b.4h.5a.,	1j.2u.3b.4h.5a.,	1p.2u.3b.4h.5a.,	1a.2y.3b.4h.5a.,
	1b.2y.3b.4h.5a.,	1f.2y.3b.4h.5a.,	1h.2y.3b.4h.5a.,	1j.2y.3b.4h.5a.,
25	1p.2y.3b.4h.5a.,	1a.2a.3e.4h.5a.,	1b.2a.3e.4h.5a.,	1f.2a.3e.4h.5a.,
	1h.2a.3e.4h.5a.,	1j.2a.3e.4h.5a.,	1p.2a.3e.4h.5a.,	1a.2b.3e.4h.5a.,
	1b.2b.3e.4h.5a.,	1f.2b.3e.4h.5a.,	1h.2b.3e.4h.5a.,	1j.2b.3e.4h.5a.,
	1p.2b.3e.4h.5a.,	1a.2e.3e.4h.5a.,	1b.2e.3e.4h.5a.,	1f.2e.3e.4h.5a.,
	1h.2e.3e.4h.5a.,	1j.2e.3e.4h.5a.,	1p.2e.3e.4h.5a.,	1a.2f.3e.4h.5a.,
30	1b.2f.3e.4h.5a.,	1f.2f.3e.4h.5a.,	1h.2f.3e.4h.5a.,	1j.2f.3e.4h.5a.,
	1p.2f.3e.4h.5a.,	1a.2i.3e.4h.5a.,	1b.2i.3e.4h.5a.,	1f.2i.3e.4h.5a.,
	1h.2i.3e.4h.5a.,	1j.2i.3e.4h.5a.,	1p.2i.3e.4h.5a.,	1a.2m.3e.4h.5a.,

	1p.2y.3a.4i.5a.,	1a.2a.3b.4i.5a.,	1b.2a.3b.4i.5a.,	1f.2a.3b.4i.5a.,
	1h.2a.3b.4i.5a.,	1j.2a.3b.4i.5a.,	1p.2a.3b.4i.5a.,	1a.2b.3b.4i.5a.,
	1b.2b.3b.4i.5a.,	1f.2b.3b.4i.5a.,	1h.2b.3b.4i.5a.,	1j.2b.3b.4i.5a.,
	1p.2b.3b.4i.5a.,	1a.2e.3b.4i.5a.,	1b.2e.3b.4i.5a.,	1f.2e.3b.4i.5a.,
5	1h.2e.3b.4i.5a.,	1j.2e.3b.4i.5a.,	1p.2e.3b.4i.5a.,	1a.2f.3b.4i.5a.,
	1b.2f.3b.4i.5a.,	1f.2f.3b.4i.5a.,	1h.2f.3b.4i.5a.,	1j.2f.3b.4i.5a.,
	1p.2f.3b.4i.5a.,	1a.2i.3b.4i.5a.,	1b.2i.3b.4i.5a.,	1f.2i.3b.4i.5a.,
	1h.2i.3b.4i.5a.,	1j.2i.3b.4i.5a.,	1p.2i.3b.4i.5a.,	1a.2m.3b.4i.5a.,
	1b.2m.3b.4i.5a.,	1f.2m.3b.4i.5a.,	1h.2m.3b.4i.5a.,	1j.2m.3b.4i.5a.,
	1p.2m.3b.4i.5a.,	1a.2o.3b.4i.5a.,	1b.2o.3b.4i.5a.,	1f.2o.3b.4i.5a.,
10	1h.2o.3b.4i.5a.,	1j.2o.3b.4i.5a.,	1p.2o.3b.4i.5a.,	1a.2u.3b.4i.5a.,
	1b.2u.3b.4i.5a.,	1f.2u.3b.4i.5a.,	1h.2u.3b.4i.5a.,	1j.2u.3b.4i.5a.,
	1p.2u.3b.4i.5a.,	1a.2y.3b.4i.5a.,	1b.2y.3b.4i.5a.,	1f.2y.3b.4i.5a.,
	1h.2y.3b.4i.5a.,	1j.2y.3b.4i.5a.,	1p.2y.3b.4i.5a.,	1a.2a.3e.4i.5a.,
	1b.2a.3e.4i.5a.,	1f.2a.3e.4i.5a.,	1h.2a.3e.4i.5a.,	1j.2a.3e.4i.5a.,
15	1p.2a.3e.4i.5a.,	1a.2b.3e.4i.5a.,	1b.2b.3e.4i.5a.,	1f.2b.3e.4i.5a.,
	1h.2b.3e.4i.5a.,	1j.2b.3e.4i.5a.,	1p.2b.3e.4i.5a.,	1a.2e.3e.4i.5a.,
	1b.2e.3e.4i.5a.,	1f.2e.3e.4i.5a.,	1h.2e.3e.4i.5a.,	1j.2e.3e.4i.5a.,
	1p.2e.3e.4i.5a.,	1a.2f.3e.4i.5a.,	1b.2f.3e.4i.5a.,	1f.2f.3e.4i.5a.,
	1h.2f.3e.4i.5a.,	1j.2f.3e.4i.5a.,	1p.2f.3e.4i.5a.,	1a.2i.3e.4i.5a.,
20	1b.2i.3e.4i.5a.,	1f.2i.3e.4i.5a.,	1h.2i.3e.4i.5a.,	1j.2i.3e.4i.5a.,
	1p.2i.3e.4i.5a.,	1a.2m.3e.4i.5a.,	1b.2m.3e.4i.5a.,	1f.2m.3e.4i.5a.,
	1h.2m.3e.4i.5a.,	1j.2m.3e.4i.5a.,	1p.2m.3e.4i.5a.,	1a.2o.3e.4i.5a.,
	1b.2o.3e.4i.5a.,	1f.2o.3e.4i.5a.,	1h.2o.3e.4i.5a.,	1j.2o.3e.4i.5a.,
	1p.2o.3e.4i.5a.,	1a.2u.3e.4i.5a.,	1b.2u.3e.4i.5a.,	1f.2u.3e.4i.5a.,
25	1h.2u.3e.4i.5a.,	1j.2u.3e.4i.5a.,	1p.2u.3e.4i.5a.,	1a.2y.3e.4i.5a.,
	1b.2y.3e.4i.5a.,	1f.2y.3e.4i.5a.,	1h.2y.3e.4i.5a.,	1j.2y.3e.4i.5a.,
	1p.2y.3e.4i.5a.,	1a.2a.3g.4i.5a.,	1b.2a.3g.4i.5a.,	1f.2a.3g.4i.5a.,
	1h.2a.3g.4i.5a.,	1j.2a.3g.4i.5a.,	1p.2a.3g.4i.5a.,	1a.2b.3g.4i.5a.,
	1b.2b.3g.4i.5a.,	1f.2b.3g.4i.5a.,	1h.2b.3g.4i.5a.,	1j.2b.3g.4i.5a.,
30	1p.2b.3g.4i.5a.,	1a.2e.3g.4i.5a.,	1b.2e.3g.4i.5a.,	1f.2e.3g.4i.5a.,
	1h.2e.3g.4i.5a.,	1j.2e.3g.4i.5a.,	1p.2e.3g.4i.5a.,	1a.2f.3g.4i.5a.,
	1b.2f.3g.4i.5a.,	1f.2f.3g.4i.5a.,	1h.2f.3g.4i.5a.,	1j.2f.3g.4i.5a.,
	1p.2f.3g.4i.5a.,			

	1a.2i.3g.4i.5a.,	1b.2i.3g.4i.5a.,	1f.2i.3g.4i.5a.,	1h.2i.3g.4i.5a.,	1j.2i.3g.4i.5a.,
	1p.2i.3g.4i.5a.,	1a.2m.3g.4i.5a.,	1b.2m.3g.4i.5a.,	1f.2m.3g.4i.5a.,	
	1h.2m.3g.4i.5a.,	1j.2m.3g.4i.5a.,	1p.2m.3g.4i.5a.,	1a.2o.3g.4i.5a.,	
	1b.2o.3g.4i.5a.,	1f.2o.3g.4i.5a.,	1h.2o.3g.4i.5a.,	1j.2o.3g.4i.5a.,	
5	1p.2o.3g.4i.5a.,	1a.2u.3g.4i.5a.,	1b.2u.3g.4i.5a.,	1f.2u.3g.4i.5a.,	
	1h.2u.3g.4i.5a.,	1j.2u.3g.4i.5a.,	1p.2u.3g.4i.5a.,	1a.2y.3g.4i.5a.,	
	1b.2y.3g.4i.5a.,	1f.2y.3g.4i.5a.,	1h.2y.3g.4i.5a.,	1j.2y.3g.4i.5a.,	
	1p.2y.3g.4i.5a.,	1a.2a.3a.4a.5d.,	1b.2a.3a.4a.5d.,	1f.2a.3a.4a.5d.,	
	1h.2a.3a.4a.5d.,	1j.2a.3a.4a.5d.,	1p.2a.3a.4a.5d.,	1a.2b.3a.4a.5d.,	
10	1b.2b.3a.4a.5d.,	1f.2b.3a.4a.5d.,	1h.2b.3a.4a.5d.,	1j.2b.3a.4a.5d.,	
	1p.2b.3a.4a.5d.,	1a.2e.3a.4a.5d.,	1b.2e.3a.4a.5d.,	1f.2e.3a.4a.5d.,	
	1h.2e.3a.4a.5d.,	1j.2e.3a.4a.5d.,	1p.2e.3a.4a.5d.,	1a.2f.3a.4a.5d.,	
	1b.2f.3a.4a.5d.,	1f.2f.3a.4a.5d.,	1h.2f.3a.4a.5d.,	1j.2f.3a.4a.5d.,	
	1p.2f.3a.4a.5d.,	1a.2i.3a.4a.5d.,	1b.2i.3a.4a.5d.,	1f.2i.3a.4a.5d.,	
15	1h.2i.3a.4a.5d.,	1j.2i.3a.4a.5d.,	1p.2i.3a.4a.5d.,	1a.2m.3a.4a.5d.,	
	1b.2m.3a.4a.5d.,	1f.2m.3a.4a.5d.,	1h.2m.3a.4a.5d.,	1j.2m.3a.4a.5d.,	
	1p.2m.3a.4a.5d.,	1a.2o.3a.4a.5d.,	1b.2o.3a.4a.5d.,	1f.2o.3a.4a.5d.,	
	1h.2o.3a.4a.5d.,	1j.2o.3a.4a.5d.,	1p.2o.3a.4a.5d.,	1a.2u.3a.4a.5d.,	
	1b.2u.3a.4a.5d.,	1f.2u.3a.4a.5d.,	1h.2u.3a.4a.5d.,	1j.2u.3a.4a.5d.,	
20	1p.2u.3a.4a.5d.,	1a.2y.3a.4a.5d.,	1b.2y.3a.4a.5d.,	1f.2y.3a.4a.5d.,	
	1h.2y.3a.4a.5d.,	1j.2y.3a.4a.5d.,	1p.2y.3a.4a.5d.,	1a.2a.3b.4a.5d.,	
	1b.2a.3b.4a.5d.,	1f.2a.3b.4a.5d.,	1h.2a.3b.4a.5d.,	1j.2a.3b.4a.5d.,	
	1p.2a.3b.4a.5d.,	1a.2b.3b.4a.5d.,	1b.2b.3b.4a.5d.,	1f.2b.3b.4a.5d.,	
	1h.2b.3b.4a.5d.,	1j.2b.3b.4a.5d.,	1p.2b.3b.4a.5d.,	1a.2e.3b.4a.5d.,	
25	1b.2e.3b.4a.5d.,	1f.2e.3b.4a.5d.,	1h.2e.3b.4a.5d.,	1j.2e.3b.4a.5d.,	
	1p.2e.3b.4a.5d.,	1a.2f.3b.4a.5d.,	1b.2f.3b.4a.5d.,	1f.2f.3b.4a.5d.,	
	1h.2f.3b.4a.5d.,	1j.2f.3b.4a.5d.,	1p.2f.3b.4a.5d.,	1a.2i.3b.4a.5d.,	
	1b.2i.3b.4a.5d.,	1f.2i.3b.4a.5d.,	1h.2i.3b.4a.5d.,	1j.2i.3b.4a.5d.,	
	1p.2i.3b.4a.5d.,	1a.2m.3b.4a.5d.,	1b.2m.3b.4a.5d.,	1f.2m.3b.4a.5d.,	
30	1h.2m.3b.4a.5d.,	1j.2m.3b.4a.5d.,	1p.2m.3b.4a.5d.,	1a.2o.3b.4a.5d.,	
	1b.2o.3b.4a.5d.,	1f.2o.3b.4a.5d.,	1h.2o.3b.4a.5d.,	1j.2o.3b.4a.5d.,	
	1p.2o.3b.4a.5d.,	1a.2u.3b.4a.5d.,	1b.2u.3b.4a.5d.,	1f.2u.3b.4a.5d.,	

	1h.2u.3b.4a.5d.,	1j.2u.3b.4a.5d.,	1p.2u.3b.4a.5d.,	1a.2y.3b.4a.5d.,
	1b.2y.3b.4a.5d.,	1f.2y.3b.4a.5d.,	1h.2y.3b.4a.5d.,	1j.2y.3b.4a.5d.,
	1p.2y.3b.4a.5d.,	1a.2a.3e.4a.5d.,	1b.2a.3e.4a.5d.,	1f.2a.3e.4a.5d.,
	1h.2a.3e.4a.5d.,	1j.2a.3e.4a.5d.,	1p.2a.3e.4a.5d.,	1a.2b.3e.4a.5d.,
5	1b.2b.3e.4a.5d.,	1f.2b.3e.4a.5d.,	1h.2b.3e.4a.5d.,	1j.2b.3e.4a.5d.,
	1p.2b.3e.4a.5d.,	1a.2e.3e.4a.5d.,	1b.2e.3e.4a.5d.,	1f.2e.3e.4a.5d.,
	1h.2e.3e.4a.5d.,	1j.2e.3e.4a.5d.,	1p.2e.3e.4a.5d.,	1a.2f.3e.4a.5d.,
	1b.2f.3e.4a.5d.,	1f.2f.3e.4a.5d.,	1h.2f.3e.4a.5d.,	1j.2f.3e.4a.5d.,
	1p.2f.3e.4a.5d.,	1a.2i.3e.4a.5d.,	1b.2i.3e.4a.5d.,	1f.2i.3e.4a.5d.,
10	1h.2i.3e.4a.5d.,	1j.2i.3e.4a.5d.,	1p.2i.3e.4a.5d.,	1a.2m.3e.4a.5d.,
	1b.2m.3e.4a.5d.,	1f.2m.3e.4a.5d.,	1h.2m.3e.4a.5d.,	1j.2m.3e.4a.5d.,
	1p.2m.3e.4a.5d.,	1a.2o.3e.4a.5d.,	1b.2o.3e.4a.5d.,	1f.2o.3e.4a.5d.,
	1h.2o.3e.4a.5d.,	1j.2o.3e.4a.5d.,	1p.2o.3e.4a.5d.,	1a.2u.3e.4a.5d.,
	1b.2u.3e.4a.5d.,	1f.2u.3e.4a.5d.,	1h.2u.3e.4a.5d.,	1j.2u.3e.4a.5d.,
15	1p.2u.3e.4a.5d.,	1a.2y.3e.4a.5d.,	1b.2y.3e.4a.5d.,	1f.2y.3e.4a.5d.,
	1h.2y.3e.4a.5d.,	1j.2y.3e.4a.5d.,	1p.2y.3e.4a.5d.,	1a.2a.3g.4a.5d.,
	1b.2a.3g.4a.5d.,	1f.2a.3g.4a.5d.,	1h.2a.3g.4a.5d.,	1j.2a.3g.4a.5d.,
	1p.2a.3g.4a.5d.,	1a.2b.3g.4a.5d.,	1b.2b.3g.4a.5d.,	1f.2b.3g.4a.5d.,
	1h.2b.3g.4a.5d.,	1j.2b.3g.4a.5d.,	1p.2b.3g.4a.5d.,	1a.2e.3g.4a.5d.,
20	1b.2e.3g.4a.5d.,	1f.2e.3g.4a.5d.,	1h.2e.3g.4a.5d.,	1j.2e.3g.4a.5d.,
	1p.2e.3g.4a.5d.,	1a.2f.3g.4a.5d.,	1b.2f.3g.4a.5d.,	1f.2f.3g.4a.5d.,
	1h.2f.3g.4a.5d.,	1j.2f.3g.4a.5d.,	1p.2f.3g.4a.5d.,	1a.2i.3g.4a.5d.,
	1b.2i.3g.4a.5d.,	1f.2i.3g.4a.5d.,	1h.2i.3g.4a.5d.,	1j.2i.3g.4a.5d.,
	1p.2i.3g.4a.5d.,	1a.2m.3g.4a.5d.,	1b.2m.3g.4a.5d.,	1f.2m.3g.4a.5d.,
25	1h.2m.3g.4a.5d.,	1j.2m.3g.4a.5d.,	1p.2m.3g.4a.5d.,	1a.2o.3g.4a.5d.,
	1b.2o.3g.4a.5d.,	1f.2o.3g.4a.5d.,	1h.2o.3g.4a.5d.,	1j.2o.3g.4a.5d.,
	1p.2o.3g.4a.5d.,	1a.2u.3g.4a.5d.,	1b.2u.3g.4a.5d.,	1f.2u.3g.4a.5d.,
	1h.2u.3g.4a.5d.,	1j.2u.3g.4a.5d.,	1p.2u.3g.4a.5d.,	1a.2y.3g.4a.5d.,
	1b.2y.3g.4a.5d.,	1f.2y.3g.4a.5d.,	1h.2y.3g.4a.5d.,	1j.2y.3g.4a.5d.,
30	1p.2y.3g.4a.5d.,	1a.2a.3a.4d.5d.,	1b.2a.3a.4d.5d.,	1f.2a.3a.4d.5d.,
	1h.2a.3a.4d.5d.,	1j.2a.3a.4d.5d.,	1p.2a.3a.4d.5d.,	1a.2b.3a.4d.5d.,
	1b.2b.3a.4d.5d.,	1f.2b.3a.4d.5d.,	1h.2b.3a.4d.5d.,	1j.2b.3a.4d.5d.,

	1p.2b.3a.4d.5d.,	1a.2e.3a.4d.5d.,	1b.2e.3a.4d.5d.,	1f.2e.3a.4d.5d.,
	1h.2e.3a.4d.5d.,	1j.2e.3a.4d.5d.,	1p.2e.3a.4d.5d.,	1a.2f.3a.4d.5d.,
	1b.2f.3a.4d.5d.,	1f.2f.3a.4d.5d.,	1h.2f.3a.4d.5d.,	1j.2f.3a.4d.5d.,
	1p.2f.3a.4d.5d.,	1a.2i.3a.4d.5d.,	1b.2i.3a.4d.5d.,	1f.2i.3a.4d.5d.,
5	1h.2i.3a.4d.5d.,	1j.2i.3a.4d.5d.,	1p.2i.3a.4d.5d.,	1a.2m.3a.4d.5d.,
	1b.2m.3a.4d.5d.,	1f.2m.3a.4d.5d.,	1h.2m.3a.4d.5d.,	1j.2m.3a.4d.5d.,
	1p.2m.3a.4d.5d.,	1a.2o.3a.4d.5d.,	1b.2o.3a.4d.5d.,	1f.2o.3a.4d.5d.,
	1h.2o.3a.4d.5d.,	1j.2o.3a.4d.5d.,	1p.2o.3a.4d.5d.,	1a.2u.3a.4d.5d.,
	1b.2u.3a.4d.5d.,	1f.2u.3a.4d.5d.,	1h.2u.3a.4d.5d.,	1j.2u.3a.4d.5d.,
10	1p.2u.3a.4d.5d.,	1a.2y.3a.4d.5d.,	1b.2y.3a.4d.5d.,	1f.2y.3a.4d.5d.,
	1h.2y.3a.4d.5d.,	1j.2y.3a.4d.5d.,	1p.2y.3a.4d.5d.,	1a.2a.3b.4d.5d.,
	1b.2a.3b.4d.5d.,	1f.2a.3b.4d.5d.,	1h.2a.3b.4d.5d.,	1j.2a.3b.4d.5d.,
	1p.2a.3b.4d.5d.,	1a.2b.3b.4d.5d.,	1b.2b.3b.4d.5d.,	1f.2b.3b.4d.5d.,
	1h.2b.3b.4d.5d.,	1j.2b.3b.4d.5d.,	1p.2b.3b.4d.5d.,	1a.2e.3b.4d.5d.,
15	1b.2e.3b.4d.5d.,	1f.2e.3b.4d.5d.,	1h.2e.3b.4d.5d.,	1j.2e.3b.4d.5d.,
	1p.2e.3b.4d.5d.,	1a.2f.3b.4d.5d.,	1b.2f.3b.4d.5d.,	1f.2f.3b.4d.5d.,
	1h.2f.3b.4d.5d.,	1j.2f.3b.4d.5d.,	1p.2f.3b.4d.5d.,	1a.2i.3b.4d.5d.,
	1b.2i.3b.4d.5d.,	1f.2i.3b.4d.5d.,	1h.2i.3b.4d.5d.,	1j.2i.3b.4d.5d.,
	1p.2i.3b.4d.5d.,	1a.2m.3b.4d.5d.,	1b.2m.3b.4d.5d.,	1f.2m.3b.4d.5d.,
20	1h.2m.3b.4d.5d.,	1j.2m.3b.4d.5d.,	1p.2m.3b.4d.5d.,	1a.2o.3b.4d.5d.,
	1b.2o.3b.4d.5d.,	1f.2o.3b.4d.5d.,	1h.2o.3b.4d.5d.,	1j.2o.3b.4d.5d.,
	1p.2o.3b.4d.5d.,	1a.2u.3b.4d.5d.,	1b.2u.3b.4d.5d.,	1f.2u.3b.4d.5d.,
	1h.2u.3b.4d.5d.,	1j.2u.3b.4d.5d.,	1p.2u.3b.4d.5d.,	1a.2y.3b.4d.5d.,
	1b.2y.3b.4d.5d.,	1f.2y.3b.4d.5d.,	1h.2y.3b.4d.5d.,	1j.2y.3b.4d.5d.,
25	1p.2y.3b.4d.5d.,	1a.2a.3e.4d.5d.,	1b.2a.3e.4d.5d.,	1f.2a.3e.4d.5d.,
	1h.2a.3e.4d.5d.,	1j.2a.3e.4d.5d.,	1p.2a.3e.4d.5d.,	1a.2b.3e.4d.5d.,
	1b.2b.3e.4d.5d.,	1f.2b.3e.4d.5d.,	1h.2b.3e.4d.5d.,	1j.2b.3e.4d.5d.,
	1p.2b.3e.4d.5d.,	1a.2e.3e.4d.5d.,	1b.2e.3e.4d.5d.,	1f.2e.3e.4d.5d.,
	1h.2e.3e.4d.5d.,	1j.2e.3e.4d.5d.,	1p.2e.3e.4d.5d.,	1a.2f.3e.4d.5d.,
30	1b.2f.3e.4d.5d.,	1f.2f.3e.4d.5d.,	1h.2f.3e.4d.5d.,	1j.2f.3e.4d.5d.,
	1p.2f.3e.4d.5d.,	1a.2i.3e.4d.5d.,	1b.2i.3e.4d.5d.,	1f.2i.3e.4d.5d.,
	1h.2i.3e.4d.5d.,	1j.2i.3e.4d.5d.,	1p.2i.3e.4d.5d.,	1a.2m.3e.4d.5d.,

	1p.2y.3a.4f.5d.,	1a.2a.3b.4f.5d.,	1b.2a.3b.4f.5d.,	1f.2a.3b.4f.5d.,
	1h.2a.3b.4f.5d.,	1j.2a.3b.4f.5d.,	1p.2a.3b.4f.5d.,	1a.2b.3b.4f.5d.,
	1b.2b.3b.4f.5d.,	1f.2b.3b.4f.5d.,	1h.2b.3b.4f.5d.,	1j.2b.3b.4f.5d.,
	1p.2b.3b.4f.5d.,	1a.2e.3b.4f.5d.,	1b.2e.3b.4f.5d.,	1f.2e.3b.4f.5d.,
5	1h.2e.3b.4f.5d.,	1j.2e.3b.4f.5d.,	1p.2e.3b.4f.5d.,	1a.2f.3b.4f.5d.,
	1b.2f.3b.4f.5d.,	1f.2f.3b.4f.5d.,	1h.2f.3b.4f.5d.,	1j.2f.3b.4f.5d.,
	1p.2f.3b.4f.5d.,	1a.2i.3b.4f.5d.,	1b.2i.3b.4f.5d.,	1f.2i.3b.4f.5d.,
	1h.2i.3b.4f.5d.,	1j.2i.3b.4f.5d.,	1p.2i.3b.4f.5d.,	1a.2m.3b.4f.5d.,
	1b.2m.3b.4f.5d.,	1f.2m.3b.4f.5d.,	1h.2m.3b.4f.5d.,	1j.2m.3b.4f.5d.,
	1p.2m.3b.4f.5d.,	1a.2o.3b.4f.5d.,	1b.2o.3b.4f.5d.,	1f.2o.3b.4f.5d.,
10	1h.2o.3b.4f.5d.,	1j.2o.3b.4f.5d.,	1p.2o.3b.4f.5d.,	1a.2u.3b.4f.5d.,
	1b.2u.3b.4f.5d.,	1f.2u.3b.4f.5d.,	1h.2u.3b.4f.5d.,	1j.2u.3b.4f.5d.,
	1p.2u.3b.4f.5d.,	1a.2y.3b.4f.5d.,	1b.2y.3b.4f.5d.,	1f.2y.3b.4f.5d.,
	1h.2y.3b.4f.5d.,	1j.2y.3b.4f.5d.,	1p.2y.3b.4f.5d.,	1a.2a.3e.4f.5d.,
	1b.2a.3e.4f.5d.,	1f.2a.3e.4f.5d.,	1h.2a.3e.4f.5d.,	1j.2a.3e.4f.5d.,
	1p.2a.3e.4f.5d.,	1a.2b.3e.4f.5d.,	1b.2b.3e.4f.5d.,	1f.2b.3e.4f.5d.,
15	1h.2b.3e.4f.5d.,	1j.2b.3e.4f.5d.,	1p.2b.3e.4f.5d.,	1a.2e.3e.4f.5d.,
	1b.2e.3e.4f.5d.,	1f.2e.3e.4f.5d.,	1h.2e.3e.4f.5d.,	1j.2e.3e.4f.5d.,
	1p.2e.3e.4f.5d.,	1a.2f.3e.4f.5d.,	1b.2f.3e.4f.5d.,	1f.2f.3e.4f.5d.,
	1h.2f.3e.4f.5d.,	1j.2f.3e.4f.5d.,	1p.2f.3e.4f.5d.,	1a.2i.3e.4f.5d.,
20	1b.2i.3e.4f.5d.,	1f.2i.3e.4f.5d.,	1h.2i.3e.4f.5d.,	1j.2i.3e.4f.5d.,
	1p.2i.3e.4f.5d.,	1a.2m.3e.4f.5d.,	1b.2m.3e.4f.5d.,	1f.2m.3e.4f.5d.,
	1h.2m.3e.4f.5d.,	1j.2m.3e.4f.5d.,	1p.2m.3e.4f.5d.,	1a.2o.3e.4f.5d.,
	1b.2o.3e.4f.5d.,	1f.2o.3e.4f.5d.,	1h.2o.3e.4f.5d.,	1j.2o.3e.4f.5d.,
	1p.2o.3e.4f.5d.,	1a.2u.3e.4f.5d.,	1b.2u.3e.4f.5d.,	1f.2u.3e.4f.5d.,
25	1h.2u.3e.4f.5d.,	1j.2u.3e.4f.5d.,	1p.2u.3e.4f.5d.,	1a.2y.3e.4f.5d.,
	1b.2y.3e.4f.5d.,	1f.2y.3e.4f.5d.,	1h.2y.3e.4f.5d.,	1j.2y.3e.4f.5d.,
	1p.2y.3e.4f.5d.,	1a.2a.3g.4f.5d.,	1b.2a.3g.4f.5d.,	1f.2a.3g.4f.5d.,
	1h.2a.3g.4f.5d.,	1j.2a.3g.4f.5d.,	1p.2a.3g.4f.5d.,	1a.2b.3g.4f.5d.,
	1b.2b.3g.4f.5d.,	1f.2b.3g.4f.5d.,	1h.2b.3g.4f.5d.,	1j.2b.3g.4f.5d.,
30	1p.2b.3g.4f.5d.,	1a.2e.3g.4f.5d.,	1b.2e.3g.4f.5d.,	1f.2e.3g.4f.5d.,
	1h.2e.3g.4f.5d.,	1j.2e.3g.4f.5d.,	1p.2e.3g.4f.5d.,	1a.2f.3g.4f.5d.,
	1b.2f.3g.4f.5d.,	1f.2f.3g.4f.5d.,	1h.2f.3g.4f.5d.,	1j.2f.3g.4f.5d.,
	1p.2f.3g.4f.5d.,			

	1a.2i.3g.4f.5d.,	1b.2i.3g.4f.5d.,	1f.2i.3g.4f.5d.,	1h.2i.3g.4f.5d.,	1j.2i.3g.4f.5d.,
	1p.2i.3g.4f.5d.,	1a.2m.3g.4f.5d.,	1b.2m.3g.4f.5d.,	1f.2m.3g.4f.5d.,	
	1h.2m.3g.4f.5d.,	1j.2m.3g.4f.5d.,	1p.2m.3g.4f.5d.,	1a.2o.3g.4f.5d.,	
	1b.2o.3g.4f.5d.,	1f.2o.3g.4f.5d.,	1h.2o.3g.4f.5d.,	1j.2o.3g.4f.5d.,	
5	1p.2o.3g.4f.5d.,	1a.2u.3g.4f.5d.,	1b.2u.3g.4f.5d.,	1f.2u.3g.4f.5d.,	
	1h.2u.3g.4f.5d.,	1j.2u.3g.4f.5d.,	1p.2u.3g.4f.5d.,	1a.2y.3g.4f.5d.,	
	1b.2y.3g.4f.5d.,	1f.2y.3g.4f.5d.,	1h.2y.3g.4f.5d.,	1j.2y.3g.4f.5d.,	
	1p.2y.3g.4f.5d.,	1a.2a.3a.4g.5d.,	1b.2a.3a.4g.5d.,	1f.2a.3a.4g.5d.,	
	1h.2a.3a.4g.5d.,	1j.2a.3a.4g.5d.,	1p.2a.3a.4g.5d.,	1a.2b.3a.4g.5d.,	
10	1b.2b.3a.4g.5d.,	1f.2b.3a.4g.5d.,	1h.2b.3a.4g.5d.,	1j.2b.3a.4g.5d.,	
	1p.2b.3a.4g.5d.,	1a.2e.3a.4g.5d.,	1b.2e.3a.4g.5d.,	1f.2e.3a.4g.5d.,	
	1h.2e.3a.4g.5d.,	1j.2e.3a.4g.5d.,	1p.2e.3a.4g.5d.,	1a.2f.3a.4g.5d.,	
	1b.2f.3a.4g.5d.,	1f.2f.3a.4g.5d.,	1h.2f.3a.4g.5d.,	1j.2f.3a.4g.5d.,	
	1p.2f.3a.4g.5d.,	1a.2i.3a.4g.5d.,	1b.2i.3a.4g.5d.,	1f.2i.3a.4g.5d.,	
15	1h.2i.3a.4g.5d.,	1j.2i.3a.4g.5d.,	1p.2i.3a.4g.5d.,	1a.2m.3a.4g.5d.,	
	1b.2m.3a.4g.5d.,	1f.2m.3a.4g.5d.,	1h.2m.3a.4g.5d.,	1j.2m.3a.4g.5d.,	
	1p.2m.3a.4g.5d.,	1a.2o.3a.4g.5d.,	1b.2o.3a.4g.5d.,	1f.2o.3a.4g.5d.,	
	1h.2o.3a.4g.5d.,	1j.2o.3a.4g.5d.,	1p.2o.3a.4g.5d.,	1a.2u.3a.4g.5d.,	
	1b.2u.3a.4g.5d.,	1f.2u.3a.4g.5d.,	1h.2u.3a.4g.5d.,	1j.2u.3a.4g.5d.,	
20	1p.2u.3a.4g.5d.,	1a.2y.3a.4g.5d.,	1b.2y.3a.4g.5d.,	1f.2y.3a.4g.5d.,	
	1h.2y.3a.4g.5d.,	1j.2y.3a.4g.5d.,	1p.2y.3a.4g.5d.,	1a.2a.3b.4g.5d.,	
	1b.2a.3b.4g.5d.,	1f.2a.3b.4g.5d.,	1h.2a.3b.4g.5d.,	1j.2a.3b.4g.5d.,	
	1p.2a.3b.4g.5d.,	1a.2b.3b.4g.5d.,	1b.2b.3b.4g.5d.,	1f.2b.3b.4g.5d.,	
	1h.2b.3b.4g.5d.,	1j.2b.3b.4g.5d.,	1p.2b.3b.4g.5d.,	1a.2e.3b.4g.5d.,	
25	1b.2e.3b.4g.5d.,	1f.2e.3b.4g.5d.,	1h.2e.3b.4g.5d.,	1j.2e.3b.4g.5d.,	
	1p.2e.3b.4g.5d.,	1a.2f.3b.4g.5d.,	1b.2f.3b.4g.5d.,	1f.2f.3b.4g.5d.,	
	1h.2f.3b.4g.5d.,	1j.2f.3b.4g.5d.,	1p.2f.3b.4g.5d.,	1a.2i.3b.4g.5d.,	
	1b.2i.3b.4g.5d.,	1f.2i.3b.4g.5d.,	1h.2i.3b.4g.5d.,	1j.2i.3b.4g.5d.,	
	1p.2i.3b.4g.5d.,	1a.2m.3b.4g.5d.,	1b.2m.3b.4g.5d.,	1f.2m.3b.4g.5d.,	
30	1h.2m.3b.4g.5d.,	1j.2m.3b.4g.5d.,	1p.2m.3b.4g.5d.,	1a.2o.3b.4g.5d.,	
	1b.2o.3b.4g.5d.,	1f.2o.3b.4g.5d.,	1h.2o.3b.4g.5d.,	1j.2o.3b.4g.5d.,	
	1p.2o.3b.4g.5d.,	1a.2u.3b.4g.5d.,	1b.2u.3b.4g.5d.,	1f.2u.3b.4g.5d.,	

	1h.2u.3b.4g.5d.,	1j.2u.3b.4g.5d.,	1p.2u.3b.4g.5d.,	1a.2y.3b.4g.5d.,
	1b.2y.3b.4g.5d.,	1f.2y.3b.4g.5d.,	1h.2y.3b.4g.5d.,	1j.2y.3b.4g.5d.,
	1p.2y.3b.4g.5d.,	1a.2a.3e.4g.5d.,	1b.2a.3e.4g.5d.,	1f.2a.3e.4g.5d.,
	1h.2a.3e.4g.5d.,	1j.2a.3e.4g.5d.,	1p.2a.3e.4g.5d.,	1a.2b.3e.4g.5d.,
5	1b.2b.3e.4g.5d.,	1f.2b.3e.4g.5d.,	1h.2b.3e.4g.5d.,	1j.2b.3e.4g.5d.,
	1p.2b.3e.4g.5d.,	1a.2e.3e.4g.5d.,	1b.2e.3e.4g.5d.,	1f.2e.3e.4g.5d.,
	1h.2e.3e.4g.5d.,	1j.2e.3e.4g.5d.,	1p.2e.3e.4g.5d.,	1a.2f.3e.4g.5d.,
	1b.2f.3e.4g.5d.,	1f.2f.3e.4g.5d.,	1h.2f.3e.4g.5d.,	1j.2f.3e.4g.5d.,
	1p.2f.3e.4g.5d.,	1a.2i.3e.4g.5d.,	1b.2i.3e.4g.5d.,	1f.2i.3e.4g.5d.,
10	1h.2i.3e.4g.5d.,	1j.2i.3e.4g.5d.,	1p.2i.3e.4g.5d.,	1a.2m.3e.4g.5d.,
	1b.2m.3e.4g.5d.,	1f.2m.3e.4g.5d.,	1h.2m.3e.4g.5d.,	1j.2m.3e.4g.5d.,
	1p.2m.3e.4g.5d.,	1a.2o.3e.4g.5d.,	1b.2o.3e.4g.5d.,	1f.2o.3e.4g.5d.,
	1h.2o.3e.4g.5d.,	1j.2o.3e.4g.5d.,	1p.2o.3e.4g.5d.,	1a.2u.3e.4g.5d.,
	1b.2u.3e.4g.5d.,	1f.2u.3e.4g.5d.,	1h.2u.3e.4g.5d.,	1j.2u.3e.4g.5d.,
15	1p.2u.3e.4g.5d.,	1a.2y.3e.4g.5d.,	1b.2y.3e.4g.5d.,	1f.2y.3e.4g.5d.,
	1h.2y.3e.4g.5d.,	1j.2y.3e.4g.5d.,	1p.2y.3e.4g.5d.,	1a.2a.3g.4g.5d.,
	1b.2a.3g.4g.5d.,	1f.2a.3g.4g.5d.,	1h.2a.3g.4g.5d.,	1j.2a.3g.4g.5d.,
	1p.2a.3g.4g.5d.,	1a.2b.3g.4g.5d.,	1b.2b.3g.4g.5d.,	1f.2b.3g.4g.5d.,
	1h.2b.3g.4g.5d.,	1j.2b.3g.4g.5d.,	1p.2b.3g.4g.5d.,	1a.2e.3g.4g.5d.,
20	1b.2e.3g.4g.5d.,	1f.2e.3g.4g.5d.,	1h.2e.3g.4g.5d.,	1j.2e.3g.4g.5d.,
	1p.2e.3g.4g.5d.,	1a.2f.3g.4g.5d.,	1b.2f.3g.4g.5d.,	1f.2f.3g.4g.5d.,
	1h.2f.3g.4g.5d.,	1j.2f.3g.4g.5d.,	1p.2f.3g.4g.5d.,	1a.2i.3g.4g.5d.,
	1b.2i.3g.4g.5d.,	1f.2i.3g.4g.5d.,	1h.2i.3g.4g.5d.,	1j.2i.3g.4g.5d.,
	1p.2i.3g.4g.5d.,	1a.2m.3g.4g.5d.,	1b.2m.3g.4g.5d.,	1f.2m.3g.4g.5d.,
25	1h.2m.3g.4g.5d.,	1j.2m.3g.4g.5d.,	1p.2m.3g.4g.5d.,	1a.2o.3g.4g.5d.,
	1b.2o.3g.4g.5d.,	1f.2o.3g.4g.5d.,	1h.2o.3g.4g.5d.,	1j.2o.3g.4g.5d.,
	1p.2o.3g.4g.5d.,	1a.2u.3g.4g.5d.,	1b.2u.3g.4g.5d.,	1f.2u.3g.4g.5d.,
	1h.2u.3g.4g.5d.,	1j.2u.3g.4g.5d.,	1p.2u.3g.4g.5d.,	1a.2y.3g.4g.5d.,
	1b.2y.3g.4g.5d.,	1f.2y.3g.4g.5d.,	1h.2y.3g.4g.5d.,	1j.2y.3g.4g.5d.,
30	1p.2y.3g.4g.5d.,	1a.2a.3a.4h.5d.,	1b.2a.3a.4h.5d.,	1f.2a.3a.4h.5d.,
	1h.2a.3a.4h.5d.,	1j.2a.3a.4h.5d.,	1p.2a.3a.4h.5d.,	1a.2b.3a.4h.5d.,
	1b.2b.3a.4h.5d.,	1f.2b.3a.4h.5d.,	1h.2b.3a.4h.5d.,	1j.2b.3a.4h.5d.,

	1p.2b.3a.4h.5d.,	1a.2e.3a.4h.5d.,	1b.2e.3a.4h.5d.,	1f.2e.3a.4h.5d.,
	1h.2e.3a.4h.5d.,	1j.2e.3a.4h.5d.,	1p.2e.3a.4h.5d.,	1a.2f.3a.4h.5d.,
	1b.2f.3a.4h.5d.,	1f.2f.3a.4h.5d.,	1h.2f.3a.4h.5d.,	1j.2f.3a.4h.5d.,
	1p.2f.3a.4h.5d.,	1a.2i.3a.4h.5d.,	1b.2i.3a.4h.5d.,	1f.2i.3a.4h.5d.,
5	1h.2i.3a.4h.5d.,	1j.2i.3a.4h.5d.,	1p.2i.3a.4h.5d.,	1a.2m.3a.4h.5d.,
	1b.2m.3a.4h.5d.,	1f.2m.3a.4h.5d.,	1h.2m.3a.4h.5d.,	1j.2m.3a.4h.5d.,
	1p.2m.3a.4h.5d.,	1a.2o.3a.4h.5d.,	1b.2o.3a.4h.5d.,	1f.2o.3a.4h.5d.,
	1h.2o.3a.4h.5d.,	1j.2o.3a.4h.5d.,	1p.2o.3a.4h.5d.,	1a.2u.3a.4h.5d.,
	1b.2u.3a.4h.5d.,	1f.2u.3a.4h.5d.,	1h.2u.3a.4h.5d.,	1j.2u.3a.4h.5d.,
10	1p.2u.3a.4h.5d.,	1a.2y.3a.4h.5d.,	1b.2y.3a.4h.5d.,	1f.2y.3a.4h.5d.,
	1h.2y.3a.4h.5d.,	1j.2y.3a.4h.5d.,	1p.2y.3a.4h.5d.,	1a.2a.3b.4h.5d.,
	1b.2a.3b.4h.5d.,	1f.2a.3b.4h.5d.,	1h.2a.3b.4h.5d.,	1j.2a.3b.4h.5d.,
	1p.2a.3b.4h.5d.,	1a.2b.3b.4h.5d.,	1b.2b.3b.4h.5d.,	1f.2b.3b.4h.5d.,
	1h.2b.3b.4h.5d.,	1j.2b.3b.4h.5d.,	1p.2b.3b.4h.5d.,	1a.2e.3b.4h.5d.,
15	1b.2e.3b.4h.5d.,	1f.2e.3b.4h.5d.,	1h.2e.3b.4h.5d.,	1j.2e.3b.4h.5d.,
	1p.2e.3b.4h.5d.,	1a.2f.3b.4h.5d.,	1b.2f.3b.4h.5d.,	1f.2f.3b.4h.5d.,
	1h.2f.3b.4h.5d.,	1j.2f.3b.4h.5d.,	1p.2f.3b.4h.5d.,	1a.2i.3b.4h.5d.,
	1b.2i.3b.4h.5d.,	1f.2i.3b.4h.5d.,	1h.2i.3b.4h.5d.,	1j.2i.3b.4h.5d.,
	1p.2i.3b.4h.5d.,	1a.2m.3b.4h.5d.,	1b.2m.3b.4h.5d.,	1f.2m.3b.4h.5d.,
20	1h.2m.3b.4h.5d.,	1j.2m.3b.4h.5d.,	1p.2m.3b.4h.5d.,	1a.2o.3b.4h.5d.,
	1b.2o.3b.4h.5d.,	1f.2o.3b.4h.5d.,	1h.2o.3b.4h.5d.,	1j.2o.3b.4h.5d.,
	1p.2o.3b.4h.5d.,	1a.2u.3b.4h.5d.,	1b.2u.3b.4h.5d.,	1f.2u.3b.4h.5d.,
	1h.2u.3b.4h.5d.,	1j.2u.3b.4h.5d.,	1p.2u.3b.4h.5d.,	1a.2y.3b.4h.5d.,
	1b.2y.3b.4h.5d.,	1f.2y.3b.4h.5d.,	1h.2y.3b.4h.5d.,	1j.2y.3b.4h.5d.,
25	1p.2y.3b.4h.5d.,	1a.2a.3e.4h.5d.,	1b.2a.3e.4h.5d.,	1f.2a.3e.4h.5d.,
	1h.2a.3e.4h.5d.,	1j.2a.3e.4h.5d.,	1p.2a.3e.4h.5d.,	1a.2b.3e.4h.5d.,
	1b.2b.3e.4h.5d.,	1f.2b.3e.4h.5d.,	1h.2b.3e.4h.5d.,	1j.2b.3e.4h.5d.,
	1p.2b.3e.4h.5d.,	1a.2e.3e.4h.5d.,	1b.2e.3e.4h.5d.,	1f.2e.3e.4h.5d.,
	1h.2e.3e.4h.5d.,	1j.2e.3e.4h.5d.,	1p.2e.3e.4h.5d.,	1a.2f.3e.4h.5d.,
30	1b.2f.3e.4h.5d.,	1f.2f.3e.4h.5d.,	1h.2f.3e.4h.5d.,	1j.2f.3e.4h.5d.,
	1p.2f.3e.4h.5d.,	1a.2i.3e.4h.5d.,	1b.2i.3e.4h.5d.,	1f.2i.3e.4h.5d.,
	1h.2i.3e.4h.5d.,	1j.2i.3e.4h.5d.,	1p.2i.3e.4h.5d.,	1a.2m.3e.4h.5d.,

	1b.2m.3e.4h.5d.,	1f.2m.3e.4h.5d.,	1h.2m.3e.4h.5d.,	1j.2m.3e.4h.5d.,
	1p.2m.3e.4h.5d.,	1a.2o.3e.4h.5d.,	1b.2o.3e.4h.5d.,	1f.2o.3e.4h.5d.,
	1h.2o.3e.4h.5d.,	1j.2o.3e.4h.5d.,	1p.2o.3e.4h.5d.,	1a.2u.3e.4h.5d.,
	1b.2u.3e.4h.5d.,	1f.2u.3e.4h.5d.,	1h.2u.3e.4h.5d.,	1j.2u.3e.4h.5d.,
5	1p.2u.3e.4h.5d.,	1a.2y.3e.4h.5d.,	1b.2y.3e.4h.5d.,	1f.2y.3e.4h.5d.,
	1h.2y.3e.4h.5d.,	1j.2y.3e.4h.5d.,	1p.2y.3e.4h.5d.,	1a.2a.3g.4h.5d.,
	1b.2a.3g.4h.5d.,	1f.2a.3g.4h.5d.,	1h.2a.3g.4h.5d.,	1j.2a.3g.4h.5d.,
	1p.2a.3g.4h.5d.,	1a.2b.3g.4h.5d.,	1b.2b.3g.4h.5d.,	1f.2b.3g.4h.5d.,
	1h.2b.3g.4h.5d.,	1j.2b.3g.4h.5d.,	1p.2b.3g.4h.5d.,	1a.2e.3g.4h.5d.,
10	1b.2e.3g.4h.5d.,	1f.2e.3g.4h.5d.,	1h.2e.3g.4h.5d.,	1j.2e.3g.4h.5d.,
	1p.2e.3g.4h.5d.,	1a.2f.3g.4h.5d.,	1b.2f.3g.4h.5d.,	1f.2f.3g.4h.5d.,
	1h.2f.3g.4h.5d.,	1j.2f.3g.4h.5d.,	1p.2f.3g.4h.5d.,	1a.2i.3g.4h.5d.,
	1b.2i.3g.4h.5d.,	1f.2i.3g.4h.5d.,	1h.2i.3g.4h.5d.,	1j.2i.3g.4h.5d.,
	1p.2i.3g.4h.5d.,	1a.2m.3g.4h.5d.,	1b.2m.3g.4h.5d.,	1f.2m.3g.4h.5d.,
15	1h.2m.3g.4h.5d.,	1j.2m.3g.4h.5d.,	1p.2m.3g.4h.5d.,	1a.2o.3g.4h.5d.,
	1b.2o.3g.4h.5d.,	1f.2o.3g.4h.5d.,	1h.2o.3g.4h.5d.,	1j.2o.3g.4h.5d.,
	1p.2o.3g.4h.5d.,	1a.2u.3g.4h.5d.,	1b.2u.3g.4h.5d.,	1f.2u.3g.4h.5d.,
	1h.2u.3g.4h.5d.,	1j.2u.3g.4h.5d.,	1p.2u.3g.4h.5d.,	1a.2y.3g.4h.5d.,
	1b.2y.3g.4h.5d.,	1f.2y.3g.4h.5d.,	1h.2y.3g.4h.5d.,	1j.2y.3g.4h.5d.,
20	1p.2y.3g.4h.5d.,	1a.2a.3a.4i.5d.,	1b.2a.3a.4i.5d.,	1f.2a.3a.4i.5d.,
	1h.2a.3a.4i.5d.,	1j.2a.3a.4i.5d.,	1p.2a.3a.4i.5d.,	1a.2b.3a.4i.5d.,
	1b.2b.3a.4i.5d.,	1f.2b.3a.4i.5d.,	1h.2b.3a.4i.5d.,	1j.2b.3a.4i.5d.,
	1p.2b.3a.4i.5d.,	1a.2e.3a.4i.5d.,	1b.2e.3a.4i.5d.,	1f.2e.3a.4i.5d.,
	1h.2e.3a.4i.5d.,	1j.2e.3a.4i.5d.,	1p.2e.3a.4i.5d.,	1a.2f.3a.4i.5d.,
25	1b.2f.3a.4i.5d.,	1f.2f.3a.4i.5d.,	1h.2f.3a.4i.5d.,	1j.2f.3a.4i.5d.,
	1p.2f.3a.4i.5d.,	1a.2i.3a.4i.5d.,	1b.2i.3a.4i.5d.,	1f.2i.3a.4i.5d.,
	1h.2i.3a.4i.5d.,	1j.2i.3a.4i.5d.,	1p.2i.3a.4i.5d.,	1a.2m.3a.4i.5d.,
	1b.2m.3a.4i.5d.,	1f.2m.3a.4i.5d.,	1h.2m.3a.4i.5d.,	1j.2m.3a.4i.5d.,
	1p.2m.3a.4i.5d.,	1a.2o.3a.4i.5d.,	1b.2o.3a.4i.5d.,	1f.2o.3a.4i.5d.,
	1h.2o.3a.4i.5d.,	1j.2o.3a.4i.5d.,	1p.2o.3a.4i.5d.,	1a.2u.3a.4i.5d.,
30	1b.2u.3a.4i.5d.,	1f.2u.3a.4i.5d.,	1h.2u.3a.4i.5d.,	1j.2u.3a.4i.5d.,
	1p.2u.3a.4i.5d.,	1a.2y.3a.4i.5d.,	1b.2y.3a.4i.5d.,	1f.2y.3a.4i.5d.,
	1h.2y.3a.4i.5d.,	1j.2y.3a.4i.5d.,	1p.2y.3a.4i.5d.,	1a.2a.3a.4i.5d.,

	1p.2y.3a.4i.5d.,	1a.2a.3b.4i.5d.,	1b.2a.3b.4i.5d.,	1f.2a.3b.4i.5d.,
	1h.2a.3b.4i.5d.,	1j.2a.3b.4i.5d.,	1p.2a.3b.4i.5d.,	1a.2b.3b.4i.5d.,
	1b.2b.3b.4i.5d.,	1f.2b.3b.4i.5d.,	1h.2b.3b.4i.5d.,	1j.2b.3b.4i.5d.,
	1p.2b.3b.4i.5d.,	1a.2e.3b.4i.5d.,	1b.2e.3b.4i.5d.,	1f.2e.3b.4i.5d.,
5	1h.2e.3b.4i.5d.,	1j.2e.3b.4i.5d.,	1p.2e.3b.4i.5d.,	1a.2f.3b.4i.5d.,
	1b.2f.3b.4i.5d.,	1f.2f.3b.4i.5d.,	1h.2f.3b.4i.5d.,	1j.2f.3b.4i.5d.,
	1p.2f.3b.4i.5d.,	1a.2i.3b.4i.5d.,	1b.2i.3b.4i.5d.,	1f.2i.3b.4i.5d.,
	1h.2i.3b.4i.5d.,	1j.2i.3b.4i.5d.,	1p.2i.3b.4i.5d.,	1a.2m.3b.4i.5d.,
	1b.2m.3b.4i.5d.,	1f.2m.3b.4i.5d.,	1h.2m.3b.4i.5d.,	1j.2m.3b.4i.5d.,
	1p.2m.3b.4i.5d.,	1a.2o.3b.4i.5d.,	1b.2o.3b.4i.5d.,	1f.2o.3b.4i.5d.,
10	1h.2o.3b.4i.5d.,	1j.2o.3b.4i.5d.,	1p.2o.3b.4i.5d.,	1a.2u.3b.4i.5d.,
	1b.2u.3b.4i.5d.,	1f.2u.3b.4i.5d.,	1h.2u.3b.4i.5d.,	1j.2u.3b.4i.5d.,
	1p.2u.3b.4i.5d.,	1a.2y.3b.4i.5d.,	1b.2y.3b.4i.5d.,	1f.2y.3b.4i.5d.,
	1h.2y.3b.4i.5d.,	1j.2y.3b.4i.5d.,	1p.2y.3b.4i.5d.,	1a.2a.3e.4i.5d.,
	1b.2a.3e.4i.5d.,	1f.2a.3e.4i.5d.,	1h.2a.3e.4i.5d.,	1j.2a.3e.4i.5d.,
15	1p.2a.3e.4i.5d.,	1a.2b.3e.4i.5d.,	1b.2b.3e.4i.5d.,	1f.2b.3e.4i.5d.,
	1h.2b.3e.4i.5d.,	1j.2b.3e.4i.5d.,	1p.2b.3e.4i.5d.,	1a.2e.3e.4i.5d.,
	1b.2e.3e.4i.5d.,	1f.2e.3e.4i.5d.,	1h.2e.3e.4i.5d.,	1j.2e.3e.4i.5d.,
	1p.2e.3e.4i.5d.,	1a.2f.3e.4i.5d.,	1b.2f.3e.4i.5d.,	1f.2f.3e.4i.5d.,
	1h.2f.3e.4i.5d.,	1j.2f.3e.4i.5d.,	1p.2f.3e.4i.5d.,	1a.2i.3e.4i.5d.,
20	1b.2i.3e.4i.5d.,	1f.2i.3e.4i.5d.,	1h.2i.3e.4i.5d.,	1j.2i.3e.4i.5d.,
	1p.2i.3e.4i.5d.,	1a.2m.3e.4i.5d.,	1b.2m.3e.4i.5d.,	1f.2m.3e.4i.5d.,
	1h.2m.3e.4i.5d.,	1j.2m.3e.4i.5d.,	1p.2m.3e.4i.5d.,	1a.2o.3e.4i.5d.,
	1b.2o.3e.4i.5d.,	1f.2o.3e.4i.5d.,	1h.2o.3e.4i.5d.,	1j.2o.3e.4i.5d.,
	1p.2o.3e.4i.5d.,	1a.2u.3e.4i.5d.,	1b.2u.3e.4i.5d.,	1f.2u.3e.4i.5d.,
25	1h.2u.3e.4i.5d.,	1j.2u.3e.4i.5d.,	1p.2u.3e.4i.5d.,	1a.2y.3e.4i.5d.,
	1b.2y.3e.4i.5d.,	1f.2y.3e.4i.5d.,	1h.2y.3e.4i.5d.,	1j.2y.3e.4i.5d.,
	1p.2y.3e.4i.5d.,	1a.2a.3g.4i.5d.,	1b.2a.3g.4i.5d.,	1f.2a.3g.4i.5d.,
	1h.2a.3g.4i.5d.,	1j.2a.3g.4i.5d.,	1p.2a.3g.4i.5d.,	1a.2b.3g.4i.5d.,
	1b.2b.3g.4i.5d.,	1f.2b.3g.4i.5d.,	1h.2b.3g.4i.5d.,	1j.2b.3g.4i.5d.,
30	1p.2b.3g.4i.5d.,	1a.2e.3g.4i.5d.,	1b.2e.3g.4i.5d.,	1f.2e.3g.4i.5d.,
	1h.2e.3g.4i.5d.,	1j.2e.3g.4i.5d.,	1p.2e.3g.4i.5d.,	1a.2f.3g.4i.5d.,
	1b.2f.3g.4i.5d.,	1f.2f.3g.4i.5d.,	1h.2f.3g.4i.5d.,	1j.2f.3g.4i.5d.,
	1p.2f.3g.4i.5d.,			

	1a.2i.3g.4i.5d.,	1b.2i.3g.4i.5d.,	1f.2i.3g.4i.5d.,	1h.2i.3g.4i.5d.,	1j.2i.3g.4i.5d.,
	1p.2i.3g.4i.5d.,	1a.2m.3g.4i.5d.,	1b.2m.3g.4i.5d.,	1f.2m.3g.4i.5d.,	
	1h.2m.3g.4i.5d.,	1j.2m.3g.4i.5d.,	1p.2m.3g.4i.5d.,	1a.2o.3g.4i.5d.,	
	1b.2o.3g.4i.5d.,	1f.2o.3g.4i.5d.,	1h.2o.3g.4i.5d.,	1j.2o.3g.4i.5d.,	
5	1p.2o.3g.4i.5d.,	1a.2u.3g.4i.5d.,	1b.2u.3g.4i.5d.,	1f.2u.3g.4i.5d.,	
	1h.2u.3g.4i.5d.,	1j.2u.3g.4i.5d.,	1p.2u.3g.4i.5d.,	1a.2y.3g.4i.5d.,	
	1b.2y.3g.4i.5d.,	1f.2y.3g.4i.5d.,	1h.2y.3g.4i.5d.,	1j.2y.3g.4i.5d.,	
	1p.2y.3g.4i.5d.,	1a.2a.3a.4a.5f.,	1b.2a.3a.4a.5f.,	1f.2a.3a.4a.5f.,	
	1h.2a.3a.4a.5f.,	1j.2a.3a.4a.5f.,	1p.2a.3a.4a.5f.,	1a.2b.3a.4a.5f.,	
10	1b.2b.3a.4a.5f.,	1f.2b.3a.4a.5f.,	1h.2b.3a.4a.5f.,	1j.2b.3a.4a.5f.,	
	1p.2b.3a.4a.5f.,	1a.2e.3a.4a.5f.,	1b.2e.3a.4a.5f.,	1f.2e.3a.4a.5f.,	
	1h.2e.3a.4a.5f.,	1j.2e.3a.4a.5f.,	1p.2e.3a.4a.5f.,	1a.2f.3a.4a.5f.,	
	1b.2f.3a.4a.5f.,	1f.2f.3a.4a.5f.,	1h.2f.3a.4a.5f.,	1j.2f.3a.4a.5f.,	1p.2f.3a.4a.5f.,
	1a.2i.3a.4a.5f.,	1b.2i.3a.4a.5f.,	1f.2i.3a.4a.5f.,	1h.2i.3a.4a.5f.,	1j.2i.3a.4a.5f.,
15	1p.2i.3a.4a.5f.,	1a.2m.3a.4a.5f.,	1b.2m.3a.4a.5f.,	1f.2m.3a.4a.5f.,	
	1h.2m.3a.4a.5f.,	1j.2m.3a.4a.5f.,	1p.2m.3a.4a.5f.,	1a.2o.3a.4a.5f.,	
	1b.2o.3a.4a.5f.,	1f.2o.3a.4a.5f.,	1h.2o.3a.4a.5f.,	1j.2o.3a.4a.5f.,	
	1p.2o.3a.4a.5f.,	1a.2u.3a.4a.5f.,	1b.2u.3a.4a.5f.,	1f.2u.3a.4a.5f.,	
	1h.2u.3a.4a.5f.,	1j.2u.3a.4a.5f.,	1p.2u.3a.4a.5f.,	1a.2y.3a.4a.5f.,	
20	1b.2y.3a.4a.5f.,	1f.2y.3a.4a.5f.,	1h.2y.3a.4a.5f.,	1j.2y.3a.4a.5f.,	
	1p.2y.3a.4a.5f.,	1a.2a.3b.4a.5f.,	1b.2a.3b.4a.5f.,	1f.2a.3b.4a.5f.,	
	1h.2a.3b.4a.5f.,	1j.2a.3b.4a.5f.,	1p.2a.3b.4a.5f.,	1a.2b.3b.4a.5f.,	
	1b.2b.3b.4a.5f.,	1f.2b.3b.4a.5f.,	1h.2b.3b.4a.5f.,	1j.2b.3b.4a.5f.,	
	1p.2b.3b.4a.5f.,	1a.2e.3b.4a.5f.,	1b.2e.3b.4a.5f.,	1f.2e.3b.4a.5f.,	
25	1h.2e.3b.4a.5f.,	1j.2e.3b.4a.5f.,	1p.2e.3b.4a.5f.,	1a.2f.3b.4a.5f.,	
	1b.2f.3b.4a.5f.,	1f.2f.3b.4a.5f.,	1h.2f.3b.4a.5f.,	1j.2f.3b.4a.5f.,	1p.2f.3b.4a.5f.,
	1a.2i.3b.4a.5f.,	1b.2i.3b.4a.5f.,	1f.2i.3b.4a.5f.,	1h.2i.3b.4a.5f.,	1j.2i.3b.4a.5f.,
	1p.2i.3b.4a.5f.,	1a.2m.3b.4a.5f.,	1b.2m.3b.4a.5f.,	1f.2m.3b.4a.5f.,	
	1h.2m.3b.4a.5f.,	1j.2m.3b.4a.5f.,	1p.2m.3b.4a.5f.,	1a.2o.3b.4a.5f.,	
30	1b.2o.3b.4a.5f.,	1f.2o.3b.4a.5f.,	1h.2o.3b.4a.5f.,	1j.2o.3b.4a.5f.,	
	1p.2o.3b.4a.5f.,	1a.2u.3b.4a.5f.,	1b.2u.3b.4a.5f.,	1f.2u.3b.4a.5f.,	
	1h.2u.3b.4a.5f.,	1j.2u.3b.4a.5f.,	1p.2u.3b.4a.5f.,	1a.2y.3b.4a.5f.,	

	1b.2y.3b.4a.5f.,	1f.2y.3b.4a.5f.,	1h.2y.3b.4a.5f.,	1j.2y.3b.4a.5f.,
	1p.2y.3b.4a.5f.,	1a.2a.3e.4a.5f.,	1b.2a.3e.4a.5f.,	1f.2a.3e.4a.5f.,
	1h.2a.3e.4a.5f.,	1j.2a.3e.4a.5f.,	1p.2a.3e.4a.5f.,	1a.2b.3e.4a.5f.,
	1b.2b.3e.4a.5f.,	1f.2b.3e.4a.5f.,	1h.2b.3e.4a.5f.,	1j.2b.3e.4a.5f.,
5	1p.2b.3e.4a.5f.,	1a.2e.3e.4a.5f.,	1b.2e.3e.4a.5f.,	1f.2e.3e.4a.5f.,
	1h.2e.3e.4a.5f.,	1j.2e.3e.4a.5f.,	1p.2e.3e.4a.5f.,	1a.2f.3e.4a.5f.,
	1b.2f.3e.4a.5f., 1f.2f.3e.4a.5f., 1h.2f.3e.4a.5f., 1j.2f.3e.4a.5f., 1p.2f.3e.4a.5f.,			
	1a.2i.3e.4a.5f., 1b.2i.3e.4a.5f., 1f.2i.3e.4a.5f., 1h.2i.3e.4a.5f., 1j.2i.3e.4a.5f.,			
	1p.2i.3e.4a.5f.,	1a.2m.3e.4a.5f.,	1b.2m.3e.4a.5f.,	1f.2m.3e.4a.5f.,
10	1h.2m.3e.4a.5f.,	1j.2m.3e.4a.5f.,	1p.2m.3e.4a.5f.,	1a.2o.3e.4a.5f.,
	1b.2o.3e.4a.5f.,	1f.2o.3e.4a.5f.,	1h.2o.3e.4a.5f.,	1j.2o.3e.4a.5f.,
	1p.2o.3e.4a.5f.,	1a.2u.3e.4a.5f.,	1b.2u.3e.4a.5f.,	1f.2u.3e.4a.5f.,
	1h.2u.3e.4a.5f.,	1j.2u.3e.4a.5f.,	1p.2u.3e.4a.5f.,	1a.2y.3e.4a.5f.,
	1b.2y.3e.4a.5f.,	1f.2y.3e.4a.5f.,	1h.2y.3e.4a.5f.,	1j.2y.3e.4a.5f.,
15	1p.2y.3e.4a.5f.,	1a.2a.3g.4a.5f.,	1b.2a.3g.4a.5f.,	1f.2a.3g.4a.5f.,
	1h.2a.3g.4a.5f.,	1j.2a.3g.4a.5f.,	1p.2a.3g.4a.5f.,	1a.2b.3g.4a.5f.,
	1b.2b.3g.4a.5f.,	1f.2b.3g.4a.5f.,	1h.2b.3g.4a.5f.,	1j.2b.3g.4a.5f.,
	1p.2b.3g.4a.5f.,	1a.2e.3g.4a.5f.,	1b.2e.3g.4a.5f.,	1f.2e.3g.4a.5f.,
	1h.2e.3g.4a.5f.,	1j.2e.3g.4a.5f.,	1p.2e.3g.4a.5f.,	1a.2f.3g.4a.5f.,
20	1b.2f.3g.4a.5f., 1f.2f.3g.4a.5f., 1h.2f.3g.4a.5f., 1j.2f.3g.4a.5f., 1p.2f.3g.4a.5f.,			
	1a.2i.3g.4a.5f., 1b.2i.3g.4a.5f., 1f.2i.3g.4a.5f., 1h.2i.3g.4a.5f., 1j.2i.3g.4a.5f.,			
	1p.2i.3g.4a.5f.,	1a.2m.3g.4a.5f.,	1b.2m.3g.4a.5f.,	1f.2m.3g.4a.5f.,
	1h.2m.3g.4a.5f.,	1j.2m.3g.4a.5f.,	1p.2m.3g.4a.5f.,	1a.2o.3g.4a.5f.,
	1b.2o.3g.4a.5f.,	1f.2o.3g.4a.5f.,	1h.2o.3g.4a.5f.,	1j.2o.3g.4a.5f.,
25	1p.2o.3g.4a.5f.,	1a.2u.3g.4a.5f.,	1b.2u.3g.4a.5f.,	1f.2u.3g.4a.5f.,
	1h.2u.3g.4a.5f.,	1j.2u.3g.4a.5f.,	1p.2u.3g.4a.5f.,	1a.2y.3g.4a.5f.,
	1b.2y.3g.4a.5f.,	1f.2y.3g.4a.5f.,	1h.2y.3g.4a.5f.,	1j.2y.3g.4a.5f.,
	1p.2y.3g.4a.5f.,	1a.2a.3a.4d.5f.,	1b.2a.3a.4d.5f.,	1f.2a.3a.4d.5f.,
	1h.2a.3a.4d.5f.,	1j.2a.3a.4d.5f.,	1p.2a.3a.4d.5f.,	1a.2b.3a.4d.5f.,
30	1b.2b.3a.4d.5f.,	1f.2b.3a.4d.5f.,	1h.2b.3a.4d.5f.,	1j.2b.3a.4d.5f.,
	1p.2b.3a.4d.5f.,	1a.2e.3a.4d.5f.,	1b.2e.3a.4d.5f.,	1f.2e.3a.4d.5f.,
	1h.2e.3a.4d.5f.,	1j.2e.3a.4d.5f.,	1p.2e.3a.4d.5f.,	1a.2f.3a.4d.5f.,

	1b.2f.3a.4d.5f., 1f.2f.3a.4d.5f., 1h.2f.3a.4d.5f., 1j.2f.3a.4d.5f., 1p.2f.3a.4d.5f., 1a.2i.3a.4d.5f., 1b.2i.3a.4d.5f., 1f.2i.3a.4d.5f., 1h.2i.3a.4d.5f., 1j.2i.3a.4d.5f., 1p.2i.3a.4d.5f., 1a.2m.3a.4d.5f., 1b.2m.3a.4d.5f., 1f.2m.3a.4d.5f., 1h.2m.3a.4d.5f., 1j.2m.3a.4d.5f., 1p.2m.3a.4d.5f., 1a.2o.3a.4d.5f.,
5	1b.2o.3a.4d.5f., 1f.2o.3a.4d.5f., 1h.2o.3a.4d.5f., 1j.2o.3a.4d.5f., 1p.2o.3a.4d.5f., 1a.2u.3a.4d.5f., 1b.2u.3a.4d.5f., 1f.2u.3a.4d.5f., 1h.2u.3a.4d.5f., 1j.2u.3a.4d.5f., 1p.2u.3a.4d.5f., 1a.2y.3a.4d.5f., 1b.2y.3a.4d.5f., 1f.2y.3a.4d.5f., 1h.2y.3a.4d.5f., 1j.2y.3a.4d.5f., 1p.2y.3a.4d.5f., 1a.2a.3b.4d.5f., 1b.2a.3b.4d.5f., 1f.2a.3b.4d.5f.,
10	1h.2a.3b.4d.5f., 1j.2a.3b.4d.5f., 1p.2a.3b.4d.5f., 1a.2b.3b.4d.5f., 1b.2b.3b.4d.5f., 1f.2b.3b.4d.5f., 1h.2b.3b.4d.5f., 1j.2b.3b.4d.5f., 1p.2b.3b.4d.5f., 1a.2e.3b.4d.5f., 1b.2e.3b.4d.5f., 1f.2e.3b.4d.5f., 1h.2e.3b.4d.5f., 1j.2e.3b.4d.5f., 1p.2e.3b.4d.5f., 1a.2f.3b.4d.5f., 1b.2f.3b.4d.5f., 1f.2f.3b.4d.5f., 1h.2f.3b.4d.5f., 1j.2f.3b.4d.5f., 1p.2f.3b.4d.5f.,
15	1a.2i.3b.4d.5f., 1b.2i.3b.4d.5f., 1f.2i.3b.4d.5f., 1h.2i.3b.4d.5f., 1j.2i.3b.4d.5f., 1p.2i.3b.4d.5f., 1a.2m.3b.4d.5f., 1b.2m.3b.4d.5f., 1f.2m.3b.4d.5f., 1h.2m.3b.4d.5f., 1j.2m.3b.4d.5f., 1p.2m.3b.4d.5f., 1a.2o.3b.4d.5f., 1b.2o.3b.4d.5f., 1f.2o.3b.4d.5f., 1h.2o.3b.4d.5f., 1j.2o.3b.4d.5f., 1p.2o.3b.4d.5f., 1a.2u.3b.4d.5f., 1b.2u.3b.4d.5f., 1f.2u.3b.4d.5f.,
20	1h.2u.3b.4d.5f., 1j.2u.3b.4d.5f., 1p.2u.3b.4d.5f., 1a.2y.3b.4d.5f., 1b.2y.3b.4d.5f., 1f.2y.3b.4d.5f., 1h.2y.3b.4d.5f., 1j.2y.3b.4d.5f., 1p.2y.3b.4d.5f., 1a.2a.3e.4d.5f., 1b.2a.3e.4d.5f., 1f.2a.3e.4d.5f., 1h.2a.3e.4d.5f., 1j.2a.3e.4d.5f., 1p.2a.3e.4d.5f., 1a.2b.3e.4d.5f., 1b.2b.3e.4d.5f., 1f.2b.3e.4d.5f., 1h.2b.3e.4d.5f., 1j.2b.3e.4d.5f.,
25	1p.2b.3e.4d.5f., 1a.2e.3e.4d.5f., 1b.2e.3e.4d.5f., 1f.2e.3e.4d.5f., 1h.2e.3e.4d.5f., 1j.2e.3e.4d.5f., 1p.2e.3e.4d.5f., 1a.2f.3e.4d.5f., 1b.2f.3e.4d.5f., 1f.2f.3e.4d.5f., 1h.2f.3e.4d.5f., 1j.2f.3e.4d.5f., 1p.2f.3e.4d.5f., 1a.2i.3e.4d.5f., 1b.2i.3e.4d.5f., 1f.2i.3e.4d.5f., 1h.2i.3e.4d.5f., 1j.2i.3e.4d.5f., 1p.2i.3e.4d.5f., 1a.2m.3e.4d.5f., 1b.2m.3e.4d.5f., 1f.2m.3e.4d.5f.,
30	1h.2m.3e.4d.5f., 1j.2m.3e.4d.5f., 1p.2m.3e.4d.5f., 1a.2o.3e.4d.5f., 1b.2o.3e.4d.5f., 1f.2o.3e.4d.5f., 1h.2o.3e.4d.5f., 1j.2o.3e.4d.5f., 1p.2o.3e.4d.5f., 1a.2u.3e.4d.5f., 1b.2u.3e.4d.5f., 1f.2u.3e.4d.5f.,

- 1j.2i.3b.4f.5f., 1p.2i.3b.4f.5f., 1a.2m.3b.4f.5f., 1b.2m.3b.4f.5f., 1f.2m.3b.4f.5f.,
 1h.2m.3b.4f.5f., 1j.2m.3b.4f.5f., 1p.2m.3b.4f.5f., 1a.2o.3b.4f.5f.,
 1b.2o.3b.4f.5f., 1f.2o.3b.4f.5f., 1h.2o.3b.4f.5f., 1j.2o.3b.4f.5f., 1p.2o.3b.4f.5f.,
 1a.2u.3b.4f.5f., 1b.2u.3b.4f.5f., 1f.2u.3b.4f.5f., 1h.2u.3b.4f.5f., 1j.2u.3b.4f.5f.,
 5 1p.2u.3b.4f.5f., 1a.2y.3b.4f.5f., 1b.2y.3b.4f.5f., 1f.2y.3b.4f.5f., 1h.2y.3b.4f.5f.,
 1j.2y.3b.4f.5f., 1p.2y.3b.4f.5f., 1a.2a.3e.4f.5f., 1b.2a.3e.4f.5f., 1f.2a.3e.4f.5f.,
 1h.2a.3e.4f.5f., 1j.2a.3e.4f.5f., 1p.2a.3e.4f.5f., 1a.2b.3e.4f.5f., 1b.2b.3e.4f.5f.,
 1f.2b.3e.4f.5f., 1h.2b.3e.4f.5f., 1j.2b.3e.4f.5f., 1p.2b.3e.4f.5f., 1a.2e.3e.4f.5f.,
 1b.2e.3e.4f.5f., 1f.2e.3e.4f.5f., 1h.2e.3e.4f.5f., 1j.2e.3e.4f.5f., 1p.2e.3e.4f.5f.,
 10 1a.2f.3e.4f.5f., 1b.2f.3e.4f.5f., 1f.2f.3e.4f.5f., 1h.2f.3e.4f.5f., 1j.2f.3e.4f.5f.,
 1p.2f.3e.4f.5f., 1a.2i.3e.4f.5f., 1b.2i.3e.4f.5f., 1f.2i.3e.4f.5f., 1h.2i.3e.4f.5f.,
 1j.2i.3e.4f.5f., 1p.2i.3e.4f.5f., 1a.2m.3e.4f.5f., 1b.2m.3e.4f.5f., 1f.2m.3e.4f.5f.,
 1h.2m.3e.4f.5f., 1j.2m.3e.4f.5f., 1p.2m.3e.4f.5f., 1a.2o.3e.4f.5f.,
 1b.2o.3e.4f.5f., 1f.2o.3e.4f.5f., 1h.2o.3e.4f.5f., 1j.2o.3e.4f.5f., 1p.2o.3e.4f.5f.,
 15 1a.2u.3e.4f.5f., 1b.2u.3e.4f.5f., 1f.2u.3e.4f.5f., 1h.2u.3e.4f.5f., 1j.2u.3e.4f.5f.,
 1p.2u.3e.4f.5f., 1a.2y.3e.4f.5f., 1b.2y.3e.4f.5f., 1f.2y.3e.4f.5f., 1h.2y.3e.4f.5f.,
 1j.2y.3e.4f.5f., 1p.2y.3e.4f.5f., 1a.2a.3g.4f.5f., 1b.2a.3g.4f.5f., 1f.2a.3g.4f.5f.,
 1h.2a.3g.4f.5f., 1j.2a.3g.4f.5f., 1p.2a.3g.4f.5f., 1a.2b.3g.4f.5f., 1b.2b.3g.4f.5f.,
 1f.2b.3g.4f.5f., 1h.2b.3g.4f.5f., 1j.2b.3g.4f.5f., 1p.2b.3g.4f.5f., 1a.2e.3g.4f.5f.,
 20 1b.2e.3g.4f.5f., 1f.2e.3g.4f.5f., 1h.2e.3g.4f.5f., 1j.2e.3g.4f.5f., 1p.2e.3g.4f.5f.,
 1a.2f.3g.4f.5f., 1b.2f.3g.4f.5f., 1f.2f.3g.4f.5f., 1h.2f.3g.4f.5f., 1j.2f.3g.4f.5f.,
 1p.2f.3g.4f.5f., 1a.2i.3g.4f.5f., 1b.2i.3g.4f.5f., 1f.2i.3g.4f.5f., 1h.2i.3g.4f.5f.,
 1j.2i.3g.4f.5f., 1p.2i.3g.4f.5f., 1a.2m.3g.4f.5f., 1b.2m.3g.4f.5f., 1f.2m.3g.4f.5f.,
 1h.2m.3g.4f.5f., 1j.2m.3g.4f.5f., 1p.2m.3g.4f.5f., 1a.2o.3g.4f.5f.,
 25 1b.2o.3g.4f.5f., 1f.2o.3g.4f.5f., 1h.2o.3g.4f.5f., 1j.2o.3g.4f.5f., 1p.2o.3g.4f.5f.,
 1a.2u.3g.4f.5f., 1b.2u.3g.4f.5f., 1f.2u.3g.4f.5f., 1h.2u.3g.4f.5f., 1j.2u.3g.4f.5f.,
 1p.2u.3g.4f.5f., 1a.2y.3g.4f.5f., 1b.2y.3g.4f.5f., 1f.2y.3g.4f.5f., 1h.2y.3g.4f.5f.,
 1j.2y.3g.4f.5f., 1p.2y.3g.4f.5f., 1a.2a.3a.4g.5f., 1b.2a.3a.4g.5f.,
 1f.2a.3a.4g.5f., 1h.2a.3a.4g.5f., 1j.2a.3a.4g.5f., 1p.2a.3a.4g.5f.,
 30 1a.2b.3a.4g.5f., 1b.2b.3a.4g.5f., 1f.2b.3a.4g.5f., 1h.2b.3a.4g.5f.,
 1j.2b.3a.4g.5f., 1p.2b.3a.4g.5f., 1a.2e.3a.4g.5f., 1b.2e.3a.4g.5f.,
 1f.2e.3a.4g.5f., 1h.2e.3a.4g.5f., 1j.2e.3a.4g.5f., 1p.2e.3a.4g.5f.,

	1a.2f.3a.4g.5f., 1b.2f.3a.4g.5f., 1f.2f.3a.4g.5f., 1h.2f.3a.4g.5f., 1j.2f.3a.4g.5f., 1p.2f.3a.4g.5f., 1a.2i.3a.4g.5f., 1b.2i.3a.4g.5f., 1f.2i.3a.4g.5f., 1h.2i.3a.4g.5f., 1j.2i.3a.4g.5f., 1p.2i.3a.4g.5f., 1a.2m.3a.4g.5f., 1b.2m.3a.4g.5f., 1f.2m.3a.4g.5f., 1h.2m.3a.4g.5f., 1j.2m.3a.4g.5f., 1p.2m.3a.4g.5f.,
5	1a.2o.3a.4g.5f., 1b.2o.3a.4g.5f., 1f.2o.3a.4g.5f., 1h.2o.3a.4g.5f., 1j.2o.3a.4g.5f., 1p.2o.3a.4g.5f., 1a.2u.3a.4g.5f., 1b.2u.3a.4g.5f., 1f.2u.3a.4g.5f., 1h.2u.3a.4g.5f., 1j.2u.3a.4g.5f., 1p.2u.3a.4g.5f., 1a.2y.3a.4g.5f., 1b.2y.3a.4g.5f., 1f.2y.3a.4g.5f., 1h.2y.3a.4g.5f., 1j.2y.3a.4g.5f., 1p.2y.3a.4g.5f., 1a.2a.3b.4g.5f., 1b.2a.3b.4g.5f.,
10	1f.2a.3b.4g.5f., 1h.2a.3b.4g.5f., 1j.2a.3b.4g.5f., 1p.2a.3b.4g.5f., 1a.2b.3b.4g.5f., 1b.2b.3b.4g.5f., 1f.2b.3b.4g.5f., 1h.2b.3b.4g.5f., 1j.2b.3b.4g.5f., 1p.2b.3b.4g.5f., 1a.2e.3b.4g.5f., 1b.2e.3b.4g.5f., 1f.2e.3b.4g.5f., 1h.2e.3b.4g.5f., 1j.2e.3b.4g.5f., 1p.2e.3b.4g.5f., 1a.2f.3b.4g.5f., 1b.2f.3b.4g.5f., 1f.2f.3b.4g.5f., 1h.2f.3b.4g.5f., 1j.2f.3b.4g.5f.,
15	1p.2f.3b.4g.5f., 1a.2i.3b.4g.5f., 1b.2i.3b.4g.5f., 1f.2i.3b.4g.5f., 1h.2i.3b.4g.5f., 1j.2i.3b.4g.5f., 1p.2i.3b.4g.5f., 1a.2m.3b.4g.5f., 1b.2m.3b.4g.5f., 1f.2m.3b.4g.5f., 1h.2m.3b.4g.5f., 1j.2m.3b.4g.5f., 1p.2m.3b.4g.5f., 1a.2o.3b.4g.5f., 1b.2o.3b.4g.5f., 1f.2o.3b.4g.5f., 1h.2o.3b.4g.5f., 1j.2o.3b.4g.5f., 1p.2o.3b.4g.5f., 1a.2u.3b.4g.5f., 1b.2u.3b.4g.5f.,
20	1f.2u.3b.4g.5f., 1h.2u.3b.4g.5f., 1j.2u.3b.4g.5f., 1p.2u.3b.4g.5f., 1a.2y.3b.4g.5f., 1b.2y.3b.4g.5f., 1f.2y.3b.4g.5f., 1h.2y.3b.4g.5f., 1j.2y.3b.4g.5f., 1p.2y.3b.4g.5f., 1a.2a.3e.4g.5f., 1b.2a.3e.4g.5f., 1f.2a.3e.4g.5f., 1h.2a.3e.4g.5f., 1j.2a.3e.4g.5f., 1p.2a.3e.4g.5f., 1a.2b.3e.4g.5f., 1b.2b.3e.4g.5f., 1f.2b.3e.4g.5f., 1h.2b.3e.4g.5f.,
25	1j.2b.3e.4g.5f., 1p.2b.3e.4g.5f., 1a.2e.3e.4g.5f., 1b.2e.3e.4g.5f., 1f.2e.3e.4g.5f., 1h.2e.3e.4g.5f., 1j.2e.3e.4g.5f., 1p.2e.3e.4g.5f., 1a.2f.3e.4g.5f., 1b.2f.3e.4g.5f., 1f.2f.3e.4g.5f., 1h.2f.3e.4g.5f., 1j.2f.3e.4g.5f., 1p.2f.3e.4g.5f., 1a.2i.3e.4g.5f., 1b.2i.3e.4g.5f., 1f.2i.3e.4g.5f., 1h.2i.3e.4g.5f., 1j.2i.3e.4g.5f., 1p.2i.3e.4g.5f., 1a.2m.3e.4g.5f., 1b.2m.3e.4g.5f.,
30	1f.2m.3e.4g.5f., 1h.2m.3e.4g.5f., 1j.2m.3e.4g.5f., 1p.2m.3e.4g.5f., 1a.2o.3e.4g.5f., 1b.2o.3e.4g.5f., 1f.2o.3e.4g.5f., 1h.2o.3e.4g.5f., 1j.2o.3e.4g.5f., 1p.2o.3e.4g.5f., 1a.2u.3e.4g.5f., 1b.2u.3e.4g.5f.,

	1f.2u.3e.4g.5f.,	1h.2u.3e.4g.5f.,	1j.2u.3e.4g.5f.,	1p.2u.3e.4g.5f.,
	1a.2y.3e.4g.5f.,	1b.2y.3e.4g.5f.,	1f.2y.3e.4g.5f.,	1h.2y.3e.4g.5f.,
	1j.2y.3e.4g.5f.,	1p.2y.3e.4g.5f.,	1a.2a.3g.4g.5f.,	1b.2a.3g.4g.5f.,
	1f.2a.3g.4g.5f.,	1h.2a.3g.4g.5f.,	1j.2a.3g.4g.5f.,	1p.2a.3g.4g.5f.,
5	1a.2b.3g.4g.5f.,	1b.2b.3g.4g.5f.,	1f.2b.3g.4g.5f.,	1h.2b.3g.4g.5f.,
	1j.2b.3g.4g.5f.,	1p.2b.3g.4g.5f.,	1a.2e.3g.4g.5f.,	1b.2e.3g.4g.5f.,
	1f.2e.3g.4g.5f.,	1h.2e.3g.4g.5f.,	1j.2e.3g.4g.5f.,	1p.2e.3g.4g.5f.,
	1a.2f.3g.4g.5f.,	1b.2f.3g.4g.5f.,	1f.2f.3g.4g.5f.,	1h.2f.3g.4g.5f.,
	1j.2f.3g.4g.5f.,	1p.2f.3g.4g.5f.,	1a.2i.3g.4g.5f.,	1b.2i.3g.4g.5f.,
10	1f.2i.3g.4g.5f.,	1p.2i.3g.4g.5f.,	1a.2m.3g.4g.5f.,	1b.2m.3g.4g.5f.,
	1f.2m.3g.4g.5f.,	1h.2m.3g.4g.5f.,	1j.2m.3g.4g.5f.,	1p.2m.3g.4g.5f.,
	1a.2o.3g.4g.5f.,	1b.2o.3g.4g.5f.,	1f.2o.3g.4g.5f.,	1h.2o.3g.4g.5f.,
	1j.2o.3g.4g.5f.,	1p.2o.3g.4g.5f.,	1a.2u.3g.4g.5f.,	1b.2u.3g.4g.5f.,
	1f.2u.3g.4g.5f.,	1h.2u.3g.4g.5f.,	1j.2u.3g.4g.5f.,	1p.2u.3g.4g.5f.,
15	1a.2y.3g.4g.5f.,	1b.2y.3g.4g.5f.,	1f.2y.3g.4g.5f.,	1h.2y.3g.4g.5f.,
	1j.2y.3g.4g.5f.,	1p.2y.3g.4g.5f.,	1a.2a.3a.4h.5f.,	1b.2a.3a.4h.5f.,
	1f.2a.3a.4h.5f.,	1h.2a.3a.4h.5f.,	1j.2a.3a.4h.5f.,	1p.2a.3a.4h.5f.,
	1a.2b.3a.4h.5f.,	1b.2b.3a.4h.5f.,	1f.2b.3a.4h.5f.,	1h.2b.3a.4h.5f.,
	1j.2b.3a.4h.5f.,	1p.2b.3a.4h.5f.,	1a.2e.3a.4h.5f.,	1b.2e.3a.4h.5f.,
20	1f.2e.3a.4h.5f.,	1h.2e.3a.4h.5f.,	1j.2e.3a.4h.5f.,	1p.2e.3a.4h.5f.,
	1a.2f.3a.4h.5f.,	1b.2f.3a.4h.5f.,	1f.2f.3a.4h.5f.,	1h.2f.3a.4h.5f.,
	1j.2f.3a.4h.5f.,	1p.2f.3a.4h.5f.,	1a.2i.3a.4h.5f.,	1b.2i.3a.4h.5f.,
	1f.2i.3a.4h.5f.,	1p.2i.3a.4h.5f.,	1a.2m.3a.4h.5f.,	1b.2m.3a.4h.5f.,
	1f.2m.3a.4h.5f.,	1h.2m.3a.4h.5f.,	1j.2m.3a.4h.5f.,	1p.2m.3a.4h.5f.,
25	1a.2o.3a.4h.5f.,	1b.2o.3a.4h.5f.,	1f.2o.3a.4h.5f.,	1h.2o.3a.4h.5f.,
	1j.2o.3a.4h.5f.,	1p.2o.3a.4h.5f.,	1a.2u.3a.4h.5f.,	1b.2u.3a.4h.5f.,
	1f.2u.3a.4h.5f.,	1h.2u.3a.4h.5f.,	1j.2u.3a.4h.5f.,	1p.2u.3a.4h.5f.,
	1a.2y.3a.4h.5f.,	1b.2y.3a.4h.5f.,	1f.2y.3a.4h.5f.,	1h.2y.3a.4h.5f.,
	1j.2y.3a.4h.5f.,	1p.2y.3a.4h.5f.,	1a.2a.3b.4h.5f.,	1b.2a.3b.4h.5f.,
30	1f.2a.3b.4h.5f.,	1h.2a.3b.4h.5f.,	1j.2a.3b.4h.5f.,	1p.2a.3b.4h.5f.,
	1a.2b.3b.4h.5f.,	1b.2b.3b.4h.5f.,	1f.2b.3b.4h.5f.,	1h.2b.3b.4h.5f.,
	1j.2b.3b.4h.5f.,	1p.2b.3b.4h.5f.,	1a.2e.3b.4h.5f.,	1b.2e.3b.4h.5f.,

	1f.2e.3b.4h.5f.,	1h.2e.3b.4h.5f.,	1j.2e.3b.4h.5f.,	1p.2e.3b.4h.5f.,
	1a.2f.3b.4h.5f.,	1b.2f.3b.4h.5f.,	1f.2f.3b.4h.5f.,	1h.2f.3b.4h.5f.,
	1j.2f.3b.4h.5f.,	1p.2f.3b.4h.5f.,	1a.2i.3b.4h.5f.,	1b.2i.3b.4h.5f.,
	1f.2i.3b.4h.5f.,	1h.2i.3b.4h.5f.,	1j.2i.3b.4h.5f.,	1p.2i.3b.4h.5f.,
	1a.2m.3b.4h.5f.,	1b.2m.3b.4h.5f.,		
5	1f.2m.3b.4h.5f.,	1h.2m.3b.4h.5f.,	1j.2m.3b.4h.5f.,	1p.2m.3b.4h.5f.,
	1a.2o.3b.4h.5f.,	1b.2o.3b.4h.5f.,	1f.2o.3b.4h.5f.,	1h.2o.3b.4h.5f.,
	1j.2o.3b.4h.5f.,	1p.2o.3b.4h.5f.,	1a.2u.3b.4h.5f.,	1b.2u.3b.4h.5f.,
	1f.2u.3b.4h.5f.,	1h.2u.3b.4h.5f.,	1j.2u.3b.4h.5f.,	1p.2u.3b.4h.5f.,
	1a.2y.3b.4h.5f.,	1b.2y.3b.4h.5f.,	1f.2y.3b.4h.5f.,	1h.2y.3b.4h.5f.,
10	1j.2y.3b.4h.5f.,	1p.2y.3b.4h.5f.,	1a.2a.3e.4h.5f.,	1b.2a.3e.4h.5f.,
	1f.2a.3e.4h.5f.,	1h.2a.3e.4h.5f.,	1j.2a.3e.4h.5f.,	1p.2a.3e.4h.5f.,
	1a.2b.3e.4h.5f.,	1b.2b.3e.4h.5f.,	1f.2b.3e.4h.5f.,	1h.2b.3e.4h.5f.,
	1j.2b.3e.4h.5f.,	1p.2b.3e.4h.5f.,	1a.2e.3e.4h.5f.,	1b.2e.3e.4h.5f.,
	1f.2e.3e.4h.5f.,	1h.2e.3e.4h.5f.,	1j.2e.3e.4h.5f.,	1p.2e.3e.4h.5f.,
15	1a.2f.3e.4h.5f.,	1b.2f.3e.4h.5f.,	1f.2f.3e.4h.5f.,	1h.2f.3e.4h.5f.,
	1j.2f.3e.4h.5f.,	1p.2f.3e.4h.5f.,	1a.2i.3e.4h.5f.,	1b.2i.3e.4h.5f.,
	1f.2i.3e.4h.5f.,	1h.2i.3e.4h.5f.,	1j.2i.3e.4h.5f.,	1p.2i.3e.4h.5f.,
	1a.2m.3e.4h.5f.,	1b.2m.3e.4h.5f.,		
	1f.2m.3e.4h.5f.,	1h.2m.3e.4h.5f.,	1j.2m.3e.4h.5f.,	1p.2m.3e.4h.5f.,
	1a.2o.3e.4h.5f.,	1b.2o.3e.4h.5f.,	1f.2o.3e.4h.5f.,	1h.2o.3e.4h.5f.,
20	1j.2o.3e.4h.5f.,	1p.2o.3e.4h.5f.,	1a.2u.3e.4h.5f.,	1b.2u.3e.4h.5f.,
	1f.2u.3e.4h.5f.,	1h.2u.3e.4h.5f.,	1j.2u.3e.4h.5f.,	1p.2u.3e.4h.5f.,
	1a.2y.3e.4h.5f.,	1b.2y.3e.4h.5f.,	1f.2y.3e.4h.5f.,	1h.2y.3e.4h.5f.,
	1j.2y.3e.4h.5f.,	1p.2y.3e.4h.5f.,	1a.2a.3g.4h.5f.,	1b.2a.3g.4h.5f.,
	1f.2a.3g.4h.5f.,	1h.2a.3g.4h.5f.,	1j.2a.3g.4h.5f.,	1p.2a.3g.4h.5f.,
25	1a.2b.3g.4h.5f.,	1b.2b.3g.4h.5f.,	1f.2b.3g.4h.5f.,	1h.2b.3g.4h.5f.,
	1j.2b.3g.4h.5f.,	1p.2b.3g.4h.5f.,	1a.2e.3g.4h.5f.,	1b.2e.3g.4h.5f.,
	1f.2e.3g.4h.5f.,	1h.2e.3g.4h.5f.,	1j.2e.3g.4h.5f.,	1p.2e.3g.4h.5f.,
	1a.2f.3g.4h.5f.,	1b.2f.3g.4h.5f.,	1f.2f.3g.4h.5f.,	1h.2f.3g.4h.5f.,
	1j.2f.3g.4h.5f.,	1p.2f.3g.4h.5f.,	1a.2i.3g.4h.5f.,	1b.2i.3g.4h.5f.,
	1f.2i.3g.4h.5f.,	1h.2i.3g.4h.5f.,	1j.2i.3g.4h.5f.,	1p.2i.3g.4h.5f.,
30	1a.2m.3g.4h.5f.,	1b.2m.3g.4h.5f.,		
	1f.2m.3g.4h.5f.,	1h.2m.3g.4h.5f.,	1j.2m.3g.4h.5f.,	1p.2m.3g.4h.5f.,
	1a.2o.3g.4h.5f.,	1b.2o.3g.4h.5f.,	1f.2o.3g.4h.5f.,	1h.2o.3g.4h.5f.,

- 1j.2o.3g.4h.5f., 1p.2o.3g.4h.5f., 1a.2u.3g.4h.5f., 1b.2u.3g.4h.5f.,
 1f.2u.3g.4h.5f., 1h.2u.3g.4h.5f., 1j.2u.3g.4h.5f., 1p.2u.3g.4h.5f.,
 1a.2y.3g.4h.5f., 1b.2y.3g.4h.5f., 1f.2y.3g.4h.5f., 1h.2y.3g.4h.5f.,
 1j.2y.3g.4h.5f., 1p.2y.3g.4h.5f., 1a.2a.3a.4i.5f., 1b.2a.3a.4i.5f., 1f.2a.3a.4i.5f.,
 5 1h.2a.3a.4i.5f., 1j.2a.3a.4i.5f., 1p.2a.3a.4i.5f., 1a.2b.3a.4i.5f., 1b.2b.3a.4i.5f.,
 1f.2b.3a.4i.5f., 1h.2b.3a.4i.5f., 1j.2b.3a.4i.5f., 1p.2b.3a.4i.5f., 1a.2e.3a.4i.5f.,
 1b.2e.3a.4i.5f., 1f.2e.3a.4i.5f., 1h.2e.3a.4i.5f., 1j.2e.3a.4i.5f., 1p.2e.3a.4i.5f.,
 1a.2f.3a.4i.5f., 1b.2f.3a.4i.5f., 1f.2f.3a.4i.5f., 1h.2f.3a.4i.5f., 1j.2f.3a.4i.5f.,
 1p.2f.3a.4i.5f., 1a.2i.3a.4i.5f., 1b.2i.3a.4i.5f., 1f.2i.3a.4i.5f., 1h.2i.3a.4i.5f.,
 10 1j.2i.3a.4i.5f., 1p.2i.3a.4i.5f., 1a.2m.3a.4i.5f., 1b.2m.3a.4i.5f., 1f.2m.3a.4i.5f.,
 1h.2m.3a.4i.5f., 1j.2m.3a.4i.5f., 1p.2m.3a.4i.5f., 1a.2o.3a.4i.5f.,
 1b.2o.3a.4i.5f., 1f.2o.3a.4i.5f., 1h.2o.3a.4i.5f., 1j.2o.3a.4i.5f., 1p.2o.3a.4i.5f.,
 1a.2u.3a.4i.5f., 1b.2u.3a.4i.5f., 1f.2u.3a.4i.5f., 1h.2u.3a.4i.5f., 1j.2u.3a.4i.5f.,
 1p.2u.3a.4i.5f., 1a.2y.3a.4i.5f., 1b.2y.3a.4i.5f., 1f.2y.3a.4i.5f., 1h.2y.3a.4i.5f.,
 15 1j.2y.3a.4i.5f., 1p.2y.3a.4i.5f., 1a.2a.3b.4i.5f., 1b.2a.3b.4i.5f., 1f.2a.3b.4i.5f.,
 1h.2a.3b.4i.5f., 1j.2a.3b.4i.5f., 1p.2a.3b.4i.5f., 1a.2b.3b.4i.5f., 1b.2b.3b.4i.5f.,
 1f.2b.3b.4i.5f., 1h.2b.3b.4i.5f., 1j.2b.3b.4i.5f., 1p.2b.3b.4i.5f., 1a.2e.3b.4i.5f.,
 1b.2e.3b.4i.5f., 1f.2e.3b.4i.5f., 1h.2e.3b.4i.5f., 1j.2e.3b.4i.5f., 1p.2e.3b.4i.5f.,
 1a.2f.3b.4i.5f., 1b.2f.3b.4i.5f., 1f.2f.3b.4i.5f., 1h.2f.3b.4i.5f., 1j.2f.3b.4i.5f.,
 20 1p.2f.3b.4i.5f., 1a.2i.3b.4i.5f., 1b.2i.3b.4i.5f., 1f.2i.3b.4i.5f., 1h.2i.3b.4i.5f.,
 1j.2i.3b.4i.5f., 1p.2i.3b.4i.5f., 1a.2m.3b.4i.5f., 1b.2m.3b.4i.5f., 1f.2m.3b.4i.5f.,
 1h.2m.3b.4i.5f., 1j.2m.3b.4i.5f., 1p.2m.3b.4i.5f., 1a.2o.3b.4i.5f.,
 1b.2o.3b.4i.5f., 1f.2o.3b.4i.5f., 1h.2o.3b.4i.5f., 1j.2o.3b.4i.5f., 1p.2o.3b.4i.5f.,
 1a.2u.3b.4i.5f., 1b.2u.3b.4i.5f., 1f.2u.3b.4i.5f., 1h.2u.3b.4i.5f., 1j.2u.3b.4i.5f.,
 25 1p.2u.3b.4i.5f., 1a.2y.3b.4i.5f., 1b.2y.3b.4i.5f., 1f.2y.3b.4i.5f., 1h.2y.3b.4i.5f.,
 1j.2y.3b.4i.5f., 1p.2y.3b.4i.5f., 1a.2a.3e.4i.5f., 1b.2a.3e.4i.5f., 1f.2a.3e.4i.5f.,
 1h.2a.3e.4i.5f., 1j.2a.3e.4i.5f., 1p.2a.3e.4i.5f., 1a.2b.3e.4i.5f., 1b.2b.3e.4i.5f.,
 1f.2b.3e.4i.5f., 1h.2b.3e.4i.5f., 1j.2b.3e.4i.5f., 1p.2b.3e.4i.5f., 1a.2e.3e.4i.5f.,
 1b.2e.3e.4i.5f., 1f.2e.3e.4i.5f., 1h.2e.3e.4i.5f., 1j.2e.3e.4i.5f., 1p.2e.3e.4i.5f.,
 30 1a.2f.3e.4i.5f., 1b.2f.3e.4i.5f., 1f.2f.3e.4i.5f., 1h.2f.3e.4i.5f., 1j.2f.3e.4i.5f.,
 1p.2f.3e.4i.5f., 1a.2i.3e.4i.5f., 1b.2i.3e.4i.5f., 1f.2i.3e.4i.5f., 1h.2i.3e.4i.5f.,
 1j.2i.3e.4i.5f., 1p.2i.3e.4i.5f., 1a.2m.3e.4i.5f., 1b.2m.3e.4i.5f., 1f.2m.3e.4i.5f.,

	1h.2m.3e.4i.5f.,	1j.2m.3e.4i.5f.,	1p.2m.3e.4i.5f.,	1a.2o.3e.4i.5f.,
	1b.2o.3e.4i.5f.,	1f.2o.3e.4i.5f.,	1h.2o.3e.4i.5f.,	1j.2o.3e.4i.5f.,
	1p.2o.3e.4i.5f.,	1a.2u.3e.4i.5f.,	1b.2u.3e.4i.5f.,	1f.2u.3e.4i.5f.,
	1h.2u.3e.4i.5f.,	1j.2u.3e.4i.5f.,	1p.2u.3e.4i.5f.,	1a.2y.3e.4i.5f.,
	1b.2y.3e.4i.5f.,	1f.2y.3e.4i.5f.,	1h.2y.3e.4i.5f.,	1j.2y.3e.4i.5f.,
5	1p.2y.3e.4i.5f.,	1a.2a.3g.4i.5f.,	1b.2a.3g.4i.5f.,	1f.2a.3g.4i.5f.,
	1h.2a.3g.4i.5f.,	1j.2a.3g.4i.5f.,	1p.2a.3g.4i.5f.,	1a.2b.3g.4i.5f.,
	1b.2b.3g.4i.5f.,	1f.2b.3g.4i.5f.,	1h.2b.3g.4i.5f.,	1j.2b.3g.4i.5f.,
	1p.2b.3g.4i.5f.,	1a.2e.3g.4i.5f.,	1b.2e.3g.4i.5f.,	1f.2e.3g.4i.5f.,
	1h.2e.3g.4i.5f.,	1j.2e.3g.4i.5f.,	1p.2e.3g.4i.5f.,	1a.2f.3g.4i.5f.,
	1b.2f.3g.4i.5f.,	1f.2f.3g.4i.5f.,	1h.2f.3g.4i.5f.,	1j.2f.3g.4i.5f.,
10	1p.2f.3g.4i.5f.,	1a.2i.3g.4i.5f.,	1b.2i.3g.4i.5f.,	1f.2i.3g.4i.5f.,
	1h.2i.3g.4i.5f.,	1j.2i.3g.4i.5f.,	1p.2i.3g.4i.5f.,	1a.2m.3g.4i.5f.,
	1b.2m.3g.4i.5f.,	1f.2m.3g.4i.5f.,	1h.2m.3g.4i.5f.,	1j.2m.3g.4i.5f.,
	1p.2m.3g.4i.5f.,	1a.2o.3g.4i.5f.,	1b.2o.3g.4i.5f.,	1f.2o.3g.4i.5f.,
	1h.2o.3g.4i.5f.,	1j.2o.3g.4i.5f.,	1p.2o.3g.4i.5f.,	1a.2u.3g.4i.5f.,
	1b.2u.3g.4i.5f.,	1f.2u.3g.4i.5f.,	1h.2u.3g.4i.5f.,	1j.2u.3g.4i.5f.,
15	1p.2u.3g.4i.5f.,	1a.2y.3g.4i.5f.,	1b.2y.3g.4i.5f.,	1f.2y.3g.4i.5f.,
	1h.2y.3g.4i.5f.,	1j.2y.3g.4i.5f.,	1p.2y.3g.4i.5f.,	1a.2a.3a.4a.5g.,
	1b.2a.3a.4a.5g.,	1f.2a.3a.4a.5g.,	1h.2a.3a.4a.5g.,	1j.2a.3a.4a.5g.,
	1p.2a.3a.4a.5g.,	1a.2b.3a.4a.5g.,	1b.2b.3a.4a.5g.,	1f.2b.3a.4a.5g.,
	1h.2b.3a.4a.5g.,	1j.2b.3a.4a.5g.,	1p.2b.3a.4a.5g.,	1a.2e.3a.4a.5g.,
	1b.2e.3a.4a.5g.,	1f.2e.3a.4a.5g.,	1h.2e.3a.4a.5g.,	1j.2e.3a.4a.5g.,
20	1p.2e.3a.4a.5g.,	1a.2f.3a.4a.5g.,	1b.2f.3a.4a.5g.,	1f.2f.3a.4a.5g.,
	1h.2f.3a.4a.5g.,	1j.2f.3a.4a.5g.,	1p.2f.3a.4a.5g.,	1a.2i.3a.4a.5g.,
	1b.2i.3a.4a.5g.,	1f.2i.3a.4a.5g.,	1h.2i.3a.4a.5g.,	1j.2i.3a.4a.5g.,
	1p.2i.3a.4a.5g.,	1a.2m.3a.4a.5g.,	1b.2m.3a.4a.5g.,	1f.2m.3a.4a.5g.,
	1h.2m.3a.4a.5g.,	1j.2m.3a.4a.5g.,	1p.2m.3a.4a.5g.,	1a.2o.3a.4a.5g.,
25	1b.2o.3a.4a.5g.,	1f.2o.3a.4a.5g.,	1h.2o.3a.4a.5g.,	1j.2o.3a.4a.5g.,
	1p.2o.3a.4a.5g.,	1a.2u.3a.4a.5g.,	1b.2u.3a.4a.5g.,	1f.2u.3a.4a.5g.,
	1h.2u.3a.4a.5g.,	1j.2u.3a.4a.5g.,	1p.2u.3a.4a.5g.,	1a.2y.3a.4a.5g.,
	1b.2y.3a.4a.5g.,	1f.2y.3a.4a.5g.,	1h.2y.3a.4a.5g.,	1j.2y.3a.4a.5g.,
	1p.2y.3a.4a.5g.,	1a.2a.3b.4a.5g.,	1b.2a.3b.4a.5g.,	1f.2a.3b.4a.5g.,
30	1h.2a.3b.4a.5g.,	1j.2a.3b.4a.5g.,	1p.2a.3b.4a.5g.,	1a.2b.3b.4a.5g.,
	1b.2b.3b.4a.5g.,	1f.2b.3b.4a.5g.,	1h.2b.3b.4a.5g.,	1j.2b.3b.4a.5g.,
	1p.2b.3b.4a.5g.,			

	1a.2e.3b.4a.5g.,	1b.2e.3b.4a.5g.,	1f.2e.3b.4a.5g.,	1h.2e.3b.4a.5g.,
	1j.2e.3b.4a.5g.,	1p.2e.3b.4a.5g.,	1a.2f.3b.4a.5g.,	1b.2f.3b.4a.5g.,
	1f.2f.3b.4a.5g.,	1h.2f.3b.4a.5g.,	1j.2f.3b.4a.5g.,	1p.2f.3b.4a.5g.,
	1a.2i.3b.4a.5g.,	1b.2i.3b.4a.5g.,	1f.2i.3b.4a.5g.,	1h.2i.3b.4a.5g.,
5	1j.2i.3b.4a.5g.,	1p.2i.3b.4a.5g.,	1a.2m.3b.4a.5g.,	1b.2m.3b.4a.5g.,
	1f.2m.3b.4a.5g.,	1h.2m.3b.4a.5g.,	1j.2m.3b.4a.5g.,	1p.2m.3b.4a.5g.,
	1a.2o.3b.4a.5g.,	1b.2o.3b.4a.5g.,	1f.2o.3b.4a.5g.,	1h.2o.3b.4a.5g.,
	1j.2o.3b.4a.5g.,	1p.2o.3b.4a.5g.,	1a.2u.3b.4a.5g.,	1b.2u.3b.4a.5g.,
	1f.2u.3b.4a.5g.,	1h.2u.3b.4a.5g.,	1j.2u.3b.4a.5g.,	1p.2u.3b.4a.5g.,
10	1a.2y.3b.4a.5g.,	1b.2y.3b.4a.5g.,	1f.2y.3b.4a.5g.,	1h.2y.3b.4a.5g.,
	1j.2y.3b.4a.5g.,	1p.2y.3b.4a.5g.,	1a.2a.3e.4a.5g.,	1b.2a.3e.4a.5g.,
	1f.2a.3e.4a.5g.,	1h.2a.3e.4a.5g.,	1j.2a.3e.4a.5g.,	1p.2a.3e.4a.5g.,
	1a.2b.3e.4a.5g.,	1b.2b.3e.4a.5g.,	1f.2b.3e.4a.5g.,	1h.2b.3e.4a.5g.,
	1j.2b.3e.4a.5g.,	1p.2b.3e.4a.5g.,	1a.2e.3e.4a.5g.,	1b.2e.3e.4a.5g.,
15	1f.2e.3e.4a.5g.,	1h.2e.3e.4a.5g.,	1j.2e.3e.4a.5g.,	1p.2e.3e.4a.5g.,
	1a.2f.3e.4a.5g.,	1b.2f.3e.4a.5g.,	1f.2f.3e.4a.5g.,	1h.2f.3e.4a.5g.,
	1j.2f.3e.4a.5g.,	1p.2f.3e.4a.5g.,	1a.2i.3e.4a.5g.,	1b.2i.3e.4a.5g.,
	1f.2i.3e.4a.5g.,	1h.2i.3e.4a.5g.,	1j.2i.3e.4a.5g.,	1p.2i.3e.4a.5g.,
	1a.2m.3e.4a.5g.,	1b.2m.3e.4a.5g.,	1f.2m.3e.4a.5g.,	1h.2m.3e.4a.5g.,
20	1j.2m.3e.4a.5g.,	1p.2m.3e.4a.5g.,	1a.2o.3e.4a.5g.,	1b.2o.3e.4a.5g.,
	1f.2o.3e.4a.5g.,	1h.2o.3e.4a.5g.,	1j.2o.3e.4a.5g.,	1p.2o.3e.4a.5g.,
	1a.2u.3e.4a.5g.,	1b.2u.3e.4a.5g.,	1f.2u.3e.4a.5g.,	1h.2u.3e.4a.5g.,
	1j.2u.3e.4a.5g.,	1p.2u.3e.4a.5g.,	1a.2y.3e.4a.5g.,	1b.2y.3e.4a.5g.,
	1f.2y.3e.4a.5g.,	1h.2y.3e.4a.5g.,	1j.2y.3e.4a.5g.,	1p.2y.3e.4a.5g.,
25	1a.2a.3g.4a.5g.,	1b.2a.3g.4a.5g.,	1f.2a.3g.4a.5g.,	1h.2a.3g.4a.5g.,
	1j.2a.3g.4a.5g.,	1p.2a.3g.4a.5g.,	1a.2b.3g.4a.5g.,	1b.2b.3g.4a.5g.,
	1f.2b.3g.4a.5g.,	1h.2b.3g.4a.5g.,	1j.2b.3g.4a.5g.,	1p.2b.3g.4a.5g.,
	1a.2e.3g.4a.5g.,	1b.2e.3g.4a.5g.,	1f.2e.3g.4a.5g.,	1h.2e.3g.4a.5g.,
	1j.2e.3g.4a.5g.,	1p.2e.3g.4a.5g.,	1a.2f.3g.4a.5g.,	1b.2f.3g.4a.5g.,
30	1f.2f.3g.4a.5g.,	1h.2f.3g.4a.5g.,	1j.2f.3g.4a.5g.,	1p.2f.3g.4a.5g.,
	1a.2i.3g.4a.5g.,	1b.2i.3g.4a.5g.,	1f.2i.3g.4a.5g.,	1h.2i.3g.4a.5g.,
	1j.2i.3g.4a.5g.,	1p.2i.3g.4a.5g.,	1a.2m.3g.4a.5g.,	1b.2m.3g.4a.5g.,

	1f.2m.3g.4a.5g.,	1h.2m.3g.4a.5g.,	1j.2m.3g.4a.5g.,	1p.2m.3g.4a.5g.,
	1a.2o.3g.4a.5g.,	1b.2o.3g.4a.5g.,	1f.2o.3g.4a.5g.,	1h.2o.3g.4a.5g.,
	1j.2o.3g.4a.5g.,	1p.2o.3g.4a.5g.,	1a.2u.3g.4a.5g.,	1b.2u.3g.4a.5g.,
	1f.2u.3g.4a.5g.,	1h.2u.3g.4a.5g.,	1j.2u.3g.4a.5g.,	1p.2u.3g.4a.5g.,
5	1a.2y.3g.4a.5g.,	1b.2y.3g.4a.5g.,	1f.2y.3g.4a.5g.,	1h.2y.3g.4a.5g.,
	1j.2y.3g.4a.5g.,	1p.2y.3g.4a.5g.,	1a.2a.3a.4d.5g.,	1b.2a.3a.4d.5g.,
	1f.2a.3a.4d.5g.,	1h.2a.3a.4d.5g.,	1j.2a.3a.4d.5g.,	1p.2a.3a.4d.5g.,
	1a.2b.3a.4d.5g.,	1b.2b.3a.4d.5g.,	1f.2b.3a.4d.5g.,	1h.2b.3a.4d.5g.,
	1j.2b.3a.4d.5g.,	1p.2b.3a.4d.5g.,	1a.2e.3a.4d.5g.,	1b.2e.3a.4d.5g.,
10	1f.2e.3a.4d.5g.,	1h.2e.3a.4d.5g.,	1j.2e.3a.4d.5g.,	1p.2e.3a.4d.5g.,
	1a.2f.3a.4d.5g.,	1b.2f.3a.4d.5g.,	1f.2f.3a.4d.5g.,	1h.2f.3a.4d.5g.,
	1j.2f.3a.4d.5g.,	1p.2f.3a.4d.5g.,	1a.2i.3a.4d.5g.,	1b.2i.3a.4d.5g.,
	1f.2i.3a.4d.5g.,	1h.2i.3a.4d.5g.,	1j.2i.3a.4d.5g.,	1p.2i.3a.4d.5g.,
	1a.2m.3a.4d.5g.,	1b.2m.3a.4d.5g.,	1f.2m.3a.4d.5g.,	1h.2m.3a.4d.5g.,
15	1j.2m.3a.4d.5g.,	1p.2m.3a.4d.5g.,	1a.2o.3a.4d.5g.,	1b.2o.3a.4d.5g.,
	1f.2o.3a.4d.5g.,	1h.2o.3a.4d.5g.,	1j.2o.3a.4d.5g.,	1p.2o.3a.4d.5g.,
	1a.2u.3a.4d.5g.,	1b.2u.3a.4d.5g.,	1f.2u.3a.4d.5g.,	1h.2u.3a.4d.5g.,
	1j.2u.3a.4d.5g.,	1p.2u.3a.4d.5g.,	1a.2y.3a.4d.5g.,	1b.2y.3a.4d.5g.,
	1f.2y.3a.4d.5g.,	1h.2y.3a.4d.5g.,	1j.2y.3a.4d.5g.,	1p.2y.3a.4d.5g.,
20	1a.2a.3b.4d.5g.,	1b.2a.3b.4d.5g.,	1f.2a.3b.4d.5g.,	1h.2a.3b.4d.5g.,
	1j.2a.3b.4d.5g.,	1p.2a.3b.4d.5g.,	1a.2b.3b.4d.5g.,	1b.2b.3b.4d.5g.,
	1f.2b.3b.4d.5g.,	1h.2b.3b.4d.5g.,	1j.2b.3b.4d.5g.,	1p.2b.3b.4d.5g.,
	1a.2e.3b.4d.5g.,	1b.2e.3b.4d.5g.,	1f.2e.3b.4d.5g.,	1h.2e.3b.4d.5g.,
	1j.2e.3b.4d.5g.,	1p.2e.3b.4d.5g.,	1a.2f.3b.4d.5g.,	1b.2f.3b.4d.5g.,
25	1f.2f.3b.4d.5g.,	1h.2f.3b.4d.5g.,	1j.2f.3b.4d.5g.,	1p.2f.3b.4d.5g.,
	1a.2i.3b.4d.5g.,	1b.2i.3b.4d.5g.,	1f.2i.3b.4d.5g.,	1h.2i.3b.4d.5g.,
	1j.2i.3b.4d.5g.,	1p.2i.3b.4d.5g.,	1a.2m.3b.4d.5g.,	1b.2m.3b.4d.5g.,
	1f.2m.3b.4d.5g.,	1h.2m.3b.4d.5g.,	1j.2m.3b.4d.5g.,	1p.2m.3b.4d.5g.,
	1a.2o.3b.4d.5g.,	1b.2o.3b.4d.5g.,	1f.2o.3b.4d.5g.,	1h.2o.3b.4d.5g.,
30	1j.2o.3b.4d.5g.,	1p.2o.3b.4d.5g.,	1a.2u.3b.4d.5g.,	1b.2u.3b.4d.5g.,
	1f.2u.3b.4d.5g.,	1h.2u.3b.4d.5g.,	1j.2u.3b.4d.5g.,	1p.2u.3b.4d.5g.,
	1a.2y.3b.4d.5g.,	1b.2y.3b.4d.5g.,	1f.2y.3b.4d.5g.,	1h.2y.3b.4d.5g.,

	1j.2y.3b.4d.5g.,	1p.2y.3b.4d.5g.,	1a.2a.3e.4d.5g.,	1b.2a.3e.4d.5g.,
	1f.2a.3e.4d.5g.,	1h.2a.3e.4d.5g.,	1j.2a.3e.4d.5g.,	1p.2a.3e.4d.5g.,
	1a.2b.3e.4d.5g.,	1b.2b.3e.4d.5g.,	1f.2b.3e.4d.5g.,	1h.2b.3e.4d.5g.,
	1j.2b.3e.4d.5g.,	1p.2b.3e.4d.5g.,	1a.2e.3e.4d.5g.,	1b.2e.3e.4d.5g.,
5	1f.2e.3e.4d.5g.,	1h.2e.3e.4d.5g.,	1j.2e.3e.4d.5g.,	1p.2e.3e.4d.5g.,
	1a.2f.3e.4d.5g.,	1b.2f.3e.4d.5g.,	1f.2f.3e.4d.5g.,	1h.2f.3e.4d.5g.,
	1j.2f.3e.4d.5g.,	1p.2f.3e.4d.5g.,	1a.2i.3e.4d.5g.,	1b.2i.3e.4d.5g.,
	1f.2i.3e.4d.5g.,	1h.2i.3e.4d.5g.,	1j.2i.3e.4d.5g.,	1p.2i.3e.4d.5g.,
	1a.2m.3e.4d.5g.,	1b.2m.3e.4d.5g.,	1f.2m.3e.4d.5g.,	1h.2m.3e.4d.5g.,
10	1j.2m.3e.4d.5g.,	1p.2m.3e.4d.5g.,	1a.2o.3e.4d.5g.,	1b.2o.3e.4d.5g.,
	1f.2o.3e.4d.5g.,	1h.2o.3e.4d.5g.,	1j.2o.3e.4d.5g.,	1p.2o.3e.4d.5g.,
	1a.2u.3e.4d.5g.,	1b.2u.3e.4d.5g.,	1f.2u.3e.4d.5g.,	1h.2u.3e.4d.5g.,
	1j.2u.3e.4d.5g.,	1p.2u.3e.4d.5g.,	1a.2y.3e.4d.5g.,	1b.2y.3e.4d.5g.,
	1f.2y.3e.4d.5g.,	1h.2y.3e.4d.5g.,	1j.2y.3e.4d.5g.,	1p.2y.3e.4d.5g.,
15	1a.2a.3g.4d.5g.,	1b.2a.3g.4d.5g.,	1f.2a.3g.4d.5g.,	1h.2a.3g.4d.5g.,
	1j.2a.3g.4d.5g.,	1p.2a.3g.4d.5g.,	1a.2b.3g.4d.5g.,	1b.2b.3g.4d.5g.,
	1f.2b.3g.4d.5g.,	1h.2b.3g.4d.5g.,	1j.2b.3g.4d.5g.,	1p.2b.3g.4d.5g.,
	1a.2e.3g.4d.5g.,	1b.2e.3g.4d.5g.,	1f.2e.3g.4d.5g.,	1h.2e.3g.4d.5g.,
	1j.2e.3g.4d.5g.,	1p.2e.3g.4d.5g.,	1a.2f.3g.4d.5g.,	1b.2f.3g.4d.5g.,
20	1f.2f.3g.4d.5g.,	1h.2f.3g.4d.5g.,	1j.2f.3g.4d.5g.,	1p.2f.3g.4d.5g.,
	1a.2i.3g.4d.5g.,	1b.2i.3g.4d.5g.,	1f.2i.3g.4d.5g.,	1h.2i.3g.4d.5g.,
	1j.2i.3g.4d.5g.,	1p.2i.3g.4d.5g.,	1a.2m.3g.4d.5g.,	1b.2m.3g.4d.5g.,
	1f.2m.3g.4d.5g.,	1h.2m.3g.4d.5g.,	1j.2m.3g.4d.5g.,	1p.2m.3g.4d.5g.,
	1a.2o.3g.4d.5g.,	1b.2o.3g.4d.5g.,	1f.2o.3g.4d.5g.,	1h.2o.3g.4d.5g.,
25	1j.2o.3g.4d.5g.,	1p.2o.3g.4d.5g.,	1a.2u.3g.4d.5g.,	1b.2u.3g.4d.5g.,
	1f.2u.3g.4d.5g.,	1h.2u.3g.4d.5g.,	1j.2u.3g.4d.5g.,	1p.2u.3g.4d.5g.,
	1a.2y.3g.4d.5g.,	1b.2y.3g.4d.5g.,	1f.2y.3g.4d.5g.,	1h.2y.3g.4d.5g.,
	1j.2y.3g.4d.5g.,	1p.2y.3g.4d.5g.,	1a.2a.3a.4f.5g.,	1b.2a.3a.4f.5g.,
	1f.2a.3a.4f.5g.,	1h.2a.3a.4f.5g.,	1j.2a.3a.4f.5g.,	1p.2a.3a.4f.5g.,
30	1a.2b.3a.4f.5g.,	1b.2b.3a.4f.5g.,	1f.2b.3a.4f.5g.,	1h.2b.3a.4f.5g.,
	1j.2b.3a.4f.5g.,	1p.2b.3a.4f.5g.,	1a.2e.3a.4f.5g.,	1b.2e.3a.4f.5g.,
	1f.2e.3a.4f.5g.,	1h.2e.3a.4f.5g.,	1j.2e.3a.4f.5g.,	1p.2e.3a.4f.5g.,

	1a.2f.3a.4f.5g., 1b.2f.3a.4f.5g., 1f.2f.3a.4f.5g., 1h.2f.3a.4f.5g., 1j.2f.3a.4f.5g., 1p.2f.3a.4f.5g., 1a.2i.3a.4f.5g., 1b.2i.3a.4f.5g., 1f.2i.3a.4f.5g., 1h.2i.3a.4f.5g., 1j.2i.3a.4f.5g., 1p.2i.3a.4f.5g., 1a.2m.3a.4f.5g., 1b.2m.3a.4f.5g., 1f.2m.3a.4f.5g., 1h.2m.3a.4f.5g., 1j.2m.3a.4f.5g., 1p.2m.3a.4f.5g.,
5	1a.2o.3a.4f.5g., 1b.2o.3a.4f.5g., 1f.2o.3a.4f.5g., 1h.2o.3a.4f.5g., 1j.2o.3a.4f.5g., 1p.2o.3a.4f.5g., 1a.2u.3a.4f.5g., 1b.2u.3a.4f.5g., 1f.2u.3a.4f.5g., 1h.2u.3a.4f.5g., 1j.2u.3a.4f.5g., 1p.2u.3a.4f.5g., 1a.2y.3a.4f.5g., 1b.2y.3a.4f.5g., 1f.2y.3a.4f.5g., 1h.2y.3a.4f.5g., 1j.2y.3a.4f.5g., 1p.2y.3a.4f.5g., 1a.2a.3b.4f.5g., 1b.2a.3b.4f.5g.,
10	1f.2a.3b.4f.5g., 1h.2a.3b.4f.5g., 1j.2a.3b.4f.5g., 1p.2a.3b.4f.5g., 1a.2b.3b.4f.5g., 1b.2b.3b.4f.5g., 1f.2b.3b.4f.5g., 1h.2b.3b.4f.5g., 1j.2b.3b.4f.5g., 1p.2b.3b.4f.5g., 1a.2e.3b.4f.5g., 1b.2e.3b.4f.5g., 1f.2e.3b.4f.5g., 1h.2e.3b.4f.5g., 1j.2e.3b.4f.5g., 1p.2e.3b.4f.5g., 1a.2f.3b.4f.5g., 1b.2f.3b.4f.5g., 1f.2f.3b.4f.5g., 1h.2f.3b.4f.5g., 1j.2f.3b.4f.5g.,
15	1p.2f.3b.4f.5g., 1a.2i.3b.4f.5g., 1b.2i.3b.4f.5g., 1f.2i.3b.4f.5g., 1h.2i.3b.4f.5g., 1j.2i.3b.4f.5g., 1p.2i.3b.4f.5g., 1a.2m.3b.4f.5g., 1b.2m.3b.4f.5g., 1f.2m.3b.4f.5g., 1h.2m.3b.4f.5g., 1j.2m.3b.4f.5g., 1p.2m.3b.4f.5g., 1a.2o.3b.4f.5g., 1b.2o.3b.4f.5g., 1f.2o.3b.4f.5g., 1h.2o.3b.4f.5g., 1j.2o.3b.4f.5g., 1p.2o.3b.4f.5g., 1a.2u.3b.4f.5g., 1b.2u.3b.4f.5g.,
20	1f.2u.3b.4f.5g., 1h.2u.3b.4f.5g., 1j.2u.3b.4f.5g., 1p.2u.3b.4f.5g., 1a.2y.3b.4f.5g., 1b.2y.3b.4f.5g., 1f.2y.3b.4f.5g., 1h.2y.3b.4f.5g., 1j.2y.3b.4f.5g., 1p.2y.3b.4f.5g., 1a.2a.3e.4f.5g., 1b.2a.3e.4f.5g., 1f.2a.3e.4f.5g., 1h.2a.3e.4f.5g., 1j.2a.3e.4f.5g., 1p.2a.3e.4f.5g., 1a.2b.3e.4f.5g., 1b.2b.3e.4f.5g., 1f.2b.3e.4f.5g., 1h.2b.3e.4f.5g.,
25	1j.2b.3e.4f.5g., 1p.2b.3e.4f.5g., 1a.2e.3e.4f.5g., 1b.2e.3e.4f.5g., 1f.2e.3e.4f.5g., 1h.2e.3e.4f.5g., 1j.2e.3e.4f.5g., 1p.2e.3e.4f.5g., 1a.2f.3e.4f.5g., 1b.2f.3e.4f.5g., 1f.2f.3e.4f.5g., 1h.2f.3e.4f.5g., 1j.2f.3e.4f.5g., 1p.2f.3e.4f.5g., 1a.2i.3e.4f.5g., 1b.2i.3e.4f.5g., 1f.2i.3e.4f.5g., 1h.2i.3e.4f.5g., 1j.2i.3e.4f.5g., 1p.2i.3e.4f.5g., 1a.2m.3e.4f.5g., 1b.2m.3e.4f.5g.,
30	1f.2m.3e.4f.5g., 1h.2m.3e.4f.5g., 1j.2m.3e.4f.5g., 1p.2m.3e.4f.5g., 1a.2o.3e.4f.5g., 1b.2o.3e.4f.5g., 1f.2o.3e.4f.5g., 1h.2o.3e.4f.5g., 1j.2o.3e.4f.5g., 1p.2o.3e.4f.5g., 1a.2u.3e.4f.5g., 1b.2u.3e.4f.5g.,

	1f.2u.3e.4f.5g.,	1h.2u.3e.4f.5g.,	1j.2u.3e.4f.5g.,	1p.2u.3e.4f.5g.,
	1a.2y.3e.4f.5g.,	1b.2y.3e.4f.5g.,	1f.2y.3e.4f.5g.,	1h.2y.3e.4f.5g.,
	1j.2y.3e.4f.5g.,	1p.2y.3e.4f.5g.,	1a.2a.3g.4f.5g.,	1b.2a.3g.4f.5g.,
	1f.2a.3g.4f.5g.,	1h.2a.3g.4f.5g.,	1j.2a.3g.4f.5g.,	1p.2a.3g.4f.5g.,
5	1a.2b.3g.4f.5g.,	1b.2b.3g.4f.5g.,	1f.2b.3g.4f.5g.,	1h.2b.3g.4f.5g.,
	1j.2b.3g.4f.5g.,	1p.2b.3g.4f.5g.,	1a.2e.3g.4f.5g.,	1b.2e.3g.4f.5g.,
	1f.2e.3g.4f.5g.,	1h.2e.3g.4f.5g.,	1j.2e.3g.4f.5g.,	1p.2e.3g.4f.5g.,
	1a.2f.3g.4f.5g.,	1b.2f.3g.4f.5g.,	1f.2f.3g.4f.5g.,	1h.2f.3g.4f.5g.,
	1j.2f.3g.4f.5g.,	1p.2f.3g.4f.5g.,	1a.2i.3g.4f.5g.,	1b.2i.3g.4f.5g.,
10	1f.2i.3g.4f.5g.,	1h.2i.3g.4f.5g.,	1j.2i.3g.4f.5g.,	1p.2i.3g.4f.5g.,
	1a.2m.3g.4f.5g.,	1b.2m.3g.4f.5g.,	1f.2m.3g.4f.5g.,	1h.2m.3g.4f.5g.,
	1j.2m.3g.4f.5g.,	1p.2m.3g.4f.5g.,	1a.2o.3g.4f.5g.,	1b.2o.3g.4f.5g.,
	1f.2o.3g.4f.5g.,	1h.2o.3g.4f.5g.,	1j.2o.3g.4f.5g.,	1p.2o.3g.4f.5g.,
	1a.2u.3g.4f.5g.,	1b.2u.3g.4f.5g.,	1f.2u.3g.4f.5g.,	1h.2u.3g.4f.5g.,
	1j.2u.3g.4f.5g.,	1p.2u.3g.4f.5g.,	1a.2y.3g.4f.5g.,	1b.2y.3g.4f.5g.,
15	1f.2y.3g.4f.5g.,	1h.2y.3g.4f.5g.,	1j.2y.3g.4f.5g.,	1p.2y.3g.4f.5g.,
	1a.2a.3a.4g.5g.,	1b.2a.3a.4g.5g.,	1f.2a.3a.4g.5g.,	1h.2a.3a.4g.5g.,
	1j.2a.3a.4g.5g.,	1p.2a.3a.4g.5g.,	1a.2b.3a.4g.5g.,	1b.2b.3a.4g.5g.,
	1f.2b.3a.4g.5g.,	1h.2b.3a.4g.5g.,	1j.2b.3a.4g.5g.,	1p.2b.3a.4g.5g.,
	1a.2e.3a.4g.5g.,	1b.2e.3a.4g.5g.,	1f.2e.3a.4g.5g.,	1h.2e.3a.4g.5g.,
20	1j.2e.3a.4g.5g.,	1p.2e.3a.4g.5g.,	1a.2f.3a.4g.5g.,	1b.2f.3a.4g.5g.,
	1f.2f.3a.4g.5g.,	1h.2f.3a.4g.5g.,	1j.2f.3a.4g.5g.,	1p.2f.3a.4g.5g.,
	1a.2i.3a.4g.5g.,	1b.2i.3a.4g.5g.,	1f.2i.3a.4g.5g.,	1h.2i.3a.4g.5g.,
	1j.2i.3a.4g.5g.,	1p.2i.3a.4g.5g.,	1a.2m.3a.4g.5g.,	1b.2m.3a.4g.5g.,
	1f.2m.3a.4g.5g.,	1h.2m.3a.4g.5g.,	1j.2m.3a.4g.5g.,	1p.2m.3a.4g.5g.,
25	1a.2o.3a.4g.5g.,	1b.2o.3a.4g.5g.,	1f.2o.3a.4g.5g.,	1h.2o.3a.4g.5g.,
	1j.2o.3a.4g.5g.,	1p.2o.3a.4g.5g.,	1a.2u.3a.4g.5g.,	1b.2u.3a.4g.5g.,
	1f.2u.3a.4g.5g.,	1h.2u.3a.4g.5g.,	1j.2u.3a.4g.5g.,	1p.2u.3a.4g.5g.,
	1a.2y.3a.4g.5g.,	1b.2y.3a.4g.5g.,	1f.2y.3a.4g.5g.,	1h.2y.3a.4g.5g.,
	1j.2y.3a.4g.5g.,	1p.2y.3a.4g.5g.,	1a.2a.3b.4g.5g.,	1b.2a.3b.4g.5g.,
30	1f.2a.3b.4g.5g.,	1h.2a.3b.4g.5g.,	1j.2a.3b.4g.5g.,	1p.2a.3b.4g.5g.,
	1a.2b.3b.4g.5g.,	1b.2b.3b.4g.5g.,	1f.2b.3b.4g.5g.,	1h.2b.3b.4g.5g.,
	1j.2b.3b.4g.5g.,	1p.2b.3b.4g.5g.,		

	1a.2e.3b.4g.5g.,	1b.2e.3b.4g.5g.,	1f.2e.3b.4g.5g.,	1h.2e.3b.4g.5g.,
	1j.2e.3b.4g.5g.,	1p.2e.3b.4g.5g.,	1a.2f.3b.4g.5g.,	1b.2f.3b.4g.5g.,
	1f.2f.3b.4g.5g.,	1h.2f.3b.4g.5g.,	1j.2f.3b.4g.5g.,	1p.2f.3b.4g.5g.,
	1a.2i.3b.4g.5g.,	1b.2i.3b.4g.5g.,	1f.2i.3b.4g.5g.,	1h.2i.3b.4g.5g.,
5	1j.2i.3b.4g.5g.,	1p.2i.3b.4g.5g.,	1a.2m.3b.4g.5g.,	1b.2m.3b.4g.5g.,
	1f.2m.3b.4g.5g.,	1h.2m.3b.4g.5g.,	1j.2m.3b.4g.5g.,	1p.2m.3b.4g.5g.,
	1a.2o.3b.4g.5g.,	1b.2o.3b.4g.5g.,	1f.2o.3b.4g.5g.,	1h.2o.3b.4g.5g.,
	1j.2o.3b.4g.5g.,	1p.2o.3b.4g.5g.,	1a.2u.3b.4g.5g.,	1b.2u.3b.4g.5g.,
	1f.2u.3b.4g.5g.,	1h.2u.3b.4g.5g.,	1j.2u.3b.4g.5g.,	1p.2u.3b.4g.5g.,
10	1a.2y.3b.4g.5g.,	1b.2y.3b.4g.5g.,	1f.2y.3b.4g.5g.,	1h.2y.3b.4g.5g.,
	1j.2y.3b.4g.5g.,	1p.2y.3b.4g.5g.,	1a.2a.3e.4g.5g.,	1b.2a.3e.4g.5g.,
	1f.2a.3e.4g.5g.,	1h.2a.3e.4g.5g.,	1j.2a.3e.4g.5g.,	1p.2a.3e.4g.5g.,
	1a.2b.3e.4g.5g.,	1b.2b.3e.4g.5g.,	1f.2b.3e.4g.5g.,	1h.2b.3e.4g.5g.,
	1j.2b.3e.4g.5g.,	1p.2b.3e.4g.5g.,	1a.2e.3e.4g.5g.,	1b.2e.3e.4g.5g.,
15	1f.2e.3e.4g.5g.,	1h.2e.3e.4g.5g.,	1j.2e.3e.4g.5g.,	1p.2e.3e.4g.5g.,
	1a.2f.3e.4g.5g.,	1b.2f.3e.4g.5g.,	1f.2f.3e.4g.5g.,	1h.2f.3e.4g.5g.,
	1j.2f.3e.4g.5g.,	1p.2f.3e.4g.5g.,	1a.2i.3e.4g.5g.,	1b.2i.3e.4g.5g.,
	1f.2i.3e.4g.5g.,	1h.2i.3e.4g.5g.,	1j.2i.3e.4g.5g.,	1p.2i.3e.4g.5g.,
	1a.2m.3e.4g.5g.,	1b.2m.3e.4g.5g.,	1f.2m.3e.4g.5g.,	1h.2m.3e.4g.5g.,
20	1j.2m.3e.4g.5g.,	1p.2m.3e.4g.5g.,	1a.2o.3e.4g.5g.,	1b.2o.3e.4g.5g.,
	1f.2o.3e.4g.5g.,	1h.2o.3e.4g.5g.,	1j.2o.3e.4g.5g.,	1p.2o.3e.4g.5g.,
	1a.2u.3e.4g.5g.,	1b.2u.3e.4g.5g.,	1f.2u.3e.4g.5g.,	1h.2u.3e.4g.5g.,
	1j.2u.3e.4g.5g.,	1p.2u.3e.4g.5g.,	1a.2y.3e.4g.5g.,	1b.2y.3e.4g.5g.,
	1f.2y.3e.4g.5g.,	1h.2y.3e.4g.5g.,	1j.2y.3e.4g.5g.,	1p.2y.3e.4g.5g.,
25	1a.2a.3g.4g.5g.,	1b.2a.3g.4g.5g.,	1f.2a.3g.4g.5g.,	1h.2a.3g.4g.5g.,
	1j.2a.3g.4g.5g.,	1p.2a.3g.4g.5g.,	1a.2b.3g.4g.5g.,	1b.2b.3g.4g.5g.,
	1f.2b.3g.4g.5g.,	1h.2b.3g.4g.5g.,	1j.2b.3g.4g.5g.,	1p.2b.3g.4g.5g.,
	1a.2e.3g.4g.5g.,	1b.2e.3g.4g.5g.,	1f.2e.3g.4g.5g.,	1h.2e.3g.4g.5g.,
	1j.2e.3g.4g.5g.,	1p.2e.3g.4g.5g.,	1a.2f.3g.4g.5g.,	1b.2f.3g.4g.5g.,
30	1f.2f.3g.4g.5g.,	1h.2f.3g.4g.5g.,	1j.2f.3g.4g.5g.,	1p.2f.3g.4g.5g.,
	1a.2i.3g.4g.5g.,	1b.2i.3g.4g.5g.,	1f.2i.3g.4g.5g.,	1h.2i.3g.4g.5g.,
	1j.2i.3g.4g.5g.,	1p.2i.3g.4g.5g.,	1a.2m.3g.4g.5g.,	1b.2m.3g.4g.5g.,

	1f.2m.3g.4g.5g.,	1h.2m.3g.4g.5g.,	1j.2m.3g.4g.5g.,	1p.2m.3g.4g.5g.,
	1a.2o.3g.4g.5g.,	1b.2o.3g.4g.5g.,	1f.2o.3g.4g.5g.,	1h.2o.3g.4g.5g.,
	1j.2o.3g.4g.5g.,	1p.2o.3g.4g.5g.,	1a.2u.3g.4g.5g.,	1b.2u.3g.4g.5g.,
	1f.2u.3g.4g.5g.,	1h.2u.3g.4g.5g.,	1j.2u.3g.4g.5g.,	1p.2u.3g.4g.5g.,
5	1a.2y.3g.4g.5g.,	1b.2y.3g.4g.5g.,	1f.2y.3g.4g.5g.,	1h.2y.3g.4g.5g.,
	1j.2y.3g.4g.5g.,	1p.2y.3g.4g.5g.,	1a.2a.3a.4h.5g.,	1b.2a.3a.4h.5g.,
	1f.2a.3a.4h.5g.,	1h.2a.3a.4h.5g.,	1j.2a.3a.4h.5g.,	1p.2a.3a.4h.5g.,
	1a.2b.3a.4h.5g.,	1b.2b.3a.4h.5g.,	1f.2b.3a.4h.5g.,	1h.2b.3a.4h.5g.,
	1j.2b.3a.4h.5g.,	1p.2b.3a.4h.5g.,	1a.2e.3a.4h.5g.,	1b.2e.3a.4h.5g.,
10	1f.2e.3a.4h.5g.,	1h.2e.3a.4h.5g.,	1j.2e.3a.4h.5g.,	1p.2e.3a.4h.5g.,
	1a.2f.3a.4h.5g.,	1b.2f.3a.4h.5g.,	1f.2f.3a.4h.5g.,	1h.2f.3a.4h.5g.,
	1j.2f.3a.4h.5g.,	1p.2f.3a.4h.5g.,	1a.2i.3a.4h.5g.,	1b.2i.3a.4h.5g.,
	1f.2i.3a.4h.5g.,	1h.2i.3a.4h.5g.,	1j.2i.3a.4h.5g.,	1p.2i.3a.4h.5g.,
	1a.2m.3a.4h.5g.,	1b.2m.3a.4h.5g.,	1f.2m.3a.4h.5g.,	1h.2m.3a.4h.5g.,
15	1j.2m.3a.4h.5g.,	1p.2m.3a.4h.5g.,	1a.2o.3a.4h.5g.,	1b.2o.3a.4h.5g.,
	1f.2o.3a.4h.5g.,	1h.2o.3a.4h.5g.,	1j.2o.3a.4h.5g.,	1p.2o.3a.4h.5g.,
	1a.2u.3a.4h.5g.,	1b.2u.3a.4h.5g.,	1f.2u.3a.4h.5g.,	1h.2u.3a.4h.5g.,
	1j.2u.3a.4h.5g.,	1p.2u.3a.4h.5g.,	1a.2y.3a.4h.5g.,	1b.2y.3a.4h.5g.,
	1f.2y.3a.4h.5g.,	1h.2y.3a.4h.5g.,	1j.2y.3a.4h.5g.,	1p.2y.3a.4h.5g.,
20	1a.2a.3b.4h.5g.,	1b.2a.3b.4h.5g.,	1f.2a.3b.4h.5g.,	1h.2a.3b.4h.5g.,
	1j.2a.3b.4h.5g.,	1p.2a.3b.4h.5g.,	1a.2b.3b.4h.5g.,	1b.2b.3b.4h.5g.,
	1f.2b.3b.4h.5g.,	1h.2b.3b.4h.5g.,	1j.2b.3b.4h.5g.,	1p.2b.3b.4h.5g.,
	1a.2e.3b.4h.5g.,	1b.2e.3b.4h.5g.,	1f.2e.3b.4h.5g.,	1h.2e.3b.4h.5g.,
	1j.2e.3b.4h.5g.,	1p.2e.3b.4h.5g.,	1a.2f.3b.4h.5g.,	1b.2f.3b.4h.5g.,
25	1f.2f.3b.4h.5g.,	1h.2f.3b.4h.5g.,	1j.2f.3b.4h.5g.,	1p.2f.3b.4h.5g.,
	1a.2i.3b.4h.5g.,	1b.2i.3b.4h.5g.,	1f.2i.3b.4h.5g.,	1h.2i.3b.4h.5g.,
	1j.2i.3b.4h.5g.,	1p.2i.3b.4h.5g.,	1a.2m.3b.4h.5g.,	1b.2m.3b.4h.5g.,
	1f.2m.3b.4h.5g.,	1h.2m.3b.4h.5g.,	1j.2m.3b.4h.5g.,	1p.2m.3b.4h.5g.,
	1a.2o.3b.4h.5g.,	1b.2o.3b.4h.5g.,	1f.2o.3b.4h.5g.,	1h.2o.3b.4h.5g.,
30	1j.2o.3b.4h.5g.,	1p.2o.3b.4h.5g.,	1a.2u.3b.4h.5g.,	1b.2u.3b.4h.5g.,
	1f.2u.3b.4h.5g.,	1h.2u.3b.4h.5g.,	1j.2u.3b.4h.5g.,	1p.2u.3b.4h.5g.,
	1a.2y.3b.4h.5g.,	1b.2y.3b.4h.5g.,	1f.2y.3b.4h.5g.,	1h.2y.3b.4h.5g.,

	1j.2y.3b.4h.5g.,	1p.2y.3b.4h.5g.,	1a.2a.3e.4h.5g.,	1b.2a.3e.4h.5g.,
	1f.2a.3e.4h.5g.,	1h.2a.3e.4h.5g.,	1j.2a.3e.4h.5g.,	1p.2a.3e.4h.5g.,
	1a.2b.3e.4h.5g.,	1b.2b.3e.4h.5g.,	1f.2b.3e.4h.5g.,	1h.2b.3e.4h.5g.,
	1j.2b.3e.4h.5g.,	1p.2b.3e.4h.5g.,	1a.2e.3e.4h.5g.,	1b.2e.3e.4h.5g.,
5	1f.2e.3e.4h.5g.,	1h.2e.3e.4h.5g.,	1j.2e.3e.4h.5g.,	1p.2e.3e.4h.5g.,
	1a.2f.3e.4h.5g.,	1b.2f.3e.4h.5g.,	1f.2f.3e.4h.5g.,	1h.2f.3e.4h.5g.,
	1j.2f.3e.4h.5g.,	1p.2f.3e.4h.5g.,	1a.2i.3e.4h.5g.,	1b.2i.3e.4h.5g.,
	1f.2i.3e.4h.5g.,	1h.2i.3e.4h.5g.,	1j.2i.3e.4h.5g.,	1p.2i.3e.4h.5g.,
	1a.2m.3e.4h.5g.,	1b.2m.3e.4h.5g.,	1f.2m.3e.4h.5g.,	1h.2m.3e.4h.5g.,
10	1j.2m.3e.4h.5g.,	1p.2m.3e.4h.5g.,	1a.2o.3e.4h.5g.,	1b.2o.3e.4h.5g.,
	1f.2o.3e.4h.5g.,	1h.2o.3e.4h.5g.,	1j.2o.3e.4h.5g.,	1p.2o.3e.4h.5g.,
	1a.2u.3e.4h.5g.,	1b.2u.3e.4h.5g.,	1f.2u.3e.4h.5g.,	1h.2u.3e.4h.5g.,
	1j.2u.3e.4h.5g.,	1p.2u.3e.4h.5g.,	1a.2y.3e.4h.5g.,	1b.2y.3e.4h.5g.,
	1f.2y.3e.4h.5g.,	1h.2y.3e.4h.5g.,	1j.2y.3e.4h.5g.,	1p.2y.3e.4h.5g.,
15	1a.2a.3g.4h.5g.,	1b.2a.3g.4h.5g.,	1f.2a.3g.4h.5g.,	1h.2a.3g.4h.5g.,
	1j.2a.3g.4h.5g.,	1p.2a.3g.4h.5g.,	1a.2b.3g.4h.5g.,	1b.2b.3g.4h.5g.,
	1f.2b.3g.4h.5g.,	1h.2b.3g.4h.5g.,	1j.2b.3g.4h.5g.,	1p.2b.3g.4h.5g.,
	1a.2e.3g.4h.5g.,	1b.2e.3g.4h.5g.,	1f.2e.3g.4h.5g.,	1h.2e.3g.4h.5g.,
	1j.2e.3g.4h.5g.,	1p.2e.3g.4h.5g.,	1a.2f.3g.4h.5g.,	1b.2f.3g.4h.5g.,
20	1f.2f.3g.4h.5g.,	1h.2f.3g.4h.5g.,	1j.2f.3g.4h.5g.,	1p.2f.3g.4h.5g.,
	1a.2i.3g.4h.5g.,	1b.2i.3g.4h.5g.,	1f.2i.3g.4h.5g.,	1h.2i.3g.4h.5g.,
	1j.2i.3g.4h.5g.,	1p.2i.3g.4h.5g.,	1a.2m.3g.4h.5g.,	1b.2m.3g.4h.5g.,
	1f.2m.3g.4h.5g.,	1h.2m.3g.4h.5g.,	1j.2m.3g.4h.5g.,	1p.2m.3g.4h.5g.,
	1a.2o.3g.4h.5g.,	1b.2o.3g.4h.5g.,	1f.2o.3g.4h.5g.,	1h.2o.3g.4h.5g.,
25	1j.2o.3g.4h.5g.,	1p.2o.3g.4h.5g.,	1a.2u.3g.4h.5g.,	1b.2u.3g.4h.5g.,
	1f.2u.3g.4h.5g.,	1h.2u.3g.4h.5g.,	1j.2u.3g.4h.5g.,	1p.2u.3g.4h.5g.,
	1a.2y.3g.4h.5g.,	1b.2y.3g.4h.5g.,	1f.2y.3g.4h.5g.,	1h.2y.3g.4h.5g.,
	1j.2y.3g.4h.5g.,	1p.2y.3g.4h.5g.,	1a.2a.3a.4i.5g.,	1b.2a.3a.4i.5g.,
	1f.2a.3a.4i.5g.,	1h.2a.3a.4i.5g.,	1j.2a.3a.4i.5g.,	1p.2a.3a.4i.5g.,
30	1a.2b.3a.4i.5g.,	1b.2b.3a.4i.5g.,	1f.2b.3a.4i.5g.,	1h.2b.3a.4i.5g.,
	1j.2b.3a.4i.5g.,	1p.2b.3a.4i.5g.,	1a.2e.3a.4i.5g.,	1b.2e.3a.4i.5g.,
	1f.2e.3a.4i.5g.,	1h.2e.3a.4i.5g.,	1j.2e.3a.4i.5g.,	1p.2e.3a.4i.5g.,

	1a.2f.3a.4i.5g., 1b.2f.3a.4i.5g., 1f.2f.3a.4i.5g., 1h.2f.3a.4i.5g., 1j.2f.3a.4i.5g., 1p.2f.3a.4i.5g., 1a.2i.3a.4i.5g., 1b.2i.3a.4i.5g., 1f.2i.3a.4i.5g., 1h.2i.3a.4i.5g., 1j.2i.3a.4i.5g., 1p.2i.3a.4i.5g., 1a.2m.3a.4i.5g., 1b.2m.3a.4i.5g., 1f.2m.3a.4i.5g., 1h.2m.3a.4i.5g., 1j.2m.3a.4i.5g., 1p.2m.3a.4i.5g.,
5	1a.2o.3a.4i.5g., 1b.2o.3a.4i.5g., 1f.2o.3a.4i.5g., 1h.2o.3a.4i.5g., 1j.2o.3a.4i.5g., 1p.2o.3a.4i.5g., 1a.2u.3a.4i.5g., 1b.2u.3a.4i.5g., 1f.2u.3a.4i.5g., 1h.2u.3a.4i.5g., 1j.2u.3a.4i.5g., 1p.2u.3a.4i.5g., 1a.2y.3a.4i.5g., 1b.2y.3a.4i.5g., 1f.2y.3a.4i.5g., 1h.2y.3a.4i.5g., 1j.2y.3a.4i.5g., 1p.2y.3a.4i.5g., 1a.2a.3b.4i.5g., 1b.2a.3b.4i.5g.,
10	1f.2a.3b.4i.5g., 1h.2a.3b.4i.5g., 1j.2a.3b.4i.5g., 1p.2a.3b.4i.5g., 1a.2b.3b.4i.5g., 1b.2b.3b.4i.5g., 1f.2b.3b.4i.5g., 1h.2b.3b.4i.5g., 1j.2b.3b.4i.5g., 1p.2b.3b.4i.5g., 1a.2e.3b.4i.5g., 1b.2e.3b.4i.5g., 1f.2e.3b.4i.5g., 1h.2e.3b.4i.5g., 1j.2e.3b.4i.5g., 1p.2e.3b.4i.5g., 1a.2f.3b.4i.5g., 1b.2f.3b.4i.5g., 1f.2f.3b.4i.5g., 1h.2f.3b.4i.5g., 1j.2f.3b.4i.5g.,
15	1p.2f.3b.4i.5g., 1a.2i.3b.4i.5g., 1b.2i.3b.4i.5g., 1f.2i.3b.4i.5g., 1h.2i.3b.4i.5g., 1j.2i.3b.4i.5g., 1p.2i.3b.4i.5g., 1a.2m.3b.4i.5g., 1b.2m.3b.4i.5g., 1f.2m.3b.4i.5g., 1h.2m.3b.4i.5g., 1j.2m.3b.4i.5g., 1p.2m.3b.4i.5g., 1a.2o.3b.4i.5g., 1b.2o.3b.4i.5g., 1f.2o.3b.4i.5g., 1h.2o.3b.4i.5g., 1j.2o.3b.4i.5g., 1p.2o.3b.4i.5g., 1a.2u.3b.4i.5g., 1b.2u.3b.4i.5g.,
20	1f.2u.3b.4i.5g., 1h.2u.3b.4i.5g., 1j.2u.3b.4i.5g., 1p.2u.3b.4i.5g., 1a.2y.3b.4i.5g., 1b.2y.3b.4i.5g., 1f.2y.3b.4i.5g., 1h.2y.3b.4i.5g., 1j.2y.3b.4i.5g., 1p.2y.3b.4i.5g., 1a.2a.3e.4i.5g., 1b.2a.3e.4i.5g., 1f.2a.3e.4i.5g., 1h.2a.3e.4i.5g., 1j.2a.3e.4i.5g., 1p.2a.3e.4i.5g., 1a.2b.3e.4i.5g., 1b.2b.3e.4i.5g., 1f.2b.3e.4i.5g., 1h.2b.3e.4i.5g.,
25	1j.2b.3e.4i.5g., 1p.2b.3e.4i.5g., 1a.2e.3e.4i.5g., 1b.2e.3e.4i.5g., 1f.2e.3e.4i.5g., 1h.2e.3e.4i.5g., 1j.2e.3e.4i.5g., 1p.2e.3e.4i.5g., 1a.2f.3e.4i.5g., 1b.2f.3e.4i.5g., 1f.2f.3e.4i.5g., 1h.2f.3e.4i.5g., 1j.2f.3e.4i.5g., 1p.2f.3e.4i.5g., 1a.2i.3e.4i.5g., 1b.2i.3e.4i.5g., 1f.2i.3e.4i.5g., 1h.2i.3e.4i.5g., 1j.2i.3e.4i.5g., 1p.2i.3e.4i.5g., 1a.2m.3e.4i.5g., 1b.2m.3e.4i.5g.,
30	1f.2m.3e.4i.5g., 1h.2m.3e.4i.5g., 1j.2m.3e.4i.5g., 1p.2m.3e.4i.5g., 1a.2o.3e.4i.5g., 1b.2o.3e.4i.5g., 1f.2o.3e.4i.5g., 1h.2o.3e.4i.5g., 1j.2o.3e.4i.5g., 1p.2o.3e.4i.5g., 1a.2u.3e.4i.5g., 1b.2u.3e.4i.5g.,

	1f.2u.3e.4i.5g.,	1h.2u.3e.4i.5g.,	1j.2u.3e.4i.5g.,	1p.2u.3e.4i.5g.,
	1a.2y.3e.4i.5g.,	1b.2y.3e.4i.5g.,	1f.2y.3e.4i.5g.,	1h.2y.3e.4i.5g.,
	1j.2y.3e.4i.5g.,	1p.2y.3e.4i.5g.,	1a.2a.3g.4i.5g.,	1b.2a.3g.4i.5g.,
	1f.2a.3g.4i.5g.,	1h.2a.3g.4i.5g.,	1j.2a.3g.4i.5g.,	1p.2a.3g.4i.5g.,
5	1a.2b.3g.4i.5g.,	1b.2b.3g.4i.5g.,	1f.2b.3g.4i.5g.,	1h.2b.3g.4i.5g.,
	1j.2b.3g.4i.5g.,	1p.2b.3g.4i.5g.,	1a.2e.3g.4i.5g.,	1b.2e.3g.4i.5g.,
	1f.2e.3g.4i.5g.,	1h.2e.3g.4i.5g.,	1j.2e.3g.4i.5g.,	1p.2e.3g.4i.5g.,
	1a.2f.3g.4i.5g.,	1b.2f.3g.4i.5g.,	1f.2f.3g.4i.5g.,	1h.2f.3g.4i.5g.,
	1j.2f.3g.4i.5g.,	1p.2f.3g.4i.5g.,	1a.2i.3g.4i.5g.,	1b.2i.3g.4i.5g.,
10	1f.2i.3g.4i.5g.,	1h.2i.3g.4i.5g.,	1j.2i.3g.4i.5g.,	1p.2i.3g.4i.5g.,
	1a.2m.3g.4i.5g.,	1b.2m.3g.4i.5g.,	1f.2m.3g.4i.5g.,	1h.2m.3g.4i.5g.,
	1j.2m.3g.4i.5g.,	1p.2m.3g.4i.5g.,	1a.2o.3g.4i.5g.,	1b.2o.3g.4i.5g.,
	1f.2o.3g.4i.5g.,	1h.2o.3g.4i.5g.,	1j.2o.3g.4i.5g.,	1p.2o.3g.4i.5g.,
	1a.2u.3g.4i.5g.,	1b.2u.3g.4i.5g.,	1f.2u.3g.4i.5g.,	1h.2u.3g.4i.5g.,
	1j.2u.3g.4i.5g.,	1p.2u.3g.4i.5g.,	1a.2y.3g.4i.5g.,	1b.2y.3g.4i.5g.,
15	1f.2y.3g.4i.5g.,	1h.2y.3g.4i.5g.,	1j.2y.3g.4i.5g.,	1p.2y.3g.4i.5g.,
	1a.2a.3a.4a.5h.,	1b.2a.3a.4a.5h.,	1f.2a.3a.4a.5h.,	1h.2a.3a.4a.5h.,
	1j.2a.3a.4a.5h.,	1p.2a.3a.4a.5h.,	1a.2b.3a.4a.5h.,	1b.2b.3a.4a.5h.,
	1f.2b.3a.4a.5h.,	1h.2b.3a.4a.5h.,	1j.2b.3a.4a.5h.,	1p.2b.3a.4a.5h.,
	1a.2e.3a.4a.5h.,	1b.2e.3a.4a.5h.,	1f.2e.3a.4a.5h.,	1h.2e.3a.4a.5h.,
20	1j.2e.3a.4a.5h.,	1p.2e.3a.4a.5h.,	1a.2f.3a.4a.5h.,	1b.2f.3a.4a.5h.,
	1f.2f.3a.4a.5h.,	1h.2f.3a.4a.5h.,	1j.2f.3a.4a.5h.,	1p.2f.3a.4a.5h.,
	1a.2i.3a.4a.5h.,	1b.2i.3a.4a.5h.,	1f.2i.3a.4a.5h.,	1h.2i.3a.4a.5h.,
	1j.2i.3a.4a.5h.,	1p.2i.3a.4a.5h.,	1a.2m.3a.4a.5h.,	1b.2m.3a.4a.5h.,
	1f.2m.3a.4a.5h.,	1h.2m.3a.4a.5h.,	1j.2m.3a.4a.5h.,	1p.2m.3a.4a.5h.,
25	1a.2o.3a.4a.5h.,	1b.2o.3a.4a.5h.,	1f.2o.3a.4a.5h.,	1h.2o.3a.4a.5h.,
	1j.2o.3a.4a.5h.,	1p.2o.3a.4a.5h.,	1a.2u.3a.4a.5h.,	1b.2u.3a.4a.5h.,
	1f.2u.3a.4a.5h.,	1h.2u.3a.4a.5h.,	1j.2u.3a.4a.5h.,	1p.2u.3a.4a.5h.,
	1a.2y.3a.4a.5h.,	1b.2y.3a.4a.5h.,	1f.2y.3a.4a.5h.,	1h.2y.3a.4a.5h.,
	1j.2y.3a.4a.5h.,	1p.2y.3a.4a.5h.,	1a.2a.3b.4a.5h.,	1b.2a.3b.4a.5h.,
30	1f.2a.3b.4a.5h.,	1h.2a.3b.4a.5h.,	1j.2a.3b.4a.5h.,	1p.2a.3b.4a.5h.,
	1a.2b.3b.4a.5h.,	1b.2b.3b.4a.5h.,	1f.2b.3b.4a.5h.,	1h.2b.3b.4a.5h.,
	1j.2b.3b.4a.5h.,	1p.2b.3b.4a.5h.,		

	1a.2e.3b.4a.5h.,	1b.2e.3b.4a.5h.,	1f.2e.3b.4a.5h.,	1h.2e.3b.4a.5h.,
	1j.2e.3b.4a.5h.,	1p.2e.3b.4a.5h.,	1a.2f.3b.4a.5h.,	1b.2f.3b.4a.5h.,
	1f.2f.3b.4a.5h.,	1h.2f.3b.4a.5h.,	1j.2f.3b.4a.5h.,	1p.2f.3b.4a.5h.,
	1a.2i.3b.4a.5h.,	1b.2i.3b.4a.5h.,	1f.2i.3b.4a.5h.,	1h.2i.3b.4a.5h.,
5	1j.2i.3b.4a.5h.,	1p.2i.3b.4a.5h.,	1a.2m.3b.4a.5h.,	1b.2m.3b.4a.5h.,
	1f.2m.3b.4a.5h.,	1h.2m.3b.4a.5h.,	1j.2m.3b.4a.5h.,	1p.2m.3b.4a.5h.,
	1a.2o.3b.4a.5h.,	1b.2o.3b.4a.5h.,	1f.2o.3b.4a.5h.,	1h.2o.3b.4a.5h.,
	1j.2o.3b.4a.5h.,	1p.2o.3b.4a.5h.,	1a.2u.3b.4a.5h.,	1b.2u.3b.4a.5h.,
	1f.2u.3b.4a.5h.,	1h.2u.3b.4a.5h.,	1j.2u.3b.4a.5h.,	1p.2u.3b.4a.5h.,
10	1a.2y.3b.4a.5h.,	1b.2y.3b.4a.5h.,	1f.2y.3b.4a.5h.,	1h.2y.3b.4a.5h.,
	1j.2y.3b.4a.5h.,	1p.2y.3b.4a.5h.,	1a.2a.3e.4a.5h.,	1b.2a.3e.4a.5h.,
	1f.2a.3e.4a.5h.,	1h.2a.3e.4a.5h.,	1j.2a.3e.4a.5h.,	1p.2a.3e.4a.5h.,
	1a.2b.3e.4a.5h.,	1b.2b.3e.4a.5h.,	1f.2b.3e.4a.5h.,	1h.2b.3e.4a.5h.,
	1j.2b.3e.4a.5h.,	1p.2b.3e.4a.5h.,	1a.2e.3e.4a.5h.,	1b.2e.3e.4a.5h.,
15	1f.2e.3e.4a.5h.,	1h.2e.3e.4a.5h.,	1j.2e.3e.4a.5h.,	1p.2e.3e.4a.5h.,
	1a.2f.3e.4a.5h.,	1b.2f.3e.4a.5h.,	1f.2f.3e.4a.5h.,	1h.2f.3e.4a.5h.,
	1j.2f.3e.4a.5h.,	1p.2f.3e.4a.5h.,	1a.2i.3e.4a.5h.,	1b.2i.3e.4a.5h.,
	1f.2i.3e.4a.5h.,	1h.2i.3e.4a.5h.,	1j.2i.3e.4a.5h.,	1p.2i.3e.4a.5h.,
	1a.2m.3e.4a.5h.,	1b.2m.3e.4a.5h.,	1f.2m.3e.4a.5h.,	1h.2m.3e.4a.5h.,
20	1j.2m.3e.4a.5h.,	1p.2m.3e.4a.5h.,	1a.2o.3e.4a.5h.,	1b.2o.3e.4a.5h.,
	1f.2o.3e.4a.5h.,	1h.2o.3e.4a.5h.,	1j.2o.3e.4a.5h.,	1p.2o.3e.4a.5h.,
	1a.2u.3e.4a.5h.,	1b.2u.3e.4a.5h.,	1f.2u.3e.4a.5h.,	1h.2u.3e.4a.5h.,
	1j.2u.3e.4a.5h.,	1p.2u.3e.4a.5h.,	1a.2y.3e.4a.5h.,	1b.2y.3e.4a.5h.,
	1f.2y.3e.4a.5h.,	1h.2y.3e.4a.5h.,	1j.2y.3e.4a.5h.,	1p.2y.3e.4a.5h.,
25	1a.2a.3g.4a.5h.,	1b.2a.3g.4a.5h.,	1f.2a.3g.4a.5h.,	1h.2a.3g.4a.5h.,
	1j.2a.3g.4a.5h.,	1p.2a.3g.4a.5h.,	1a.2b.3g.4a.5h.,	1b.2b.3g.4a.5h.,
	1f.2b.3g.4a.5h.,	1h.2b.3g.4a.5h.,	1j.2b.3g.4a.5h.,	1p.2b.3g.4a.5h.,
	1a.2e.3g.4a.5h.,	1b.2e.3g.4a.5h.,	1f.2e.3g.4a.5h.,	1h.2e.3g.4a.5h.,
	1j.2e.3g.4a.5h.,	1p.2e.3g.4a.5h.,	1a.2f.3g.4a.5h.,	1b.2f.3g.4a.5h.,
30	1f.2f.3g.4a.5h.,	1h.2f.3g.4a.5h.,	1j.2f.3g.4a.5h.,	1p.2f.3g.4a.5h.,
	1a.2i.3g.4a.5h.,	1b.2i.3g.4a.5h.,	1f.2i.3g.4a.5h.,	1h.2i.3g.4a.5h.,
	1j.2i.3g.4a.5h.,	1p.2i.3g.4a.5h.,	1a.2m.3g.4a.5h.,	1b.2m.3g.4a.5h.,

	1f.2m.3g.4a.5h.,	1h.2m.3g.4a.5h.,	1j.2m.3g.4a.5h.,	1p.2m.3g.4a.5h.,
	1a.2o.3g.4a.5h.,	1b.2o.3g.4a.5h.,	1f.2o.3g.4a.5h.,	1h.2o.3g.4a.5h.,
	1j.2o.3g.4a.5h.,	1p.2o.3g.4a.5h.,	1a.2u.3g.4a.5h.,	1b.2u.3g.4a.5h.,
	1f.2u.3g.4a.5h.,	1h.2u.3g.4a.5h.,	1j.2u.3g.4a.5h.,	1p.2u.3g.4a.5h.,
5	1a.2y.3g.4a.5h.,	1b.2y.3g.4a.5h.,	1f.2y.3g.4a.5h.,	1h.2y.3g.4a.5h.,
	1j.2y.3g.4a.5h.,	1p.2y.3g.4a.5h.,	1a.2a.3a.4d.5h.,	1b.2a.3a.4d.5h.,
	1f.2a.3a.4d.5h.,	1h.2a.3a.4d.5h.,	1j.2a.3a.4d.5h.,	1p.2a.3a.4d.5h.,
	1a.2b.3a.4d.5h.,	1b.2b.3a.4d.5h.,	1f.2b.3a.4d.5h.,	1h.2b.3a.4d.5h.,
	1j.2b.3a.4d.5h.,	1p.2b.3a.4d.5h.,	1a.2e.3a.4d.5h.,	1b.2e.3a.4d.5h.,
10	1f.2e.3a.4d.5h.,	1h.2e.3a.4d.5h.,	1j.2e.3a.4d.5h.,	1p.2e.3a.4d.5h.,
	1a.2f.3a.4d.5h.,	1b.2f.3a.4d.5h.,	1f.2f.3a.4d.5h.,	1h.2f.3a.4d.5h.,
	1j.2f.3a.4d.5h.,	1p.2f.3a.4d.5h.,	1a.2i.3a.4d.5h.,	1b.2i.3a.4d.5h.,
	1f.2i.3a.4d.5h.,	1h.2i.3a.4d.5h.,	1j.2i.3a.4d.5h.,	1p.2i.3a.4d.5h.,
	1a.2m.3a.4d.5h.,	1b.2m.3a.4d.5h.,	1f.2m.3a.4d.5h.,	1h.2m.3a.4d.5h.,
15	1j.2m.3a.4d.5h.,	1p.2m.3a.4d.5h.,	1a.2o.3a.4d.5h.,	1b.2o.3a.4d.5h.,
	1f.2o.3a.4d.5h.,	1h.2o.3a.4d.5h.,	1j.2o.3a.4d.5h.,	1p.2o.3a.4d.5h.,
	1a.2u.3a.4d.5h.,	1b.2u.3a.4d.5h.,	1f.2u.3a.4d.5h.,	1h.2u.3a.4d.5h.,
	1j.2u.3a.4d.5h.,	1p.2u.3a.4d.5h.,	1a.2y.3a.4d.5h.,	1b.2y.3a.4d.5h.,
	1f.2y.3a.4d.5h.,	1h.2y.3a.4d.5h.,	1j.2y.3a.4d.5h.,	1p.2y.3a.4d.5h.,
20	1a.2a.3b.4d.5h.,	1b.2a.3b.4d.5h.,	1f.2a.3b.4d.5h.,	1h.2a.3b.4d.5h.,
	1j.2a.3b.4d.5h.,	1p.2a.3b.4d.5h.,	1a.2b.3b.4d.5h.,	1b.2b.3b.4d.5h.,
	1f.2b.3b.4d.5h.,	1h.2b.3b.4d.5h.,	1j.2b.3b.4d.5h.,	1p.2b.3b.4d.5h.,
	1a.2e.3b.4d.5h.,	1b.2e.3b.4d.5h.,	1f.2e.3b.4d.5h.,	1h.2e.3b.4d.5h.,
	1j.2e.3b.4d.5h.,	1p.2e.3b.4d.5h.,	1a.2f.3b.4d.5h.,	1b.2f.3b.4d.5h.,
25	1f.2f.3b.4d.5h.,	1h.2f.3b.4d.5h.,	1j.2f.3b.4d.5h.,	1p.2f.3b.4d.5h.,
	1a.2i.3b.4d.5h.,	1b.2i.3b.4d.5h.,	1f.2i.3b.4d.5h.,	1h.2i.3b.4d.5h.,
	1j.2i.3b.4d.5h.,	1p.2i.3b.4d.5h.,	1a.2m.3b.4d.5h.,	1b.2m.3b.4d.5h.,
	1f.2m.3b.4d.5h.,	1h.2m.3b.4d.5h.,	1j.2m.3b.4d.5h.,	1p.2m.3b.4d.5h.,
	1a.2o.3b.4d.5h.,	1b.2o.3b.4d.5h.,	1f.2o.3b.4d.5h.,	1h.2o.3b.4d.5h.,
30	1j.2o.3b.4d.5h.,	1p.2o.3b.4d.5h.,	1a.2u.3b.4d.5h.,	1b.2u.3b.4d.5h.,
	1f.2u.3b.4d.5h.,	1h.2u.3b.4d.5h.,	1j.2u.3b.4d.5h.,	1p.2u.3b.4d.5h.,
	1a.2y.3b.4d.5h.,	1b.2y.3b.4d.5h.,	1f.2y.3b.4d.5h.,	1h.2y.3b.4d.5h.,

	1j.2y.3b.4d.5h.,	1p.2y.3b.4d.5h.,	1a.2a.3e.4d.5h.,	1b.2a.3e.4d.5h.,
	1f.2a.3e.4d.5h.,	1h.2a.3e.4d.5h.,	1j.2a.3e.4d.5h.,	1p.2a.3e.4d.5h.,
	1a.2b.3e.4d.5h.,	1b.2b.3e.4d.5h.,	1f.2b.3e.4d.5h.,	1h.2b.3e.4d.5h.,
	1j.2b.3e.4d.5h.,	1p.2b.3e.4d.5h.,	1a.2e.3e.4d.5h.,	1b.2e.3e.4d.5h.,
5	1f.2e.3e.4d.5h.,	1h.2e.3e.4d.5h.,	1j.2e.3e.4d.5h.,	1p.2e.3e.4d.5h.,
	1a.2f.3e.4d.5h.,	1b.2f.3e.4d.5h.,	1f.2f.3e.4d.5h.,	1h.2f.3e.4d.5h.,
	1j.2f.3e.4d.5h.,	1p.2f.3e.4d.5h.,	1a.2i.3e.4d.5h.,	1b.2i.3e.4d.5h.,
	1f.2i.3e.4d.5h.,	1h.2i.3e.4d.5h.,	1j.2i.3e.4d.5h.,	1p.2i.3e.4d.5h.,
	1a.2m.3e.4d.5h.,	1b.2m.3e.4d.5h.,	1f.2m.3e.4d.5h.,	1h.2m.3e.4d.5h.,
10	1j.2m.3e.4d.5h.,	1p.2m.3e.4d.5h.,	1a.2o.3e.4d.5h.,	1b.2o.3e.4d.5h.,
	1f.2o.3e.4d.5h.,	1h.2o.3e.4d.5h.,	1j.2o.3e.4d.5h.,	1p.2o.3e.4d.5h.,
	1a.2u.3e.4d.5h.,	1b.2u.3e.4d.5h.,	1f.2u.3e.4d.5h.,	1h.2u.3e.4d.5h.,
	1j.2u.3e.4d.5h.,	1p.2u.3e.4d.5h.,	1a.2y.3e.4d.5h.,	1b.2y.3e.4d.5h.,
	1f.2y.3e.4d.5h.,	1h.2y.3e.4d.5h.,	1j.2y.3e.4d.5h.,	1p.2y.3e.4d.5h.,
15	1a.2a.3g.4d.5h.,	1b.2a.3g.4d.5h.,	1f.2a.3g.4d.5h.,	1h.2a.3g.4d.5h.,
	1j.2a.3g.4d.5h.,	1p.2a.3g.4d.5h.,	1a.2b.3g.4d.5h.,	1b.2b.3g.4d.5h.,
	1f.2b.3g.4d.5h.,	1h.2b.3g.4d.5h.,	1j.2b.3g.4d.5h.,	1p.2b.3g.4d.5h.,
	1a.2e.3g.4d.5h.,	1b.2e.3g.4d.5h.,	1f.2e.3g.4d.5h.,	1h.2e.3g.4d.5h.,
	1j.2e.3g.4d.5h.,	1p.2e.3g.4d.5h.,	1a.2f.3g.4d.5h.,	1b.2f.3g.4d.5h.,
20	1f.2f.3g.4d.5h.,	1h.2f.3g.4d.5h.,	1j.2f.3g.4d.5h.,	1p.2f.3g.4d.5h.,
	1a.2i.3g.4d.5h.,	1b.2i.3g.4d.5h.,	1f.2i.3g.4d.5h.,	1h.2i.3g.4d.5h.,
	1j.2i.3g.4d.5h.,	1p.2i.3g.4d.5h.,	1a.2m.3g.4d.5h.,	1b.2m.3g.4d.5h.,
	1f.2m.3g.4d.5h.,	1h.2m.3g.4d.5h.,	1j.2m.3g.4d.5h.,	1p.2m.3g.4d.5h.,
	1a.2o.3g.4d.5h.,	1b.2o.3g.4d.5h.,	1f.2o.3g.4d.5h.,	1h.2o.3g.4d.5h.,
25	1j.2o.3g.4d.5h.,	1p.2o.3g.4d.5h.,	1a.2u.3g.4d.5h.,	1b.2u.3g.4d.5h.,
	1f.2u.3g.4d.5h.,	1h.2u.3g.4d.5h.,	1j.2u.3g.4d.5h.,	1p.2u.3g.4d.5h.,
	1a.2y.3g.4d.5h.,	1b.2y.3g.4d.5h.,	1f.2y.3g.4d.5h.,	1h.2y.3g.4d.5h.,
	1j.2y.3g.4d.5h.,	1p.2y.3g.4d.5h.,	1a.2a.3a.4f.5h.,	1b.2a.3a.4f.5h.,
	1f.2a.3a.4f.5h.,	1h.2a.3a.4f.5h.,	1j.2a.3a.4f.5h.,	1p.2a.3a.4f.5h.,
30	1a.2b.3a.4f.5h.,	1b.2b.3a.4f.5h.,	1f.2b.3a.4f.5h.,	1h.2b.3a.4f.5h.,
	1j.2b.3a.4f.5h.,	1p.2b.3a.4f.5h.,	1a.2e.3a.4f.5h.,	1b.2e.3a.4f.5h.,
	1f.2e.3a.4f.5h.,	1h.2e.3a.4f.5h.,	1j.2e.3a.4f.5h.,	1p.2e.3a.4f.5h.,

	1a.2f.3a.4f.5h., 1b.2f.3a.4f.5h., 1f.2f.3a.4f.5h., 1h.2f.3a.4f.5h., 1j.2f.3a.4f.5h., 1p.2f.3a.4f.5h., 1a.2i.3a.4f.5h., 1b.2i.3a.4f.5h., 1f.2i.3a.4f.5h., 1h.2i.3a.4f.5h., 1j.2i.3a.4f.5h., 1p.2i.3a.4f.5h., 1a.2m.3a.4f.5h., 1b.2m.3a.4f.5h., 1f.2m.3a.4f.5h., 1h.2m.3a.4f.5h., 1j.2m.3a.4f.5h., 1p.2m.3a.4f.5h.,
5	1a.2o.3a.4f.5h., 1b.2o.3a.4f.5h., 1f.2o.3a.4f.5h., 1h.2o.3a.4f.5h., 1j.2o.3a.4f.5h., 1p.2o.3a.4f.5h., 1a.2u.3a.4f.5h., 1b.2u.3a.4f.5h., 1f.2u.3a.4f.5h., 1h.2u.3a.4f.5h., 1j.2u.3a.4f.5h., 1p.2u.3a.4f.5h., 1a.2y.3a.4f.5h., 1b.2y.3a.4f.5h., 1f.2y.3a.4f.5h., 1h.2y.3a.4f.5h., 1j.2y.3a.4f.5h., 1p.2y.3a.4f.5h., 1a.2a.3b.4f.5h., 1b.2a.3b.4f.5h.,
10	1f.2a.3b.4f.5h., 1h.2a.3b.4f.5h., 1j.2a.3b.4f.5h., 1p.2a.3b.4f.5h., 1a.2b.3b.4f.5h., 1b.2b.3b.4f.5h., 1f.2b.3b.4f.5h., 1h.2b.3b.4f.5h., 1j.2b.3b.4f.5h., 1p.2b.3b.4f.5h., 1a.2e.3b.4f.5h., 1b.2e.3b.4f.5h., 1f.2e.3b.4f.5h., 1h.2e.3b.4f.5h., 1j.2e.3b.4f.5h., 1p.2e.3b.4f.5h., 1a.2f.3b.4f.5h., 1b.2f.3b.4f.5h., 1f.2f.3b.4f.5h., 1h.2f.3b.4f.5h., 1j.2f.3b.4f.5h.,
15	1p.2f.3b.4f.5h., 1a.2i.3b.4f.5h., 1b.2i.3b.4f.5h., 1f.2i.3b.4f.5h., 1h.2i.3b.4f.5h., 1j.2i.3b.4f.5h., 1p.2i.3b.4f.5h., 1a.2m.3b.4f.5h., 1b.2m.3b.4f.5h., 1f.2m.3b.4f.5h., 1h.2m.3b.4f.5h., 1j.2m.3b.4f.5h., 1p.2m.3b.4f.5h., 1a.2o.3b.4f.5h., 1b.2o.3b.4f.5h., 1f.2o.3b.4f.5h., 1h.2o.3b.4f.5h., 1j.2o.3b.4f.5h., 1p.2o.3b.4f.5h., 1a.2u.3b.4f.5h., 1b.2u.3b.4f.5h.,
20	1f.2u.3b.4f.5h., 1h.2u.3b.4f.5h., 1j.2u.3b.4f.5h., 1p.2u.3b.4f.5h., 1a.2y.3b.4f.5h., 1b.2y.3b.4f.5h., 1f.2y.3b.4f.5h., 1h.2y.3b.4f.5h., 1j.2y.3b.4f.5h., 1p.2y.3b.4f.5h., 1a.2a.3e.4f.5h., 1b.2a.3e.4f.5h., 1f.2a.3e.4f.5h., 1h.2a.3e.4f.5h., 1j.2a.3e.4f.5h., 1p.2a.3e.4f.5h., 1a.2b.3e.4f.5h., 1b.2b.3e.4f.5h., 1f.2b.3e.4f.5h., 1h.2b.3e.4f.5h.,
25	1j.2b.3e.4f.5h., 1p.2b.3e.4f.5h., 1a.2e.3e.4f.5h., 1b.2e.3e.4f.5h., 1f.2e.3e.4f.5h., 1h.2e.3e.4f.5h., 1j.2e.3e.4f.5h., 1p.2e.3e.4f.5h., 1a.2f.3e.4f.5h., 1b.2f.3e.4f.5h., 1f.2f.3e.4f.5h., 1h.2f.3e.4f.5h., 1j.2f.3e.4f.5h., 1p.2f.3e.4f.5h., 1a.2i.3e.4f.5h., 1b.2i.3e.4f.5h., 1f.2i.3e.4f.5h., 1h.2i.3e.4f.5h., 1j.2i.3e.4f.5h., 1p.2i.3e.4f.5h., 1a.2m.3e.4f.5h., 1b.2m.3e.4f.5h.,
30	1f.2m.3e.4f.5h., 1h.2m.3e.4f.5h., 1j.2m.3e.4f.5h., 1p.2m.3e.4f.5h., 1a.2o.3e.4f.5h., 1b.2o.3e.4f.5h., 1f.2o.3e.4f.5h., 1h.2o.3e.4f.5h., 1j.2o.3e.4f.5h., 1p.2o.3e.4f.5h., 1a.2u.3e.4f.5h., 1b.2u.3e.4f.5h.,

	1f.2u.3e.4f.5h.,	1h.2u.3e.4f.5h.,	1j.2u.3e.4f.5h.,	1p.2u.3e.4f.5h.,
	1a.2y.3e.4f.5h.,	1b.2y.3e.4f.5h.,	1f.2y.3e.4f.5h.,	1h.2y.3e.4f.5h.,
	1j.2y.3e.4f.5h.,	1p.2y.3e.4f.5h.,	1a.2a.3g.4f.5h.,	1b.2a.3g.4f.5h.,
	1f.2a.3g.4f.5h.,	1h.2a.3g.4f.5h.,	1j.2a.3g.4f.5h.,	1p.2a.3g.4f.5h.,
5	1a.2b.3g.4f.5h.,	1b.2b.3g.4f.5h.,	1f.2b.3g.4f.5h.,	1h.2b.3g.4f.5h.,
	1j.2b.3g.4f.5h.,	1p.2b.3g.4f.5h.,	1a.2e.3g.4f.5h.,	1b.2e.3g.4f.5h.,
	1f.2e.3g.4f.5h.,	1h.2e.3g.4f.5h.,	1j.2e.3g.4f.5h.,	1p.2e.3g.4f.5h.,
	1a.2f.3g.4f.5h., 1b.2f.3g.4f.5h., 1f.2f.3g.4f.5h., 1h.2f.3g.4f.5h., 1j.2f.3g.4f.5h.,			
	1p.2f.3g.4f.5h., 1a.2i.3g.4f.5h., 1b.2i.3g.4f.5h., 1f.2i.3g.4f.5h., 1h.2i.3g.4f.5h.,			
10	1j.2i.3g.4f.5h.,	1p.2i.3g.4f.5h.,	1a.2m.3g.4f.5h.,	1b.2m.3g.4f.5h.,
	1f.2m.3g.4f.5h.,	1h.2m.3g.4f.5h.,	1j.2m.3g.4f.5h.,	1p.2m.3g.4f.5h.,
	1a.2o.3g.4f.5h.,	1b.2o.3g.4f.5h.,	1f.2o.3g.4f.5h.,	1h.2o.3g.4f.5h.,
	1j.2o.3g.4f.5h.,	1p.2o.3g.4f.5h.,	1a.2u.3g.4f.5h.,	1b.2u.3g.4f.5h.,
	1f.2u.3g.4f.5h.,	1h.2u.3g.4f.5h.,	1j.2u.3g.4f.5h.,	1p.2u.3g.4f.5h.,
15	1a.2y.3g.4f.5h.,	1b.2y.3g.4f.5h.,	1f.2y.3g.4f.5h.,	1h.2y.3g.4f.5h.,
	1j.2y.3g.4f.5h.,	1p.2y.3g.4f.5h.,	1a.2a.3a.4g.5h.,	1b.2a.3a.4g.5h.,
	1f.2a.3a.4g.5h.,	1h.2a.3a.4g.5h.,	1j.2a.3a.4g.5h.,	1p.2a.3a.4g.5h.,
	1a.2b.3a.4g.5h.,	1b.2b.3a.4g.5h.,	1f.2b.3a.4g.5h.,	1h.2b.3a.4g.5h.,
	1j.2b.3a.4g.5h.,	1p.2b.3a.4g.5h.,	1a.2e.3a.4g.5h.,	1b.2e.3a.4g.5h.,
20	1f.2e.3a.4g.5h.,	1h.2e.3a.4g.5h.,	1j.2e.3a.4g.5h.,	1p.2e.3a.4g.5h.,
	1a.2f.3a.4g.5h.,	1b.2f.3a.4g.5h.,	1f.2f.3a.4g.5h.,	1h.2f.3a.4g.5h.,
	1j.2f.3a.4g.5h.,	1p.2f.3a.4g.5h.,	1a.2i.3a.4g.5h.,	1b.2i.3a.4g.5h.,
	1f.2i.3a.4g.5h.,	1h.2i.3a.4g.5h.,	1j.2i.3a.4g.5h.,	1p.2i.3a.4g.5h.,
	1a.2m.3a.4g.5h.,	1b.2m.3a.4g.5h.,	1f.2m.3a.4g.5h.,	1h.2m.3a.4g.5h.,
25	1j.2m.3a.4g.5h.,	1p.2m.3a.4g.5h.,	1a.2o.3a.4g.5h.,	1b.2o.3a.4g.5h.,
	1f.2o.3a.4g.5h.,	1h.2o.3a.4g.5h.,	1j.2o.3a.4g.5h.,	1p.2o.3a.4g.5h.,
	1a.2u.3a.4g.5h.,	1b.2u.3a.4g.5h.,	1f.2u.3a.4g.5h.,	1h.2u.3a.4g.5h.,
	1j.2u.3a.4g.5h.,	1p.2u.3a.4g.5h.,	1a.2y.3a.4g.5h.,	1b.2y.3a.4g.5h.,
	1f.2y.3a.4g.5h.,	1h.2y.3a.4g.5h.,	1j.2y.3a.4g.5h.,	1p.2y.3a.4g.5h.,
30	1a.2a.3b.4g.5h.,	1b.2a.3b.4g.5h.,	1f.2a.3b.4g.5h.,	1h.2a.3b.4g.5h.,
	1j.2a.3b.4g.5h.,	1p.2a.3b.4g.5h.,	1a.2b.3b.4g.5h.,	1b.2b.3b.4g.5h.,
	1f.2b.3b.4g.5h.,	1h.2b.3b.4g.5h.,	1j.2b.3b.4g.5h.,	1p.2b.3b.4g.5h.,

	1a.2e.3b.4g.5h.,	1b.2e.3b.4g.5h.,	1f.2e.3b.4g.5h.,	1h.2e.3b.4g.5h.,
	1j.2e.3b.4g.5h.,	1p.2e.3b.4g.5h.,	1a.2f.3b.4g.5h.,	1b.2f.3b.4g.5h.,
	1f.2f.3b.4g.5h.,	1h.2f.3b.4g.5h.,	1j.2f.3b.4g.5h.,	1p.2f.3b.4g.5h.,
	1a.2i.3b.4g.5h.,	1b.2i.3b.4g.5h.,	1f.2i.3b.4g.5h.,	1h.2i.3b.4g.5h.,
5	1j.2i.3b.4g.5h.,	1p.2i.3b.4g.5h.,	1a.2m.3b.4g.5h.,	1b.2m.3b.4g.5h.,
	1f.2m.3b.4g.5h.,	1h.2m.3b.4g.5h.,	1j.2m.3b.4g.5h.,	1p.2m.3b.4g.5h.,
	1a.2o.3b.4g.5h.,	1b.2o.3b.4g.5h.,	1f.2o.3b.4g.5h.,	1h.2o.3b.4g.5h.,
	1j.2o.3b.4g.5h.,	1p.2o.3b.4g.5h.,	1a.2u.3b.4g.5h.,	1b.2u.3b.4g.5h.,
	1f.2u.3b.4g.5h.,	1h.2u.3b.4g.5h.,	1j.2u.3b.4g.5h.,	1p.2u.3b.4g.5h.,
10	1a.2y.3b.4g.5h.,	1b.2y.3b.4g.5h.,	1f.2y.3b.4g.5h.,	1h.2y.3b.4g.5h.,
	1j.2y.3b.4g.5h.,	1p.2y.3b.4g.5h.,	1a.2a.3e.4g.5h.,	1b.2a.3e.4g.5h.,
	1f.2a.3e.4g.5h.,	1h.2a.3e.4g.5h.,	1j.2a.3e.4g.5h.,	1p.2a.3e.4g.5h.,
	1a.2b.3e.4g.5h.,	1b.2b.3e.4g.5h.,	1f.2b.3e.4g.5h.,	1h.2b.3e.4g.5h.,
	1j.2b.3e.4g.5h.,	1p.2b.3e.4g.5h.,	1a.2e.3e.4g.5h.,	1b.2e.3e.4g.5h.,
15	1f.2e.3e.4g.5h.,	1h.2e.3e.4g.5h.,	1j.2e.3e.4g.5h.,	1p.2e.3e.4g.5h.,
	1a.2f.3e.4g.5h.,	1b.2f.3e.4g.5h.,	1f.2f.3e.4g.5h.,	1h.2f.3e.4g.5h.,
	1j.2f.3e.4g.5h.,	1p.2f.3e.4g.5h.,	1a.2i.3e.4g.5h.,	1b.2i.3e.4g.5h.,
	1f.2i.3e.4g.5h.,	1h.2i.3e.4g.5h.,	1j.2i.3e.4g.5h.,	1p.2i.3e.4g.5h.,
	1a.2m.3e.4g.5h.,	1b.2m.3e.4g.5h.,	1f.2m.3e.4g.5h.,	1h.2m.3e.4g.5h.,
20	1j.2m.3e.4g.5h.,	1p.2m.3e.4g.5h.,	1a.2o.3e.4g.5h.,	1b.2o.3e.4g.5h.,
	1f.2o.3e.4g.5h.,	1h.2o.3e.4g.5h.,	1j.2o.3e.4g.5h.,	1p.2o.3e.4g.5h.,
	1a.2u.3e.4g.5h.,	1b.2u.3e.4g.5h.,	1f.2u.3e.4g.5h.,	1h.2u.3e.4g.5h.,
	1j.2u.3e.4g.5h.,	1p.2u.3e.4g.5h.,	1a.2y.3e.4g.5h.,	1b.2y.3e.4g.5h.,
	1f.2y.3e.4g.5h.,	1h.2y.3e.4g.5h.,	1j.2y.3e.4g.5h.,	1p.2y.3e.4g.5h.,
25	1a.2a.3g.4g.5h.,	1b.2a.3g.4g.5h.,	1f.2a.3g.4g.5h.,	1h.2a.3g.4g.5h.,
	1j.2a.3g.4g.5h.,	1p.2a.3g.4g.5h.,	1a.2b.3g.4g.5h.,	1b.2b.3g.4g.5h.,
	1f.2b.3g.4g.5h.,	1h.2b.3g.4g.5h.,	1j.2b.3g.4g.5h.,	1p.2b.3g.4g.5h.,
	1a.2e.3g.4g.5h.,	1b.2e.3g.4g.5h.,	1f.2e.3g.4g.5h.,	1h.2e.3g.4g.5h.,
	1j.2e.3g.4g.5h.,	1p.2e.3g.4g.5h.,	1a.2f.3g.4g.5h.,	1b.2f.3g.4g.5h.,
30	1f.2f.3g.4g.5h.,	1h.2f.3g.4g.5h.,	1j.2f.3g.4g.5h.,	1p.2f.3g.4g.5h.,
	1a.2i.3g.4g.5h.,	1b.2i.3g.4g.5h.,	1f.2i.3g.4g.5h.,	1h.2i.3g.4g.5h.,
	1j.2i.3g.4g.5h.,	1p.2i.3g.4g.5h.,	1a.2m.3g.4g.5h.,	1b.2m.3g.4g.5h.,

	1f.2m.3g.4g.5h.,	1h.2m.3g.4g.5h.,	1j.2m.3g.4g.5h.,	1p.2m.3g.4g.5h.,
	1a.2o.3g.4g.5h.,	1b.2o.3g.4g.5h.,	1f.2o.3g.4g.5h.,	1h.2o.3g.4g.5h.,
	1j.2o.3g.4g.5h.,	1p.2o.3g.4g.5h.,	1a.2u.3g.4g.5h.,	1b.2u.3g.4g.5h.,
	1f.2u.3g.4g.5h.,	1h.2u.3g.4g.5h.,	1j.2u.3g.4g.5h.,	1p.2u.3g.4g.5h.,
5	1a.2y.3g.4g.5h.,	1b.2y.3g.4g.5h.,	1f.2y.3g.4g.5h.,	1h.2y.3g.4g.5h.,
	1j.2y.3g.4g.5h.,	1p.2y.3g.4g.5h.,	1a.2a.3a.4h.5h.,	1b.2a.3a.4h.5h.,
	1f.2a.3a.4h.5h.,	1h.2a.3a.4h.5h.,	1j.2a.3a.4h.5h.,	1p.2a.3a.4h.5h.,
	1a.2b.3a.4h.5h.,	1b.2b.3a.4h.5h.,	1f.2b.3a.4h.5h.,	1h.2b.3a.4h.5h.,
	1j.2b.3a.4h.5h.,	1p.2b.3a.4h.5h.,	1a.2e.3a.4h.5h.,	1b.2e.3a.4h.5h.,
10	1f.2e.3a.4h.5h.,	1h.2e.3a.4h.5h.,	1j.2e.3a.4h.5h.,	1p.2e.3a.4h.5h.,
	1a.2f.3a.4h.5h.,	1b.2f.3a.4h.5h.,	1f.2f.3a.4h.5h.,	1h.2f.3a.4h.5h.,
	1j.2f.3a.4h.5h.,	1p.2f.3a.4h.5h.,	1a.2i.3a.4h.5h.,	1b.2i.3a.4h.5h.,
	1f.2i.3a.4h.5h.,	1h.2i.3a.4h.5h.,	1j.2i.3a.4h.5h.,	1p.2i.3a.4h.5h.,
	1a.2m.3a.4h.5h.,	1b.2m.3a.4h.5h.,	1f.2m.3a.4h.5h.,	1h.2m.3a.4h.5h.,
15	1j.2m.3a.4h.5h.,	1p.2m.3a.4h.5h.,	1a.2o.3a.4h.5h.,	1b.2o.3a.4h.5h.,
	1f.2o.3a.4h.5h.,	1h.2o.3a.4h.5h.,	1j.2o.3a.4h.5h.,	1p.2o.3a.4h.5h.,
	1a.2u.3a.4h.5h.,	1b.2u.3a.4h.5h.,	1f.2u.3a.4h.5h.,	1h.2u.3a.4h.5h.,
	1j.2u.3a.4h.5h.,	1p.2u.3a.4h.5h.,	1a.2y.3a.4h.5h.,	1b.2y.3a.4h.5h.,
	1f.2y.3a.4h.5h.,	1h.2y.3a.4h.5h.,	1j.2y.3a.4h.5h.,	1p.2y.3a.4h.5h.,
20	1a.2a.3b.4h.5h.,	1b.2a.3b.4h.5h.,	1f.2a.3b.4h.5h.,	1h.2a.3b.4h.5h.,
	1j.2a.3b.4h.5h.,	1p.2a.3b.4h.5h.,	1a.2b.3b.4h.5h.,	1b.2b.3b.4h.5h.,
	1f.2b.3b.4h.5h.,	1h.2b.3b.4h.5h.,	1j.2b.3b.4h.5h.,	1p.2b.3b.4h.5h.,
	1a.2e.3b.4h.5h.,	1b.2e.3b.4h.5h.,	1f.2e.3b.4h.5h.,	1h.2e.3b.4h.5h.,
	1j.2e.3b.4h.5h.,	1p.2e.3b.4h.5h.,	1a.2f.3b.4h.5h.,	1b.2f.3b.4h.5h.,
25	1f.2f.3b.4h.5h.,	1h.2f.3b.4h.5h.,	1j.2f.3b.4h.5h.,	1p.2f.3b.4h.5h.,
	1a.2i.3b.4h.5h.,	1b.2i.3b.4h.5h.,	1f.2i.3b.4h.5h.,	1h.2i.3b.4h.5h.,
	1j.2i.3b.4h.5h.,	1p.2i.3b.4h.5h.,	1a.2m.3b.4h.5h.,	1b.2m.3b.4h.5h.,
	1f.2m.3b.4h.5h.,	1h.2m.3b.4h.5h.,	1j.2m.3b.4h.5h.,	1p.2m.3b.4h.5h.,
	1a.2o.3b.4h.5h.,	1b.2o.3b.4h.5h.,	1f.2o.3b.4h.5h.,	1h.2o.3b.4h.5h.,
30	1j.2o.3b.4h.5h.,	1p.2o.3b.4h.5h.,	1a.2u.3b.4h.5h.,	1b.2u.3b.4h.5h.,
	1f.2u.3b.4h.5h.,	1h.2u.3b.4h.5h.,	1j.2u.3b.4h.5h.,	1p.2u.3b.4h.5h.,
	1a.2y.3b.4h.5h.,	1b.2y.3b.4h.5h.,	1f.2y.3b.4h.5h.,	1h.2y.3b.4h.5h.,

	1j.2y.3b.4h.5h.,	1p.2y.3b.4h.5h.,	1a.2a.3e.4h.5h.,	1b.2a.3e.4h.5h.,
	1f.2a.3e.4h.5h.,	1h.2a.3e.4h.5h.,	1j.2a.3e.4h.5h.,	1p.2a.3e.4h.5h.,
	1a.2b.3e.4h.5h.,	1b.2b.3e.4h.5h.,	1f.2b.3e.4h.5h.,	1h.2b.3e.4h.5h.,
	1j.2b.3e.4h.5h.,	1p.2b.3e.4h.5h.,	1a.2e.3e.4h.5h.,	1b.2e.3e.4h.5h.,
5	1f.2e.3e.4h.5h.,	1h.2e.3e.4h.5h.,	1j.2e.3e.4h.5h.,	1p.2e.3e.4h.5h.,
	1a.2f.3e.4h.5h.,	1b.2f.3e.4h.5h.,	1f.2f.3e.4h.5h.,	1h.2f.3e.4h.5h.,
	1j.2f.3e.4h.5h.,	1p.2f.3e.4h.5h.,	1a.2i.3e.4h.5h.,	1b.2i.3e.4h.5h.,
	1f.2i.3e.4h.5h.,	1h.2i.3e.4h.5h.,	1j.2i.3e.4h.5h.,	1p.2i.3e.4h.5h.,
	1a.2m.3e.4h.5h.,	1b.2m.3e.4h.5h.,	1f.2m.3e.4h.5h.,	1h.2m.3e.4h.5h.,
10	1j.2m.3e.4h.5h.,	1p.2m.3e.4h.5h.,	1a.2o.3e.4h.5h.,	1b.2o.3e.4h.5h.,
	1f.2o.3e.4h.5h.,	1h.2o.3e.4h.5h.,	1j.2o.3e.4h.5h.,	1p.2o.3e.4h.5h.,
	1a.2u.3e.4h.5h.,	1b.2u.3e.4h.5h.,	1f.2u.3e.4h.5h.,	1h.2u.3e.4h.5h.,
	1j.2u.3e.4h.5h.,	1p.2u.3e.4h.5h.,	1a.2y.3e.4h.5h.,	1b.2y.3e.4h.5h.,
	1f.2y.3e.4h.5h.,	1h.2y.3e.4h.5h.,	1j.2y.3e.4h.5h.,	1p.2y.3e.4h.5h.,
15	1a.2a.3g.4h.5h.,	1b.2a.3g.4h.5h.,	1f.2a.3g.4h.5h.,	1h.2a.3g.4h.5h.,
	1j.2a.3g.4h.5h.,	1p.2a.3g.4h.5h.,	1a.2b.3g.4h.5h.,	1b.2b.3g.4h.5h.,
	1f.2b.3g.4h.5h.,	1h.2b.3g.4h.5h.,	1j.2b.3g.4h.5h.,	1p.2b.3g.4h.5h.,
	1a.2e.3g.4h.5h.,	1b.2e.3g.4h.5h.,	1f.2e.3g.4h.5h.,	1h.2e.3g.4h.5h.,
	1j.2e.3g.4h.5h.,	1p.2e.3g.4h.5h.,	1a.2f.3g.4h.5h.,	1b.2f.3g.4h.5h.,
20	1f.2f.3g.4h.5h.,	1h.2f.3g.4h.5h.,	1j.2f.3g.4h.5h.,	1p.2f.3g.4h.5h.,
	1a.2i.3g.4h.5h.,	1b.2i.3g.4h.5h.,	1f.2i.3g.4h.5h.,	1h.2i.3g.4h.5h.,
	1j.2i.3g.4h.5h.,	1p.2i.3g.4h.5h.,	1a.2m.3g.4h.5h.,	1b.2m.3g.4h.5h.,
	1f.2m.3g.4h.5h.,	1h.2m.3g.4h.5h.,	1j.2m.3g.4h.5h.,	1p.2m.3g.4h.5h.,
	1a.2o.3g.4h.5h.,	1b.2o.3g.4h.5h.,	1f.2o.3g.4h.5h.,	1h.2o.3g.4h.5h.,
25	1j.2o.3g.4h.5h.,	1p.2o.3g.4h.5h.,	1a.2u.3g.4h.5h.,	1b.2u.3g.4h.5h.,
	1f.2u.3g.4h.5h.,	1h.2u.3g.4h.5h.,	1j.2u.3g.4h.5h.,	1p.2u.3g.4h.5h.,
	1a.2y.3g.4h.5h.,	1b.2y.3g.4h.5h.,	1f.2y.3g.4h.5h.,	1h.2y.3g.4h.5h.,
	1j.2y.3g.4h.5h.,	1p.2y.3g.4h.5h.,	1a.2a.3a.4i.5h.,	1b.2a.3a.4i.5h.,
	1f.2a.3a.4i.5h.,	1h.2a.3a.4i.5h.,	1j.2a.3a.4i.5h.,	1p.2a.3a.4i.5h.,
30	1a.2b.3a.4i.5h.,	1b.2b.3a.4i.5h.,	1f.2b.3a.4i.5h.,	1h.2b.3a.4i.5h.,
	1j.2b.3a.4i.5h.,	1p.2b.3a.4i.5h.,	1a.2e.3a.4i.5h.,	1b.2e.3a.4i.5h.,
	1f.2e.3a.4i.5h.,	1h.2e.3a.4i.5h.,	1j.2e.3a.4i.5h.,	1p.2e.3a.4i.5h.,

	1a.2f.3a.4i.5h., 1b.2f.3a.4i.5h., 1f.2f.3a.4i.5h., 1h.2f.3a.4i.5h., 1j.2f.3a.4i.5h., 1p.2f.3a.4i.5h., 1a.2i.3a.4i.5h., 1b.2i.3a.4i.5h., 1f.2i.3a.4i.5h., 1h.2i.3a.4i.5h., 1j.2i.3a.4i.5h., 1p.2i.3a.4i.5h., 1a.2m.3a.4i.5h., 1b.2m.3a.4i.5h., 1f.2m.3a.4i.5h., 1h.2m.3a.4i.5h., 1j.2m.3a.4i.5h., 1p.2m.3a.4i.5h.,
5	1a.2o.3a.4i.5h., 1b.2o.3a.4i.5h., 1f.2o.3a.4i.5h., 1h.2o.3a.4i.5h., 1j.2o.3a.4i.5h., 1p.2o.3a.4i.5h., 1a.2u.3a.4i.5h., 1b.2u.3a.4i.5h., 1f.2u.3a.4i.5h., 1h.2u.3a.4i.5h., 1j.2u.3a.4i.5h., 1p.2u.3a.4i.5h., 1a.2y.3a.4i.5h., 1b.2y.3a.4i.5h., 1f.2y.3a.4i.5h., 1h.2y.3a.4i.5h., 1j.2y.3a.4i.5h., 1p.2y.3a.4i.5h., 1a.2a.3b.4i.5h., 1b.2a.3b.4i.5h.,
10	1f.2a.3b.4i.5h., 1h.2a.3b.4i.5h., 1j.2a.3b.4i.5h., 1p.2a.3b.4i.5h., 1a.2b.3b.4i.5h., 1b.2b.3b.4i.5h., 1f.2b.3b.4i.5h., 1h.2b.3b.4i.5h., 1j.2b.3b.4i.5h., 1p.2b.3b.4i.5h., 1a.2e.3b.4i.5h., 1b.2e.3b.4i.5h., 1f.2e.3b.4i.5h., 1h.2e.3b.4i.5h., 1j.2e.3b.4i.5h., 1p.2e.3b.4i.5h., 1a.2f.3b.4i.5h., 1b.2f.3b.4i.5h., 1f.2f.3b.4i.5h., 1h.2f.3b.4i.5h., 1j.2f.3b.4i.5h.,
15	1p.2f.3b.4i.5h., 1a.2i.3b.4i.5h., 1b.2i.3b.4i.5h., 1f.2i.3b.4i.5h., 1h.2i.3b.4i.5h., 1j.2i.3b.4i.5h., 1p.2i.3b.4i.5h., 1a.2m.3b.4i.5h., 1b.2m.3b.4i.5h., 1f.2m.3b.4i.5h., 1h.2m.3b.4i.5h., 1j.2m.3b.4i.5h., 1p.2m.3b.4i.5h., 1a.2o.3b.4i.5h., 1b.2o.3b.4i.5h., 1f.2o.3b.4i.5h., 1h.2o.3b.4i.5h., 1j.2o.3b.4i.5h., 1p.2o.3b.4i.5h., 1a.2u.3b.4i.5h., 1b.2u.3b.4i.5h.,
20	1f.2u.3b.4i.5h., 1h.2u.3b.4i.5h., 1j.2u.3b.4i.5h., 1p.2u.3b.4i.5h., 1a.2y.3b.4i.5h., 1b.2y.3b.4i.5h., 1f.2y.3b.4i.5h., 1h.2y.3b.4i.5h., 1j.2y.3b.4i.5h., 1p.2y.3b.4i.5h., 1a.2a.3e.4i.5h., 1b.2a.3e.4i.5h., 1f.2a.3e.4i.5h., 1h.2a.3e.4i.5h., 1j.2a.3e.4i.5h., 1p.2a.3e.4i.5h., 1a.2b.3e.4i.5h., 1b.2b.3e.4i.5h., 1f.2b.3e.4i.5h., 1h.2b.3e.4i.5h.,
25	1j.2b.3e.4i.5h., 1p.2b.3e.4i.5h., 1a.2e.3e.4i.5h., 1b.2e.3e.4i.5h., 1f.2e.3e.4i.5h., 1h.2e.3e.4i.5h., 1j.2e.3e.4i.5h., 1p.2e.3e.4i.5h., 1a.2f.3e.4i.5h., 1b.2f.3e.4i.5h., 1f.2f.3e.4i.5h., 1h.2f.3e.4i.5h., 1j.2f.3e.4i.5h., 1p.2f.3e.4i.5h., 1a.2i.3e.4i.5h., 1b.2i.3e.4i.5h., 1f.2i.3e.4i.5h., 1h.2i.3e.4i.5h., 1j.2i.3e.4i.5h., 1p.2i.3e.4i.5h., 1a.2m.3e.4i.5h., 1b.2m.3e.4i.5h.,
30	1f.2m.3e.4i.5h., 1h.2m.3e.4i.5h., 1j.2m.3e.4i.5h., 1p.2m.3e.4i.5h., 1a.2o.3e.4i.5h., 1b.2o.3e.4i.5h., 1f.2o.3e.4i.5h., 1h.2o.3e.4i.5h., 1j.2o.3e.4i.5h., 1p.2o.3e.4i.5h., 1a.2u.3e.4i.5h., 1b.2u.3e.4i.5h.,

	1f.2u.3e.4i.5h.,	1h.2u.3e.4i.5h.,	1j.2u.3e.4i.5h.,	1p.2u.3e.4i.5h.,
	1a.2y.3e.4i.5h.,	1b.2y.3e.4i.5h.,	1f.2y.3e.4i.5h.,	1h.2y.3e.4i.5h.,
	1j.2y.3e.4i.5h.,	1p.2y.3e.4i.5h.,	1a.2a.3g.4i.5h.,	1b.2a.3g.4i.5h.,
	1f.2a.3g.4i.5h.,	1h.2a.3g.4i.5h.,	1j.2a.3g.4i.5h.,	1p.2a.3g.4i.5h.,
5	1a.2b.3g.4i.5h.,	1b.2b.3g.4i.5h.,	1f.2b.3g.4i.5h.,	1h.2b.3g.4i.5h.,
	1j.2b.3g.4i.5h.,	1p.2b.3g.4i.5h.,	1a.2e.3g.4i.5h.,	1b.2e.3g.4i.5h.,
	1f.2e.3g.4i.5h.,	1h.2e.3g.4i.5h.,	1j.2e.3g.4i.5h.,	1p.2e.3g.4i.5h.,
	1a.2f.3g.4i.5h.,	1b.2f.3g.4i.5h.,	1f.2f.3g.4i.5h.,	1h.2f.3g.4i.5h.,
	1j.2f.3g.4i.5h.,	1p.2f.3g.4i.5h.,	1a.2i.3g.4i.5h.,	1b.2i.3g.4i.5h.,
10	1f.2i.3g.4i.5h.,	1h.2i.3g.4i.5h.,	1j.2i.3g.4i.5h.,	1p.2i.3g.4i.5h.,
	1a.2m.3g.4i.5h.,	1b.2m.3g.4i.5h.,	1f.2m.3g.4i.5h.,	1h.2m.3g.4i.5h.,
	1j.2m.3g.4i.5h.,	1p.2m.3g.4i.5h.,	1a.2o.3g.4i.5h.,	1b.2o.3g.4i.5h.,
	1f.2o.3g.4i.5h.,	1h.2o.3g.4i.5h.,	1j.2o.3g.4i.5h.,	1p.2o.3g.4i.5h.,
	1a.2u.3g.4i.5h.,	1b.2u.3g.4i.5h.,	1f.2u.3g.4i.5h.,	1h.2u.3g.4i.5h.,
	1j.2u.3g.4i.5h.,	1p.2u.3g.4i.5h.,	1a.2y.3g.4i.5h.,	1b.2y.3g.4i.5h.,
15	1f.2y.3g.4i.5h.,	1h.2y.3g.4i.5h.,	1j.2y.3g.4i.5h.,	1p.2y.3g.4i.5h.,
	1a.2a.3a.4a.5i.,	1b.2a.3a.4a.5i.,	1f.2a.3a.4a.5i.,	1h.2a.3a.4a.5i.,
	1j.2a.3a.4a.5i.,	1p.2a.3a.4a.5i.,	1a.2b.3a.4a.5i.,	1b.2b.3a.4a.5i.,
	1f.2b.3a.4a.5i.,	1h.2b.3a.4a.5i.,	1j.2b.3a.4a.5i.,	1p.2b.3a.4a.5i.,
	1a.2e.3a.4a.5i.,	1b.2e.3a.4a.5i.,	1f.2e.3a.4a.5i.,	1h.2e.3a.4a.5i.,
20	1j.2e.3a.4a.5i.,	1p.2e.3a.4a.5i.,	1a.2f.3a.4a.5i.,	1b.2f.3a.4a.5i.,
	1f.2f.3a.4a.5i.,	1h.2f.3a.4a.5i.,	1j.2f.3a.4a.5i.,	1p.2f.3a.4a.5i.,
	1a.2i.3a.4a.5i.,	1b.2i.3a.4a.5i.,	1f.2i.3a.4a.5i.,	1h.2i.3a.4a.5i.,
	1j.2i.3a.4a.5i.,	1p.2i.3a.4a.5i.,	1a.2m.3a.4a.5i.,	1b.2m.3a.4a.5i.,
	1f.2m.3a.4a.5i.,	1h.2m.3a.4a.5i.,	1j.2m.3a.4a.5i.,	1p.2m.3a.4a.5i.,
25	1a.2o.3a.4a.5i.,	1b.2o.3a.4a.5i.,	1f.2o.3a.4a.5i.,	1h.2o.3a.4a.5i.,
	1j.2o.3a.4a.5i.,	1p.2o.3a.4a.5i.,	1a.2u.3a.4a.5i.,	1b.2u.3a.4a.5i.,
	1f.2u.3a.4a.5i.,	1h.2u.3a.4a.5i.,	1j.2u.3a.4a.5i.,	1p.2u.3a.4a.5i.,
	1a.2y.3a.4a.5i.,	1b.2y.3a.4a.5i.,	1f.2y.3a.4a.5i.,	1h.2y.3a.4a.5i.,
	1j.2y.3a.4a.5i.,	1p.2y.3a.4a.5i.,	1a.2a.3b.4a.5i.,	1b.2a.3b.4a.5i.,
30	1f.2a.3b.4a.5i.,	1h.2a.3b.4a.5i.,	1j.2a.3b.4a.5i.,	1p.2a.3b.4a.5i.,
	1a.2b.3b.4a.5i.,	1b.2b.3b.4a.5i.,	1f.2b.3b.4a.5i.,	1h.2b.3b.4a.5i.,
	1j.2b.3b.4a.5i.,	1p.2b.3b.4a.5i.,	1a.2e.3b.4a.5i.,	1b.2e.3b.4a.5i.,

	1f.2e.3b.4a.5i.,	1h.2e.3b.4a.5i.,	1j.2e.3b.4a.5i.,	1p.2e.3b.4a.5i.,
	1a.2f.3b.4a.5i.,	1b.2f.3b.4a.5i.,	1f.2f.3b.4a.5i.,	1h.2f.3b.4a.5i.,
	1j.2f.3b.4a.5i.,	1p.2f.3b.4a.5i.,	1a.2i.3b.4a.5i.,	1b.2i.3b.4a.5i.,
	1f.2i.3b.4a.5i.,	1h.2i.3b.4a.5i.,	1j.2i.3b.4a.5i.,	1p.2i.3b.4a.5i.,
	1a.2m.3b.4a.5i.,	1b.2m.3b.4a.5i.,		
5	1f.2m.3b.4a.5i.,	1h.2m.3b.4a.5i.,	1j.2m.3b.4a.5i.,	1p.2m.3b.4a.5i.,
	1a.2o.3b.4a.5i.,	1b.2o.3b.4a.5i.,	1f.2o.3b.4a.5i.,	1h.2o.3b.4a.5i.,
	1j.2o.3b.4a.5i.,	1p.2o.3b.4a.5i.,	1a.2u.3b.4a.5i.,	1b.2u.3b.4a.5i.,
	1f.2u.3b.4a.5i.,	1h.2u.3b.4a.5i.,	1j.2u.3b.4a.5i.,	1p.2u.3b.4a.5i.,
	1a.2y.3b.4a.5i.,	1b.2y.3b.4a.5i.,	1f.2y.3b.4a.5i.,	1h.2y.3b.4a.5i.,
10	1j.2y.3b.4a.5i.,	1p.2y.3b.4a.5i.,	1a.2a.3e.4a.5i.,	1b.2a.3e.4a.5i.,
	1f.2a.3e.4a.5i.,	1h.2a.3e.4a.5i.,	1j.2a.3e.4a.5i.,	1p.2a.3e.4a.5i.,
	1a.2b.3e.4a.5i.,	1b.2b.3e.4a.5i.,	1f.2b.3e.4a.5i.,	1h.2b.3e.4a.5i.,
	1j.2b.3e.4a.5i.,	1p.2b.3e.4a.5i.,	1a.2e.3e.4a.5i.,	1b.2e.3e.4a.5i.,
	1f.2e.3e.4a.5i.,	1h.2e.3e.4a.5i.,	1j.2e.3e.4a.5i.,	1p.2e.3e.4a.5i.,
15	1a.2f.3e.4a.5i.,	1b.2f.3e.4a.5i.,	1f.2f.3e.4a.5i.,	1h.2f.3e.4a.5i.,
	1j.2f.3e.4a.5i.,	1p.2f.3e.4a.5i.,	1a.2i.3e.4a.5i.,	1b.2i.3e.4a.5i.,
	1f.2i.3e.4a.5i.,	1h.2i.3e.4a.5i.,	1j.2i.3e.4a.5i.,	1p.2i.3e.4a.5i.,
	1a.2m.3e.4a.5i.,	1b.2m.3e.4a.5i.,		
	1f.2m.3e.4a.5i.,	1h.2m.3e.4a.5i.,	1j.2m.3e.4a.5i.,	1p.2m.3e.4a.5i.,
	1a.2o.3e.4a.5i.,	1b.2o.3e.4a.5i.,	1f.2o.3e.4a.5i.,	1h.2o.3e.4a.5i.,
20	1j.2o.3e.4a.5i.,	1p.2o.3e.4a.5i.,	1a.2u.3e.4a.5i.,	1b.2u.3e.4a.5i.,
	1f.2u.3e.4a.5i.,	1h.2u.3e.4a.5i.,	1j.2u.3e.4a.5i.,	1p.2u.3e.4a.5i.,
	1a.2y.3e.4a.5i.,	1b.2y.3e.4a.5i.,	1f.2y.3e.4a.5i.,	1h.2y.3e.4a.5i.,
	1j.2y.3e.4a.5i.,	1p.2y.3e.4a.5i.,	1a.2a.3g.4a.5i.,	1b.2a.3g.4a.5i.,
	1f.2a.3g.4a.5i.,	1h.2a.3g.4a.5i.,	1j.2a.3g.4a.5i.,	1p.2a.3g.4a.5i.,
25	1a.2b.3g.4a.5i.,	1b.2b.3g.4a.5i.,	1f.2b.3g.4a.5i.,	1h.2b.3g.4a.5i.,
	1j.2b.3g.4a.5i.,	1p.2b.3g.4a.5i.,	1a.2e.3g.4a.5i.,	1b.2e.3g.4a.5i.,
	1f.2e.3g.4a.5i.,	1h.2e.3g.4a.5i.,	1j.2e.3g.4a.5i.,	1p.2e.3g.4a.5i.,
	1a.2f.3g.4a.5i.,	1b.2f.3g.4a.5i.,	1f.2f.3g.4a.5i.,	1h.2f.3g.4a.5i.,
	1j.2f.3g.4a.5i.,	1p.2f.3g.4a.5i.,	1a.2i.3g.4a.5i.,	1b.2i.3g.4a.5i.,
	1f.2i.3g.4a.5i.,	1h.2i.3g.4a.5i.,	1j.2i.3g.4a.5i.,	1p.2i.3g.4a.5i.,
30	1a.2m.3g.4a.5i.,	1b.2m.3g.4a.5i.,		
	1f.2m.3g.4a.5i.,	1h.2m.3g.4a.5i.,	1j.2m.3g.4a.5i.,	1p.2m.3g.4a.5i.,
	1a.2o.3g.4a.5i.,	1b.2o.3g.4a.5i.,	1f.2o.3g.4a.5i.,	1h.2o.3g.4a.5i.,

	1j.2o.3g.4a.5i.,	1p.2o.3g.4a.5i.,	1a.2u.3g.4a.5i.,	1b.2u.3g.4a.5i.,
	1f.2u.3g.4a.5i.,	1h.2u.3g.4a.5i.,	1j.2u.3g.4a.5i.,	1p.2u.3g.4a.5i.,
	1a.2y.3g.4a.5i.,	1b.2y.3g.4a.5i.,	1f.2y.3g.4a.5i.,	1h.2y.3g.4a.5i.,
	1j.2y.3g.4a.5i.,	1p.2y.3g.4a.5i.,	1a.2a.3a.4d.5i.,	1b.2a.3a.4d.5i.,
5	1f.2a.3a.4d.5i.,	1h.2a.3a.4d.5i.,	1j.2a.3a.4d.5i.,	1p.2a.3a.4d.5i.,
	1a.2b.3a.4d.5i.,	1b.2b.3a.4d.5i.,	1f.2b.3a.4d.5i.,	1h.2b.3a.4d.5i.,
	1j.2b.3a.4d.5i.,	1p.2b.3a.4d.5i.,	1a.2e.3a.4d.5i.,	1b.2e.3a.4d.5i.,
	1f.2e.3a.4d.5i.,	1h.2e.3a.4d.5i.,	1j.2e.3a.4d.5i.,	1p.2e.3a.4d.5i.,
	1a.2f.3a.4d.5i.,	1b.2f.3a.4d.5i.,	1f.2f.3a.4d.5i.,	1h.2f.3a.4d.5i.,
10	1j.2f.3a.4d.5i.,	1p.2f.3a.4d.5i.,	1a.2i.3a.4d.5i.,	1b.2i.3a.4d.5i.,
	1f.2i.3a.4d.5i.,	1h.2i.3a.4d.5i.,	1j.2i.3a.4d.5i.,	1p.2i.3a.4d.5i.,
	1a.2m.3a.4d.5i.,	1b.2m.3a.4d.5i.,	1f.2m.3a.4d.5i.,	1h.2m.3a.4d.5i.,
	1j.2m.3a.4d.5i.,	1p.2m.3a.4d.5i.,	1a.2o.3a.4d.5i.,	1b.2o.3a.4d.5i.,
	1f.2o.3a.4d.5i.,	1h.2o.3a.4d.5i.,	1j.2o.3a.4d.5i.,	1p.2o.3a.4d.5i.,
	1a.2u.3a.4d.5i.,	1b.2u.3a.4d.5i.,	1f.2u.3a.4d.5i.,	1h.2u.3a.4d.5i.,
15	1j.2u.3a.4d.5i.,	1p.2u.3a.4d.5i.,	1a.2y.3a.4d.5i.,	1b.2y.3a.4d.5i.,
	1f.2y.3a.4d.5i.,	1h.2y.3a.4d.5i.,	1j.2y.3a.4d.5i.,	1p.2y.3a.4d.5i.,
	1a.2a.3b.4d.5i.,	1b.2a.3b.4d.5i.,	1f.2a.3b.4d.5i.,	1h.2a.3b.4d.5i.,
	1j.2a.3b.4d.5i.,	1p.2a.3b.4d.5i.,	1a.2b.3b.4d.5i.,	1b.2b.3b.4d.5i.,
	1f.2b.3b.4d.5i.,	1h.2b.3b.4d.5i.,	1j.2b.3b.4d.5i.,	1p.2b.3b.4d.5i.,
20	1f.2e.3b.4d.5i.,	1h.2e.3b.4d.5i.,	1j.2e.3b.4d.5i.,	1p.2e.3b.4d.5i.,
	1a.2f.3b.4d.5i.,	1b.2f.3b.4d.5i.,	1f.2f.3b.4d.5i.,	1h.2f.3b.4d.5i.,
	1j.2f.3b.4d.5i.,	1p.2f.3b.4d.5i.,	1a.2i.3b.4d.5i.,	1b.2i.3b.4d.5i.,
	1f.2i.3b.4d.5i.,	1h.2i.3b.4d.5i.,	1j.2i.3b.4d.5i.,	1p.2i.3b.4d.5i.,
	1a.2m.3b.4d.5i.,	1b.2m.3b.4d.5i.,	1f.2m.3b.4d.5i.,	1h.2m.3b.4d.5i.,
25	1j.2m.3b.4d.5i.,	1p.2m.3b.4d.5i.,	1a.2o.3b.4d.5i.,	1b.2o.3b.4d.5i.,
	1f.2o.3b.4d.5i.,	1h.2o.3b.4d.5i.,	1j.2o.3b.4d.5i.,	1p.2o.3b.4d.5i.,
	1a.2u.3b.4d.5i.,	1b.2u.3b.4d.5i.,	1f.2u.3b.4d.5i.,	1h.2u.3b.4d.5i.,
	1j.2u.3b.4d.5i.,	1p.2u.3b.4d.5i.,	1a.2y.3b.4d.5i.,	1b.2y.3b.4d.5i.,
	1f.2y.3b.4d.5i.,	1h.2y.3b.4d.5i.,	1j.2y.3b.4d.5i.,	1p.2y.3b.4d.5i.,
30	1f.2a.3e.4d.5i.,	1h.2a.3e.4d.5i.,	1j.2a.3e.4d.5i.,	1p.2a.3e.4d.5i.,
	1a.2b.3e.4d.5i.,	1b.2b.3e.4d.5i.,	1f.2b.3e.4d.5i.,	1h.2b.3e.4d.5i.,

	1j.2b.3e.4d.5i.,	1p.2b.3e.4d.5i.,	1a.2e.3e.4d.5i.,	1b.2e.3e.4d.5i.,
	1f.2e.3e.4d.5i.,	1h.2e.3e.4d.5i.,	1j.2e.3e.4d.5i.,	1p.2e.3e.4d.5i.,
	1a.2f.3e.4d.5i.,	1b.2f.3e.4d.5i.,	1f.2f.3e.4d.5i.,	1h.2f.3e.4d.5i.,
	1j.2f.3e.4d.5i.,	1p.2f.3e.4d.5i.,	1a.2i.3e.4d.5i.,	1b.2i.3e.4d.5i.,
	1f.2i.3e.4d.5i.,	1h.2i.3e.4d.5i.,		
5	1j.2i.3e.4d.5i.,	1p.2i.3e.4d.5i.,	1a.2m.3e.4d.5i.,	1b.2m.3e.4d.5i.,
	1f.2m.3e.4d.5i.,	1h.2m.3e.4d.5i.,	1j.2m.3e.4d.5i.,	1p.2m.3e.4d.5i.,
	1a.2o.3e.4d.5i.,	1b.2o.3e.4d.5i.,	1f.2o.3e.4d.5i.,	1h.2o.3e.4d.5i.,
	1j.2o.3e.4d.5i.,	1p.2o.3e.4d.5i.,	1a.2u.3e.4d.5i.,	1b.2u.3e.4d.5i.,
	1f.2u.3e.4d.5i.,	1h.2u.3e.4d.5i.,	1j.2u.3e.4d.5i.,	1p.2u.3e.4d.5i.,
10	1a.2y.3e.4d.5i.,	1b.2y.3e.4d.5i.,	1f.2y.3e.4d.5i.,	1h.2y.3e.4d.5i.,
	1j.2y.3e.4d.5i.,	1p.2y.3e.4d.5i.,	1a.2a.3g.4d.5i.,	1b.2a.3g.4d.5i.,
	1f.2a.3g.4d.5i.,	1h.2a.3g.4d.5i.,	1j.2a.3g.4d.5i.,	1p.2a.3g.4d.5i.,
	1a.2b.3g.4d.5i.,	1b.2b.3g.4d.5i.,	1f.2b.3g.4d.5i.,	1h.2b.3g.4d.5i.,
	1j.2b.3g.4d.5i.,	1p.2b.3g.4d.5i.,	1a.2e.3g.4d.5i.,	1b.2e.3g.4d.5i.,
15	1f.2e.3g.4d.5i.,	1h.2e.3g.4d.5i.,	1j.2e.3g.4d.5i.,	1p.2e.3g.4d.5i.,
	1a.2f.3g.4d.5i.,	1b.2f.3g.4d.5i.,	1f.2f.3g.4d.5i.,	1h.2f.3g.4d.5i.,
	1j.2f.3g.4d.5i.,	1p.2f.3g.4d.5i.,	1a.2i.3g.4d.5i.,	1b.2i.3g.4d.5i.,
	1f.2i.3g.4d.5i.,	1h.2i.3g.4d.5i.,		
	1j.2i.3g.4d.5i.,	1p.2i.3g.4d.5i.,	1a.2m.3g.4d.5i.,	1b.2m.3g.4d.5i.,
	1f.2m.3g.4d.5i.,	1h.2m.3g.4d.5i.,	1j.2m.3g.4d.5i.,	1p.2m.3g.4d.5i.,
20	1a.2o.3g.4d.5i.,	1b.2o.3g.4d.5i.,	1f.2o.3g.4d.5i.,	1h.2o.3g.4d.5i.,
	1j.2o.3g.4d.5i.,	1p.2o.3g.4d.5i.,	1a.2u.3g.4d.5i.,	1b.2u.3g.4d.5i.,
	1f.2u.3g.4d.5i.,	1h.2u.3g.4d.5i.,	1j.2u.3g.4d.5i.,	1p.2u.3g.4d.5i.,
	1a.2y.3g.4d.5i.,	1b.2y.3g.4d.5i.,	1f.2y.3g.4d.5i.,	1h.2y.3g.4d.5i.,
	1j.2y.3g.4d.5i.,	1p.2y.3g.4d.5i.,	1a.2a.3a.4f.5i.,	1b.2a.3a.4f.5i.,
	1f.2a.3a.4f.5i.,	1h.2a.3a.4f.5i.,	1j.2a.3a.4f.5i.,	1p.2a.3a.4f.5i.,
25	1b.2b.3a.4f.5i.,	1f.2b.3a.4f.5i.,	1h.2b.3a.4f.5i.,	1j.2b.3a.4f.5i.,
	1p.2b.3a.4f.5i.,	1a.2e.3a.4f.5i.,	1b.2e.3a.4f.5i.,	1f.2e.3a.4f.5i.,
	1h.2e.3a.4f.5i.,	1j.2e.3a.4f.5i.,	1p.2e.3a.4f.5i.,	
	1a.2f.3a.4f.5i.,	1b.2f.3a.4f.5i.,	1f.2f.3a.4f.5i.,	1h.2f.3a.4f.5i.,
	1j.2f.3a.4f.5i.,	1p.2f.3a.4f.5i.,	1a.2i.3a.4f.5i.,	1b.2i.3a.4f.5i.,
	1f.2i.3a.4f.5i.,	1h.2i.3a.4f.5i.,		
30	1j.2i.3a.4f.5i.,	1p.2i.3a.4f.5i.,	1a.2m.3a.4f.5i.,	1b.2m.3a.4f.5i.,
	1f.2m.3a.4f.5i.,	1h.2m.3a.4f.5i.,	1j.2m.3a.4f.5i.,	1p.2m.3a.4f.5i.,
	1a.2o.3a.4f.5i.,	1b.2o.3a.4f.5i.,	1f.2o.3a.4f.5i.,	1h.2o.3a.4f.5i.,
	1j.2o.3a.4f.5i.,	1p.2o.3a.4f.5i.,		

- 1a.2u.3a.4f.5i., 1b.2u.3a.4f.5i., 1f.2u.3a.4f.5i., 1h.2u.3a.4f.5i., 1j.2u.3a.4f.5i.,
 1p.2u.3a.4f.5i., 1a.2y.3a.4f.5i., 1b.2y.3a.4f.5i., 1f.2y.3a.4f.5i., 1h.2y.3a.4f.5i.,
 1j.2y.3a.4f.5i., 1p.2y.3a.4f.5i., 1a.2a.3b.4f.5i., 1b.2a.3b.4f.5i., 1f.2a.3b.4f.5i.,
 1h.2a.3b.4f.5i., 1j.2a.3b.4f.5i., 1p.2a.3b.4f.5i., 1a.2b.3b.4f.5i., 1b.2b.3b.4f.5i.,
 5 1f.2b.3b.4f.5i., 1h.2b.3b.4f.5i., 1j.2b.3b.4f.5i., 1p.2b.3b.4f.5i., 1a.2e.3b.4f.5i.,
 1b.2e.3b.4f.5i., 1f.2e.3b.4f.5i., 1h.2e.3b.4f.5i., 1j.2e.3b.4f.5i., 1p.2e.3b.4f.5i.,
 1a.2f.3b.4f.5i., 1b.2f.3b.4f.5i., 1f.2f.3b.4f.5i., 1h.2f.3b.4f.5i., 1j.2f.3b.4f.5i.,
 1p.2f.3b.4f.5i., 1a.2i.3b.4f.5i., 1b.2i.3b.4f.5i., 1f.2i.3b.4f.5i., 1h.2i.3b.4f.5i.,
 1j.2i.3b.4f.5i., 1p.2i.3b.4f.5i., 1a.2m.3b.4f.5i., 1b.2m.3b.4f.5i., 1f.2m.3b.4f.5i.,
 10 1h.2m.3b.4f.5i., 1j.2m.3b.4f.5i., 1p.2m.3b.4f.5i., 1a.2o.3b.4f.5i.,
 1b.2o.3b.4f.5i., 1f.2o.3b.4f.5i., 1h.2o.3b.4f.5i., 1j.2o.3b.4f.5i., 1p.2o.3b.4f.5i.,
 1a.2u.3b.4f.5i., 1b.2u.3b.4f.5i., 1f.2u.3b.4f.5i., 1h.2u.3b.4f.5i., 1j.2u.3b.4f.5i.,
 1p.2u.3b.4f.5i., 1a.2y.3b.4f.5i., 1b.2y.3b.4f.5i., 1f.2y.3b.4f.5i., 1h.2y.3b.4f.5i.,
 1j.2y.3b.4f.5i., 1p.2y.3b.4f.5i., 1a.2a.3e.4f.5i., 1b.2a.3e.4f.5i., 1f.2a.3e.4f.5i.,
 15 1h.2a.3e.4f.5i., 1j.2a.3e.4f.5i., 1p.2a.3e.4f.5i., 1a.2b.3e.4f.5i., 1b.2b.3e.4f.5i.,
 1f.2b.3e.4f.5i., 1h.2b.3e.4f.5i., 1j.2b.3e.4f.5i., 1p.2b.3e.4f.5i., 1a.2e.3e.4f.5i.,
 1b.2e.3e.4f.5i., 1f.2e.3e.4f.5i., 1h.2e.3e.4f.5i., 1j.2e.3e.4f.5i., 1p.2e.3e.4f.5i.,
 1a.2f.3e.4f.5i., 1b.2f.3e.4f.5i., 1f.2f.3e.4f.5i., 1h.2f.3e.4f.5i., 1j.2f.3e.4f.5i.,
 1p.2f.3e.4f.5i., 1a.2i.3e.4f.5i., 1b.2i.3e.4f.5i., 1f.2i.3e.4f.5i., 1h.2i.3e.4f.5i.,
 20 1j.2i.3e.4f.5i., 1p.2i.3e.4f.5i., 1a.2m.3e.4f.5i., 1b.2m.3e.4f.5i., 1f.2m.3e.4f.5i.,
 1h.2m.3e.4f.5i., 1j.2m.3e.4f.5i., 1p.2m.3e.4f.5i., 1a.2o.3e.4f.5i.,
 1b.2o.3e.4f.5i., 1f.2o.3e.4f.5i., 1h.2o.3e.4f.5i., 1j.2o.3e.4f.5i., 1p.2o.3e.4f.5i.,
 1a.2u.3e.4f.5i., 1b.2u.3e.4f.5i., 1f.2u.3e.4f.5i., 1h.2u.3e.4f.5i., 1j.2u.3e.4f.5i.,
 1p.2u.3e.4f.5i., 1a.2y.3e.4f.5i., 1b.2y.3e.4f.5i., 1f.2y.3e.4f.5i., 1h.2y.3e.4f.5i.,
 25 1j.2y.3e.4f.5i., 1p.2y.3e.4f.5i., 1a.2a.3g.4f.5i., 1b.2a.3g.4f.5i., 1f.2a.3g.4f.5i.,
 1h.2a.3g.4f.5i., 1j.2a.3g.4f.5i., 1p.2a.3g.4f.5i., 1a.2b.3g.4f.5i., 1b.2b.3g.4f.5i.,
 1f.2b.3g.4f.5i., 1h.2b.3g.4f.5i., 1j.2b.3g.4f.5i., 1p.2b.3g.4f.5i., 1a.2e.3g.4f.5i.,
 1b.2e.3g.4f.5i., 1f.2e.3g.4f.5i., 1h.2e.3g.4f.5i., 1j.2e.3g.4f.5i., 1p.2e.3g.4f.5i.,
 1a.2f.3g.4f.5i., 1b.2f.3g.4f.5i., 1f.2f.3g.4f.5i., 1h.2f.3g.4f.5i., 1j.2f.3g.4f.5i.,
 30 1p.2f.3g.4f.5i., 1a.2i.3g.4f.5i., 1b.2i.3g.4f.5i., 1f.2i.3g.4f.5i., 1h.2i.3g.4f.5i.,
 1j.2i.3g.4f.5i., 1p.2i.3g.4f.5i., 1a.2m.3g.4f.5i., 1b.2m.3g.4f.5i., 1f.2m.3g.4f.5i.,
 1h.2m.3g.4f.5i., 1j.2m.3g.4f.5i., 1p.2m.3g.4f.5i., 1a.2o.3g.4f.5i.,

	1b.2o.3g.4f.5i., 1f.2o.3g.4f.5i., 1h.2o.3g.4f.5i., 1j.2o.3g.4f.5i., 1p.2o.3g.4f.5i., 1a.2u.3g.4f.5i., 1b.2u.3g.4f.5i., 1f.2u.3g.4f.5i., 1h.2u.3g.4f.5i., 1j.2u.3g.4f.5i., 1p.2u.3g.4f.5i., 1a.2y.3g.4f.5i., 1b.2y.3g.4f.5i., 1f.2y.3g.4f.5i., 1h.2y.3g.4f.5i., 1j.2y.3g.4f.5i., 1p.2y.3g.4f.5i., 1a.2a.3a.4g.5i., 1b.2a.3a.4g.5i.,
5	1f.2a.3a.4g.5i., 1h.2a.3a.4g.5i., 1j.2a.3a.4g.5i., 1p.2a.3a.4g.5i., 1a.2b.3a.4g.5i., 1b.2b.3a.4g.5i., 1f.2b.3a.4g.5i., 1h.2b.3a.4g.5i., 1j.2b.3a.4g.5i., 1p.2b.3a.4g.5i., 1a.2e.3a.4g.5i., 1b.2e.3a.4g.5i., 1f.2e.3a.4g.5i., 1h.2e.3a.4g.5i., 1j.2e.3a.4g.5i., 1p.2e.3a.4g.5i., 1a.2f.3a.4g.5i., 1b.2f.3a.4g.5i., 1f.2f.3a.4g.5i., 1h.2f.3a.4g.5i., 1j.2f.3a.4g.5i.,
10	1p.2f.3a.4g.5i., 1a.2i.3a.4g.5i., 1b.2i.3a.4g.5i., 1f.2i.3a.4g.5i., 1h.2i.3a.4g.5i., 1j.2i.3a.4g.5i., 1p.2i.3a.4g.5i., 1a.2m.3a.4g.5i., 1b.2m.3a.4g.5i., 1f.2m.3a.4g.5i., 1h.2m.3a.4g.5i., 1j.2m.3a.4g.5i., 1p.2m.3a.4g.5i., 1a.2o.3a.4g.5i., 1b.2o.3a.4g.5i., 1f.2o.3a.4g.5i., 1h.2o.3a.4g.5i., 1j.2o.3a.4g.5i., 1p.2o.3a.4g.5i., 1a.2u.3a.4g.5i., 1b.2u.3a.4g.5i.,
15	1f.2u.3a.4g.5i., 1h.2u.3a.4g.5i., 1j.2u.3a.4g.5i., 1p.2u.3a.4g.5i., 1a.2y.3a.4g.5i., 1b.2y.3a.4g.5i., 1f.2y.3a.4g.5i., 1h.2y.3a.4g.5i., 1j.2y.3a.4g.5i., 1p.2y.3a.4g.5i., 1a.2a.3b.4g.5i., 1b.2a.3b.4g.5i., 1f.2a.3b.4g.5i., 1h.2a.3b.4g.5i., 1j.2a.3b.4g.5i., 1p.2a.3b.4g.5i., 1a.2b.3b.4g.5i., 1b.2b.3b.4g.5i., 1f.2b.3b.4g.5i., 1h.2b.3b.4g.5i.,
20	1j.2b.3b.4g.5i., 1p.2b.3b.4g.5i., 1a.2e.3b.4g.5i., 1b.2e.3b.4g.5i., 1f.2e.3b.4g.5i., 1h.2e.3b.4g.5i., 1j.2e.3b.4g.5i., 1p.2e.3b.4g.5i., 1a.2f.3b.4g.5i., 1b.2f.3b.4g.5i., 1f.2f.3b.4g.5i., 1h.2f.3b.4g.5i., 1j.2f.3b.4g.5i., 1p.2f.3b.4g.5i., 1a.2i.3b.4g.5i., 1b.2i.3b.4g.5i., 1f.2i.3b.4g.5i., 1h.2i.3b.4g.5i., 1j.2i.3b.4g.5i., 1p.2i.3b.4g.5i., 1a.2m.3b.4g.5i., 1b.2m.3b.4g.5i.,
25	1f.2m.3b.4g.5i., 1h.2m.3b.4g.5i., 1j.2m.3b.4g.5i., 1p.2m.3b.4g.5i., 1a.2o.3b.4g.5i., 1b.2o.3b.4g.5i., 1f.2o.3b.4g.5i., 1h.2o.3b.4g.5i., 1j.2o.3b.4g.5i., 1p.2o.3b.4g.5i., 1a.2u.3b.4g.5i., 1b.2u.3b.4g.5i., 1f.2u.3b.4g.5i., 1h.2u.3b.4g.5i., 1j.2u.3b.4g.5i., 1p.2u.3b.4g.5i., 1a.2y.3b.4g.5i., 1b.2y.3b.4g.5i., 1f.2y.3b.4g.5i., 1h.2y.3b.4g.5i.,
30	1j.2y.3b.4g.5i., 1p.2y.3b.4g.5i., 1a.2a.3e.4g.5i., 1b.2a.3e.4g.5i., 1f.2a.3e.4g.5i., 1h.2a.3e.4g.5i., 1j.2a.3e.4g.5i., 1p.2a.3e.4g.5i., 1a.2b.3e.4g.5i., 1b.2b.3e.4g.5i., 1f.2b.3e.4g.5i., 1h.2b.3e.4g.5i.,

	1j.2b.3e.4g.5i.,	1p.2b.3e.4g.5i.,	1a.2e.3e.4g.5i.,	1b.2e.3e.4g.5i.,
	1f.2e.3e.4g.5i.,	1h.2e.3e.4g.5i.,	1j.2e.3e.4g.5i.,	1p.2e.3e.4g.5i.,
	1a.2f.3e.4g.5i.,	1b.2f.3e.4g.5i.,	1f.2f.3e.4g.5i.,	1h.2f.3e.4g.5i.,
	1j.2f.3e.4g.5i.,	1p.2f.3e.4g.5i.,	1a.2i.3e.4g.5i.,	1b.2i.3e.4g.5i.,
	1f.2i.3e.4g.5i.,	1h.2i.3e.4g.5i.,		
5	1j.2i.3e.4g.5i.,	1p.2i.3e.4g.5i.,	1a.2m.3e.4g.5i.,	1b.2m.3e.4g.5i.,
	1f.2m.3e.4g.5i.,	1h.2m.3e.4g.5i.,	1j.2m.3e.4g.5i.,	1p.2m.3e.4g.5i.,
	1a.2o.3e.4g.5i.,	1b.2o.3e.4g.5i.,	1f.2o.3e.4g.5i.,	1h.2o.3e.4g.5i.,
	1j.2o.3e.4g.5i.,	1p.2o.3e.4g.5i.,	1a.2u.3e.4g.5i.,	1b.2u.3e.4g.5i.,
	1f.2u.3e.4g.5i.,	1h.2u.3e.4g.5i.,	1j.2u.3e.4g.5i.,	1p.2u.3e.4g.5i.,
10	1a.2y.3e.4g.5i.,	1b.2y.3e.4g.5i.,	1f.2y.3e.4g.5i.,	1h.2y.3e.4g.5i.,
	1j.2y.3e.4g.5i.,	1p.2y.3e.4g.5i.,	1a.2a.3g.4g.5i.,	1b.2a.3g.4g.5i.,
	1f.2a.3g.4g.5i.,	1h.2a.3g.4g.5i.,	1j.2a.3g.4g.5i.,	1p.2a.3g.4g.5i.,
	1a.2b.3g.4g.5i.,	1b.2b.3g.4g.5i.,	1f.2b.3g.4g.5i.,	1h.2b.3g.4g.5i.,
	1j.2b.3g.4g.5i.,	1p.2b.3g.4g.5i.,	1a.2e.3g.4g.5i.,	1b.2e.3g.4g.5i.,
15	1f.2e.3g.4g.5i.,	1h.2e.3g.4g.5i.,	1j.2e.3g.4g.5i.,	1p.2e.3g.4g.5i.,
	1a.2f.3g.4g.5i.,	1b.2f.3g.4g.5i.,	1f.2f.3g.4g.5i.,	1h.2f.3g.4g.5i.,
	1j.2f.3g.4g.5i.,	1p.2f.3g.4g.5i.,	1a.2i.3g.4g.5i.,	1b.2i.3g.4g.5i.,
	1f.2i.3g.4g.5i.,	1h.2i.3g.4g.5i.,		
	1j.2i.3g.4g.5i.,	1p.2i.3g.4g.5i.,	1a.2m.3g.4g.5i.,	1b.2m.3g.4g.5i.,
	1f.2m.3g.4g.5i.,	1h.2m.3g.4g.5i.,	1j.2m.3g.4g.5i.,	1p.2m.3g.4g.5i.,
20	1a.2o.3g.4g.5i.,	1b.2o.3g.4g.5i.,	1f.2o.3g.4g.5i.,	1h.2o.3g.4g.5i.,
	1j.2o.3g.4g.5i.,	1p.2o.3g.4g.5i.,	1a.2u.3g.4g.5i.,	1b.2u.3g.4g.5i.,
	1f.2u.3g.4g.5i.,	1h.2u.3g.4g.5i.,	1j.2u.3g.4g.5i.,	1p.2u.3g.4g.5i.,
	1a.2y.3g.4g.5i.,	1b.2y.3g.4g.5i.,	1f.2y.3g.4g.5i.,	1h.2y.3g.4g.5i.,
	1j.2y.3g.4g.5i.,	1p.2y.3g.4g.5i.,	1a.2a.3a.4h.5i.,	1b.2a.3a.4h.5i.,
25	1f.2a.3a.4h.5i.,	1h.2a.3a.4h.5i.,	1j.2a.3a.4h.5i.,	1p.2a.3a.4h.5i.,
	1a.2b.3a.4h.5i.,	1b.2b.3a.4h.5i.,	1f.2b.3a.4h.5i.,	1h.2b.3a.4h.5i.,
	1j.2b.3a.4h.5i.,	1p.2b.3a.4h.5i.,	1a.2e.3a.4h.5i.,	1b.2e.3a.4h.5i.,
	1f.2e.3a.4h.5i.,	1h.2e.3a.4h.5i.,	1j.2e.3a.4h.5i.,	1p.2e.3a.4h.5i.,
	1a.2f.3a.4h.5i.,	1b.2f.3a.4h.5i.,	1f.2f.3a.4h.5i.,	1h.2f.3a.4h.5i.,
30	1j.2f.3a.4h.5i.,	1p.2f.3a.4h.5i.,	1a.2i.3a.4h.5i.,	1b.2i.3a.4h.5i.,
	1f.2i.3a.4h.5i.,	1h.2i.3a.4h.5i.,		
	1j.2i.3a.4h.5i.,	1p.2i.3a.4h.5i.,	1a.2m.3a.4h.5i.,	1b.2m.3a.4h.5i.,
	1f.2m.3a.4h.5i.,	1h.2m.3a.4h.5i.,	1j.2m.3a.4h.5i.,	1p.2m.3a.4h.5i.,

	1a.2o.3a.4h.5i.,	1b.2o.3a.4h.5i.,	1f.2o.3a.4h.5i.,	1h.2o.3a.4h.5i.,
	1j.2o.3a.4h.5i.,	1p.2o.3a.4h.5i.,	1a.2u.3a.4h.5i.,	1b.2u.3a.4h.5i.,
	1f.2u.3a.4h.5i.,	1h.2u.3a.4h.5i.,	1j.2u.3a.4h.5i.,	1p.2u.3a.4h.5i.,
	1a.2y.3a.4h.5i.,	1b.2y.3a.4h.5i.,	1f.2y.3a.4h.5i.,	1h.2y.3a.4h.5i.,
5	1j.2y.3a.4h.5i.,	1p.2y.3a.4h.5i.,	1a.2a.3b.4h.5i.,	1b.2a.3b.4h.5i.,
	1f.2a.3b.4h.5i.,	1h.2a.3b.4h.5i.,	1j.2a.3b.4h.5i.,	1p.2a.3b.4h.5i.,
	1a.2b.3b.4h.5i.,	1b.2b.3b.4h.5i.,	1f.2b.3b.4h.5i.,	1h.2b.3b.4h.5i.,
	1j.2b.3b.4h.5i.,	1p.2b.3b.4h.5i.,	1a.2e.3b.4h.5i.,	1b.2e.3b.4h.5i.,
	1f.2e.3b.4h.5i.,	1h.2e.3b.4h.5i.,	1j.2e.3b.4h.5i.,	1p.2e.3b.4h.5i.,
10	1a.2f.3b.4h.5i.,	1b.2f.3b.4h.5i.,	1f.2f.3b.4h.5i.,	1h.2f.3b.4h.5i.,
	1j.2f.3b.4h.5i.,	1p.2f.3b.4h.5i.,	1a.2i.3b.4h.5i.,	1b.2i.3b.4h.5i.,
	1f.2i.3b.4h.5i.,	1h.2i.3b.4h.5i.,	1j.2i.3b.4h.5i.,	1p.2i.3b.4h.5i.,
	1a.2m.3b.4h.5i.,	1b.2m.3b.4h.5i.,	1f.2m.3b.4h.5i.,	1h.2m.3b.4h.5i.,
	1j.2m.3b.4h.5i.,	1p.2m.3b.4h.5i.,	1a.2o.3b.4h.5i.,	1b.2o.3b.4h.5i.,
	1f.2o.3b.4h.5i.,	1h.2o.3b.4h.5i.,	1j.2o.3b.4h.5i.,	1p.2o.3b.4h.5i.,
15	1a.2u.3b.4h.5i.,	1b.2u.3b.4h.5i.,	1f.2u.3b.4h.5i.,	1h.2u.3b.4h.5i.,
	1j.2u.3b.4h.5i.,	1p.2u.3b.4h.5i.,	1a.2y.3b.4h.5i.,	1b.2y.3b.4h.5i.,
	1f.2y.3b.4h.5i.,	1h.2y.3b.4h.5i.,	1j.2y.3b.4h.5i.,	1p.2y.3b.4h.5i.,
	1a.2a.3e.4h.5i.,	1b.2a.3e.4h.5i.,	1f.2a.3e.4h.5i.,	1h.2a.3e.4h.5i.,
	1j.2a.3e.4h.5i.,	1p.2a.3e.4h.5i.,	1a.2b.3e.4h.5i.,	1b.2b.3e.4h.5i.,
20	1f.2b.3e.4h.5i.,	1h.2b.3e.4h.5i.,	1j.2b.3e.4h.5i.,	1p.2b.3e.4h.5i.,
	1a.2e.3e.4h.5i.,	1b.2e.3e.4h.5i.,	1f.2e.3e.4h.5i.,	1h.2e.3e.4h.5i.,
	1j.2e.3e.4h.5i.,	1p.2e.3e.4h.5i.,	1a.2f.3e.4h.5i.,	1b.2f.3e.4h.5i.,
	1f.2f.3e.4h.5i.,	1h.2f.3e.4h.5i.,	1j.2f.3e.4h.5i.,	1p.2f.3e.4h.5i.,
	1a.2i.3e.4h.5i.,	1b.2i.3e.4h.5i.,	1f.2i.3e.4h.5i.,	1h.2i.3e.4h.5i.,
25	1j.2i.3e.4h.5i.,	1p.2i.3e.4h.5i.,	1a.2m.3e.4h.5i.,	1b.2m.3e.4h.5i.,
	1f.2m.3e.4h.5i.,	1h.2m.3e.4h.5i.,	1j.2m.3e.4h.5i.,	1p.2m.3e.4h.5i.,
	1a.2o.3e.4h.5i.,	1b.2o.3e.4h.5i.,	1f.2o.3e.4h.5i.,	1h.2o.3e.4h.5i.,
	1j.2o.3e.4h.5i.,	1p.2o.3e.4h.5i.,	1a.2u.3e.4h.5i.,	1b.2u.3e.4h.5i.,
	1f.2u.3e.4h.5i.,	1h.2u.3e.4h.5i.,	1j.2u.3e.4h.5i.,	1p.2u.3e.4h.5i.,
30	1a.2y.3e.4h.5i.,	1b.2y.3e.4h.5i.,	1f.2y.3e.4h.5i.,	1h.2y.3e.4h.5i.,
	1j.2y.3e.4h.5i.,	1p.2y.3e.4h.5i.,	1a.2a.3g.4h.5i.,	1b.2a.3g.4h.5i.,
	1f.2a.3g.4h.5i.,	1h.2a.3g.4h.5i.,	1j.2a.3g.4h.5i.,	1p.2a.3g.4h.5i.,

	1a.2b.3g.4h.5i.,	1b.2b.3g.4h.5i.,	1f.2b.3g.4h.5i.,	1h.2b.3g.4h.5i.,
	1j.2b.3g.4h.5i.,	1p.2b.3g.4h.5i.,	1a.2e.3g.4h.5i.,	1b.2e.3g.4h.5i.,
	1f.2e.3g.4h.5i.,	1h.2e.3g.4h.5i.,	1j.2e.3g.4h.5i.,	1p.2e.3g.4h.5i.,
	1a.2f.3g.4h.5i.,	1b.2f.3g.4h.5i.,	1f.2f.3g.4h.5i.,	1h.2f.3g.4h.5i.,
	1j.2f.3g.4h.5i.,	1p.2f.3g.4h.5i.,	1a.2i.3g.4h.5i.,	1b.2i.3g.4h.5i.,
5	1f.2i.3g.4h.5i.,	1h.2i.3g.4h.5i.,	1j.2i.3g.4h.5i.,	1p.2i.3g.4h.5i.,
	1a.2m.3g.4h.5i.,	1b.2m.3g.4h.5i.,	1f.2m.3g.4h.5i.,	1h.2m.3g.4h.5i.,
	1j.2m.3g.4h.5i.,	1p.2m.3g.4h.5i.,	1a.2o.3g.4h.5i.,	1b.2o.3g.4h.5i.,
	1f.2o.3g.4h.5i.,	1h.2o.3g.4h.5i.,	1j.2o.3g.4h.5i.,	1p.2o.3g.4h.5i.,
	1a.2u.3g.4h.5i.,	1b.2u.3g.4h.5i.,	1f.2u.3g.4h.5i.,	1h.2u.3g.4h.5i.,
10	1j.2u.3g.4h.5i.,	1p.2u.3g.4h.5i.,	1a.2y.3g.4h.5i.,	1b.2y.3g.4h.5i.,
	1f.2y.3g.4h.5i.,	1h.2y.3g.4h.5i.,	1j.2y.3g.4h.5i.,	1p.2y.3g.4h.5i.,
	1a.2a.3a.4i.5i.,	1b.2a.3a.4i.5i.,	1f.2a.3a.4i.5i.,	1h.2a.3a.4i.5i.,
	1j.2a.3a.4i.5i.,	1p.2a.3a.4i.5i.,	1a.2b.3a.4i.5i.,	1b.2b.3a.4i.5i.,
	1f.2b.3a.4i.5i.,	1h.2b.3a.4i.5i.,	1j.2b.3a.4i.5i.,	1p.2b.3a.4i.5i.,
	1a.2e.3a.4i.5i.,	1b.2e.3a.4i.5i.,	1f.2e.3a.4i.5i.,	1h.2e.3a.4i.5i.,
15	1j.2e.3a.4i.5i.,	1p.2e.3a.4i.5i.,	1a.2f.3a.4i.5i.,	1b.2f.3a.4i.5i.,
	1f.2f.3a.4i.5i.,	1h.2f.3a.4i.5i.,	1j.2f.3a.4i.5i.,	1p.2f.3a.4i.5i.,
	1a.2i.3a.4i.5i.,	1b.2i.3a.4i.5i.,	1f.2i.3a.4i.5i.,	1h.2i.3a.4i.5i.,
	1j.2i.3a.4i.5i.,	1p.2i.3a.4i.5i.,	1a.2m.3a.4i.5i.,	1b.2m.3a.4i.5i.,
	1f.2m.3a.4i.5i.,	1h.2m.3a.4i.5i.,	1j.2m.3a.4i.5i.,	1p.2m.3a.4i.5i.,
	1a.2o.3a.4i.5i.,	1b.2o.3a.4i.5i.,	1f.2o.3a.4i.5i.,	1h.2o.3a.4i.5i.,
20	1j.2o.3a.4i.5i.,	1p.2o.3a.4i.5i.,	1a.2u.3a.4i.5i.,	1b.2u.3a.4i.5i.,
	1f.2u.3a.4i.5i.,	1h.2u.3a.4i.5i.,	1j.2u.3a.4i.5i.,	1p.2u.3a.4i.5i.,
	1a.2y.3a.4i.5i.,	1b.2y.3a.4i.5i.,	1f.2y.3a.4i.5i.,	1h.2y.3a.4i.5i.,
	1j.2y.3a.4i.5i.,	1p.2y.3a.4i.5i.,	1a.2a.3b.4i.5i.,	1b.2a.3b.4i.5i.,
	1f.2a.3b.4i.5i.,	1h.2a.3b.4i.5i.,	1j.2a.3b.4i.5i.,	1p.2a.3b.4i.5i.,
	1a.2b.3b.4i.5i.,	1b.2b.3b.4i.5i.,	1f.2b.3b.4i.5i.,	1h.2b.3b.4i.5i.,
25	1j.2b.3b.4i.5i.,	1p.2b.3b.4i.5i.,	1a.2e.3b.4i.5i.,	1b.2e.3b.4i.5i.,
	1f.2e.3b.4i.5i.,	1h.2e.3b.4i.5i.,	1j.2e.3b.4i.5i.,	1p.2e.3b.4i.5i.,
	1a.2f.3b.4i.5i.,	1b.2f.3b.4i.5i.,	1f.2f.3b.4i.5i.,	1h.2f.3b.4i.5i.,
	1j.2f.3b.4i.5i.,	1p.2f.3b.4i.5i.,	1a.2i.3b.4i.5i.,	1b.2i.3b.4i.5i.,
	1f.2i.3b.4i.5i.,	1h.2i.3b.4i.5i.,	1j.2i.3b.4i.5i.,	1p.2i.3b.4i.5i.,
	1a.2m.3b.4i.5i.,	1b.2m.3b.4i.5i.,	1f.2m.3b.4i.5i.,	1h.2m.3b.4i.5i.,
30	1j.2m.3b.4i.5i.,	1p.2m.3b.4i.5i.,	1a.2o.3b.4i.5i.,	1b.2o.3b.4i.5i.,
	1f.2o.3b.4i.5i.,	1h.2o.3b.4i.5i.,	1j.2o.3b.4i.5i.,	1p.2o.3b.4i.5i.,
	1a.2u.3b.4i.5i.,	1b.2u.3b.4i.5i.,	1f.2u.3b.4i.5i.,	1h.2u.3b.4i.5i.,
	1j.2u.3b.4i.5i.,	1p.2u.3b.4i.5i.,	1a.2y.3b.4i.5i.,	1b.2y.3b.4i.5i.,
	1f.2y.3b.4i.5i.,	1h.2y.3b.4i.5i.,	1j.2y.3b.4i.5i.,	1p.2y.3b.4i.5i.,

1p.2u.3b.4i.5i., 1a.2y.3b.4i.5i., 1b.2y.3b.4i.5i., 1f.2y.3b.4i.5i., 1h.2y.3b.4i.5i.,
 1j.2y.3b.4i.5i., 1p.2y.3b.4i.5i., 1a.2a.3e.4i.5i., 1b.2a.3e.4i.5i., 1f.2a.3e.4i.5i.,
 1h.2a.3e.4i.5i., 1j.2a.3e.4i.5i., 1p.2a.3e.4i.5i., 1a.2b.3e.4i.5i., 1b.2b.3e.4i.5i.,
 1f.2b.3e.4i.5i., 1h.2b.3e.4i.5i., 1j.2b.3e.4i.5i., 1p.2b.3e.4i.5i., 1a.2e.3e.4i.5i.,
 5 1b.2e.3e.4i.5i., 1f.2e.3e.4i.5i., 1h.2e.3e.4i.5i., 1j.2e.3e.4i.5i., 1p.2e.3e.4i.5i.,
 1a.2f.3e.4i.5i., 1b.2f.3e.4i.5i., 1f.2f.3e.4i.5i., 1h.2f.3e.4i.5i., 1j.2f.3e.4i.5i.,
 1p.2f.3e.4i.5i., 1a.2i.3e.4i.5i., 1b.2i.3e.4i.5i., 1f.2i.3e.4i.5i., 1h.2i.3e.4i.5i.,
 1j.2i.3e.4i.5i., 1p.2i.3e.4i.5i., 1a.2m.3e.4i.5i., 1b.2m.3e.4i.5i., 1f.2m.3e.4i.5i.,
 1h.2m.3e.4i.5i., 1j.2m.3e.4i.5i., 1p.2m.3e.4i.5i., 1a.2o.3e.4i.5i.,
 10 1b.2o.3e.4i.5i., 1f.2o.3e.4i.5i., 1h.2o.3e.4i.5i., 1j.2o.3e.4i.5i., 1p.2o.3e.4i.5i.,
 1a.2u.3e.4i.5i., 1b.2u.3e.4i.5i., 1f.2u.3e.4i.5i., 1h.2u.3e.4i.5i., 1j.2u.3e.4i.5i.,
 1p.2u.3e.4i.5i., 1a.2y.3e.4i.5i., 1b.2y.3e.4i.5i., 1f.2y.3e.4i.5i., 1h.2y.3e.4i.5i.,
 1j.2y.3e.4i.5i., 1p.2y.3e.4i.5i., 1a.2a.3g.4i.5i., 1b.2a.3g.4i.5i., 1f.2a.3g.4i.5i.,
 1h.2a.3g.4i.5i., 1j.2a.3g.4i.5i., 1p.2a.3g.4i.5i., 1a.2b.3g.4i.5i., 1b.2b.3g.4i.5i.,
 15 1f.2b.3g.4i.5i., 1h.2b.3g.4i.5i., 1j.2b.3g.4i.5i., 1p.2b.3g.4i.5i., 1a.2e.3g.4i.5i.,
 1b.2e.3g.4i.5i., 1f.2e.3g.4i.5i., 1h.2e.3g.4i.5i., 1j.2e.3g.4i.5i., 1p.2e.3g.4i.5i.,
 1a.2f.3g.4i.5i., 1b.2f.3g.4i.5i., 1f.2f.3g.4i.5i., 1h.2f.3g.4i.5i., 1j.2f.3g.4i.5i.,
 1p.2f.3g.4i.5i., 1a.2i.3g.4i.5i., 1b.2i.3g.4i.5i., 1f.2i.3g.4i.5i., 1h.2i.3g.4i.5i.,
 1j.2i.3g.4i.5i., 1p.2i.3g.4i.5i., 1a.2m.3g.4i.5i., 1b.2m.3g.4i.5i., 1f.2m.3g.4i.5i.,
 20 1h.2m.3g.4i.5i., 1j.2m.3g.4i.5i., 1p.2m.3g.4i.5i., 1a.2o.3g.4i.5i.,
 1b.2o.3g.4i.5i., 1f.2o.3g.4i.5i., 1h.2o.3g.4i.5i., 1j.2o.3g.4i.5i., 1p.2o.3g.4i.5i.,
 1a.2u.3g.4i.5i., 1b.2u.3g.4i.5i., 1f.2u.3g.4i.5i., 1h.2u.3g.4i.5i., 1j.2u.3g.4i.5i.,
 1p.2u.3g.4i.5i., 1a.2y.3g.4i.5i., 1b.2y.3g.4i.5i., 1f.2y.3g.4i.5i., 1h.2y.3g.4i.5i.,
 1j.2y.3g.4i.5i., e 1p.2y.3g.4i.5i.

25 Em todavia ainda outra modalidade, o composto da presente
 invenção tem uma atividade de inibição contra P450 em um nível igual a ou
 melhor do que a atividade de inibição de um composto como representado
 por uma IC₅₀ menor do que cerca de 2000 nM, menor do que cerca de 1500
 nM, menor do que cerca de 1000 nM, menor do que cerca de 900 nM, menor
 30 do que cerca de 800 nM, menor do que cerca de 700 nM, menor do que cer-
 ca de 650 nM, menor do que cerca de 600 nM, menor do que cerca de 550
 nM, menor do que cerca de 500 nM, menor do que cerca de 400 nM, menor

do que cerca de 350 nM, menor do que cerca de 300 nM, menor do que cerca de 250 nM, menor do que cerca de 200 nM, menor do que cerca de 100 nM, ou menor do que cerca de 50 nM.

Em todavia ainda outra modalidade, o composto da presente
5 invenção tem uma atividade de inibição contra uma isozima de P450, por exemplo, 3A em uma faixa representada para IC₅₀ de cerca de 2000 nM a cerca de 100 nM, de cerca de 1000 nM a cerca de 100 nM, de cerca de 900 nM a cerca de 200 nM, de cerca de 800 nM a cerca de 300 nM, de cerca de 700 nM a cerca de 200 nM, de cerca de 600 nM a cerca de 200 nM, de cerca
10 de 500 nM a cerca de 200 nM, de cerca de 700 nM a cerca de 300 nM, de cerca de 600 nM a cerca de 300 nM, de cerca de 700 nM a cerca de 400 nM, de cerca de 600 nM a cerca de 400 nM, de cerca de 400 nM a cerca de 100 nM, de cerca de 300 nM a cerca de 100 nM, ou de cerca de 600 nM a cerca de 150 nM.

15 Em todavia ainda outra modalidade, o composto da presente invenção tem uma atividade de inibição contra P450 em um nível igual a ou melhor do que a atividade de inibição de um composto como representado por uma IC₅₀ menor do que cerca de 2000 nM, menor do que cerca de 1500 nM, menor do que cerca de 1000 nM, menor do que cerca de 900 nM, menor
20 do que cerca de 800 nM, menor do que cerca de 700 nM, menor do que cerca de 650 nM, menor do que cerca de 600 nM, menor do que cerca de 550 nM, menor do que cerca de 500 nM, menor do que cerca de 400 nM, menor do que cerca de 350 nM, menor do que cerca de 300 nM, menor do que cerca de 250 nM, menor do que cerca de 200 nM, menor do que cerca de 100
25 nM, ou menor do que cerca de 50 nM, contanto que tal composto também não exiba substancialmente atividades biológicas exceto sua atividade de inibição contra P450. Por exemplo, o composto da presente invenção pode ter uma atividade reduzida ou não significativa de inibição de protease, incluindo sem qualquer limitação um nível de inibição de protease como EC₅₀ de
30 HIV representada maior do que cerca de 1000 nM, maior do que cerca de 900 nM, maior do que cerca de 800 nM, maior do que cerca de 700 nM, maior do que cerca de 600 nM, maior do que cerca de 500 nM, maior do que

cerca de 400 nM, maior do que cerca de 300 nM, maior do que cerca de 200 nM, maior do que cerca de 100 nM, maior do que cerca de 50 nM, maior do que cerca de 40 nM, maior do que cerca de 30 nM, maior do que cerca de 20 nM, maior do que cerca de 10 nM, maior do que cerca de 5 nM, ou maior do que cerca de 1 nM.

Em todavia outra modalidade, o composto da presente invenção tem uma atividade de inibição especificamente contra uma ou mais isozimas de P450 incluindo sem limitação 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, e 3A4, 5, 7, etc.

Em todavia outra modalidade, o composto da presente invenção tem uma atividade de inibição especificamente contra uma isozima de P450 que está envolvida na metabolização de fármacos antivirais, por exemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir etc.

Em todavia ainda outra modalidade, o composto da presente invenção tem uma atividade de inibição especificamente contra uma ou mais isozimas de P450, porém não a(s) outra(s). Por exemplo, o composto da presente invenção pode ter uma atividade de inibição especificamente contra P450 3A, porém uma atividade de inibição reduzida, não substancial, ou mínima contra outra isozima de P450, por exemplo, P450 2C9.

20 Formulações Farmacêuticas

Os compostos desta invenção são formulados com veículos e excipientes convencionais, que serão selecionados de acordo com a prática comum. As tabelas conterão excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes e similares. Formulações aquosas são preparadas em forma estéril, e quando destinadas à liberação por administração exceto oral, geralmente serão isotônicas. Todas as formulação opcionalmente conterão excipientes tais como aqueles mencionados no Handbook de Pharmaceutical Excipients (1986), aqui incorporado por referência em sua totalidade. Excipientes incluem ácido ascórbico e outros antioxidantes, agentes quelantes tais como EDTA, carboidratos tais como dextrina, hidroxialquilcelulose, hidroxialquilmetilcelulose, ácido esteárico e similares. O pH das formulações varia de cerca de 3 a cerca de 11, porém é usualmente em torno de 7 a 10.

Ao mesmo tempo que é possível para os ingredientes ativos serem administrados sozinhos, pode ser preferível ainda apresentá-los como formulações farmacêuticas. As formulações da invenção, tanto para uso veterinário quando humano, compreendem pelo menos um ingrediente ativo, por exemplo, um composto da presente invenção, juntamente com um ou mais veículos aceitáveis e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos. O(s) veículo(s) devem ser "aceitáveis" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e fisiologicamente inócuo(s) ao receptor do mesmo.

As formulações incluem aquelas adequadas para as vias de administração anteriores. As formulações podem convenientemente ser apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer dos métodos bem-conhecidos na técnica de farmácia. Técnicas e formulações geralmente são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), aqui incorporado por referência em sua totalidade. Tais métodos incluem a etapa de trazer em associação ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral as formulações são preparadas uniformemente e intimamente trazendo em associação o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se necessário, modelando o produto.

Formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como cápsulas, selos ou comprimidos, cada qual contendo uma quantidade determinada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não-aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou uma emulsão líquida de água-em-óleo. O ingrediente ativo pode também ser administrado como um bolus, eletuário ou pasta.

Um comprimido é feito por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos prensados podem ser preparados prensando-se em uma máquina adequada os ingre-

dientes ativos em uma forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, conservante, tensoativo ou agente de dispersão. Os comprimidos moldados podem ser preparados moldando-se em uma máquina adequada uma mistura do ingrediente ativo em pó umidecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou marcados e opcionalmente são formulados a fim de fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo.

Para administração ao olho ou outros tecidos externos, por exemplo, boca e pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como um unguento ou creme tópico contendo o(s) ingrediente(s) ativo(s) em uma quantidade de, por exemplo, 0,075 a 20% p/p (incluindo ingrediente(s) ativo(s) em uma faixa entre 0,1% e 20% em incrementos de 0,1% p/p tais como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferivelmente 0,2 a 15% p/p e o mais preferivelmente 0,5 a 10% p/p. Quando formulado em um unguento, os ingredientes ativos podem ser empregados com uma base de unguento parafínica ou miscível em água. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com uma base de creme de óleo-em-água.

Se desejado, a fase aquosa da base de creme pode incluir, por exemplo, pelo menos 30% p/p de um álcool pol-hídrico, isto é, um álcool tendo dois ou mais grupos hidroxila tais como propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno glicol (incluindo PEG 400) e misturas do mesmo. As formulações tópicas podem desejavelmente incluir um composto que realce a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou outras áreas afetadas. Exemplos de tais realçadores de penetração dérmicos incluem dimetil sulfóxido e análogos relacionados.

A fase oleosa das emulsões desta invenção pode ser constituída de ingredientes conhecidos de uma maneira conhecida. Enquanto a fase pode compreender meramente um emulsificante (de outro modo conhecido como um emulgente), ela desejavelmente compreende uma mistura de pelo menos um emulsificante com uma gordura ou um óleo ou tanto como uma gordura quanto como um óleo. Preferivelmente, um emulsificante hidrofílico

é incluído juntamente com um emulsificante lipofílico que age como um estabilizante. É também preferido incluir tanto um óleo quanto uma gordura. Juntos, o(s) emulsificante(s) com ou sem estabilizante(s) formam a assim chamada cera emulsificante, e a cera juntamente com o óleo e gordura formam a assim chamada base de unguento emulsificante que forma a fase dispersa oleosa das formulações de creme.

Emulgentes e estabilizantes de emulsão adequados para uso na formulação da invenção incluem Tween® 60, Span® 80, álcool cetostearílico, álcool benzílico, álcool miristílico, monoestearato de glicerila e lauril sulfato de sódio.

A escolha de óleos ou gorduras adequados para a formulação é com base na obtenção das propriedades cosméticas desejadas. O creme deve preferivelmente ser um produto não-gordurento, não-manchável e lavável com consistência adequada para evitar o vazamento de tubos e outros recipientes. Ésteres de alquila de cadeia linear ou ramificada, mono ou dibásicos tais como di-isoadipato, estearato de isocetil, diéster de propileno glicol de ácidos graxos de coco, miristato de isopropila, oleato de decila, palmitato de isopropila, estearato de butila, 2-etilhexil palmitato ou uma mistura de ésteres de cadeia ramificada conhecidos as Crodamol CAP podem ser usados, os últimos três sendo os ésteres preferidos. Estes podem ser usados sozinhos ou em combinação, dependendo das propriedades requeridas. Alternativamente, lipídeos de alto ponto de fusão tais como parafina macia e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais são usados.

Formulações farmacêuticas de acordo com a presente invenção compreendem um ou mais compostos da invenção juntamente com um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis e opcionalmente outros agentes terapêuticos. Formulações farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem ser em qualquer forma adequada para o método de administração pretendido. Quando usado para uso oral, por exemplo, comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, capsulas duras ou macias, xaropes ou elixires podem ser preparados. Composições pretendidas para uso oral podem ser

preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes incluindo agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes colorants e agentes preservantes, a fim de fornecer uma preparação

5 saborosa. Os comprimidos contendo o ingrediente ativo em mistura com excipiente farmacêuticamente aceitável não-tóxico que são adequados para a fabricação de comprimidos são aceitáveis. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio ou sódio, lactose, monoidrato de lactose, croscarmellose sódica, povidona, fosfato de cálcio ou

10 sódio; agentes de granulação e desintegração, tais como amido de milho, ou ácido alginico; agentes de ligação, tais como celulose, celulose microcristalina, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não-revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas incluindo mi-

15 croencapsulação para retardar a desintegração e adsorção no trato gastrointestinal e desse modo fornecer uma ação sustentada durante um período maior. Por exemplo, um material de liberação retardada tal como monoeste-

20 arato de glicerila ou diestearato de glicerila sozinho ou com uma cera pode ser empregado.

20 Formulações para uso oral podem ser também apresentadas como cápsulas de gelatina dura onde o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina macia em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, tal como óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo

25 de oliva.

 Suspensões aquosas da invenção contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes incluem um agente de suspensão, tal como carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, alginato

30 de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia, e agentes de dispersão ou umectantes tais como um fosfatídeo de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), um produto de condensação de um óxido de alquilenos

com um ácido graxo (por exemplo, estearato de polioxietileno), um produto de condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa (por exemplo, heptadecaetilenoeoxicetanol), um produto de condensação de óxido de etileno com um derivado de éster parcial de um ácido graxo e um
5 anidrido de hexitol (por exemplo, mono-oleato de sorbitan de polioxietileno). A suspensão aquosa pode também conter um ou mais conservantes tais como p-hidroxi-benzoato de etila ou n-propila, um ou mais agentes colorantes, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

10 Suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal, tal como óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de sesame ou óleo de coco, ou em um óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões orais podem conter um agente espessante, tal como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes,
15 tais como aqueles mencionados aqui, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral saborosa. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersíveis da invenção adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente de dispersão ou umectante, um agente de suspensão, e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou umectantes adequados e agentes de suspensão são exemplificados por aqueles descritos acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes ado-
20 çantes, aromatizantes e colorantes, podem também estar presente.

As composições farmacêuticas da invenção podem também ser na forma de emulsões de óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como óleo de oliva ou óleo de amendoim, um óleo mineral, tal como parafina líquida, ou uma mistura destes. Agentes emulsificantes adequados incluem gomas de ocorrência natural, tal como goma acácia e goma tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, tal como lecitina de soja, ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, tal
30

como mono-oleato de sorbitan, e produtos de condensação destes ésteres parciais com óxido de etileno, tais como mono-oleato de sorbitan de polioxietileno. A emulsão pode também conter agentes adoçantes e aromatizantes. Xaropes e elixíres podem ser formulados com agentes adoçantes, tais como

5 glicerol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem também conter um agente demulcente, um conservante, um aromatizante ou um colorante.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser na forma de uma preparação injetável estéril, tal como uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo

10 com a técnica conhecido usando aqueles agentes dispersants ou umectantes adequados e agentes de suspensão que foram mencionados aqui. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvent parenteralmente aceitável não-tóxico, tal como uma solução em 1,3-butano-diol ou preparada como um pó

15 liofilizado. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônico. Além disso, óleos fixos estéreis podem convencionalmente ser empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos.

20 Além disso, ácidos graxos tais como ácido oléico podem igualmente ser usados na preparação de injetáveis.

A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com o material portador para produzir uma forma de dosagem simples variará dependendo do hospedeiro tratando e o modo de administração particular.

25 Por exemplo, uma formulação de liberação prolongada destinada à administração oral a seres humanos pode conter aproximadamente 1 a 1000 mg de material ativo composto com uma quantidade apropriada e conveniente de material portador que pode variar de cerca de 5 a cerca de 95% das composições totais (peso:peso). A composição farmacêutica pode ser preparada

30 para fornecer quantidades facilmente mensuráveis para administração. Por exemplo, uma solução aquosa destinada à infusão intravenosa pode conter de cerca de 3 a 500 µg do ingrediente ativo por mililitro de solução a fim de

que a infusão de um volume adequado em uma taxa de cerca de 30 ml/hora possa ocorrer.

5 Formulações adequadas para administração ao olho incluem colírios em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, especialmente um solvente aquoso para o ingrediente ativo. O ingrediente ativo está preferivelmente presente em tais formulações em uma concentração de 0,5 a 20%, vantajosamente 0,5 a 10% particularmente cerca de 1,5% em peso/peso.

10 As formulações adequadas para administração tópica na boca incluem pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base aromatizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia; e antissépticos bucais compreendendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

15 As formulações para administração retal podem ser apresentadas como um supositório com uma base adequada compreendendo, por exemplo, manteiga de cacao ou um salicilato.

20 Formulações adequadas para administração intrapulmonar ou nasal têm um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 0,1 a 500 μm (incluindo tamanhos de partícula em uma faixa entre 0,1 e 500 μm em incrementos tais como 0,5 μm , 1 μm , 30 μm , 35 μm , etc.), que é administrado por rápida inalação através da passagem nasal ou por inalação através da boca a fim de atingir os sacos alveolares. Formulações adequadas incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo. Formulações adequadas
25 para aerosol ou administração de pó seco podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais e podem ser liberadas com outros agentes terapêuticos tais como compostos até agora usados no tratamento ou profilaxia de infecções como aqui descrito.

30 Formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, crêmes, geis, pastas, espumas ou formulações de *spray* contendo além do ingrediente ativo tais veículos como são conhecidos na técnica ser apropriados.

Formulações adequadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não-aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e as suspensões estéreis aquosas e não-aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes.

As formulações são apresentadas em recipientes de dose única ou múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos selados, e podem ser armazenadas em uma condição seca por congelamento (liofilizada) que requer apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeção, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção improvisadas são preparadas de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo previamente descrito. Formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas que contêm uma dose diária ou subdose diária unitária, como aqui acima mencionado, ou uma fração apropriada do mesmo, do ingrediente ativo.

Deve ser entendido que além dos ingredientes fornecidos pela presente invenção, as formulações desta invenção podem incluir outros agentes convencionais na técnica considerando o tipo de formulação em questão, por exemplo, aquelas para administração oral podem incluir agentes aromatizantes.

A invenção também fornece composições veterinárias compreendendo pelo menos um ingrediente ativo, por exemplo, um composto da presente invenção juntamente com um veículo veterinário.

Veículos veterinários são materiais úteis para o propósito de administração da composição e podem ser materiais sólidos, líquidos ou gasosos que são de outro modo inertes ou aceitáveis na técnica veterinária e são compatíveis ao ingrediente ativo. Estas composições veterinárias podem ser administradas oralmente, parenteralmente ou por quaisquer outras vias desejadas.

Compostos da invenção podem também ser formulados para fornecer liberação controlada do ingrediente ativo para permitir dosagem

menos frequente ou para melhorar o perfil farmacocinético ou toxicidade do ingrediente ativo. Consequentemente, a invenção também forneceu composições compreendendo um ou mais compostos da invenção formulados para liberação sustentada ou controlada.

5 A dose eficaz de um ingrediente ativo depende pelo menos da natureza da condição que está sendo tratada, toxicidade, se o composto está sendo usado profilaticamente (doses menores) ou contra uma doença ou condição ativa, o método de liberação, e a formulação farmacêutica, e sera determinada pelo médico usando estudos de escalamento de dose convencional. A dose eficaz pode ser esperado ser de cerca de 0,0001 a cerca de 10
10 100 mg/kg de peso corporal por dia. Tipicamente, de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia. Mais tipicamente, de cerca de 0,01 a cerca de 5 mg/kg de peso corporal por dia. Mais tipicamente, de cerca de 0,05 a cerca de 0,5 mg/kg de peso corporal por dia. Por exemplo, a dose
15 candidata diária para um ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de 1 mg a 1000 mg, ou entre 5 mg e 500 mg, e pode tomar a forma de doses única ou múltiplas.

 Em todavia outra modalidade, o presente pedido descreve composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo,
20 e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

 Em todavia outra modalidade, o presente pedido descreve composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo,
25 em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional, e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

 De acordo com a presente invenção, o agente terapêutico usado em combinação com o composto da presente invenção pode ser qualquer agente tendo um efeito terapêutico quando usado em combinação com o
30 composto da presente invenção. Por exemplo, o agente terapêutico usado em combinação com o composto da presente invenção pode ser qualquer agente que é acessível ao metabolismo oxidativo por enzimas de citocromo

P450, especialmente citocromo P450 mono-oxigenase, por exemplo, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

Em outro exemplo, o agente terapêutico usado em combinação com o composto da presente invenção pode ser qualquer agente antiviral, por exemplo, anti-HIV, anti-HCV, etc., agente antibacteriano, agente antifúngico, imuno-modulador, por exemplo, imunossupressor, agente antineoplásico, agente quimioterápico, agentes úteis para tratar condições cardiovasculares, condições neurológicas, etc.

Em ainda outro exemplo, o agente terapêutico usado em combinação com o composto da presente invenção pode ser qualquer inibidor das bomba de próton, antiepiléticos, NSAID, agente hipoglicêmico oral, angiotensina II, sulfonilureias, beta-bloqueador, antidepressor, antipsicóticos, ou anestésicos, ou uma combinação dos mesmos.

Em todavia outro exemplo, o agente terapêutico usado em combinação com o composto da presente invenção pode ser qualquer 1) antibióticos macrolídeos, por exemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) antiarrítmicos, por exemplo, quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepinas, por exemplo, alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) imunomoduladores, por exemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirais de HIV, por exemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinético, por exemplo, cisaprida, 7) antihistaminas, por exemplo, astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueadores de canal de cálcio, por exemplo, anlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 9) inibidores de HMG CoA redutase, por exemplo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, sinvastatina, ou 10) 6beta-OH esteroide, por exemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

Em todavia ainda outro exemplo, o agente terapêutico usado em combinação com o composto da presente invenção pode ser qualquer alfentanila, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, Codeína- N-desmetilação, dapsona, dextrometorfan, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanila, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetron, pimozida, pro-

pranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifen, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, ou zolpidem ou uma combinação do mesmo.

Em uma modalidade, o presente pedido descreve composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado do grupo que consiste em compostos inibidores de HIV protease, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, Inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de não-nucleosídeo de HCV, inibidores de CCR5, e combinações dos mesmos, e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em outra modalidade, o presente pedido fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado do grupo que consiste em amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, entricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, andoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir ($\pm$ FTC), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxila, apricitibina AVX754, andoxovir, KP-1461, e fosalvudina tidoxil (anteriormente HDP 99,0003), di-isoproxil fumarato de tenofovir, adefovir dipivoxila, GS-9131, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido caféico,

derivados de éster fenetílico de ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, 5 FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, imunitina, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, e maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, taxol, taxotere, claritromicina, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 10 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidróxi-3-(((4-metoxifenila)sulfonila)(2-metilpropila)amino)-1-(fenilmetila)propila)-3-metil-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 e U-103017 e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em todavia outra modalidade, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com dois ou três agentes terapêuticos adicionais. Por exemplo, um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, é combinado com dois ou três 20 agentes terapêuticos adicionais selecionados das classes de inibidores de HIV protease, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, e inibidores de HIV integrase. Os dois ou três agentes terapêuticos adicionais podem ser agentes terapêuticos diferentes selecionados da mesma classe de agentes terapêuticos, ou 25 eles podem ser selecionados de diferentes classes de agentes terapêuticos. Os compostos da presente invenção em tais combinações ternárias ou quaternárias podem incluir qualquer um dos compostos de Fórmula I descritos aqui, por exemplo, um Composto de Fórmula IIA-D ou Fórmula IV. Em uma 30 modalidade particular, as composições farmacêuticas da presente invenção compreendem um composto de Fórmula IV, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, combinada com dois ou três agen-

tes terapêuticos adicionais selecionados das classes de inibidores de HIV protease, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, e inibidores de HIV integrase. Em

5 uma modalidade ainda mais particular, a composição farmacêutica da presente invenção compreende Exemplo P, S, ou X, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com dois ou três agentes terapêuticos adicionais selecionados das classes de inibidores de HIV protease, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase re-

10 versa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, e inibidores de HIV integrase. Por exemplo, tais combinações podem compreender Exemplo P, S, ou X, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo em combinação com dois ou três agentes terapêuticos adicionais selecionados

15 do grupo que consiste em di-isoproxil fumarato de tenofovir, GS-9131, entricitabina, elvitegravir, efavrenz, atazanavir, darunavir, raltegravir, e rilpivirina (ou sal farmaceuticamente aceitável, solvatos, e/ou ésteres do mesmo).

Modalidades específicas de combinações ternárias compreendem, por exemplo, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131,

20 Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/elvitegravir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/efavrenz, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/atazanavir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/darunavir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/raltegravir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/rilpivirina, Exemplo P/GS-9131/entricitabina, Exemplo P/GS-

25 9131/elvitegravir, Exemplo P/GS-9131/efavrenz, Exemplo P/GS-9131/atazanavir, Exemplo P/GS-9131/darunavir, Exemplo P/GS-9131/raltegravir, Exemplo P/GS-9131/rilpivirina, Exemplo P/entricitabina/elvitegravir, Exemplo P/entricitabina/efavrenz, Exemplo

30 P/entricitabina/atazanavir, Exemplo P/entricitabina/darunavir, Exemplo P/entricitabina/raltegravir, Exemplo P/entricitabina/rilpivirina, Exemplo P/elvitegravir/efavrenz, Exemplo P/elvitegravir/atazanavir, Exemplo

	P/elvitegravir/darunavir,	Exemplo	P/elvitegravir/raltegravir,	Exemplo
	P/elvitegravir/rilpivirina,	Exemplo	P/efavrenz/atazanavir,	Exemplo
	P/efavrenz/darunavir,	Exemplo	P/efavrenz/raltegravir,	Exemplo
	P/efavrenz/rilpivirina,	Exemplo	P/atazanavir/darunavir,	Exemplo
5	P/atazanavir/raltegravir,	Exemplo	P/atazanavir/rilpivirina,	Exemplo
	P/darunavir/raltegravir,	Exemplo	P/darunavir/rilpivirina,	Exemplo
	P/raltegravir/rilpivirina,	Exemplo	S/fumarato de tenofovir disoproxil/GS-9131,	Exemplo
	S/fumarato de tenofovir disoproxil /entricitabina,	Exemplo	S/fumarato de tenofovir disoproxil /elvitegravir,	Exemplo
10	S/fumarato de tenofovir disoproxil /elvitegravir,	Exemplo	S/di-isoproxil fumarato de tenofovir/atazanavir,	Exemplo
	S/di-isoproxil fumarato de tenofovir /darunavir,	Exemplo	S/di-isoproxil fumarato de tenofovir /raltegravir,	Exemplo
	S/di-isoproxil fumarato de tenofovir/rilpivirina,	Exemplo	S/GS-9131/entricitabina,	Exemplo
	S/GS-9131/elvitegravir,	Exemplo	S/GS-9131/efavrenz,	Exemplo
15	S/GS-9131/atazanavir,	Exemplo	S/GS-9131/darunavir,	Exemplo
	S/GS-9131/raltegravir,	Exemplo	S/GS-9131/rilpivirina,	Exemplo
	S/entricitabina/elvitegravir,	Exemplo	S/entricitabina/efavrenz,	Exemplo
	S/entricitabina/atazanavir,	Exemplo	S/entricitabina/darunavir,	Exemplo
	S/entricitabina/raltegravir,	Exemplo	S/entricitabina/rilpivirina,	Exemplo
20	S/elvitegravir/efavrenz,	Exemplo	S/elvitegravir/atazanavir,	Exemplo
	S/elvitegravir/darunavir,	Exemplo	S/elvitegravir/raltegravir,	Exemplo
	S/elvitegravir/rilpivirina,	Exemplo	S/efavrenz/atazanavir,	Exemplo
	S/efavrenz/darunavir,	Exemplo	S/efavrenz/raltegravir,	Exemplo
	S/efavrenz/rilpivirina,	Exemplo	S/atazanavir/darunavir,	Exemplo
25	S/atazanavir/raltegravir,	Exemplo	S/atazanavir/rilpivirina,	Exemplo
	S/darunavir/raltegravir,	Exemplo	S/darunavir/rilpivirina,	Exemplo
	S/raltegravir/rilpivirina,	Exemplo	X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131,	Exemplo
	X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina,	Exemplo	X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/elvitegravir,	Exemplo
30	X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/efavrenz,	Exemplo	X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/atazanavir,	Exemplo
	X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/darunavir,	Exemplo	X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/raltegravir,	Exemplo
	X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/rilpivirina,	Exemplo		

- fumarato de tenofovir/rilpivirina, Exemplo X/GS-9131/entricitabina, Exemplo X/GS-9131/elvitegravir, Exemplo X/GS-9131/efavrenz, Exemplo X/GS-9131/atazanavir, Exemplo X/GS-9131/darunavir, Exemplo X/GS-9131/raltegravir, Exemplo X/GS-9131/rilpivirina, Exemplo
- 5 X/entricitabina/elvitegravir, Exemplo X/entricitabina/efavrenz, Exemplo X/entricitabina/atazanavir, Exemplo X/entricitabina/darunavir, Exemplo X/entricitabina/raltegravir, Exemplo X/entricitabina/rilpivirina, Exemplo X/elvitegravir/efavrenz, Exemplo X/elvitegravir/atazanavir, Exemplo X/elvitegravir/darunavir, Exemplo X/elvitegravir/raltegravir, Exemplo
- 10 X/elvitegravir/rilpivirina, Exemplo X/efavrenz/atazanavir, Exemplo X/efavrenz/darunavir, Exemplo X/efavrenz/raltegravir, Exemplo X/efavrenz/rilpivirina, Exemplo X/atazanavir/darunavir, Exemplo X/atazanavir/raltegravir, Exemplo X/atazanavir/rilpivirina, Exemplo X/darunavir/raltegravir, Exemplo X/darunavir/rilpivirina, e Exemplo
- 15 X/raltegravir/rilpivirina (incluindo sal farmacêuticamente aceitável, solvatos, e/ou ésteres de qualquer um dos acima).

- Modalidades específicas de combinações quaternárias compreendem, por exemplo, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/entricitabina, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-
- 20 9131/elvitegravir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/efavrenz, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/atazanavir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/darunavir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/raltegravir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-
- 25 9131/rilpivirina, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/elvitegravir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/efavrenz, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/atazanavir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/darunavir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofo-
- 30 vir/entricitabina/raltegravir, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/rilpivirina, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofovir/elvitegravir/efavrenz, Exemplo P/di-isoproxil fumarato de tenofo-

	vir/elvitegravir/atazanavir, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/elvitegravir/darunavir, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/elvitegravir/raltegravir, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/elvitegravir/rilpivirina, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
5	vir/efavrenz/atazanavir, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/efavrenz/darunavir, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/efavrenz/raltegravir, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/efavrenz/rilpivirina, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/atazanavir/darunavir, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
10	vir/atazanavir/raltegravir, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/atazanavir/rilpivirina, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/darunavir/raltegravir, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/darunavir/rilpivirina, Exemplo	P/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/raltegravir/rilpivirina, Exemplo	P/GS-9131/entricitabina/elvitegravir, Exem-	
15	plo P/GS-9131/entricitabina/efavrenz, Exemplo	P/GS-	
	9131/entricitabina/atazanavir, Exemplo	P/GS-9131/entricitabina/darunavir,	
	Exemplo P/GS-9131/entricitabina/raltegravir, Exemplo	P/GS-	
	9131/entricitabina/rilpivirina, Exemplo	P/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, E-	
	xemplo P/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Exemplo	P/GS-	
20	9131/elvitegravir/darunavir, Exemplo	P/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, E-	
	xemplo P/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Exemplo	P/GS-	
	9131/efavrenz/atazanavir, Exemplo	P/GS-9131/efavrenz/darunavir, Exemplo	
	P/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Exemplo	P/GS-9131/efavrenz/rilpivirina, E-	
	xemplo P/GS-9131/atazanavir/darunavir, Exemplo	P/GS-	
25	9131/atazanavir/raltegravir, Exemplo	P/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, E-	
	xemplo P/GS-9131/darunavir/raltegravir, Exemplo	P/GS-	
	9131/darunavir/rilpivirina, Exemplo	P/GS-9131/raltegravir/rilpivirina, Exemplo	
	P/entricitabina/elvitegravir/efavrenz, Exemplo		
	P/entricitabina/elvitegravir/atazanavir, Exemplo		
30	P/entricitabina/elvitegravir/darunavir, Exemplo		
	P/entricitabina/elvitegravir/raltegravir, Exemplo		
	P/entricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Exemplo		

	P/entricitabina/efavrenz/atazanavir,	Exemplo
	P/entricitabina/efavrenz/darunavir,	Exemplo
	P/entricitabina/efavrenz/raltegravir,	Exemplo
	P/entricitabina/efavrenz/rilpivirina,	Exemplo
5	P/entricitabina/atazanavir/darunavir,	Exemplo
	P/entricitabina/atazanavir/raltegravir,	Exemplo
	P/entricitabina/atazanavir/rilpivirina,	Exemplo
	P/entricitabina/darunavir/raltegravir,	Exemplo
	P/entricitabina/darunavir/rilpivirina,	Exemplo
10	P/entricitabina/raltegravir/rilpivirina,	Exemplo
	P/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Exemplo P/elvitegravir/efavrenz/darunavir,	Exemplo
	Exemplo P/elvitegravir/efavrenz/raltegravir,	Exemplo
	P/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, Exemplo P/elvitegravir/atazanavir/darunavir,	Exemplo
	Exemplo P/elvitegravir/atazanavir/raltegravir,	Exemplo
15	P/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina,	Exemplo
	P/elvitegravir/darunavir/raltegravir,	Exemplo
	P/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Exemplo P/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina,	Exemplo
	Exemplo P/efavrenz/atazanavir/darunavir,	Exemplo
	P/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Exemplo P/efavrenz/atazanavir/rilpivirina,	Exemplo
20	Exemplo P/efavrenz/darunavir/raltegravir,	Exemplo
	P/efavrenz/darunavir/rilpivirina, Exemplo P/efavrenz/raltegravir/rilpivirina, E-	Exemplo
	xemplo P/atazanavir/darunavir/raltegravir,	Exemplo
	P/atazanavir/darunavir/rilpivirina, Exemplo P/darunavir/raltegravir/rilpivirina,	Exemplo
	S/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/entricitabina, Exemplo	Exemplo
25	S/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/elvitegravir, Exemplo S/di-	Exemplo
	isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/efavrenz, Exemplo S/di-isoproxil	Exemplo
	fumarato de tenofovir/GS-9131/atazanavir, Exemplo S/di-isoproxil fumarato de tenofo-	Exemplo
	vir/GS-9131/darunavir, Exemplo S/di-isoproxil fumarato de tenofo-	Exemplo
	vir/GS-9131/raltegravir, Exemplo S/di-isoproxil fumarato de tenofo-	Exemplo
30	9131/rilpivirina, Exemplo S/di-isoproxil fumarato de tenofo-	Exemplo
	vir/entricitabina/elvitegravir, Exemplo S/di-isoproxil fumarato de tenofo-	Exemplo
	vir/entricitabina/efavrenz, Exemplo S/di-isoproxil fumarato de tenofo-	Exemplo

	vir/entricitabina/atazanavir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/entricitabina/darunavir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/entricitabina/raltegravir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/entricitabina/rilpivirina, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
5	vir/elvitegravir/efavrenz, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/elvitegravir/atazanavir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/elvitegravir/darunavir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/elvitegravir/raltegravir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/elvitegravir/rilpivirina, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
10	vir/efavrenz/atazanavir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/efavrenz/darunavir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/efavrenz/raltegravir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/efavrenz/rilpivirina, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/atazanavir/darunavir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
15	vir/atazanavir/raltegravir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/atazanavir/rilpivirina, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/darunavir/raltegravir, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/darunavir/rilpivirina, Exemplo	S/di-isoproxil fumarato	de tenofo-
	vir/raltegravir/rilpivirina, Exemplo	S/GS-9131/entricitabina/elvitegravir, Exem-	
20	plo S/GS-9131/entricitabina/efavrenz, Exemplo	S/GS-	
	9131/entricitabina/atazanavir, Exemplo	S/GS-9131/entricitabina/darunavir,	
	Exemplo S/GS-9131/entricitabina/raltegravir, Exemplo	S/GS-	
	9131/entricitabina/rilpivirina, Exemplo	S/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, E-	
	xemplo S/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Exemplo	S/GS-	
25	9131/elvitegravir/darunavir, Exemplo	S/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, E-	
	xemplo S/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Exemplo	S/GS-	
	9131/efavrenz/atazanavir, Exemplo	S/GS-9131/efavrenz/darunavir, Exemplo	
	S/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Exemplo	S/GS-9131/efavrenz/rilpivirina, E-	
	xemplo S/GS-9131/atazanavir/darunavir, Exemplo	S/GS-	
30	9131/atazanavir/raltegravir, Exemplo	S/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, E-	
	xemplo S/GS-9131/darunavir/raltegravir, Exemplo	S/GS-	
	9131/darunavir/rilpivirina, Exemplo	S/GS-9131/raltegravir/rilpivirina, Exemplo	

	S/entricitabina/elvitegravir/efavrenz,	Exemplo
	S/entricitabina/elvitegravir/atazanavir,	Exemplo
	S/entricitabina/elvitegravir/darunavir,	Exemplo
	S/entricitabina/elvitegravir/raltegravir,	Exemplo
5	S/entricitabina/elvitegravir/rilpivirina,	Exemplo
	S/entricitabina/efavrenz/atazanavir,	Exemplo
	S/entricitabina/efavrenz/darunavir,	Exemplo
	S/entricitabina/efavrenz/raltegravir,	Exemplo
	S/entricitabina/efavrenz/rilpivirina,	Exemplo
10	S/entricitabina/atazanavir/darunavir,	Exemplo
	S/entricitabina/atazanavir/raltegravir,	Exemplo
	S/entricitabina/atazanavir/rilpivirina,	Exemplo
	S/entricitabina/darunavir/raltegravir,	Exemplo
	S/entricitabina/darunavir/rilpivirina,	Exemplo
15	S/entricitabina/raltegravir/rilpivirina,	Exemplo
	S/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Exemplo S/elvitegravir/efavrenz/darunavir,	Exemplo
	Exemplo S/elvitegravir/efavrenz/raltegravir,	Exemplo
	S/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, Exemplo S/elvitegravir/atazanavir/darunavir,	Exemplo
	Exemplo S/elvitegravir/atazanavir/raltegravir,	Exemplo
20	S/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina,	Exemplo
	S/elvitegravir/darunavir/raltegravir,	Exemplo
	S/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Exemplo S/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina,	Exemplo
	Exemplo S/efavrenz/atazanavir/darunavir,	Exemplo
	S/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Exemplo S/efavrenz/atazanavir/rilpivirina,	Exemplo
25	Exemplo S/efavrenz/darunavir/raltegravir,	Exemplo
	S/efavrenz/darunavir/rilpivirina, Exemplo S/efavrenz/raltegravir/rilpivirina, E-	Exemplo
	xemplo S/atazanavir/darunavir/raltegravir,	Exemplo
	S/atazanavir/darunavir/rilpivirina, Exemplo S/darunavir/raltegravir/rilpivirina,	Exemplo
	Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/entricitabina, Exemplo	
30	X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/elvitegravir, Exemplo X/di-	
	isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/efavrenz, Exemplo X/di-isoproxil	
	fumarato de tenofovir/GS-9131/atazanavir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato	

de tenofovir/GS-9131/darunavir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/raltegravir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/GS-9131/rilpivirina, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/elvitegravir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/efavrenz, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/atazanavir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/darunavir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/raltegravir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/entricitabina/rilpivirina, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/elvitegravir/efavrenz, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/elvitegravir/atazanavir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/elvitegravir/darunavir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/elvitegravir/raltegravir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/elvitegravir/rilpivirina, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/efavrenz/atazanavir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/efavrenz/darunavir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/efavrenz/raltegravir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/efavrenz/rilpivirina, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/atazanavir/darunavir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/atazanavir/raltegravir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/atazanavir/rilpivirina, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/darunavir/raltegravir, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/darunavir/rilpivirina, Exemplo X/di-isoproxil fumarato de tenofovir/raltegravir/rilpivirina, Exemplo X/GS-9131/entricitabina/elvitegravir, Exemplo X/GS-9131/entricitabina/efavrenz, Exemplo X/GS-9131/entricitabina/atazanavir, Exemplo X/GS-9131/entricitabina/darunavir, Exemplo X/GS-9131/entricitabina/raltegravir, Exemplo X/GS-9131/entricitabina/rilpivirina, Exemplo X/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Exemplo X/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Exemplo X/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Exemplo X/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Exemplo X/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Exemplo X/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Exemplo X/GS-9131/efavrenz/darunavir, Exemplo

	X/GS-9131/efavirenz/raltegravir, Exemplo	X/GS-9131/efavirenz/rilpivirina, Exemplo	X/GS-9131/atazanavir/darunavir, Exemplo	X/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Exemplo	X/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Exemplo	X/GS-9131/darunavir/raltegravir, Exemplo	X/GS-9131/darunavir/rilpivirina, Exemplo	X/GS-9131/raltegravir/rilpivirina, Exemplo
5	X/entricitabina/elvitegravir/efavirenz, Exemplo	X/entricitabina/elvitegravir/atazanavir, Exemplo	X/entricitabina/elvitegravir/darunavir, Exemplo	X/entricitabina/elvitegravir/raltegravir, Exemplo	X/entricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Exemplo	X/entricitabina/efavirenz/atazanavir, Exemplo	X/entricitabina/efavirenz/darunavir, Exemplo	X/entricitabina/efavirenz/raltegravir, Exemplo
10	X/entricitabina/efavirenz/rilpivirina, Exemplo	X/entricitabina/efavirenz/atazanavir, Exemplo	X/entricitabina/efavirenz/darunavir, Exemplo	X/entricitabina/efavirenz/raltegravir, Exemplo	X/entricitabina/efavirenz/rilpivirina, Exemplo	X/entricitabina/atazanavir/darunavir, Exemplo	X/entricitabina/atazanavir/raltegravir, Exemplo	X/entricitabina/atazanavir/rilpivirina, Exemplo
15	X/entricitabina/darunavir/raltegravir, Exemplo	X/entricitabina/darunavir/rilpivirina, Exemplo	X/entricitabina/raltegravir/rilpivirina, Exemplo	X/elvitegravir/efavirenz/atazanavir, Exemplo	X/elvitegravir/efavirenz/darunavir, Exemplo	X/elvitegravir/efavirenz/raltegravir, Exemplo	X/elvitegravir/efavirenz/rilpivirina, Exemplo	X/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Exemplo
20	X/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Exemplo	X/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Exemplo	X/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Exemplo	X/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Exemplo	X/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, Exemplo	X/efavirenz/atazanavir/darunavir, Exemplo	X/efavirenz/atazanavir/raltegravir, Exemplo	X/efavirenz/atazanavir/rilpivirina, Exemplo
25	X/efavirenz/darunavir/raltegravir, Exemplo	X/efavirenz/darunavir/rilpivirina, Exemplo	X/efavirenz/raltegravir/rilpivirina, Exemplo	X/atazanavir/darunavir/raltegravir, Exemplo				
30								

X/atazanavir/darunavir/rilpivirina, e Exemplo X/darunavir/raltegravir/rilpivirina (incluindo sal farmaceuticamente aceitável, solvatos, e/ou ésteres de qualquer um dos acima).

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um agente farmacêutico de combinação compreendendo:

- a) uma primeira composição farmacêutica compreendendo a composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, ou éster do mesmo; e
- b) uma segunda composição farmacêutica compreendendo pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado do grupo que consiste em compostos inibidores de HIV protease, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, Inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de gp41, Inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, interferons, análogo de ribavirinas, inibidor de NS3 proteases, inibidor de alfa-glicosidase 1s, hepatoprotetores, inibidores de não-nucleosídeo de HCV, e outros fármacos para tratar HCV, e combinações dos mesmos.

Vias de Administração

- Um ou mais compostos da invenção (aqui referidos como os ingredientes ativos) são administrados por qualquer via apropriada para a condição a ser tratada. Vias adequadas incluem oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal e epidural), e similares.
- Será apreciado que a via preferida possa variar com, por exemplo, a condição do receptor. Uma vantagem dos compostos desta invenção é que eles são oralmente biodisponíveis e podem ser dosados oralmente.

Terapia de Combinação

- Em uma modalidade, os compostos da presente invenção podem ser usados sozinhos, por exemplo, por inibição da citocromo P450 mono-oxigenase. Em outra modalidade, os compostos da presente invenção são usados em combinação com outros ingredientes ou agentes terapêuti-

cos ativos. Preferivelmente, os outros ingredientes ou agentes terapêuticos ativos são metabolizados ou acessíveis ao metabolismo oxidativo por enzimas citocromo P450, por exemplo, enzimas mono-oxigenase tais como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, etc.

5 Combinações dos compostos da presente invenção são tipicamente selecionados com base na condição a ser tratada, reatividades cruzadas de propriedades de ingredientes e fármacos da combinação. Por exemplo, quando tratando uma infecção (por exemplo, HIV ou HCV), as composições da invenção são combinadas com agentes anti-infecciosos (tais
10 como aqueles descritos aqui).

 Em uma modalidade, exemplos não-limitantes de combinações adequadas incluem combinações de um ou mais compostos da presente invenção com um ou mais agentes antivirais, por exemplo, anti-HIV, anti-HCV, etc., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, imunomoduladores,
15 res, por exemplo, imunossuppressores, agentes antineoplásicos, agentes quimioterápicos, agentes úteis para tratar condições cardiovasculares, condições neurológicas, etc.

 Em outra modalidade, exemplos não-limitantes de combinações adequadas incluem combinações de um ou mais compostos da presente invenção com um ou mais inibidores de bomba de próton, antiepilépticos,
20 NSAIDs, agentes hipoglicêmicos orais, angiotensina II, sulfonilureias, beta bloqueadores, antidepressantes, antipsicóticos, ou anestésicos, ou uma combinação dos mesmos.

 Em todavia outra modalidade, exemplos não-limitantes de combinações adequadas incluem combinações de um ou mais compostos da presente invenção com um ou mais 1) antibióticos macrolídeos, por exemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) antiarrítmicos, por exemplo, quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepinas, por exemplo, alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) imunomoduladores, por exemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antivirais de HIV, por exemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinéticos, por exemplo, cisaprida, 7) antihistaminas, por exemplo, astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) blo-
25 30

queadores de canal de cálcio, por exemplo, anlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 9) inibidores de HMG CoA redutase, por exemplo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, sinvastatina, ou 10) esteroide 6beta-OH, por exemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

Em todavia ainda outra modalidade, exemplos não-limitantes de combinações adequadas incluem combinações de um ou mais compostos da presente invenção com um ou mais compostos selecionados do grupo que consiste em alfentanila, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína=>TMU, cilostazol, cocaína, codeína- N-desmetilação, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanila, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, odanestron, pimizida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, e zolpidem ou uma combinação do mesmo.

Em todavia ainda outra modalidade, exemplos não-limitantes de suitable combinações incluem combinações de um ou mais compostos da presente invenção com um ou mais compostos inibidores de HIV protease, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, e outros fármacos para tratar HIV, interferons, análogo de ribavirinas, inibidor de HCV NS3 proteases, inibidor de alfa-glicosidase 1s, hepatoprotetores, inibidores de nucleosídeo ou nucleotídeo de HCV, inibidores de não-nucleosídeo de HCV, e outros fármacos para tratar HCV.

Mais especificamente, um ou mais compostos da presente invenção podem ser combinados com um ou mais compostos selecionados do grupo que consiste em 1) amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, GS-8374,

PPL-100, DG35, e AG 1859, 2) um inibidor de não-nucleosídeo de transcriptase reversa de HIV, por exemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, e TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355
5 BS, VRX 840773, UK-453061, e RDEA806, 3) um inibidor de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, por exemplo, zidovudina, entricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, andoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, entricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxila, apricitibina (AVX754), GS-7340, KP-1461, e fosalvudina
10 tidoxila (anteriormente HDP 99,0003), 4) um inibidor de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, por exemplo, di-isoproxil fumarato de tenofovir e adefovir dipivoxila, 5) a HIV integrase inibitor, por exemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido
15 caféico, derivados de éster fenético de ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, e L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, e BA 011, 6) um inibidor de gp41, por exemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, e TRI-1144, 7) um inibidor de CXCR4, por exemplo, AMD-070, 8) um inibidor de entrada, por exemplo, SP01A, 9) um inibidor de gp120, por exemplo, BMS-488043 ou BlockAide/CR, 10) a G6PD e NADH-oxidase inibitor, por exemplo, imunitina, 11) um inibidor de CCR5, por exemplo, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140,
25 INCB15050, PF-232798 (Pfizer), e CCR5mAb004, 12) outros fármacos para tratar HIV, por exemplo, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, e PA-1050040
30 (PA-040), 13) um interferon, por exemplo, rIFN-alfa 2b peguado, rIFN-alfa 2a peguado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), feferon, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-ômega

com DUROS, albuferon, locteron, Albuferon, Rebif, interferon alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta peguilado, 14) um análogo de ribavirina, por exemplo, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), 15) um inibidor de NS5b polimerase, por exemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, e GSK625433, 16) A inibidor de NS3 protease, por exemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191, 17) um inibidor de alfa-glicosidase 1, por exemplo, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, 18) hepatoprotetores, por exemplo, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, e MitoQ, 19) um inibidor de não-nucleosídeo de HCV, por exemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, GS-9190, e A-689; e 20) outros fármacos para tratar HCV, por exemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, e VX-497 (merimepodib).

É também contemplado que os compostos da presente invenção possam ser usados com qualquer outro agente ou ingrediente terapêutico ativo que é apreciavelmente metabolizado por enzimas citocromo P450 mono-oxigenase, por exemplo, citocromo P450 mono-oxigenase 3A, desse modo reduzindo a quantidade ou taxa em que o outro agente ou ingrediente terapêutico ativo é metabolizado, pela qual os farmacocinéticos do outro agente ou ingrediente terapêutico ativo são melhorados. Tais melhoras podem incluir a elevação dos níveis de plasma sanguíneo do outro agente ou ingrediente terapêutico ou mantendo um nível de plasma sanguíneo mais terapeuticamente eficaz do outro agente ou ingrediente terapêutico ativo – comparado aos níveis de plasma sanguíneo do outro agente ou ingrediente terapêutico administrado sem o composto da presente invenção.

É também possível combinar qualquer composto da invenção com um ou mais outros agentes terapêuticos ativos em uma forma de dosagem unitária para administração simultânea ou sequencial a um paciente. A

terapia de combinação pode ser administrada como um regime simultâneo ou sequencial. Quando administrada sequencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações.

5 A coadministração de um composto da invenção com um ou mais outros agentes terapêuticos ativos geralmente refere-se à administração simultânea ou sequencial de um composto da invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos ativos, tal que as quantidades terapeuticamente eficazes do composto da invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos ativos estejam ambas presentes no corpo do paciente.

10 Coadministração inclui a administração de dosagens unitárias dos compostos da invenção antes ou após a administração de dosagens unitárias de um ou mais outros agentes terapêuticos ativos, por exemplo, administração dos compostos da invenção dentro de segundos, minutos, ou horas da administração de um ou mais outros agentes terapêuticos ativos.

15 Por exemplo, uma dose unitária de um composto da invenção pode ser administrada primeiro, seguida dentro de segundos ou minutos pela administração de uma dose unitária de um ou mais outros agentes terapêuticos ativos. Alternativamente, uma dose unitária de um ou mais outros agentes terapêuticos pode ser administrada primeiro, seguido por administração de

20 uma dose unitária de um composto da invenção dentro de segundos ou minutos. Em alguns casos, pode ser desejável administrar uma dose unitária de um composto da invenção primeiro, seguida, após um período de horas (por exemplo, 1 a 12 horas), pela administração de uma dose unitária de um ou mais outros agentes terapêuticos ativos. Em outros casos, pode ser dese-

25 jável administrar uma dose unitária de um ou mais outros agentes terapêuticos ativos primeiro, seguido, após um período de horas (por exemplo, 1 a 12 horas), pela administração de uma dose unitária de um composto da invenção.

30 A terapia de combinação pode fornecer "sinergia" e "efeito sinérgico", isto é, o efeito obtido quando os ingredientes ativos usados juntos é maior do que a soma dos efeitos que resultam do uso dos compostos separadamente. Um efeito sinérgico pode ser atingido quando os ingredientes

ativos são: (1) coformulados e administrados ou liberados simultaneamente em uma formulação combinada; (2) liberados por alternância ou em paralelo como formulações separadas; ou (3) por algum outro regime. Quando liberados em terapia de alternância, um efeito sinérgico pode ser atingido quando os compostos são administrados ou liberados sequencialmente, por exemplo, em comprimidos, pílulas ou cápsulas separados, ou por diferentes injeções em seringas separadas. Em geral, durante a terapia de alternância, uma dosagem eficaz de cada ingrediente ativo é administrada sequencialmente, isto é, serialmente, ao passo que em terapia de combinação, dosagens eficazes de dois ou mais ingrediente ativos são administradas juntas.

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para melhorar os farmacocinéticos de um fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase, compreendendo administrar a um paciente tratado com o referido fármaco, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo.

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para melhorar os farmacocinéticos de um fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase, compreendendo administrar a um paciente tratado com o referido fármaco, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo o referido fármaco e a composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo.

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para melhorar os farmacocinéticos de um fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase 3A, compreendendo administrar a um paciente tratado com o referido fármaco, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo.

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para o aumento dos níveis de plasma sanguíneo de um fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase, compreendendo admi-

nistrar a um paciente tratado com o referido fármaco, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo.

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para o aumento dos níveis de plasma sanguíneo de um fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase, compreendendo administrar a um paciente tratado com o referido fármaco, uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação compreendendo o referido fármaco e um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo.

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para o aumento dos níveis de plasma sanguíneo de um fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase 3A, compreendendo administrar a um paciente tratado com o referido fármaco, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo.

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece a método para o aumento dos níveis de plasma sanguíneo de um fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase, compreendendo administrar a um paciente tratado com o referido fármaco, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, e em que a quantidade do composto da presente invenção administrada é eficaz para inibir citocromo P450 mono-oxigenase.

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para inibir citocromo P450 mono-oxigenase em um paciente compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, eficaz para inibir citocromo P450 mono-oxigenase.

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para inibir citocromo P450 mono-oxigenase 3A em um paciente com-

preendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, eficaz para inibir citocromo P450 mono-oxigenase 3A.

5 Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para inibir citocromo P450 mono-oxigenase compreendendo contatar citocromo P450 mono-oxigenase com uma quantidade de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, eficaz para inibir citocromo P450 mono-oxigenase.

10 Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para inibir citocromo P450 mono-oxigenase 3A compreendendo contatar citocromo P450 mono-oxigenase 3A com uma quantidade de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, eficaz para inibir citocromo P450 mono-oxigenase 3A.

15 Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para tratar uma infecção de HIV compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com uma quantidade
20 terapêuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em compostos inibidores de HIV protease, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, e inibidores de
25 CCR5.

 Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para tratar uma infecção de HIV compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com uma quantidade
30 terapêuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em amprenavir, atazanavir, fosamprenavir,

indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, e GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, , UK-453061, RDEA806, zidovudina, entricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, andoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, entricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxila, apricitibina (AVX754), andoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxila (anteriormente HDP 99,0003), di-isoproxil fumarato de tenofovir, adefovir dipivoxila, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido caféico, derivados de éster fenetílico de ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, e BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, e TRI-1144, AMD-070, um inibidor de entrada, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, um inibidor de G6PD e NADH-oxidase, imunitina, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, e PA-1050040 (PA-040).

Em todavia outra modalidade, o presente pedido fornece um método para tratar uma infecção de HCV compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais se-

lecionados do grupo que consiste em rIFN-alfa 2b peguilado, rIFN-alfa 2a peguilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-ômega com DUROS, locteron, albuferon, rebif, interferon alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta peguilado, rebetol, copegus, viramidina (tari-
 5 bavirina), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-
 10 84451, MitoQ, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI
 15 4065, Bavituximab, Oglufanida, e VX-497 (merimepodib).

Em todavia ainda outra modalidade, o presente pedido provê
 Uso de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente
 aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, para a preparação de um medica-
 mento para inibir citocromo P450 mono-oxigenase em um paciente.

20 Em todavia ainda outra modalidade, o presente pedido provê o
 uso de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente
 aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, para a preparação de um medica-
 mento para tratar uma infecção de HIV.

Em todavia ainda outra modalidade, o presente pedido provê o
 25 uso de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente
 aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, para a preparação de um medica-
 mento para o aumento dos níveis de plasma sanguíneo do fármaco que é
 metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase.

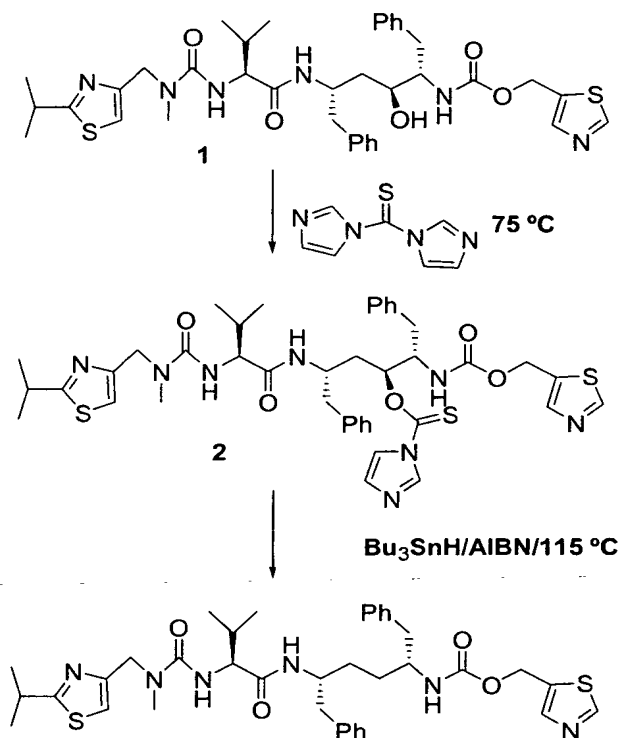
Em todavia ainda outra modalidade, o presente pedido provê o
 30 uso de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente
 aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, para a preparação de um medica-
 mento para melhorar os farmacocinéticos de um fármaco que é metaboliza-

do por citocromo P450 mono-oxigenase.

EXEMPLOS

Preparação de Exemplo A

Esquema 1



Exemplo A

5 Composto 2

A uma solução de Composto 1 (ritonavir) (1,8 g, 2,5 mmols) em 1,2-dicloroetano (15 ml) foi adicionado 1,1'-tiocarbonildi-imidazol (890 mg, 5,0 mmols). A mistura foi aquecida a 75°C durante 6 horas e resfriada para 25°C. Evaporação sob pressão reduzida forneceu um sólido branco. Purificação por cromatografia de coluna rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente: EtOAc) forneceu o Composto 2 (1,6 g). m/z : 831,1 ($M+H$)⁺.

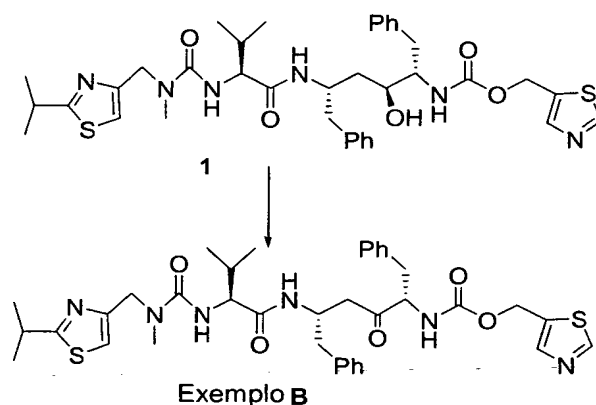
Exemplo A

À solução em refluxo de hidreto de tributilestano (0,78 ml, 2,9 mmols) em tolueno (130 ml) foram adicionados uma solução de Composto 2 (1,6 g, 1,9 mmol) e 2,2'-azobisisobutironitrilo (31 mg, 0,19 mmol) em tolueno (30 ml) durante 30 minutos. A mistura foi aquecida a 115°C durante 6 horas e resfriada para 25°C. Tolueno foi removido sob pressão reduzida. Purifica-

ção por cromatografia de coluna *rápida* (fase estacionária: sílica-gel; eluente: hexano/EtOAc = 1/10) forneceu Exemplo A (560 mg). m/z : 705,2 ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,79 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,26-7,05 (10 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,28 (1 H, m), 6,03 (1 H, m), 5,27 (1 H, m), 5,23 (2 H, s), 4,45-4,22 (2 H, m), 4,17 (1 H, m), 3,98 (1 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,91 (3 H, s), 2,67 (4 H, m), 2,36 (1 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m), 0,85 (6 H, m).

Preparação de Exemplo B

Esquema 2



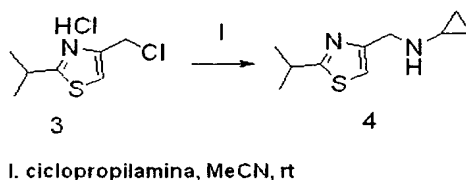
Exemplo B

10 A uma solução de Composto 1 (ritonavir) (98 mg, 0,136 mmol) em diclorometano (4 ml) foi adicionado periodinano Dess-Martin (61 mg, 0,143 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura foi em seguida dividida entre diclorometano e salmoura, a camada de diclorometano foi separada, seca e evaporada até a secura. Purificação com CombiFlash® (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 40 a 80% de Gradiente de EtOAc/Hexano) forneceu Exemplo B como um sólido branco.

15 Exemplo B foi também purificado por trituração com MeOH/hexano para fornecer 83 mg de um sólido branco. m/z : 719 ($M+H$)⁺.

Preparação de Exemplo C

20 Esquema 3



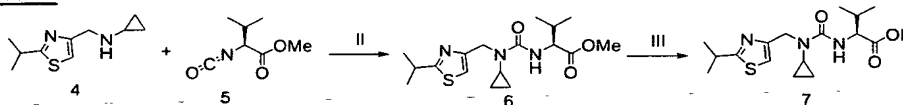
Composto 3

Composto 3 foi preparado de acordo com o procedimento de J. Med. Chem. 1998, 41, 602, aqui incorporado por referência em sua totalidade para todos os propósitos.

Composto 4

- 5 Um frasco foi carregado com ciclopropilamina (8,2 ml, 117,8 mmols) em temperatura ambiente. Uma solução de Composto 3 (1 g, 4,71 mmols) em MeCN (8,5 ml) foi adicionada gota a gota durante 5 minutos para produzir uma solução amarelo-claro que foi deixada descansar em temperatura ambiente durante a noite. Os voláteis foram removidos a vácuo, e o resí-
10 dúo resultante foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel (eluição gradiente, 0 a 50% de EtOAc/hexano) para fornecer 0,65 g (70%) de 4 como um líquido amarelo (LC/MS m/z 197 ($M+H$)⁺; 218 ($M+Na$)⁺).

Esquema 4



II. rt, DCM; III. 1M LiOH, THF/H₂O

Composto 5

- 15 Composto 5 foi adquirido de Aldrich ou alternativamente preparado de acordo com os procedimentos de J. Org. Chem. 1994, 59, 1937, aqui incorporado por referência em sua totalidade para todos os propósitos.

Composto 6

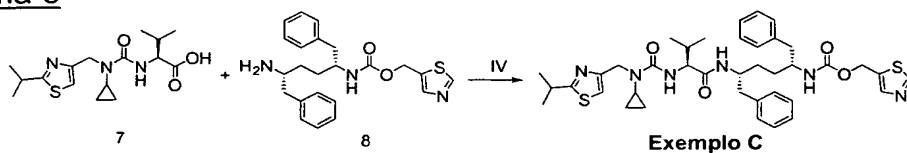
- A uma solução de Composto 4 em DCM (3 ml) em temperatura ambiente foi adicionado 5 (0,1 ml, 0,695 mmol). A solução clara resultante foi deixada descansar em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo foi cromatografado diretamente usando cromatografia de sílica-gel (eluição gradiente, 0 a 50% de EtOAc/hexano) para produzir 0,218 g (89%) de 6 (LC/MS m/z 354 ($M+H$)⁺; 729 (2M + Na)⁺) como
20 um vidro incolor.

Composto 7

Composto 6 foi apreendido em THF (5 ml) em temperatura ambiente, e LiOH (1 M em H₂O) foi adicionado. A mistura reacional resultante foi em seguida vigorosamente agitada durante 1,5 horas. A mistura reacional

foi acidificada com HCl a 1 M para um pH de 3 (monitorada usando faixas de teste de pH). A mistura reacional acidificada foi em seguida extraída diversas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro, e concentradas a vácuo para produzir 0,20 g (produção quantitativa) de 7 (LC/MS *m/z* 340 (M+H)⁺) como uma película incolor. Este material foi usado sem outra purificação.

Esquema 5

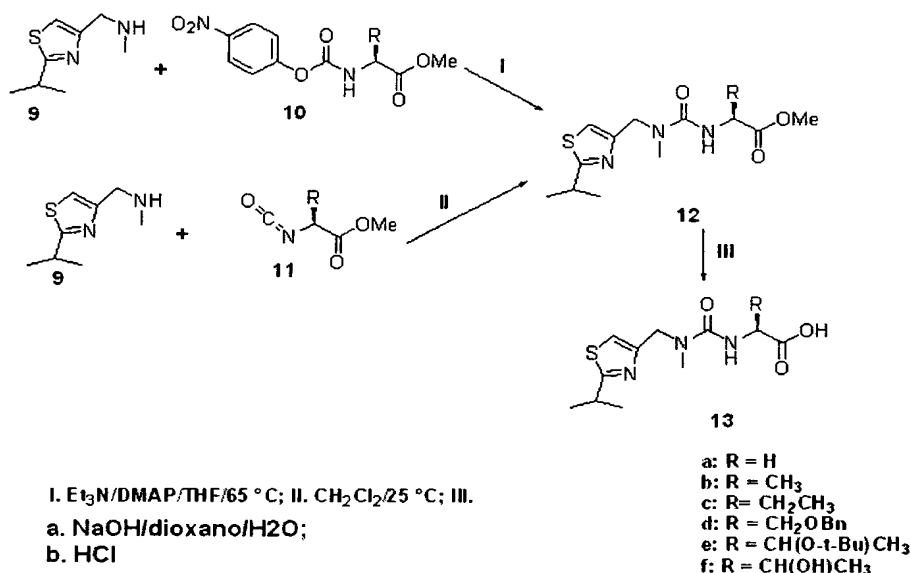


Exemplo C

Compostos 7 (0,034 g, 0,100 mmol) e 8, (0,034 g, 0,083 mmol) foram diluídos em THF (2 ml) em temperatura ambiente. À solução resultante foram adicionados *N,N*-di-isopropiletilamina (0,022 ml, 0,125 mmol), EDC (0,018 ml, 0,099 mmol) e HOBt (0,013 g, 0,099 mmol). A solução foi então deixada descansar durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi apreendido em MeCN (0,5 ml) e passado através de um filtro Acrodisc LC13 PVDF (0,45 µM) antes da purificação por HPLC preparatória para fornecer 0,043 g (71%) de Exemplo C como um sólido branco macio. (¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,27-7,02 (m, 10 H); 6,81 (s, 1H); 5,97 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 5,76 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 5,21 (dt, *J* = 7,5, 12,6 Hz, 2H); 5,02, br d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,16 (m, 1H); 3,99 (br t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,27 (pent, *J* = 6,6 Hz, 1H); 2,85-2,50 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,82 (br s, 2H); 1,60-1,22 (m, 4H); 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,90-0,7 (m, 4H); 0,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); LC/MS *m/z* 731 (M⁺)).

Preparação de Exemplos D-I

Esquema 6



Composto 9

Composto 9 foi preparado de acordo com o procedimento de J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Composto 10

5 As estruturas de Composto 10 foram preparadas de acordo com os procedimentos de J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Composto 11

10 As estruturas de Composto 11 foram adquiridas de Aldrich ou preparadas de acordo com os procedimentos de J. Org. Chem. 1994, 59, 1937.

Composto 12

15 Método 1: A uma solução de Composto 9 (0,8 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado um carbamato de Composto 10 (0,6 mmol), seguido por DMAP (16 mg) e trietilamina (0,25 ml). A mistura resultante foi aquecida a 70°C durante duas horas e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, e lavada se-

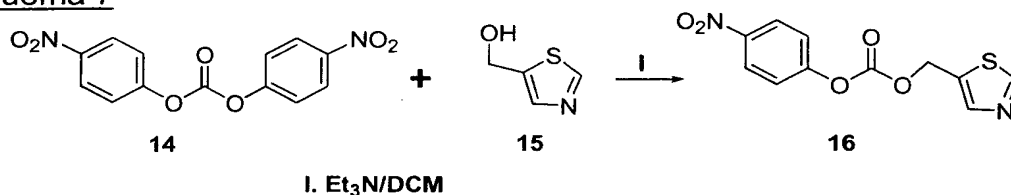
20 Método 2: A uma solução de Composto 9 (2,4 mmols) em CH_2Cl_2 (2 ml) foi adicionado um isocianato de Composto 11 (2 mmols). A mistura resultante

foi agitada durante 4 horas e concentrada. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, hexano/EtOAc 1/1 – 1/3) forneceu estruturas de Composto 12.

Composto 13

- 5 A uma solução de estruturas de Composto 12 (1,8 mmol) em dioxano (8 ml) e água (8 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (3,6 mmols). A mistura reacional resultante foi agitada durante 1 hora e acidificada com HCl em dioxano (3,6 mmols). A mistura reacional foi extraída com EtOAc e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro. Concentraçãoda fase orgânica seca
10 forneceu estruturas de Composto 13.

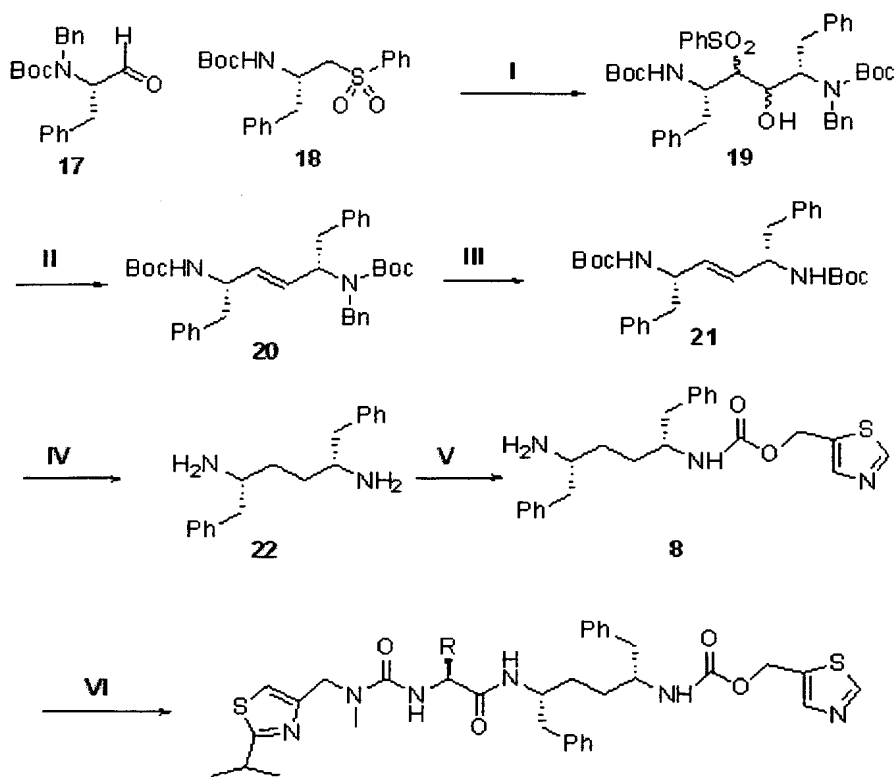
Esquema 7



Composto 16

- A uma solução de Composto 15 (obtido comercialmente de Molekula) (17 mmols) em DCM (40 ml) foi adicionado Composto 14 (19 mmols),
15 seguido por trietilamina (26 mmols). A mistura reacional resultante foi agitada durante 12 horas e concentrada sob pressão reduzida. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada sequencialmente com Na_2CO_3 aquoso saturado, água, e salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, eluente: hexanos/EtOAc = 1/1) forneceu o Composto 16 (4,7 g).
20

Esquema 8

**Exemplos****D:** R = H**E:** R = CH₃**F:** R = CH₂CH₃**G:** R = CH₂OBn**H:** R = CH(O-t-Bu)CH₃**I:** R = CH(OH)CH₃

I. a. n-BuLi/-78 C; b. i-Bu₂Al(OMe); II. a. Ac₂O/ Piridina b. Na-Hg/MeOH/THF; III. Na/NH₃/-33 C;
 IV. a. H₂/10% Pd/C; b. TFA/DCM; V. 16/Et₃N; VI Estrutura do Ácido 13/EDC/HOBt

Composto 17

Composto 17 foi preparado de acordo com o procedimento de
 5 Tetrahedron 1997, 53, 4769, aqui incorporado por referência em sua totali-
 dade para todos os propósitos.

Composto 18

Composto 18 foi preparado de acordo com o procedimento de J.
Org. Chem. 1987, 52, 3759, aqui incorporado por referência em sua totalida-
 10 dade para todos os propósitos.

Composto 19

Uma suspensão de Composto 18 (7,4 mmols) em THF (200 ml)
 foi aquecida sob refluxo até uma solução clara ser obtida. A solução foi res-

friada para -78°C e n-butilítio (14,8 mmols) foi adicionado gota a gota para fornecer uma solução do diânion de sulfona 18.

A uma solução de DIBAL-H (7,8 mmols) a 0°C foi adicionada uma solução de MeOH (7,8 mmols) em THF (5 ml). A mistura foi agitada durante 5 minutos e resfriada para -78°C . Uma solução de Composto 17 (6,6 mmols) em THF (5 ml) foi adicionada à solução de DIBAL-H/MeOH acima, e a mistura reacional resultante foi agitada durante mais 5 minutos. A solução resultante de complexos de aldeído foi transferida para solução do diânion de sulfona 18. A mistura resultante foi agitada a -78°C durante 30 minutos, extinta com uma solução aquosa de NH_4Cl , e aquecida para 25°C . A mistura foi em seguida extraída com EtOAc, e concentrada para fornecer Composto 19 como uma mistura de diastereômeros. (m/z 737,3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺).

Exemplo 20

A uma solução de Composto 19 em DCM (20 ml) foi adicionado Ac_2O (1,5 ml), seguido por piridina (3 ml). A mistura resultante foi agitada durante 12 horas e concentrada. O concentrado foi dissolvido em MeOH (30 ml) e resfriado para 0°C . NaH_2PO_4 (4,9 g) foi adicionado à solução, seguido por Na-Hg preparado recentemente (6%, 6 g). A mistura resultante foi aquecida para 25°C e agitada durante 12 horas. Água (50 ml) foi em seguida adicionada, e a mistura foi filtrada e concentrada. O concentrado foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura. A fase orgânica foi concentrada. Purificação por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, eluente: hexanos/EtOAc = 10/1) forneceu Composto 20 (1,4 g).

Composto 21

À amônia líquida (25 ml) a -33°C foi adicionada uma solução de Composto 20 (1,4 g) em THF (2,5 ml). Sódio foi lentamente adicionado até a cor azul da solução persistir. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora. NH_4Cl sólido (6 g) foi em seguida adicionado lentamente, a mistura foi aquecida para 25°C , e a amônia foi evaporada. A mistura foi diluída com EtOAc, e lavada sequencialmente com água e salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo resultante por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, eluente: hexanos/EtOAc = 5/1) forneceu Composto

21 (1,15 g).

Composto 22

Uma mistura de Composto 21 (1,15 g) e 10% de Pd/C (160 mg) em MeOH (20 ml) foi hidrogenada durante 12 horas. CELITA foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 5 minutos. A mistura foi em seguida filtrada e concentrada para fornecer um intermediário (1 g). O intermediário (700 mg) foi dissolvido em DCM (20 ml) e TFA (4 ml), e a mistura resultante foi agitada durante 4 horas, em seguida concentrada sob pressão reduzida. A mistura concentrada foi diluída com EtOAc, e lavada sequencialmente com Na₂CO₃ aquoso saturado, água, e salmoura. Concentração da mistura de EtOAc lavada forneceu o Composto 22 (420 mg).

Composto 8

A uma solução de Composto 22 (1,57 mmol) em CH₃CN (16 ml) foi adicionado o Composto 16 (1,57 mmol), seguido por di-isopropiletilamina (3,14 mmols). A mistura resultante foi agitada durante 12 horas. A mistura foi em seguida diluída com EtOAc, e lavada sequencialmente com Na₂CO₃ aquoso saturado, água e salmoura. Purificação por HPLC de fase reversa (coluna Fenomenex Synergi® Comb-HTS, eluente: 25% - 100% de CH₃CN em água) forneceu o Composto 8 (460 mg).

20 Exemplo D

À solução de Composto 13a (R= H; 0,08 mmol) e Composto 8 (0,06 mmol) em THF (1 ml) foram adicionados HOBt (15 mg), EDC (26 mg), e di-isopropiletilamina (0,25 ml). A mistura foi agitada durante 12 horas e concentrada. Purificação por HPLC de fase reversa (coluna Fenomenex Synergi® Comb-HTS, eluente: 25% a 100% de CH₃CN em água) forneceu Exemplo D (27 mg). m/z 663,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,79 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,25-7,04 (10 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,25 (1 H, m), 5,25 (3 H, m), 4,40 (2 H, s), 4,12 (1 H, m), 3,8 (3 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 1,60 (4 H, m), 1,26 (6 H, d, J = 7 Hz).

30 Exemplo E

Exemplo E foi preparado seguindo o procedimento para exemplo, D (30 mg), exceto que o Composto 13b foi usado em vez do Composto

13a. m/z 677,1 (M+H)⁺.

Exemplo F

Composto F foi preparado seguindo o procedimento para exemplo, D (40 mg), exceto que o Composto 13c foi usado em vez do Composto

5 13a. m/z 691,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,80 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,25-7,06 (10 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,35 (1 H, m), 6,23 (1 H, m), 5,24 (2 H, s), 5,12 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 4,10 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,90 (3 H, s), 2,68 (4 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,7-1,4 (4 H, m), 1,36 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 0,90 (3 H, t, J = 7,3 Hz)

10 Exemplo G

Exemplo G foi preparado seguindo o procedimento para exemplo, D (84 mg), exceto que o Composto 13d foi usado em vez do Composto 13a. m/z 783,2 (M+H)⁺.

Exemplo H

15 Exemplo H foi preparado seguindo o procedimento para exemplo, D (90 mg), exceto que o Composto 13e foi usado em vez do Composto 13a. m/z 763,2 (M+H)⁺.

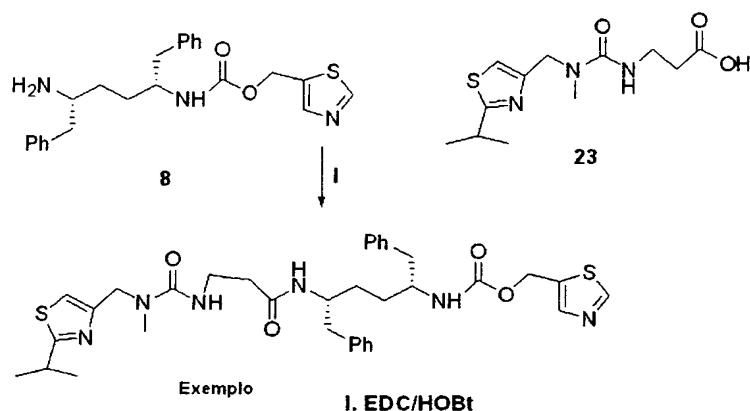
Exemplo I

20 Exemplo H (24 mg) foi dissolvido em TFA (2 ml) e a mistura foi agitada durante 12 horas, em seguida concentrada. Purificação por HPLC de fase reversa (coluna Fenomenex Synergi[®] Comb-HTS, eluente: 25% a 100% de CH₃CN em água) forneceu Exemplo I (14 mg). m/z 707,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,82 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,26-7,04 (10 H, m), 7,0 (1 H, s), 5,25 (2 H, s), 4,86 (1 H, m), 4,56 (1 H, m), 4,37 (2 H, m), 4,13 (1 H, m), 4,06 (1 H, m), 3,86 (1 H, m), 3,32 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,8-2,6 (4 H, m), 1,6-1,4 (4 H, m), 1,37 (6 H, m), 1,15 (3 H, m).

25

Preparação de Exemplo J

Esquema 9



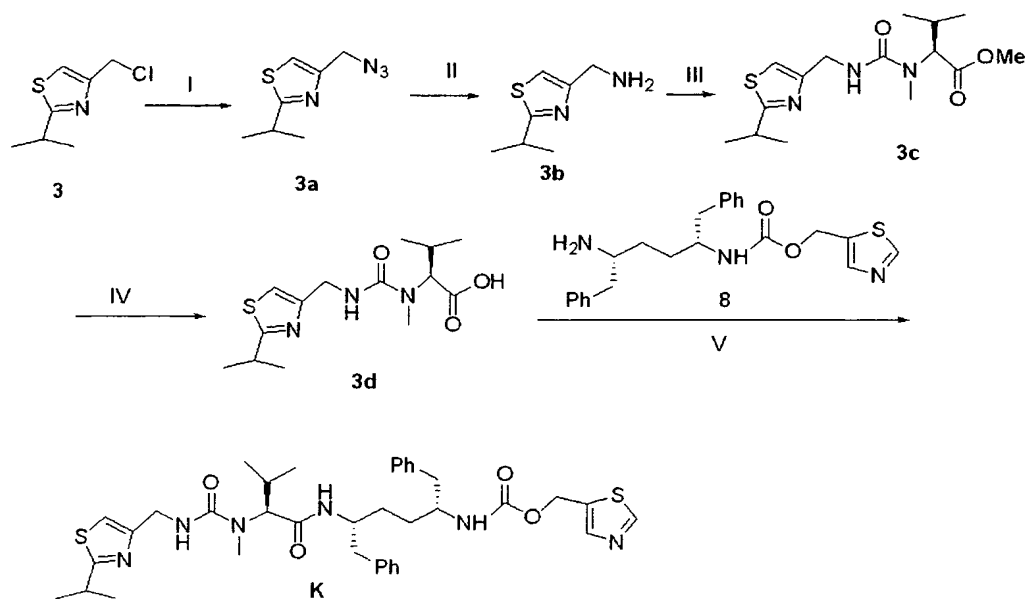
Exemplo J

Composto 23 foi preparado seguindo o procedimento para o Composto 13, com exceção de que 3-isocianatopropionato de metila foi usado em vez do Composto 11.

- 5 Exemplo J foi preparado seguindo o procedimento para exemplo, D (37 mg), exceto que o Composto 23 foi usado em vez do Composto 13a. m/z 677,2 ($M+H$)⁺.

Preparação de Exemplo K

Esquema 10



1. NaN_3/DMF ; II. $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$; III. a. $\text{Cl}_3\text{COCOCCl}_3$; b. $\text{HCl-NH}_2\text{CHiPrCO}_2\text{Et}$;
IV. a. NaOH ; b. HCl ; V. EDC/HOBt/ composto 8

10 Exemplo K

Composto 3a

Composto 5a foi preparado seguindo o procedimento de literatura de Synthesis 823, 1976, aqui incorporado por referência em sua totalidade para todos os propósitos.

Composto 3b

- 5 À solução de Composto 3a (700 mg, 3,9 mmols) em THF (10 ml) foi adicionada água (69 μ L, 3,9 mmols), seguida por trifenilfosfina (1,06 g, 4,0 mmols). A mistura foi agitada durante 12 horas. Solventes foram removidos e a mistura foi seca para fornecer Composto 3b, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

10 Composto 3c

- A uma solução de trifosgênio (110 mg, 0,37 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml) a 0°C foi adicionada uma solução de Composto 3b (1 mmol) e iPrNEt_2 (0,38 ml, 2,2 mmols) em CH_2Cl_2 (3,5 ml) durante período de 30 minutos. A mistura foi agitada durante 30 minutos, e uma solução de sal de HCl de amino N-metil leucina metil éster (182 mg, 1 mmol) e iPrNEt_2 (0,34 ml, 2,2 mmols) em CH_2Cl_2 (2 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 12 horas, e diluída com EtOAc. A solução foi lavada com Na_2CO_3 saturado (2x), água (2x), e salmoura, e seca sobre Na_2SO_4 . Concentração e purificação com coluna rápida de sílica-gel forneceu o Composto 5c (300 mg).

20 Composto 3d

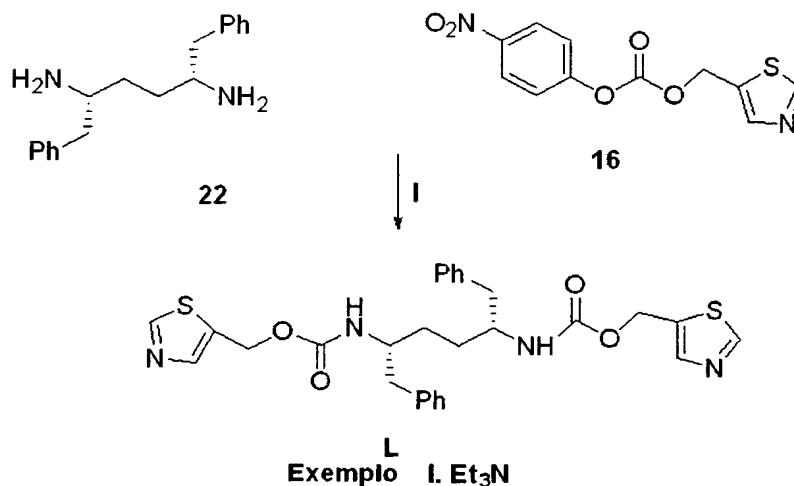
 Composto 3d foi preparado seguindo o procedimento para o Composto 13, com exceção de que Composto 3c foi usado em vez do Composto 12.

Exemplo K

- 25 Exemplo K foi preparado seguindo o procedimento para exemplo, D (7 mg), exceto que o Composto 3d foi usado em vez do Composto 13a. m/z 705,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,8 (1 H, m), 7,86 (1 H, s), 7,26-6,8 (11 H, m), 6,10 (1 H, m), 5,5-5,10 (4 H, m), 4,46 (2 H, m), 4,2-3,75 (3 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,82/2,4 (3 H), 2,8-2,5 (4 H, m), 2,17 (1 H, m), 1,7-1,2 (10 H, m), 0,8 (6 H, m).

30

Preparação de Exemplo L

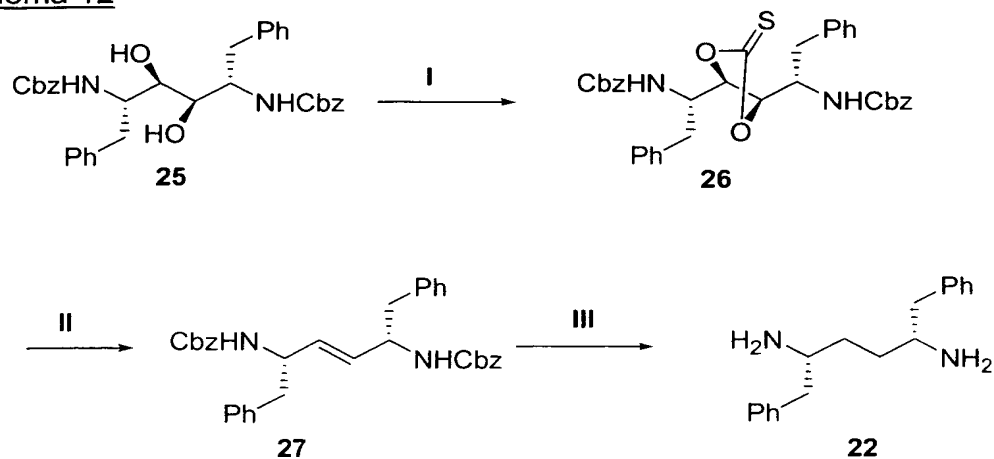
Esquema 11Exemplo L

A uma solução de Composto 22 (1,57 mmol) em CH₃CN (16 ml) foi adicionado Composto 16 (3,14 mmols), seguido por trietilamina (4,71 mmols). A mistura resultante foi agitada durante 12 horas. A mistura reacio-

5 nal foi diluída com EtOAc e lavada sequencialmente com Na₂CO₃ aquoso saturado, água, e salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, eluen-

te: hexanos/EtOAc = 1/1) forneceu Exemplo L (460 mg). m/z 551,2 (M+H)⁺.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,81 (2 H, s), 7,85 (2 H, s), 7,26-7,0 (10 H, m), 5,24 (4 H, s), 4,50 (2 H, m), 3,87 (2 H, m), 2,73 (4 H, m), 1,4-1,2 (4 H, m).

Preparação Alternada de Composto 22Esquema 12

I. TCDI/THF/65 °C; II. P(OEt)₃/160 °C; III. 10%Pd/C/i-PrOH/EtOAc

Composto 25

Composto 25 foi preparado seguindo o procedimento de literatura descrito em J. Org. Chem. 1996, 61, 444 (aqui incorporado por referência em sua totalidade), exceto que o L-isômero foi preparado no lugar do D-isômero.

Composto 26

Uma mistura de Composto 25 (7,4 g) e 1,1'-tiocarbonildi-imidaxol (4,5 g) em THF (260 ml) foi aquecida a 65°C durante 54 horas. Solvente foi removido da mistura sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, hexanos/EtOAc = 1/1) forneceu Composto 26 (7,33 g).

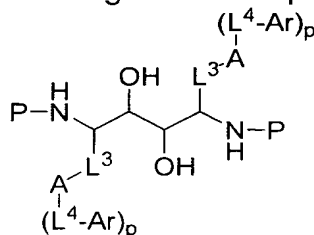
Composto 27

A mistura de Composto 26 (7,3 g) e trietilfosfito (100 ml) foi aquecida a 160°C durante 4 horas. Excesso de reagentes foi removido sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, hexanos/EtOAc = 3/1) forneceu Composto 27 (5 g).

Composto 22

Uma mistura de Composto 27 (250 mg) em i-PrOH/EtOAc (5mL/5mL) foi hidrogenada durante 14 horas na presença de 10% de Pd/C (75 mg). CELITA foi adicionado à mistura, e a mistura foi agitada durante 5 minutos. Filtração e evaporação de Solventes forneceu Composto 22 (116 mg).

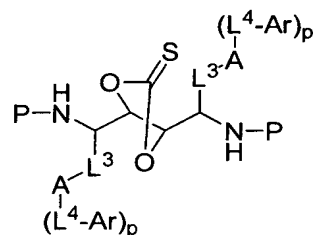
O versado reconhecerá que o procedimento delineado em Esquema 12 pode ser usado para preparar uma variedade de 1,4-substituído 1,4-diaminas análogas ao Composto 22. Por exemplo, um 2,3-di-hidróxi-1,4-diamina protegida por amina análogos ao Composto 25 pode ser preparada:

Compostos Análogos 25

em que L^3 , A, Ar, e P são como definidos aqui, e grupo de prote-

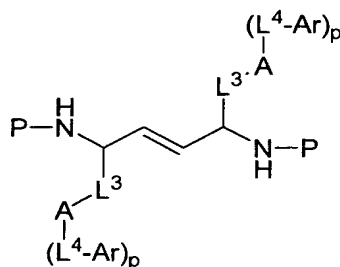
ção "P" é qualquer grupo de proteção amina descrito em descrito em Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts (John Wiley and Sons, Inc., Nova Iorque, 1999, ISBN 0-471-16019-9), que é aqui incorporado por referência em sua totalidade para todos os propósitos.

- 5 Os Compostos Análogos 25 podem em seguida ser transformados, de acordo com os métodos delineado em Esquema 12, para formar Compostos Análogos 26:

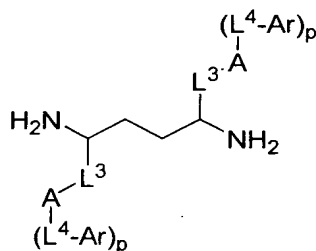


Compostos Análogos 26

Compostos Análogos 27



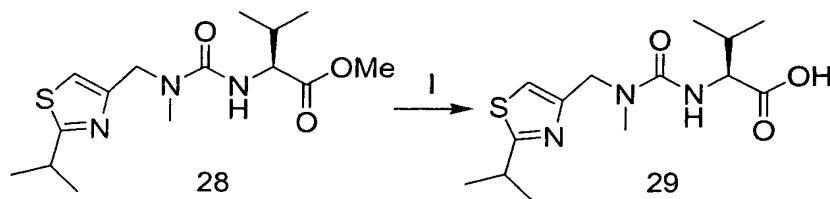
- 10 Compostos Análogos 27; e
Compostos Análogos 22



Compostos Análogos 22

Preparação de Exemplos M e N

Esquema 13



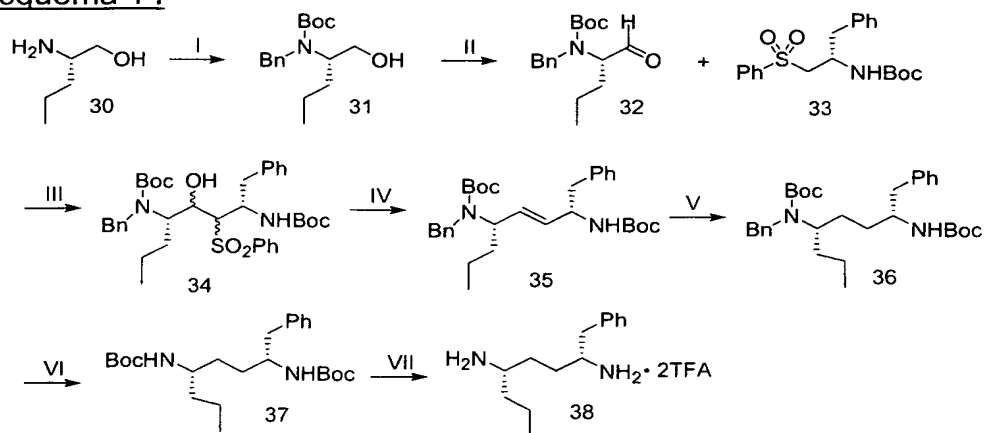
I. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

Composto 29

Composto 28 foi preparado usando um procedimento similar à-
quele usado para preparar Composto 6 (descrito no Esquema 4) exceto que
o Composto 9 foi usado em vez do Composto 4.

- 5 A uma solução de Composto 28 (0,757 g, 2,31 mmols) em THF
(9 ml) em temperatura ambiente foi adicionado LiOH a 1M preparado recen-
temente (4,6 ml, 4,6 mmols). Após 1,5 h, HCl a 1 M (7 ml, 7 mmols) foi adi-
cionado e a mistura reacional extraída cuidadosamente com EtOAc (5 X
15mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ ani-
dro e os voláteis removidos a vácuo para fornecer 0,677 g (93%) de Com-
posto 29 como um vidro incolor sólido (LC/MS *m/z* 314,0 (M+H)⁺) que foi
10 usado nos seguintes procedimentos sem outra purificação.

Esquema 14



I. a. PhCHO, MeOH; b. NaBH₄; c. Boc₂O, THF/H₂O. II. Pyr·SO₃, Et₃N, DMSO 0 °C. III. *n*-BuLi, MeOAl(*i*-Bu)₂, THF, -78 °C. IV. a. Ac₂O, pyr, CH₂Cl₂. b. 6% Na/Hg, Na₂HPO₄, MeOH. V. H₂, 10% Pd/C, MeOH. VI. Na/NH₃, THF, -35 °C. VII. 20% TFA/DCM.

Composto 30

- 15 Composto 30 foi adquirido de Aldrich Chemical Co., e usado
sem outra purificação.

Composto 31

A uma solução de Composto 30 (8,25 g, 80 mmols) em MeOH (50 ml), foi adicionado benzaldeído (8,1 ml, 80 mmols) e a solução resultante foi deixada agitar em temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura reacional foi resfriada para 0°C e NaBH₄ (3,33 g, 88 mmols) foi adicionado em porções. Após deixar a mistura reacional aquecer para a temperatura ambiente durante 2 horas, glacial ácido acético (2 ml) foi adicionado. A solução viscosa resultante foi concentrada a vácuo. EtOAc e H₂O (50 ml cada) foram adicionados e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ saturado, salmoura, e concentradas a vácuo. O material resultante foi apreendido em THF (25 ml) e H₂O (25 ml) em temperatura ambiente e Boc₂O (15,1 g, 69,2 mmols) foi adicionado para produzir uma suspensão opaca que foi agitada vigorosamente durante 2 horas à temperatura ambiente. THF foi removido a vácuo, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavados com salmoura e seca sobre anidro MgSO₄ e concentradas a vácuo. Cromatografia em SiO₂ (3/1 Hex/EtOAc) forneceu 18,5 g (79%) de Composto 31 como um óleo incolor (LC/MS *m/z* 293,9 (M+H)⁺.

Composto 32

Composto 31 (5,95 g, 20,3 mmols) e Et₃N (9,9 ml, 71 mmols) foram diluídos em DMSO (65 ml) e deixados envelhecer à temperatura ambiente durante 30 minutos antes de resfriar para 0°C. Piridina•SO₃ foi adicionado em uma porção e a mistura reacional foi mantida a 5°C para prevenir o congelamento. Após 45 minutos, a mistura reacional foi vertida em água gelada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavados com NaHCO₃ saturado, H₂O, e secas sobre MgSO₄ anidro, antes da concentração a vácuo (temperatura de banho 25 °C) para produzir 4,39 g (74%) de Composto 32 como um óleo de cor amarelo-claro, que foi usado sem outra purificação. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (rotâmero maior) 9,36 (br s, 1H); 5,01 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4,12 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3,45 (m, 1H); 2,04-1,88 (m, 1H); 1,80-1,58 (m, 1H); 1,54-1,20 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). (rotâmero menor) 9,46 (br s, 1H); 4,71 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4,20 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3,78 (m, 1H); 2,04-1,88 (m, 1H); 1,80-1,58 (m, 1H);

1,54-1,20 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Composto 34

Uma suspensão de Composto 33 (6,23 g, 16,6 mmols) em THF (500 ml) foi aquecida sob refluxo até uma solução homogênea ser obtida. A
5 solução foi resfriada para -78°C e 1,6M *n*-BuLi (19,7 ml, 31,5 mmols) foi introduzido para produzir uma solução amarelo-claro. Enquanto isso, DIBAL-OMe foi preparado por diluição de DIBAL-H (1M em hexanos, 18,1 ml, 18,1 mmol) em THF (8 ml) e resfriamento para 0°C antes da adição de MeOH (0,73 ml, 18,1 mmols). Esta solução foi deixada envelhecer ao mesmo tempo
10 que o Composto 32 (4,39 g, 15,1 mmols) foi diluído em THF (15 ml), e resfriada para -78°C . A solução de DIBAL-OMe foi canulada para a solução de Composto 32 e deixada envelhecer durante 5 minutos antes da canulação para a solução de diânion de enxofre. A solução amarelo-claro resultante foi deixada envelhecer a -78°C durante 1 hora. A reação foi extinta pela adição
15 de NH_4Cl saturado (100 ml) a -78°C e deixada aquecer para temperatura ambiente. Água foi adicionada até todos os sólidos precipitados serem dissolvidos e as camadas separadas. A camada de THF foi concentrada a vácuo ao mesmo tempo que a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas recombinadas foram lavados com salmoura, e a emulsão
20 resultante foi tratado com NaOH sólido até bicamadas homogêneas resultarem. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e os orgânicos combinados secos sobre Na_2SO_4 anidro. Concentração a vácuo produziu 9,57 g (95%) de Composto 34 como um sólido branco amorfo (LC/MS m/z : 689,3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺) que foi usado nos seguintes procedimentos sem outra purificação.

25 Composto 35

O Composto bruto 34 foi suspenso em CH_2Cl_2 (65 ml) seguido por adição de piridina (6,7 ml, 83 mmols) e anidrido acético (3,5 ml, 36,5 mmols). A solução resultante foi deixada envelhecer à temperatura ambiente durante a noite. MeOH (6 ml) foi adicionado e após 10 minutos, a reação foi
30 vertida em salmoura. Adição de água produziu uma bicamada que foi separada e a fase aquosa foi repetidamente extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 anidro e concentradas a

vácuo para produzir 8,95 g (88%) de um sólido branco que foi imediatamente apreendido em MeOH (100 ml). Na₂HPO₄ (11,4 g, 80,3 mmols) foi adicionado e a suspensão resultante foi resfriada para 0°C antes da adição de Na-Hg (6%, 14,5 g, 37,8 mmols) em porções. Após agir em temperatura ambiente durante a noite, H₂O (30 ml) foi adicionado e a reação foi filtrada através de uma almofada de CELITA. MeOH foi removido a vácuo e o resíduo aquoso foi extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavados com salmoura, secas sobre MgSO₄ anidro e concentradas a vácuo para um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em SiO₂ (0-15% de EtOAc/hexanos) para fornecer 2,14 g (34%) de Composto 35 como um óleo incolor (LC/MS *m/z*: 531,2 (M+Na)⁺).

Composto 36

Composto 35 (1,73 g, 3,4 mmols) foi diluído em MeOH (7,5 ml) e 10% Pd/C (0,36 g, 0,34 mmol) foi adicionado. A atmosfera foi substituída com um balão de H₂ e a mistura reacional deixada envelhecer à temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de CELITA, o filtrado foi lavado diversas vezes com MeOH, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo para fornecer 1,45 g (83%) de Composto 36 como um óleo incolor (LC/MS *m/z*: 533,2 (M+Na)⁺) que foi usado nos seguintes procedimentos sem outra purificação.

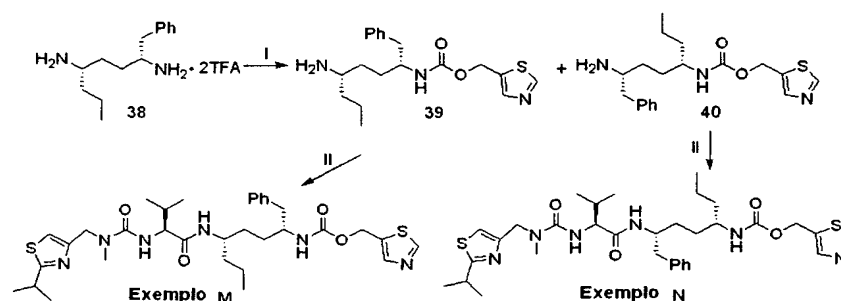
Composto 37

Composto 36 (0,528 g, 1,03 mmol) foi diluído em THF (3 ml) e adicionado à amônia liquefeita (aproximadamente 20 ml) a -35°C. Pequenos pedaços de Na foram adicionados até uma cor azul persistir. Após 1,5 h, NH₄Cl sólido foi adicionado em porções até o Na restante ser destruído e a amônia foi deixada escapar em temperatura ambiente. Água e EtOAc (20 ml cada) foram adicionados, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas a vácuo para fornecer 0,395 g (91%) de Composto 37 como um sólido branco amorfo que foi usado sem outra purificação nos seguintes procedimentos (LC/MS *m/z*: 421,1 (M+H)⁺; 443,2 (M+Na)⁺).

Composto 38

O Composto 37 (0,362 g, 0,861 mmol) foi diluído em CH₂Cl₂ (3,2 ml). Ácido trifluoroacético (0,8 ml) foi adicionado e a solução clara foi deixada envelhecer durante a noite. Seguindo concentração a vácuo, o resíduo foi azeotropado com tolueno diversas vezes para remover TFA residual. 0,382 g (99%) do sal de bis-trifluoroacetato de Composto 38 foi coletado como um

Esquema 15



I. Carbonato 16, DIPEA, MeCN; II. ácido 29, EDC, HOBT, DIPE, THF

Compostos 39 e 40

Composto 38 (0,382 g, 0,852 mmol) foi diluído em MeCN (10 ml) e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,60 ml, 3,41 mmol) foi adicionado, seguido por uma solução de Composto 16 em MeCN (1,5 ml). A solução amarelo-claro foi deixada envelhecer à temperatura ambiente durante 4 horas e os voláteis foram removidos a vácuo. O resíduo foi apreendido em um 3/1 CHCl₃/IPA (v/v, 13 ml) e tratado com Na₂CO₃ saturado (3 ml). A suspensão resultante foi diluída com H₂O (3 ml), e a fase aquosa cuidadosamente extraída com 3/1 CHCl₃/IPA. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre uma mistura de 3/2 (peso/peso) de Na₂SO₄ anidro/Na₂CO₃ anidro e concentradas a vácuo. Cromatografia em SiO₂ (0 a 20% de MeOH/CH₂Cl₂) forneceu 0,043 g (14%) de Composto 39 como uma película incolor (LC/MS *m/z*: 362,1 (M+H)⁺) e 0,105 g (34%) de Composto 40 como uma película incolor (LC/MS *m/z*: 362,1 (M+H)⁺).

Exemplo M

Um frasco foi carregado com Composto 39 (0,048 g, 0,133 mmol) e Composto 29 foi adicionado como uma solução a 0,2 M em THF (0,8 ml, 0,160 mmol). THF (1 ml) foi adicionado, seguido por DIPEA (0,026

ml, 0,145 mmol), HOBt (0,022 g, 0,160 mmol) e finalmente EDC (0,028 ml, 0,160 mmol). A solução incolor transparente foi deixada envelhecer durante a noite. Os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo cromatografado em SiO₂ (0 a 20% de MeOH/CH₂Cl₂). As frações contendo o composto desejado

5 foram concentradas a vácuo e submetidas à purificação por LC/MS preparativa para fornecer 0,018 g (20%) de Exemplo M como uma película incolor LC/MS *m/z*: 657,2 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H); 7,88 (br s, 1H); 7,27-7,04 (m, 5H); 7,04 (s, 1H); 6,60-6,20 (m, 2H); 5,22 (m, 2H); 5,12 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 4,50 (m, 2H); 4,01 (br s, 1H); 3,83 (m, 2H); 3,38 (m,

10 1H); 3,10-2,94 (m, 3H); 2,74 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 1,64-1,15 (m, 8H); 1,40 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 0,96 (m, 6H); 0,83 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Exemplo N

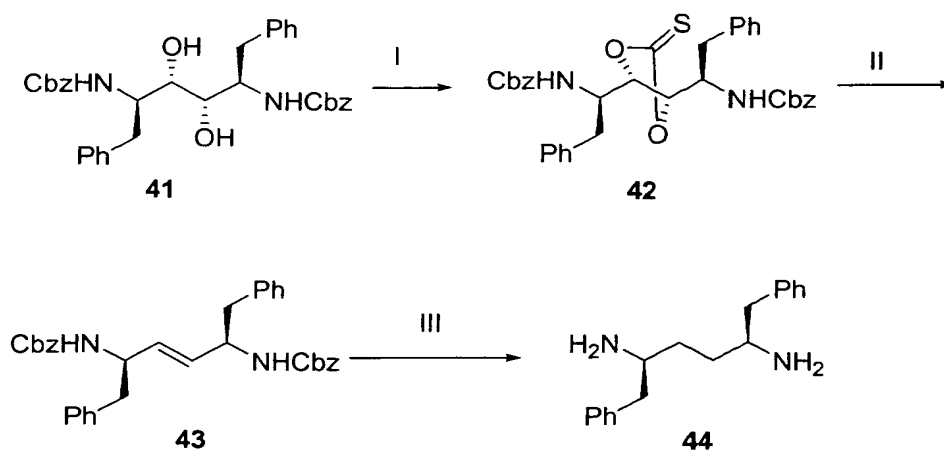
Exemplo N foi preparado usando procedimentos similares àqueles usados para preparar o Exemplo M, usando os seguintes reagentes:

15 Composto 40 (0,055 g, 0,152 mmol); Composto 29 (0,92 ml de solução a 0,2 M de THF, 0,183 mmol); THF (1 ml); DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol); HOBt (0,025 g, 0,182 mmol); EDC (0,032 ml, 0,182 mmol). 0,087 g (87%) de Exemplo N foi isolado como uma película incolor (LC/MS *m/z*: 657,2 (M+H)⁺; ¹H-RMN CDCl₃, 300 MHz) δ 8,84 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,27-7,04 (m, 5H);

20 7,04 (s, 1H); 6,28 (br s, 1H); 6,12 (br s, 1H); 5,25 (m, 2H); 5,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 4,62-4,32 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 4,01 (br s, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,10-2,90 (m, 3H); 2,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); 2,29 (m, 1H); 1,65-1,18 (m, 8H); 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 1,00-0,78 (m, 9H).

Preparação de Exemplos O e P

25 Esquema 16



I. TCDI/THF/65 °C; II. P(OEt)₃/160 °C; III. H₂, 10% Pd/C.

Composto 41

Composto 41 foi preparado seguindo o procedimento descrito em *J. Org. Chem.* 1996, 61, 444-450.

Composto 42

5 Uma mistura de Composto 41 (1,73 g, 3 mmols) e 1,1'-
 tiocarbonildi-imidazol (1,14 g, 6,1 mmols) em THF (60 ml) foi aquecida a
 65°C durante 72 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A
 mistura foi diluída com EtOAc, e lavada sucessivamente com HCl a 1 N, á-
 gua, e salmoura, e seca sobre MgSO₄. Purificação por cromatografia de co-
 10 lona rápida (sílica-gel, hexanos/EtOAc = 1/1) forneceu o Composto 42 (980
 mg). m/z: 611,1 (M+H)⁺.

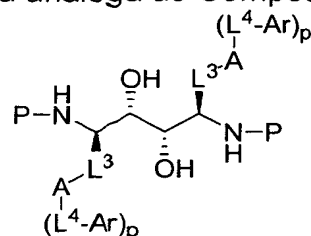
Composto 43

 Uma mistura de Composto 42 (980 mg) e trietil fosfito (10 ml) foi
 aquecida a 160°C durante 14 horas. O excesso de reagentes foi removido
 15 sob pressão reduzida. Recristalização de uma mistura de hexanos (11 ml) e
 EtOAc (3,6 ml) forneceu o Composto 57 (580 mg). m/z: 557,3 (M+Na)⁺.

Composto 44

 Uma mistura de Composto 43 (580 mg) em i-PrOH/EtOAc (12
 ml/12 ml) foi hidrogenada sob pressão elevada (7,03 kg/cm²) durante 24 ho-
 20 ras na presença de 10% de Pd/C (200 mg). CELITA foi adicionado e a mistu-
 ra foi agitada durante 5 minutos. Filtração e evaporação forneceu o Compos-
 to 44 (285 mg). m/z: 269,1 (M+H)⁺.

O versado reconhecerá que o procedimento delineado no Esquema 16 pode ser usado para preparar uma variedade de 1,4-diaminas 1,4-substituídas análogas ao Composto 44. Por exemplo, uma 2,3-di-hidróxi-1,4-diamina protegida por amina análoga ao Composto 41 pode ser preparada:

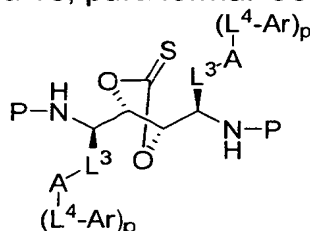


5

Compostos Análogos 41

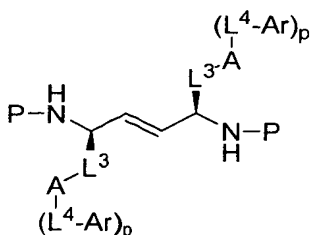
em que L^3 , A, Ar, e P são como definidos aqui, e grupo de proteção "P" é qualquer grupo de proteção de amina descrito em Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts (John Wiley e Sons, Inc., Nova Iorque, 1999, ISBN 0-471-16019-9). Os Compostos Análogos 41 podem em seguida ser transformados, de acordo com os métodos delineados em Esquema 16, para formar Compostos Análogos 42:

10



Compostos Análogos 42

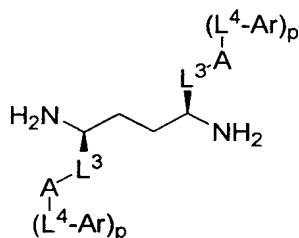
Compostos Análogos 43



Compostos Análogos 43; e

15

Compostos Análogos 44

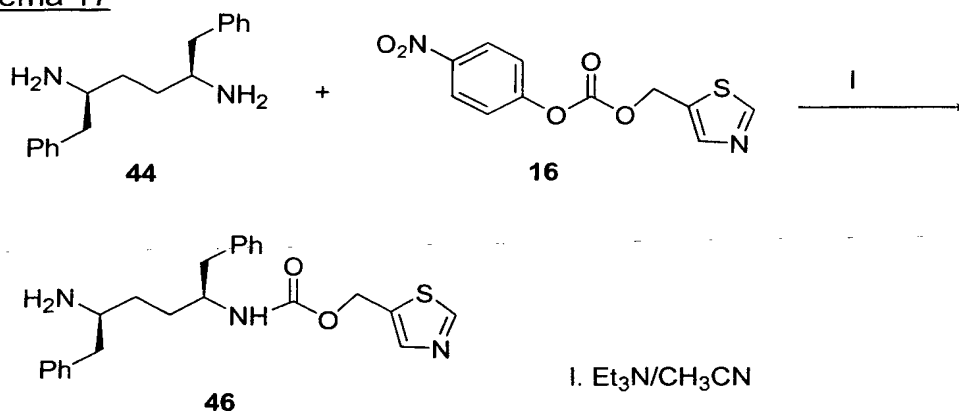


Compostos Análogos 44

Também será reconhecido que configurações estereoquímicas exceto aquelas mostradas (isto é, enantiômeros ou diastereômeros) podem ser preparadas pela seleção de Compostos Análogos 41 tendo a configuração estereoquímica apropriada nos centros quirais.

5

Esquema 17

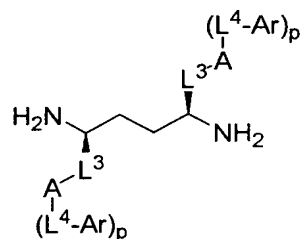


Composto 46

À solução de Composto 45 (950 mg, 3,5 mmols) em CH₃CN (36 ml) a 0°C foi adicionado o Composto 16 (892 mg, 3,2 mmols), seguido por di-isopropiletilamina (1,2 ml, 7 mmols). A mistura foi agitada durante 12 horas a 25°C. A mistura foi diluída com EtOAc, e lavada sucessivamente com Na₂CO₃ saturado, água, e salmoura. Purificação por cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, 100% de EtOAc a CH₂Cl₂/MeOH = 4/1) forneceu o Composto 46 (770 mg). m/z: 410,1 (M+H)⁺.

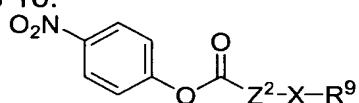
15

O versado reconhecerá que o procedimento delineado no Esquema 17 pode ser usado para preparar uma variedade de Compostos análogos ao Composto 46. Por exemplo, 1,4-diaminas análogas ao Composto 44 podem ser preparadas como descrito acima:



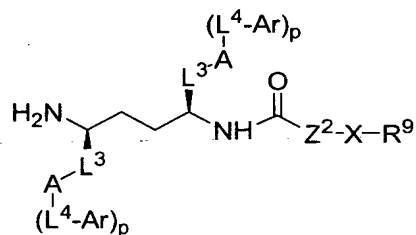
Compostos Análogos 44

Os Compostos Análogos 44 podem em seguida ser reagidos com Compostos Análogos 16:



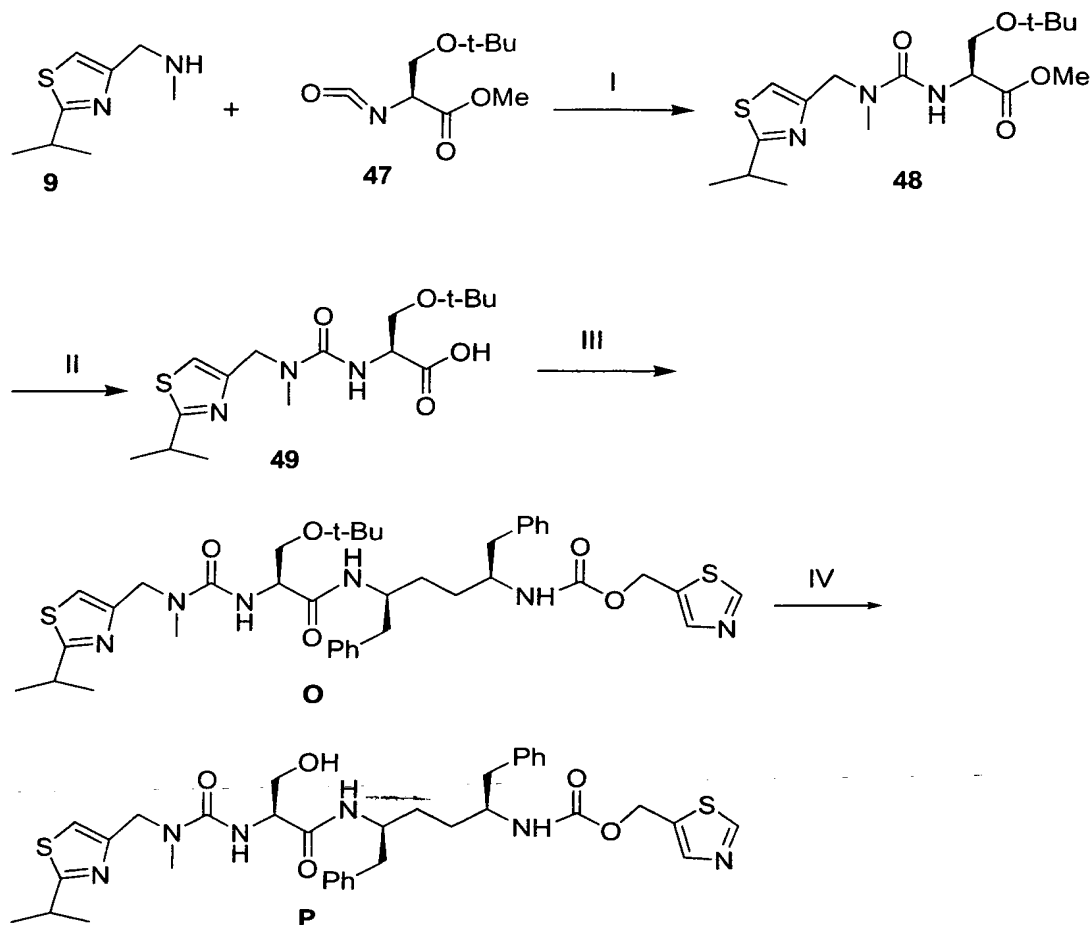
Compostos Análogos 16

- 5 (em que Z^2 , X, e R^9 são como definidos aqui) para formar Compostos Análogos 46:



- Também será reconhecido que configurações estereoquímicas exceto aquelas mostradas (isto é, enantiômeros ou diastereômeros) podem ser preparadas pela seleção de Compostos Análogos 44 tendo a configuração estereoquímica apropriada nos centros quirais.
- 10

Esquema 18



I. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$; II. a. NaO dioxano ne/ H_2O ; b. HCl; II amina ne 46/EDC/HOBt;
IV. a. TFA; b. NaOH

Composto 47

O Composto 47 é comercialmente disponível de TCI.

Composto 48

A uma solução de Composto 9 (500 mg, 3 mmols) em CH_2Cl_2 (3 ml) foi adicionado o Composto 47 (500 mg, 2,5 mmols). A mistura foi agitada durante 14 horas. Purificação por cromatografia de coluna rápida (hexanos/ $\text{EtOAc} = 1/1,5$) forneceu o Composto 48 (242 mg). m/z : 372,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Composto 49

A uma solução de Composto 48 (240 mg, 0,65 mmol) em dioxano (4 ml) e água (4 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (40 mg, 1 mmol). A mistura foi agitada durante 1 hora e acidificada com HCl a 4 N em dioxano (0,25 ml, 1 mmol). A mistura foi extraída com EtOAc e fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Concentração forneceu o Composto 49 (200 mg). m/z : 356,2

(M-H)⁺.

Exemplo O

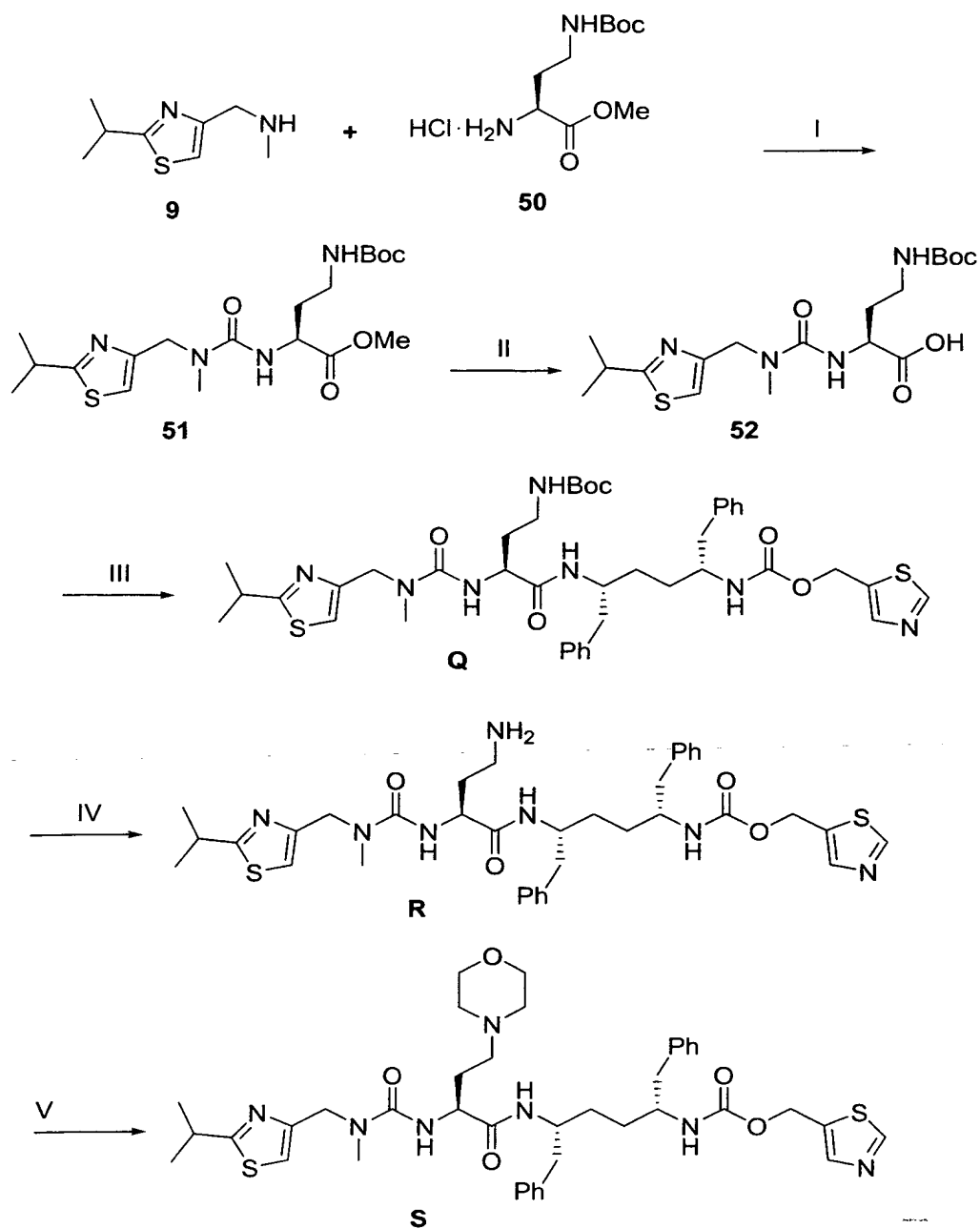
5 A uma solução de correspondente ácido 49 (30 mg, 0,08 mmol) e Composto 46 (22 mg, 0,05 mmol) em THF (1 ml) foram adicionados HOBt (15 mg, 0,11 mmol), EDC (20 µL, 0,11 mmol), e di-isopropiletilamina (0,2 ml). A mistura foi agitada durante 12 horas e concentrada. Purificação por cromatografia de coluna rápida (hexanos/EtOAc = 1/5 a 0/100) forneceu Exemplo O (17 mg). m/z: 749,3 (M+H)⁺.

Exemplo P

10 Ao Exemplo O (17 mg) foi adicionado TFA (2 ml). A mistura foi agitada durante 3 horas e concentrada. A mistura foi diluída com THF (2 ml) e solução de NaOH a 1,0 N foi adicionado até pH 11. A mistura foi agitada durante 10 minutos, e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura. Purificação por cromatografia de coluna rápida (EtOAc) 15 forneceu Exemplo P (12 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,76 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,25-6,9 (11 H, m), 6,51 (1 H, broad), 5,42 (1 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,42 (2 H, m), 4,22 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,9-2,5 (4 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m); m/z: 693,2 (M+H)⁺.

20 Preparação de Exemplos Q, R, e S

Esquema 19



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Composto **8**, DIPEA, EDC, HOBt, THF;
 IV.a. HCl/dioxano.; b. Na₂CO₃; V.
 (BrCH₂CH₂)₂O, NaHCO₃, DMF

Composto 50

Composto **50** é comercialmente disponível de Chem Impex International, e usado sem outra purificação.

Composto 51

5

Composto **50** (7,0 g, 26,0 mmols) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (330

ml) e 1,1-carbonildi-imidazol (4,22 g, 26,0 mmols) foi adicionado, seguido por $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (19 ml, 104 mmols). A solução foi agitada a 25°C durante 12 horas. Composto 9 (4,44 g, 26,0 mmols) foi dissolvido em 20 ml de CH_2Cl_2 e adicionado à mistura reacional. A solução foi agitada a 25°C durante 7 horas. O

5 solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com água e salmoura. As camadas orgânicas foram secas (Na_2SO_4), filtradas, e evaporadas. Purificação por Combiflash® (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 66-100% de Gradiente de EtOAc/Hexano) forneceu Composto 51 (7,34 g). m/z : 429,0 ($M+H$)⁺.

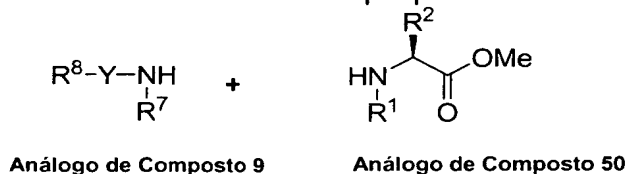
10 Composto 52

Composto 51 (7,34 g, 17,13 mmols) foi dissolvido em THF (90 ml) e LiOH a 1M aquoso (35 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25°C durante 0,5 hora. A reação foi extinta com 1M de HCl (51 ml) e a mistura foi ajustada para pH 2. A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas

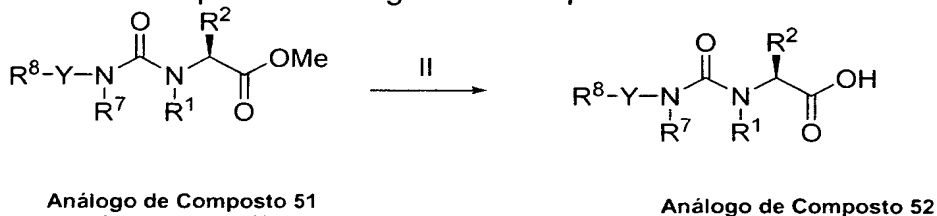
15 orgânicas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e evaporadas para fornecer Composto 52 (7,00 g). O Composto 52 recuperado foi usado na próxima etapa sem outra purificação. m/z : 415,0 ($M+H$)⁺.

O versado reconhecerá que o procedimento delineado no Esquema 19 pode ser usado para preparar uma variedade de Compostos análogos ao Compostos 51 e 52. Por exemplo, aminas análogas ao Composto 9

20 podem ser reagidas com o amino éster apropriado ao Composto análogo 50:



para formar Compostos análogos ao Composto 51, que são também reagidos para formar Compostos análogos ao Composto 52:



em que R^1 , R^2 , R^7 , R^8 e Y são como definidos aqui.

Também será reconhecido que configurações estereoquímicas exceto aquelas mostradas (isto é, enantiômeros ou diastereômeros) podem ser preparadas pela seleção de Compostos análogos 50 tendo a configuração estereoquímica apropriada no centro quiral.

5 Exemplo Q

Composto 52 (2,57 g, 6,21 mmols) foi dissolvido em THF (67 ml). Composto 8 (2,10 g, 5,13 mmols) foi adicionado, seguido por HOBt (1,04 g, 7,70 mmols), *i*-Pr₂NEt (3,67 ml, 20,52 mmols), e EDC (1,82 ml, 10,26 mmols). A mistura foi agitada a 25°C durante 12 horas. O solvente foi
10 removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado sequencialmente com Na₂CO₃ aquoso saturado, água, e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada. Purificação por cromatografia de coluna rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 5% de *i*PrOH/CH₂Cl₂) forneceu o Exemplo Q (3,02 g). *m/z*: 806,2 (M+H)⁺.

15 Exemplo R

Exemplo Q (3,02 g, 3,74 mmols) foi suspenso em solução a 4,0 N de HCl/dioxano (30 ml) e agitado a 25°C durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e Et₂O foi vertido na mistura reacional. A suspensão resultante foi agitada vigorosamente durante 1,5 horas. O sólido
20 foi deixado assentar e a camada de éter foi decantada. Lavagem do precipitado com Et₂O foi repetida mais duas vezes. O produto foi seco a vácuo para fornecer um sólido branco (3,18 g, produção quantitativa). Solução de Na₂CO₃ aquoso saturado foi adicionada ao sólido acima (3,18 g) com agitação até o sólido desaparecer. A solução aquosa foi extraída com acetato de
25 etila. As fases orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas para fornecer Exemplo R como uma espuma amarela (2,44g, 81%). O Exemplo R recuperado foi usado sem outra purificação na próxima etapa. *m/z*: 706,1 (M+H)⁺.

Exemplo S

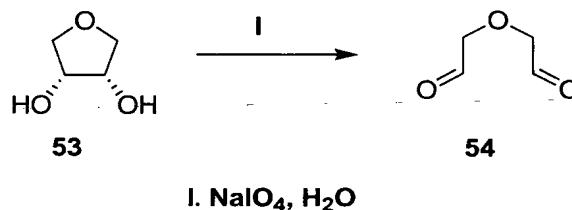
30 Método I:

Exemplo R (1,00g, 1,42 mmol) foi dissolvido em DMF (20 ml) e éter de bromoetila (196 µL, 1,56 mmol) foi adicionado em gotas, seguido por

NaHCO₃ (0,239 g, 2,84 mmols). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 2 horas. A solução foi aquecida para 65°C e agitada durante 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado sequencialmente com água e salmoura. A fase orgânica foi
 5 seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada. Purificação por HPLC de fase reversa (coluna Fenomenex Synergi® Comb-HTS, eluente: 5-95% de CH₃CN/água) forneceu o Composto 70 (580 mg, 53%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,40-7,00 (m, 11H), 6,55 (br s, 1H); 5,58 (m, 1H); 5,28, 5,19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4,70-4,37 (m, 3H); 3,99 (m, 5H);
 10 3,76 (br s, 1H); 3,65-3,30 (m, 3H); 2,97 (m, 5H); 2,90-2,60 (m, 6H); 2,28 (br s, 1H); 1,91 (br s, 1H); 1,60-1,30 (m, 10H). m/z: 776,2 (M+H)⁺

Método II:

Esquema 20

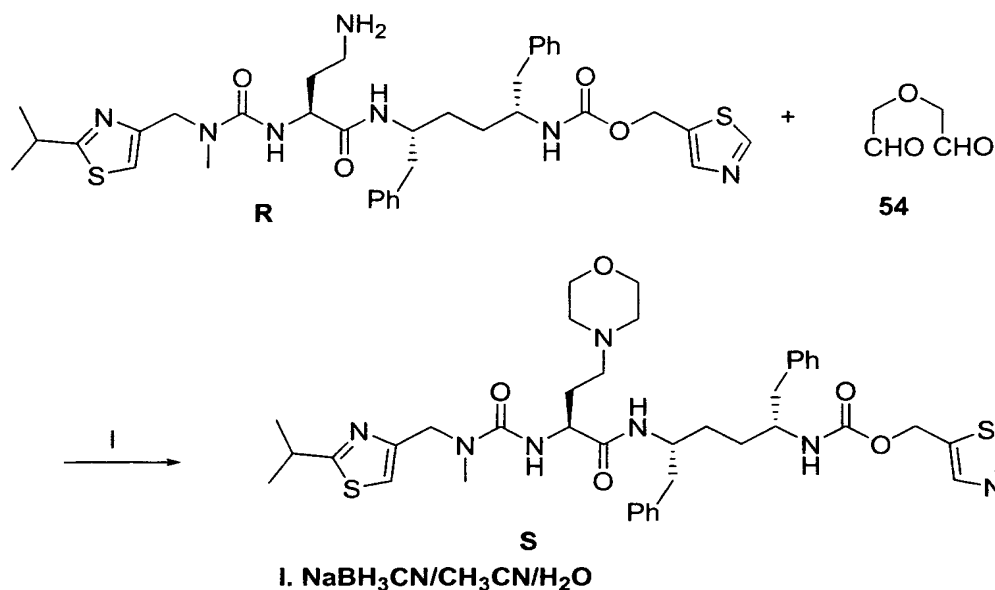


Composto 54

15 Composto 54 foi preparado seguindo o procedimento descrito em J. Med. Chem. 1993, 36, 1384 (aqui incorporado por referência em sua totalidade para todos os propósitos).

À solução de Composto 53 (0,550 g, 5,28 mmols) (Sigma-Aldrich) em H₂O (8,8 ml) a 0°C foi adicionado NaIO₄ (1,016 g, 4,75 mmols).
 20 A mistura foi deixada lentamente aquecer para 25°C e agitada durante 12 horas. NaHCO₃ sólido foi adicionado à mistura reacional até pH 7. CHCl₃ (16 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada agitar durante 5 minutos. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com CHCl₃ (6 ml). A solução de H₂O/CHCl₃ combinada foi usada diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

25 Esquema 21

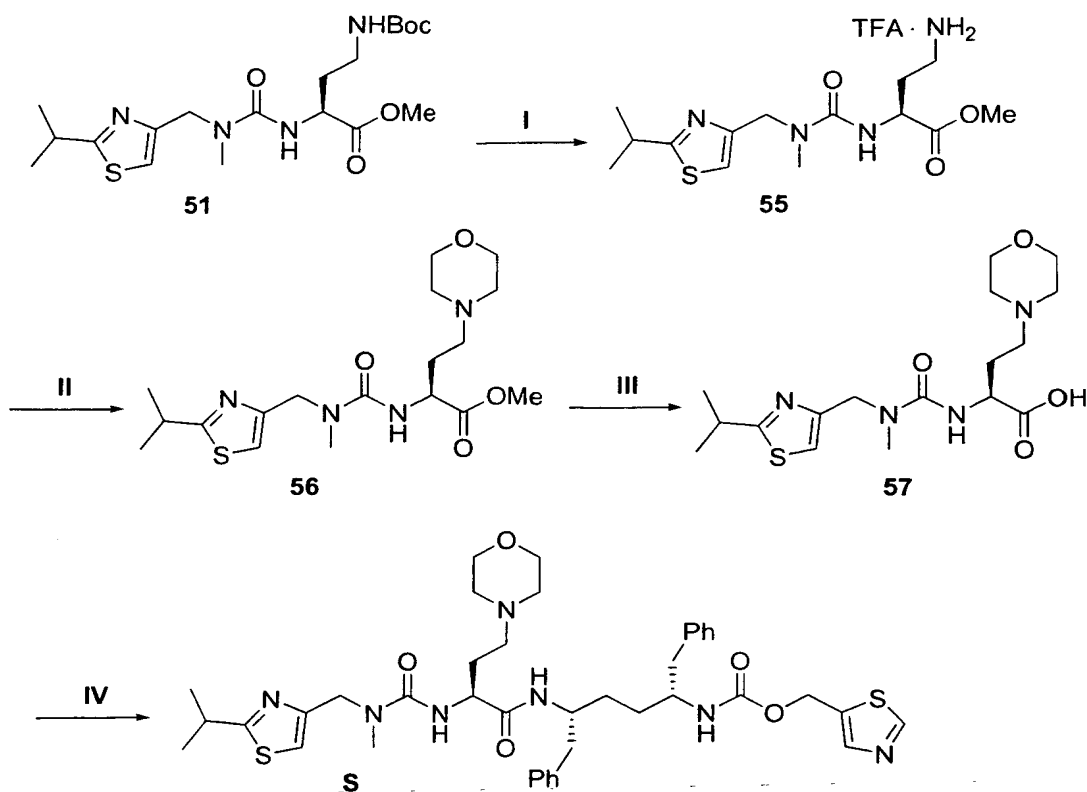


Exemplo S

A uma solução de Exemplo R (70 mg, 0,1 mmol) em CH₃CN (5 ml) foi adicionado cianoboroidreto de sódio (50 mg) em água (5 ml). À mistura acima foi adicionada uma solução de dialdeído Composto 54 (0,6 mmol) em CHCl₃/H₂O) (4 ml/ 1 ml). A mistura foi agitada durante 12 horas, e basificada com solução de Na₂CO₃ saturada. A mistura foi extraída com EtOAc, e fase orgânica foi lavada com água e salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. Purificação por HPLC de fase reversa (coluna Fenomenex Synergi® Comb-HTS) forneceu o Exemplo S (57 mg).

10 Método III

Esquema 22



I. TFA, CH_2Cl_2 ; II. composto, 54, NaBH_3CN , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; III. LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; IV. amina, composto 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF

Composto 55

Composto 51 (0,28 g, 0,66 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (4 ml) e TFA (1 ml) foi adicionado em gotas. A reação foi deixada agitar a 25°C durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o

5 Composto 55 (0,39 g). m/z : 329,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Composto 56

A uma solução de Composto 55 (0,39 g, 0,89 mmol) em CH_3CN (45 ml) foram adicionados NaBH_3CN (0,45 g, 7,12 mmols) e H_2O (45 ml). Uma solução de Composto 54 (0,55 g, 5,34 mmols) em $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (40 ml)

10 foi adicionada. A mistura foi agitada a 25°C durante 12 horas. A mistura reacional foi tornada básica com Na_2CO_3 aquoso saturado e extraída sequencialmente com acetato de etila e diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com H_2O e salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e evaporadas. Purificação por Combiflash[®] (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 0 a 10% de gradiente de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) forneceu

15

Composto 56 (0,17 g). m/z : 399,1 ($M+H$)⁺.

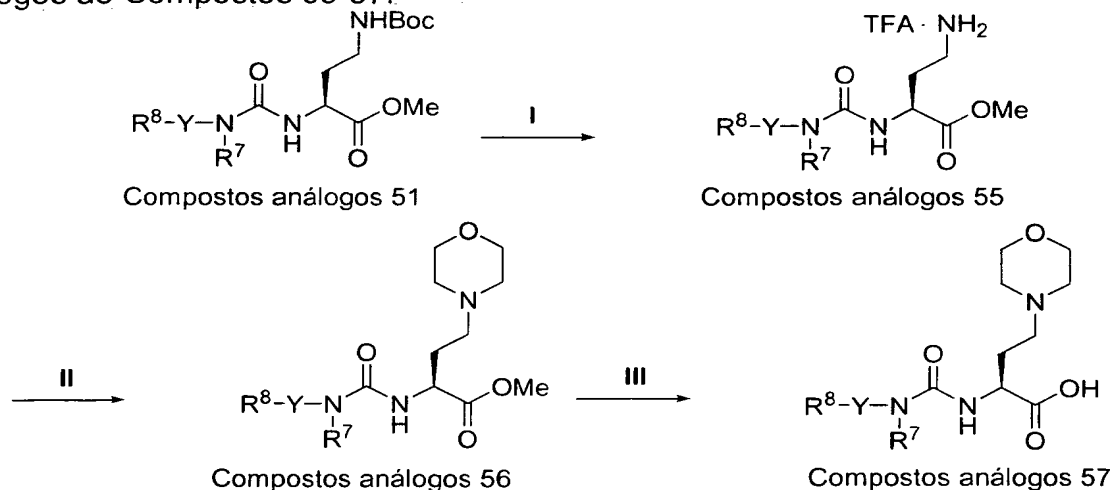
Composto 57

Composto 56 (377 mg, 0,95 mmol) foi dissolvido em THF (4 ml) e LiOH a 1M aquoso (1,90 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25°C durante 1 hora. A reação foi neutralizada com HCl a 1M. THF foi removido sob pressão reduzida e a solução aquosa foi liofilizada para fornecer Composto 57 (365 mg). O material foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação. m/z : 385,1 ($M+H$)⁺.

Exemplo S

Exemplo S (185 mg, 57%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento como por exemplo, Q, exceto que o Composto 57 (160 mg, 0,42 mmol) foi usado em vez do Composto 52. mass m/z : 776,2 ($M+H$)⁺.

O versado reconhecerá que o procedimento delineado no Esquema 22 pode ser usado para preparar uma variedade de Compostos análogos ao Compostos 55-57:



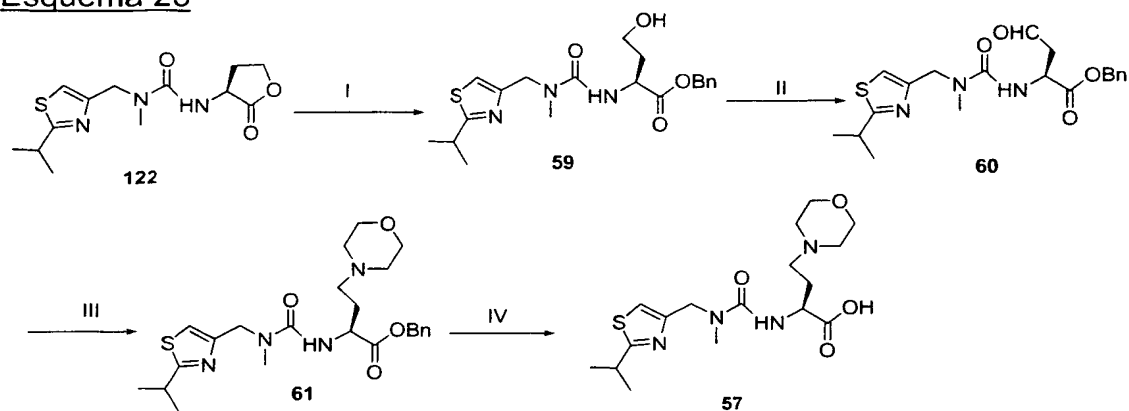
I. TFA, CH₂Cl₂; II. Ex. R, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O
em que R⁷, R⁸ e Y são como definidos aqui.

Também será reconhecido que configurações estereoquímicas exceto aquelas mostradas (isto é, enantiômeros ou diastereômeros) podem ser preparadas pela seleção de Compostos Análogos 51 tendo a configura-

ção estereoquímica apropriada no centro quiral.

Método IV

Esquema 23



I. a. NaOH/H₂O; b. BnBr; II. SO₃/piridina; III. morfolina/NaBH(OAc)₃; IV. a. NaOH; b. HCl

Composto 59

A uma solução de Composto 122 (33 g, 112 mmols) (vide Es-
 5 quema 69) em etanol (366 ml) a 0°C foi adicionada uma solução de hidróxi-
 do de sódio (4,7 g, 117 mmols) em água (62 ml). A mistura foi agitada duran-
 te uma hora a 25°C, e solventes foram removidos sob pressão reduzida. A
 mistura foi coevaporada com etanol (3x400 ml), e seca a 60°C durante duas
 horas sob vácuo elevado para fornecer um sólido branco. À solução do sólido
 10 do acima em DMF (180 ml) foi adicionado brometo de benzila (16,2 ml, 136
 mmols). A mistura foi agitada durante 16 horas sob escuridão, e foi extinta
 com água (300 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (4x300 ml). A fase or-
 gânica combinada foi lavada com água (5x) e salmoura, e seca sobre
 Na₂SO₄. Concentração forneceu Composto 59 (48 g), que foi usado na pró-
 15 xima etapa sem outra purificação.

Composto 60

Uma mistura de Composto 59 (33 g, 74 mmols) em DMSO (225
 ml) e Et₃N (36 ml) foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi resfriada para
 0 a 10°C, SO₃-piridina (45 g) foi adicionado, e a agitação foi continuada du-
 20 rante 60 minutos. Gelo (300 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante
 30 minutos. EtOAc (300 ml) foi adicionado e Na₂CO₃ saturado foi adicionado

até pH ficar 9~10. A fase orgânica foi separada da fase aquosa, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2x300ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com Na₂CO₃ saturado (2x), água (3x), e salmoura. A mistura foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer Composto 60 (32 g), que
5 foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

Composto 61

A uma solução de Composto 60 (32 g) em CH₃CN (325 ml) foi adicionada morfolina (12,9 ml, 148 mmols), com um banho de água em torno de um vaso de reação, seguida por HOAc (8,9 ml, 148 mmols), e Na-
10 BH(OAc)₃ (47 g, 222 mmols). A mistura foi agitada durante 12 horas. CH₃CN foi removido sob pressão reduzida, e a mistura foi diluída com EtOAc (300 ml). Na₂CO₃ saturado foi adicionado até o pH ficar 9~10. A fase orgânica foi separada da fase aquosa, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2x300 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com Na₂CO₃ saturado
15 (2x), água (1x), e salmoura (1x). A mistura foi seca sobre Na₂SO₄. O resíduo resultante foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (EtOAc a DCM/iPrOH =10/1) para fornecer o Composto 61 (30 g).

Composto 57

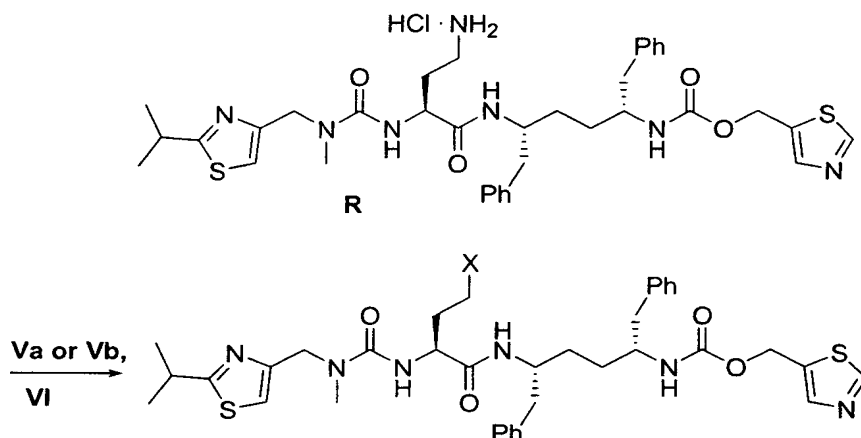
A uma solução de Composto 61 (26,5 g, 56 mmols) em etanol
20 (160 ml) a 0°C foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (2,5 g, 62 mmols) em água (30 ml). A mistura foi agitada durante uma hora a 25°C, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. A mistura foi diluída com água (200 ml), e foi lavada com CH₂Cl₂ (6x100 ml). A fase de água foi acidificada com 12 N de HCl (5,2 ml), e foi seca sob pressão reduzida para
25 fornecer Composto 57 (22 g).

Exemplo S

Composto 57 foi convertido no Exemplo S usando o procedimento descrito no Método III, acima.

Preparação de Compostos T e U

30 Esquema 24



Va. CH_3COCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ; Vb.
 CH_3COOH , DIPEA, EDC, HOBT, THF; VI.
 MsCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ;

Compostos
 Ex. T: $\text{X}=\text{NHAc}$
 Ex. U: $\text{X}=\text{NHMs}$

Exemplo T

Método I

O sal de cloridrato de Exemplo R (100 mg, 0,13 mmol) foi suspenso em CH_2Cl_2 (2 ml) e dissolvido pela adição de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (69 μL). Cloreto de acetila (11 μL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi deixada agitar a 25°C durante 4 horas. O solvente foi removido a vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 8% de $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) forneceu Exemplo T (39 mg, 40%). m/z : 748,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,85 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 13H); 6,45 (br s, 1H); 5,70 (m, 1H); 5,32, 5,22 (d_{AB} , $J=13$ Hz, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20-3,90 (m, 4H); 3,78 (m, 1H); 3,38 (m, 2H); 3,20-2,50 (m, 8H); 1,95 (s, 4H); 1,82 (m, 2H); 1,41 (m, 6H).

Método II

Solução de Na_2CO_3 aquoso saturado foi adicionada ao sal de cloridrato de Exemplo R (3,18 g, 3,46 mmols) ao mesmo tempo que agitando até o sólido desaparecer. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e evaporadas para fornecer Exemplo R como uma espuma amarela (2,44g, 81%). Este material foi usado sem outra purificação na próxima etapa. m/z : 706,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo R (300 mg, 0,43 mmol) foi dissolvido em THF (5,5 ml). Ácido acético (37 μL , 0,64 mmol) foi adicionado, seguido por HOBT (85 mg,

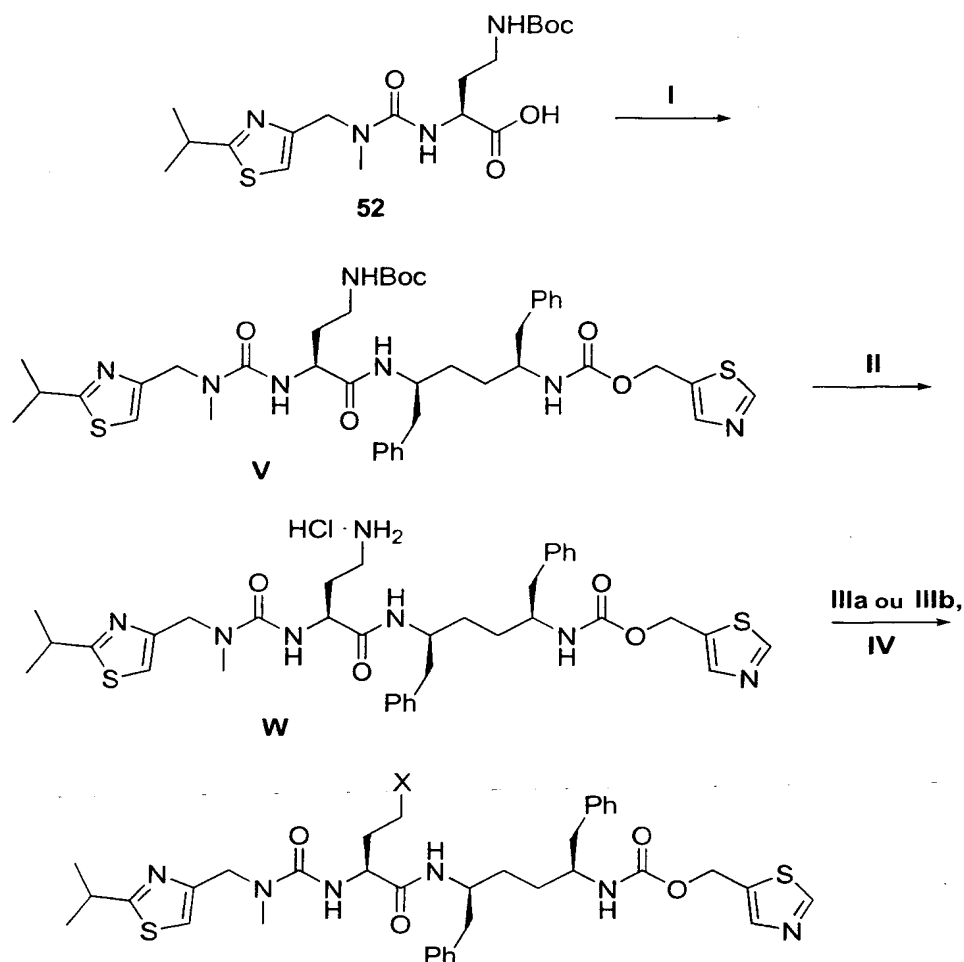
- 0,64 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (304 μL , 1,70 mmol), e EDC (151 μL , 0,85 mmol). A mistura reacional foi deixada agitar a 25°C durante 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado sequencialmente com Na_2CO_3 aquoso saturado, água, e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e evaporada. Purificação por CombiFlash® (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 10% de MeOH/ CH_2Cl_2) forneceu Exemplo T (249 mg, 77%). m/z : 748,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo U

- Exemplo R (100 mg, 0,13 mmol) foi suspenso em CH_2Cl_2 (2 ml) e dissolvido pela adição de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (69 μL). Cloreto de metanossulfonila (12 μL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi deixada agitar a 25°C durante 4 horas. O solvente foi removido a vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 8% de $i\text{-PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) forneceu Exemplo U (55 mg, 54%). m/z : 784,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H RMN (CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 12H); 6,54 (br s, 1H); 6,19 (br s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,38 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,99 (s, 3H); 2,90 (m, 3H); 2,73 (m, 6H); 2,00 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,60-1,18 (m, 10H).

Preparação de Exemplos V, W, X e Y

- 20 Esquema 25



I. Composto 46, DIPEA, EDC, HOBt, THF;
 II. HCl/dioxane; IIIa. CH₃COCl, DIPEA,
 CH₂Cl₂; IIIb. CH₃COOH, DIPEA, EDC,
 HOBt, THF; IV. MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂

Composto:
 Ex. X: X=NHAc
 Ex. Y: X=NHMs

Exemplo V

Exemplo V (692 mg) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Exemplo Q, exceto que o Composto 46 foi usado em vez do Composto 8. m/z: 806,2 (M+H)⁺.

5 Exemplo W

Exemplo W (770 mg, produção quantitativa) foi preparado seguindo o mesmo procedimento por exemplo, R exceto que Exemplo V foi usado em vez do Exemplo Q. m/z: 706,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 9,86 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 5,29, 5,17 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4,80-4,60 (m, 2H); 4,18 (s, 2H); 4,26 (m, 2H); 3,67 (br s, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,03 (m, 3H); 2,90-2,60 (m, 8H); 2,53 (s, 2H); 2,00-1,80 (m, 2H);

1,85-1,30 (m, 10H).

Exemplo X

Método I

- Exemplo X (107 mg, 55%) foi preparado seguindo o procedimento de Método I por exemplo, T exceto que Exemplo W foi usado em vez do Exemplo R. m/z: 748,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,38-7,00 (m, 10H), 6,94 (s, 1H); 6,30 (m, 2H); 5,75 (m, 1H); 5,30, 5,23 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4,54, 4,46 (d_{AB}, J=8 Hz, 2H); 4,20-3,90 (m, 2H); 3,74 (br s, 1H); 3,46 (br s, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,83 (m, 3H); 2,72 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 2,05-1,20 (m, 15H).

Método II

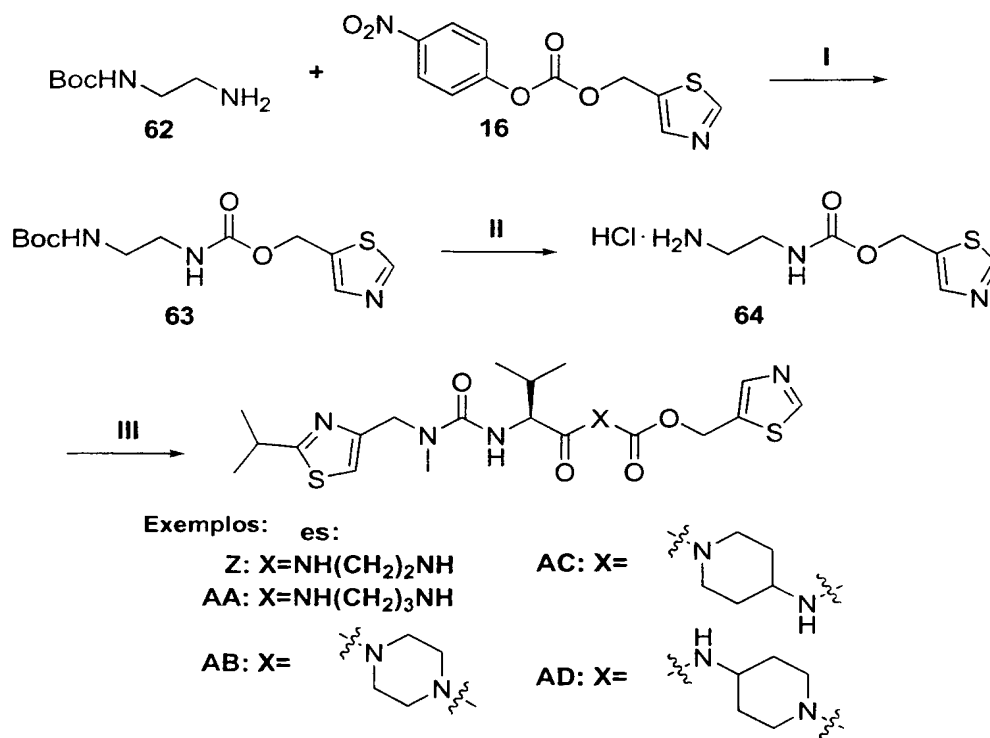
Exemplo X (205 mg, 65%) foi preparado seguindo o procedimento de Método II por exemplo, T exceto que Exemplo W foi usado em vez do Exemplo R. m/z: 748,2 (M+H)⁺.

15 Exemplo Y

- Exemplo Y (106 mg, 50%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento por exemplo, U, exceto que Exemplo W foi usado em vez do Exemplo R. m/z: 784,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,40-7,05 (m, 10H), 6,98 (s, 1H); 6,22 (br s, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,25 (m, 4H); 4,29 (m, 2H); 4,33 (br s, 1H); 4,12 (br s, 1H); 3,77 (br s, 1H); 3,10 (br s, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,90 (s, 3H); 2,73 (m, 6H); 2,00-1,20 (m, 12H).

Preparação de Exemplos Z-AD

Esquema 26



I. DIPEA, CH_3CN ; II. HCl /dioxano, EtOAc ; III. acid 29, DIPEA, EDC, HOBt, THF

Composto 62

2-Aminoetilcarbamato de terc-butila (62) é comercialmente disponível de Aldrich, e foi usado sem outra purificação.

Composto 63

- 5 A uma solução de Composto 62 (2,0 mmols) em CH_3CN (15 ml) foi adicionado Composto 16 (1,82 mmol), seguido pela adição de *N,N*-diisopropiletilamina (0,61 ml). A mistura foi agitada a 25°C durante 12 horas. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado sequencialmente com Na_2CO_3 aquoso saturado, água, e salmoura.
- 10 As camadas orgânicas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas, e evaporadas. Purificação por Combiflash[®] (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 25-100% de Gradiente de EtOAc /Hexano) forneceu Composto 63. m/z : 301,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Composto 64

- 15 A uma solução de Composto 63 (1,05 mmol) em EtOAc (3 ml) foi adicionada solução de HCl /dioxano a 4N (1,1 ml). A mistura foi deixada agitar a 25°C durante 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e Composto 64 foi obtido como um pó branco. Este material foi usado na

próxima etapa sem outra purificação. m/z : 216,0 ($M+H$)⁺.

Exemplo Z

Composto 64 (70 mg, 0,29 mmol) foi dissolvido em THF (2,2 ml). Composto 29 (91 mg, 0,29 mmol) foi adicionado ao frasco de reação como
 5 uma solução a THF a 1,0M, seguido por HOBt (59 mg, 0,44 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (207 μ L, 1,16 mmol), e EDC (103 μ L, 0,58 mmol). A reação foi deixada agitar durante 12 horas a 25°C e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado sequencialmente com Na₂CO₃ aquoso saturado, água, e salmoura. As camadas orgânicas foram
 10 secas com Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas. Purificação por Combiflash[®] (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 0 a 10% de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) forneceu Exemplo Z (54 mg, 38%). m/z : 497,1 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,80 (br s, 1H); 6,22 (br s, 1H); 5,87 (br s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,97 (m, 1H); 3,34 (m, 4H); 2,95 (s, 3H);
 15 2,22 (m, 2H); 1,38 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0,97 (d, $J=7$ Hz, 6H).

Exemplo AA

Exemplo AA foi preparado seguindo o procedimentos para etapas I-III (Esquema 20) por exemplo, Z, com exceção de que 3-aminopropilcarbamato de terc-butila foi usado em vez do 2-aminoetilcarbamato de terc-butila (Composto 62). Após purificação Combi-
 20 flash[®], 38 mg (34%) de Exemplo AA foram obtidos. m/z : 511,1 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 6,96 (s, 2H); 6,17 (br s, 1H); 5,80 (m, 1H); 5,26 (m, 2H); 4,44 (s, 2H); 4,09 (m, 1H); 3,40-3,10 (m, 5H); 2,97 (s, 3H); 2,20 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,36 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0,96 (d, $J=7$ Hz, 6H).

Exemplo AB

Exemplo AB foi preparado seguindo o procedimentos para etapas I-III (Esquema 20) por exemplo, Z, com exceção de que 1-piperazinacarboxilato de terc-butila foi usado em vez do 2-aminoetilcarbamato de terc-butila (Composto 62). Após purificação Combi-
 30 flash[®], 64 mg (45%) de Exemplo AB foi obtido. m/z : 523,1 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 5,93 (br s, 1H); 5,35 (s, 2H); 4,62 (m, 1H); 4,50 (m, 2H); 3,80-3,40 (m, 8H); 3,34 (m, 1H); 3,00 (s,

3H); 1,97 (m, 1H); 1,40 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0,96, 0,93 (d, $J=7$ Hz, 6H).

Exemplo AC

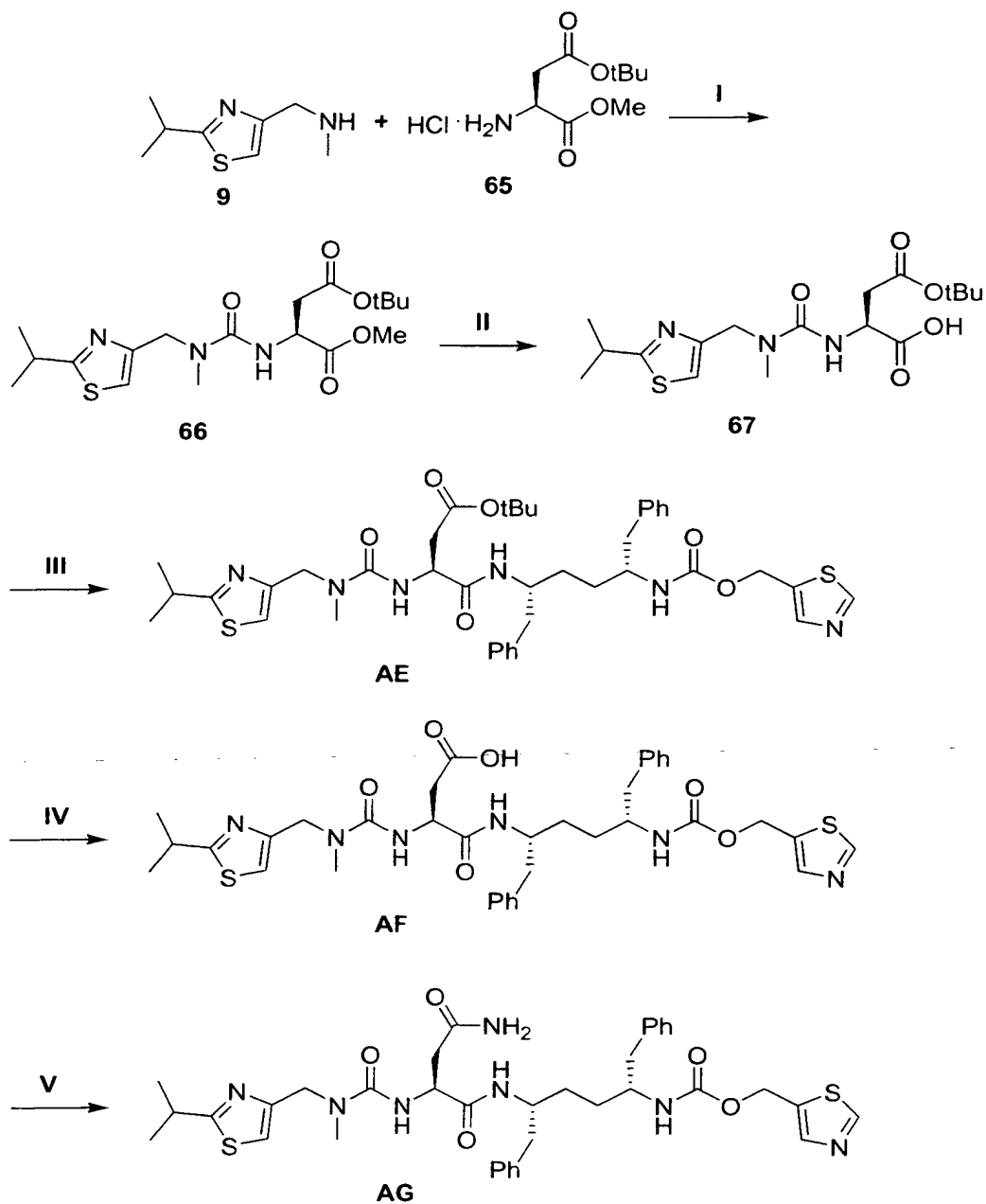
Exemplo AC foi preparado seguindo o procedimentos para etapas I-III (Esquema 20), por exemplo, Z, com exceção de que 4-amino-1-piperidinacarboxilato de terc-butila foi usado em vez do 2-aminoetilcarbamato de terc-butila (Composto 62). Após purificação Combi-flash[®], 60 mg (44%) de Exemplo AC foram obtidos. m/z : 537,1 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 5,82 (br s, 1H); 5,30 (m, 3H); 4,80-4,40 (m, 5H); 4,03 (m, 1H); 3,72 (br s, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,79 (m, 1H); 2,20-1,90 (m, 4H); 1,40 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0,97, 0,90 (d, $J=7$ Hz, 6H).

Exemplo AD

Exemplo AD foi preparado seguindo o procedimentos I-III por exemplo, Z, com exceção de que 4-piperidinilcarbamato de terc-butila foi usado em vez do 2-aminoetilcarbamato de terc-butila (Composto 62). Após purificação Combiflash[®], 49 mg (36%) de Exemplo AD foram obtidos. m/z : 537,1 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,33 (br s, 1H); 6,11 (br s, 1H); 5,32 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 4,20-3,80 (m, 4H); 3,35 (m, 1H); 3,10-2,80 (m, 6H); 2,21 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,40 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0,97 (d, $J=7$ Hz, 6H).

Preparação de Exemplos AE-AG

Esquema 27



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. NaOH, THF/ H_2O ; III. Composto 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF; IV. TFA puro; V. $(\text{Boc})_2\text{O}$, NH_4HCO_3 , piridina, dioxano, DMF

Composto 65

Composto 65 é comercialmente disponível de Chem Impex International, e foi usado sem outra purificação.

Composto 66

- 5 Composto 65 (956 mg, 4,0 mmols) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (45 ml) e 1,1-carbonildi-himidiazol (648 mg, 4,0 mmols) foi adicionado, seguido

por $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2,8 ml, 16 mmols). A solução foi agitada a 25°C durante 12 horas. Composto 9 (679 mg, 4,0 mmols) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 ml) e adicionado à reação. A mistura foi deixada agitar durante 5 horas. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila e filtrado através de CELITA. O acetato de etila foi em seguida removido a vácuo. Purificação por cromatografia de coluna rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente: EtOAc) forneceu Composto 66 (841 mg). m/z : 400,0 ($M+H$)⁺.

Composto 67

Composto 66 (841 mg, 2,11 mmols) foi dissolvido em THF (9 ml) e NaOH a 2N aquoso foram adicionados. A solução foi agitada a 25°C durante 2 horas. A reação foi ajustada para pH 2 com HCl a 1N. A mistura foi extraída com acetato de etila, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e evaporada. Composto 67 (772 mg) foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação. m/z : 386,0 ($M+H$)⁺.

Exemplo AE

Composto 67 (569 mg, 1,48 mmol) foi dissolvido em THF (17 ml). Composto 8 (970 mg, 2,37 mmols) foi adicionado, seguido por HOBt (300 mg, 2,22 mmols), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1,06 ml, 5,92 mmols), e EDC (0,52 ml, 2,96 mmols). A mistura foi agitada a 25°C durante 36 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com acetato de etila e lavado sequencialmente com Na_2CO_3 aquoso saturado, água, e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e evaporada. Purificação por cromatografia de coluna rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 8% de $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) forneceu Exemplo AE (3,02 g). m/z : 777,2 ($M+H$)⁺.

Exemplo AF

Exemplo AE (100 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em TFA puro (3 ml). A mistura foi agitada a 25°C durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação por HPLC de fase reversa (Coluna Phenomenex Synergi[®] Comb-HTS, eluente de 5 a 95% de gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) forneceu Exemplo AF (20 mg, 21%). m/z : 721,2 ($M+H$)⁺. ^1H

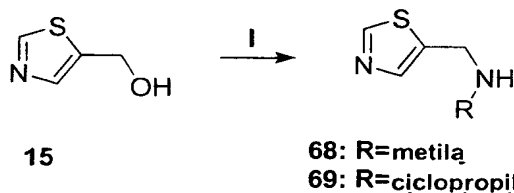
RMN (CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 11H); 6,41 (br s, 1H); 6,12 (br s, 1H); 5,40-5,00 (m, 3H); 4,70-4,50 (m, 3H); 4,05 (br s, 1H); 3,81 (br s, 1H); 3,51 (br s, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 6H); 1,41 (d, $J=7$ Hz, 10H).

5 Exemplo AG

Exemplo AF (70 mg, 0,10 mmol) foi dissolvido em dioxano (0,5 ml). DMF (83 μL), piridina (25 μL , 0,29 mmols), di-*tert*-butildicarbonato (27 mg, 0,13 mmol), e bicarbonato de amônio (15 mg, 0,19 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 25°C durante 48 horas, em seguida diluída com acetato de etila e lavada sequencialmente com água e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e evaporada. Purificação por HPLC de fase reversa (Coluna Fenomenex Synergi® Comb-HTS, eluente de 5 a 95% de gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) forneceu Exemplo AG (35 mg, 50%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 7,08 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 5,40-5,10 (m, 4H); 4,60-4,40 (m, 3H); 4,06 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 6H); 2,45 (m, 1H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparação de Compostos 68 e 69

Esquema 28



I. a. MsCl , TEA, CH_3CN ; b. $\text{MeNH}_2/\text{H}_2\text{O}$; c. ciclopropil amina

20 Composto 15

Composto 15 é comercialmente disponível de Molekula, e foi usado sem outra purificação.

Composto 68

Composto 15 (6,81 g, 59,1 mmols) foi dissolvido em CH_3CN (340 ml) e cloreto de metanossulfonila (7,03 ml, 65,1 mmols) foi adicionado, seguido por trietilamina (9,03 ml, 65,1 mmols). Após a mistura ser agitada durante 20 minutos, 40% em peso de metilamina/água (516 ml) foram adicionados.

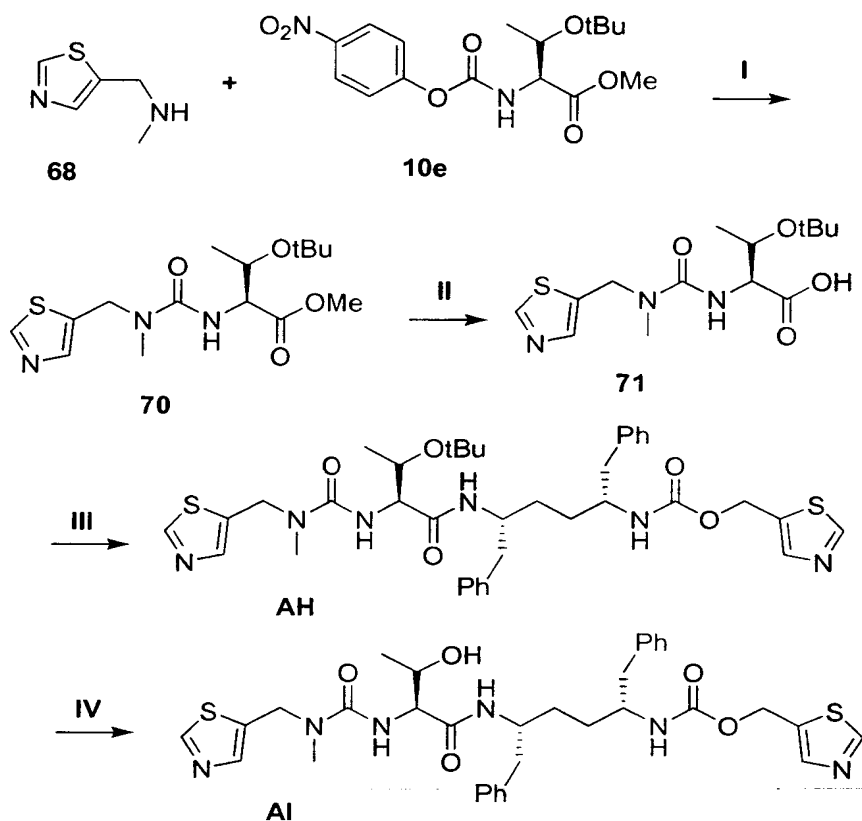
nados à mistura reacional. A solução foi agitada durante 12 horas a 25°C. Solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre Na₂CO₃ aquoso saturado e CH₂Cl₂. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada. Purificação por cromatografia rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente de 0 a 10% de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) forneceu Composto 68 (5,07 g). m/z: 128,9 (M+H)⁺.

Composto 69

Composto 15 (10,0 g, 80 mmols) foi dissolvido em CH₃CN (500 ml) e cloreto de metanossulfonila (7,0 ml, 88 mmols) foi adicionado, seguido por trietilamina (12,3 ml, 88 mmols). Após a mistura ser agitada durante 2 horas, ciclopropilamina (140 ml, 2000 mmols) em CH₃CN (500 ml) foi adicionado à mistura reacional. A solução foi agitada durante 36 horas a 25°C. Solvente foi removido sob pressão reduzida e a suspensão foi dividida entre Na₂CO₃ aquoso saturado e 3:1 de CH₂Cl₂:i-PrOH. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada. Composto 69 (12,81 g) foi usado na próxima etapa sem outra purificação. m/z: 155,0 (M+H)⁺.

Preparação de Exemplos AH e AI

Esquema 29



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. composto 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. TFA puro; b. NaOH, THF, H_2O

Composto 70

Composto 68 (1,00 g, 7,80 mmols) foi dissolvido em THF (25 ml) e Composto 10e (2,51 g, 7,09 mmols) foi adicionado, seguido por *N,N*-dimetaminopiridina (200 mg, 1,63 mmol), e trietilamina (4,34 ml, 31,2 mmols). A mistura foi deixada agitar a 60°C durante 6 horas. Solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado sequencialmente com Na_2CO_3 aquoso saturado, H_2O , e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e evaporada. O resíduo resultante foi purificado por Combiflash® (fase estacionária: sílica-gel; eluente de 20 a 100% de Gradiente de EtOAc/Hexano) para fornecer Composto 70 (2,14 g). m/z : 343,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Composto 71

Composto 70 (2,14 g, 6,23 mmols) foi dissolvido em THF (25 ml) e 1M de LiOH aquoso (12,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25°C

durante 2 horas. A reação foi extinta com HCl a 1M (15 ml) e a mistura foi ajustada para pH 2. A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas para fornecer Composto 71 (1,96 g). Este material foi usado na próxima etapa sem outra
 5 purificação. m/z: 330,0 (M+H)⁺.

Exemplo AH

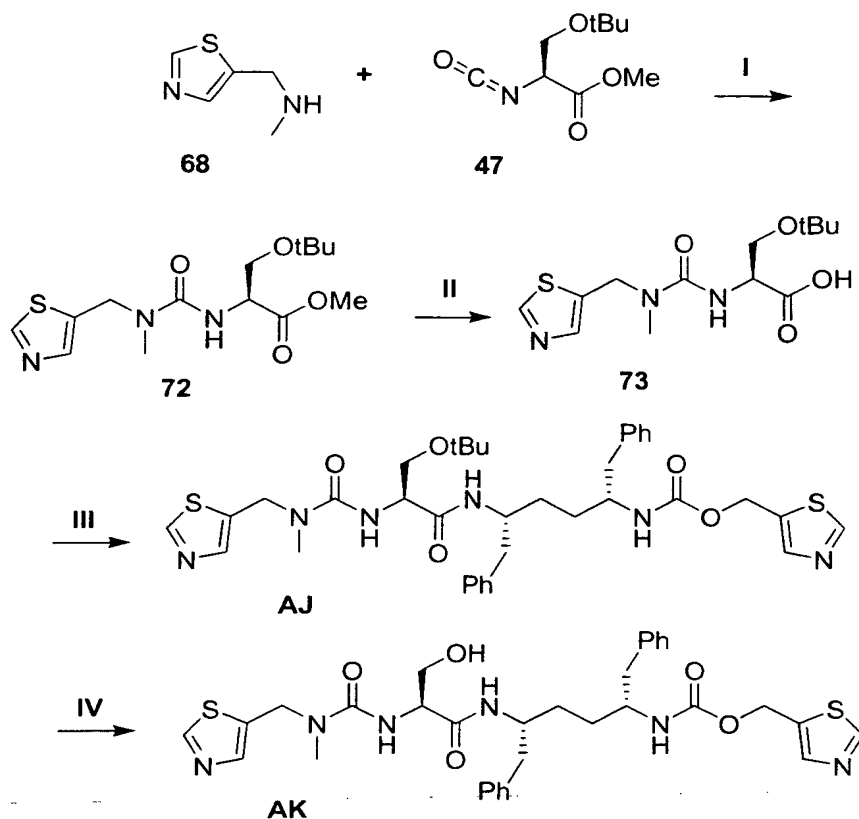
Composto 71 (43 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em THF (1,5 ml). Composto 8 (50 mg, 0,12 mmol) foi adicionado, seguido por HOBt (24 mg, 0,18 mmol), iPr₂NEt (86 µL, 0,48 mmol), e EDC (42 µL, 0,24 mmol). A mistu-
 10 ra foi agitada a 25°C durante 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi diluído com acetato de etila e lavado se-
 quencialmente com Na₂CO₃ aquoso saturado, água, e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada. Purificação por cro-
 matografia de coluna rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente de 1 a 10%
 15 de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) forneceu Exemplo AH (66 mg). m/z: 721,2 (M+H)⁺.

Composto AI

Exemplo AH (66 mg, 0,09 mmol) foi dissolvido em TFA e deixa-
 do agitar a 25°C durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão redu-
 20 zida e o resíduo foi diluído com THF (3 ml) e NaOH a 2N aquoso foram adi-
 cionados até pH 12. A mistura foi deixada agitar durante 20 minutos e extra-
 ída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água e
 salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada. Purificação por cromatografia rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente de 0 a 20% de gradiente
 25 de i-PrOH/CH₂Cl₂) forneceu Exemplo AI (71 mg, 97%). m/z: 665,2 (M+H)⁺.
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,40-
 7,00 (m, 10H); 6,69 (m, 1H); 5,34 (m, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,86 (m, 2H); 4,73,
 4,59 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4,30 (s, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,86 (br s, 1H); 2,88 (s,
 3H); 2,85-2,60 (m, 4H); 2,01 (s, 1H); 1,58 (s, 2H); 1,44 (s, 2H); 1,09 (d, J= 6
 30 Hz, 3H).

Preparação de Exemplos AJ e AK

Esquema 30



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. composto 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 VI. a. TFA puro; b. NaOH, THF, H₂O

Composto 47

Composto 47 é comercialmente disponível de TCI America, e foi usado sem outra purificação.

Composto 72

- 5 Composto 72 foi preparado seguindo procedimento para Composto 48 (Método II), exceto que o Composto 68 foi usado em vez do Composto 9.

Composto 73

- 10 Composto 73 foi preparado seguindo procedimento para Composto 49, exceto que o Composto 72 foi usado em vez do Composto 48.

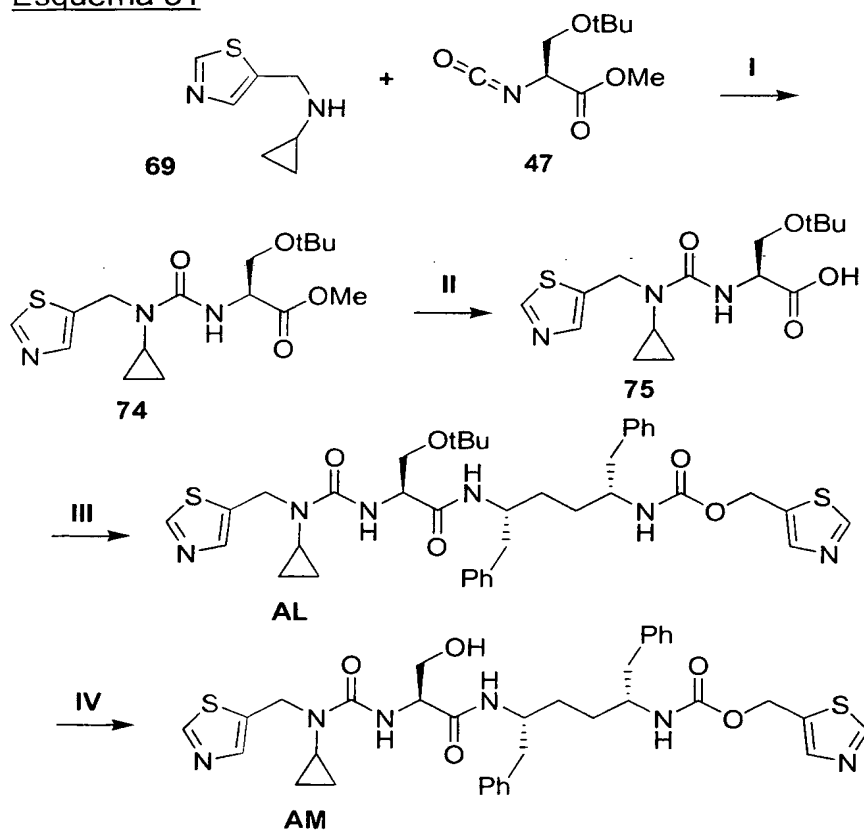
Exemplo AJ

Exemplo AJ (70 mg) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Exemplo AH, com exceção de que Composto 73 (41 mg, 0,13 mmol) foi usado em vez do Composto 71. m/z: 707,2 (M+H)⁺.

Exemplo AK

Exemplo AK (43 mg, 67%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Exemplo AI, com exceção de que Exemplo AJ (70 mg, 0,10 mmol) foi usado em vez do Exemplo AH. m/z : 651,2 ($M+H$)⁺.

- 5 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,83 (s, 2H); 7,84 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,65 (br s, 1H); 5,47 (br s, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,90 (m, 1H); 4,82-4,50 (m, 2H); 4,30-4,00 (m, 3H); 3,84 (br s, 1H); 3,49 (m, 1H); 2,87 (s, 3H); 2,75 (br s, 5H); 1,60-1,20 (m, 4H).

Preparação de Exemplos AL e AM10 Esquema 31

I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. composto 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 VI. a. TFA puro; NaOH, THF, H₂O

Composto 74

Composto 69 (1,56 g, 10,1 mmols) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 ml). Composto 47 (1,7 g, 8,5 mmols) em CH₂Cl₂ (20 ml) foi adicionado, seguido por iPr₂NEt (3,02 ml, 16,9 mmols). A reação foi agitada a 25°C durante

12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado sequencialmente com água e salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado, e evaporado. Purificação por Combiflash[®] (fase estacionária: sílica-gel; eluente de 50 a 100% de Gradiente de EtOAc/Hexano) forneceu Composto 74 (2,92 g). m/z: 356,0 (M+H)⁺.

Composto 75

Composto 74 (0,97 mmol) foi apreendido em THF (3 ml) e tratado com LiOH a 1M preparado recentemente (2 mmols) e agitado vigorosamente durante 1 hora. A reação foi extinta com HCl a 1M (2,5 mmols) e extraída com EtOAc (3 X 15 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (25 ml), secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados a vácuo para produzir 0,331 g (quant) de Composto 75 como uma película incolor (m/z 342,0 (M+H)⁺).

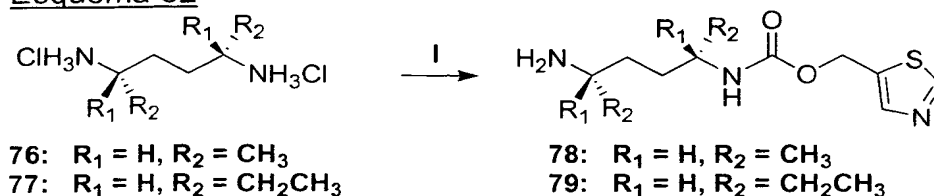
Exemplo AL

Exemplo AL (2,20 g) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Exemplo AH, com exceção de que Composto 75 (2,00 g, 4,88 mmols) foi usado em vez do Composto 71. m/z: 733,2 (M+H)⁺.

Exemplo AM

Exemplo AM (1,88 g, 92%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Exemplo AI, com exceção de que Exemplo AL (2,20 g, 3,01 mmols) foi usado em vez do Exemplo AH. m/z: 677,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,59 (m, 1H); 6,31 (m, 1H); 5,23 (s, 2H); 5,00 (m, 1H); 4,72, 4,60 (d_{AB}, J=15 Hz, 2H); 4,18 (s, 2H); 4,03 (m, 1H); 3,84 (br s, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,85-2,60 (m, 4H); 2,37 (br s, 2H); 1,58 (s, 2H); 1,41 (s, 2H); 0,93 (m, 2H); 0,76 (m, 2H).

Esquema 32



Composto 76

Composto 76 (m/z 117,0 ($M+H$)⁺ de diamina) foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para preparar Composto 22 (descrito no Esquema 12) exceto que CBZ-L-alininol foi usado em vez do
5 CBZ-L-fenilalininol e Etapa III foi realizada com HCl a 1 M adicionado.

Composto 77

Composto 77 (m/z 145,0 ($M+H$)⁺ de diamina) foi preparado usando um procedimento similar àquele usado para preparar Composto 76 exceto que (S)-(+)-2-CBZ-amino-1-butanol foi usado em vez do CBZ-L-
10 alininol.

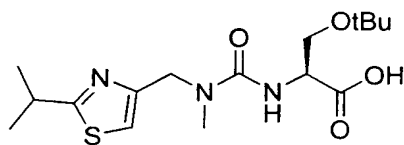
Composto 78

Composto 76 (7,93 mmols) é adicionado a uma solução de NaOH (16,7 mmols) em H₂O (5 ml) que é resfriada para 0°C e diluída com MeCN (40 ml). DIPEA é adicionado (2,1 ml, 11,9 mmols). O composto 16
15 (7,9 mmols) é apreendido em MeCN (40 ml) e adicionado à solução de reação gota a gota por meio de um funil de adição durante 1 hora. A solução resultante é deixada aquecer para temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido a vácuo e o resíduo apreendido em 3/1 de CHCl₃/IPA (50 ml). A solução resultante é lavada com Na₂CO₃ saturado (50 ml) e água
20 é adicionada até a camada aquosa ficar homogênea. A camada aquosa é extraída com 3/1 de CHCl₃/IPA (3 X 25 ml). Os orgânicos combinados são lavados com Na₂CO₃ saturado (50 ml), água (50 ml) e salmoura (50 ml) e são secos sobre Na₂SO₄ anidro. O solvente é removido a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre SiO₂ (100% de EtOAc, em seguida 0 a 20% de MeOH/DCM) para produzir 0,63 g (31%) de 78 como um
25 sólido esbranquiçado. (m/z 258,0 ($M+H$)⁺).

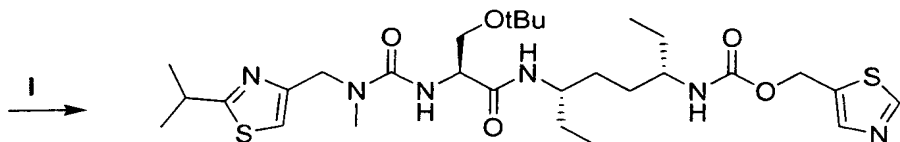
Composto 79

Composto 79 (m/z 286,1 ($M+H$)⁺) foi preparado seguindo o procedimento para o Composto 78 exceto que o Composto 77 foi usado em vez
30 do Composto 76.

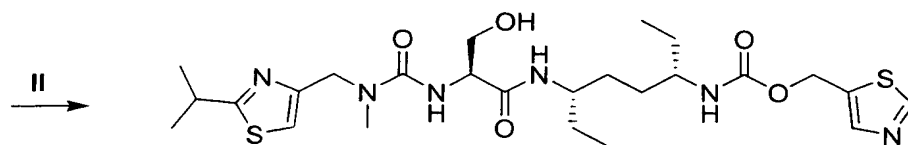
Esquema 33



49



AN



AO

I. Composto 79, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 II. a. TFA puro; b. NaOH, THF, H₂O

Exemplo AN

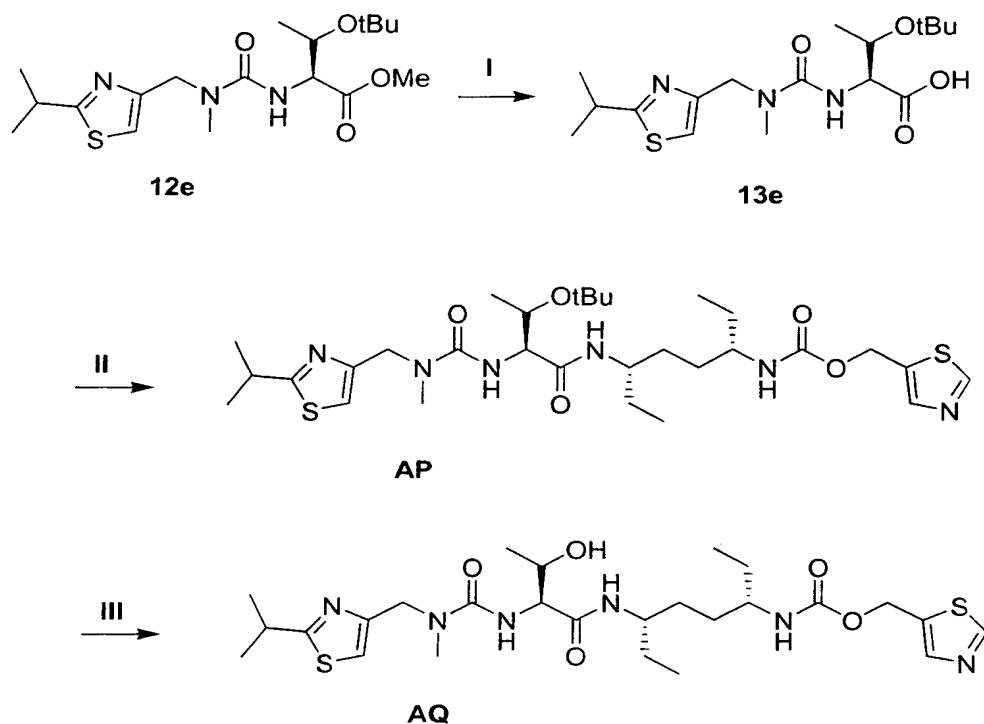
Exemplo AN (68 mg) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Exemplo AH, com exceções de que Composto 49 (68 mg, 0,19 mmol) foi usado em vez do Composto 71, e Composto 79 (50 mg, 0,18 mmol) foi usado em vez do Composto 8. m/z: 625,2 (M+H)⁺.

Exemplo AO

Exemplo AO (66 mg, 76%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Exemplo AI, com exceção de que Exemplo AN (43 mg, 0,13 mmol) foi usado em vez do Exemplo AH. m/z: 569,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,81 (m, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,87 (m, 1H); 4,63, 4,48 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4,31 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,76 (m, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,02 (m, 4H); 1,60-1,20 (m, 14H); 1,00-0,70 (m, 6H).

Preparação de Exemplos AP e AQ

Esquema 34



I. LiOH, THF/H₂O; II. composto 79, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 III. a. TFA puro; b. NaOH, THF, H₂O

Composto 13e

Composto 13e (1,39 g) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Composto 71, com exceção de que Composto 12e (1,53 g, 3,97 mmols) foi usado em vez do Composto 70 m/z: 372,0 (M+H)⁺.

Exemplo AP

Exemplo AP (87 mg) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Exemplo AH, com exceção de que Composto 13e (71 mg, 0,19 mmol) foi usado em vez do Composto 71, e Composto 79 (50 mg, 0,18 mmol) foi usado em vez do Composto 8. m/z: 639,2 (M+H)⁺.

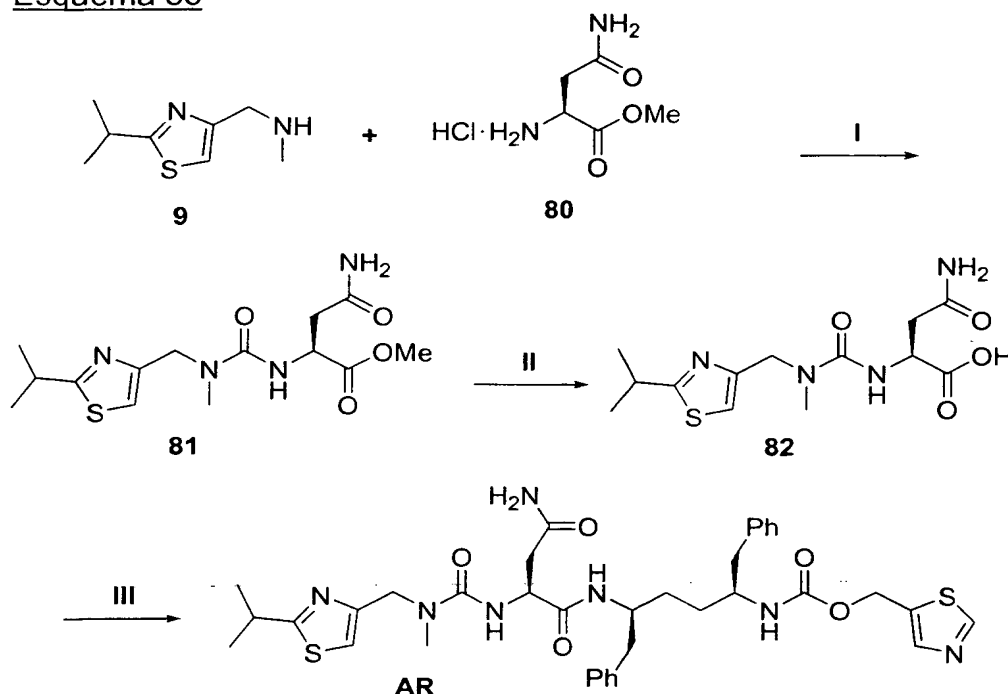
Composto AQ

Exemplo AQ (61 mg, 76%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Exemplo AI, com exceção de que Exemplo AP (87 mg, 0,14 mmol) foi usado em vez do Exemplo AH. m/z: 583,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,87 (m, 1H); 6,52 (s, 1H); 5,28 (m, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,59, 4,43 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H);

4,45 (m, 1H); 4,17 (br s, 1H); 3,75 (br s, 1H); 3,52 (br s, 1H); 3,35 (br s, 1H); 3,01 (m, 3H); 2,07 (br s, 1H); 1,60-1,10 (m, 17H); 1,00-0,70 (m, 6H).

Preparação de Exemplo AR

Esquema 35



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
III. composto 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF

5 Composto 80

Composto 80 é comercialmente disponível de Chem Impex International, e foi usado sem outra purificação.

Composto 81

Composto 80 (2,0 g, 11,0 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (170 ml) e 1,1-carbonildiimidazol (1,78 g, 11,0 mmols) foi adicionado, seguido por iPr_2NEt (7,83 ml, 43,8 mmols). A solução foi deixada agitar a 25°C durante 12 horas. Composto 9 (1,86 g, 11,0 mmols) foi dissolvido em 20 ml de CH_2Cl_2 e adicionado à mistura reacional. A solução foi agitada a 25°C durante 12 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com água e salmoura. As camadas orgânicas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e evaporadas. Purificação por Combiflash® (fase estacionária: sílica-gei; eluente de 66 a 100% de Gradiente de EtO-

Ac/Hexano) forneceu Composto 81 (0,252 mg). m/z: 343,0 (M+H)⁺.

Composto 82

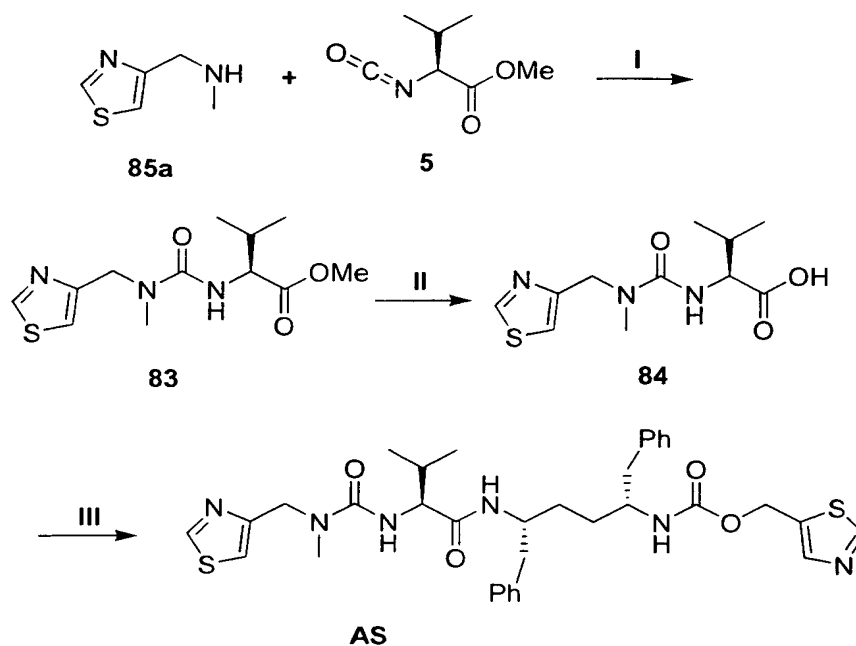
Composto 82 (0,252 g, 0,74 mmol) foi dissolvido em THF (4 ml) e LiOH aquoso a 1M (1,48 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25°C durante 3 horas. A reação foi extinta com HCl a 1M (2 ml) e a mistura foi ajustada para pH 2. A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas para fornecer Composto 82 (0,18 g). Este material foi usado na próxima etapa sem outra purificação. m/z: 329,1 (M+H)⁺.

10 Exemplo AR

Composto 82 (182 mg, 0,55 mmol) foi dissolvido em THF (7,15 ml). Composto 46 (225 mg, 0,55 mmol) foi adicionado, seguido por HOBt (112 mg, 0,83 mmol), iPr₂NEt (393 µL, 2,20 mmols), e EDC (194 µL, 1,10 mmol). A mistura foi agitada a 25°C durante 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado sequencialmente com Na₂CO₃ aquoso saturado, água, e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada. Purificação por cromatografia de coluna rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente de 5 a 10% de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) forneceu Exemplo AR (208 mg, 53%). m/z: 720,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,97 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,65 (br s, 1H); 5,99 (m, 1H); 5,40-5,10 (m, 4H); 4,52 (m, 3H); 4,06 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 5H); 2,50-2,40 (br s, 1H); 1,80-1,20 (m, 10H).

Preparação de Exemplo AS

25 Esquema 36



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ; III. Composto 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Composto 85a

Composto 85a foi preparado seguindo o mesmo procedimento como Composto 4, exceto que 4-clorometiltiazol (adquirido de TCI America) foi usado em vez do Composto 3, e metilamina foi usado em vez do isopropilamina.

Composto 83

Ao composto 85a (0,40 g, 3,12 mmols) em CH_2Cl_2 (9 ml) foi adicionado *N,N*-di-isopropiletilamina (1,04 ml, 5,85 mmols), seguido por Composto 5 (280 μL , 1,95 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 3,5 horas a 25 °C. Solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação por Combiflash® (fase estacionária: sílica-gel; eluente de 90 a 100% de Gradiente de EtOAc/Hexano) forneceu Composto 83 (0,51 g). m/z : 286,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Composto 84

Composto 83 (0,51 g, 1,77 mmol) foi dissolvido em THF (10 ml) e 1M de LiOH aquoso (3,54 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25°C durante 2 horas. A reação foi extinta com 1M de HCl (4,8 ml) e a mistura foi ajustada para pH 2. A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e evaporadas para fornecer

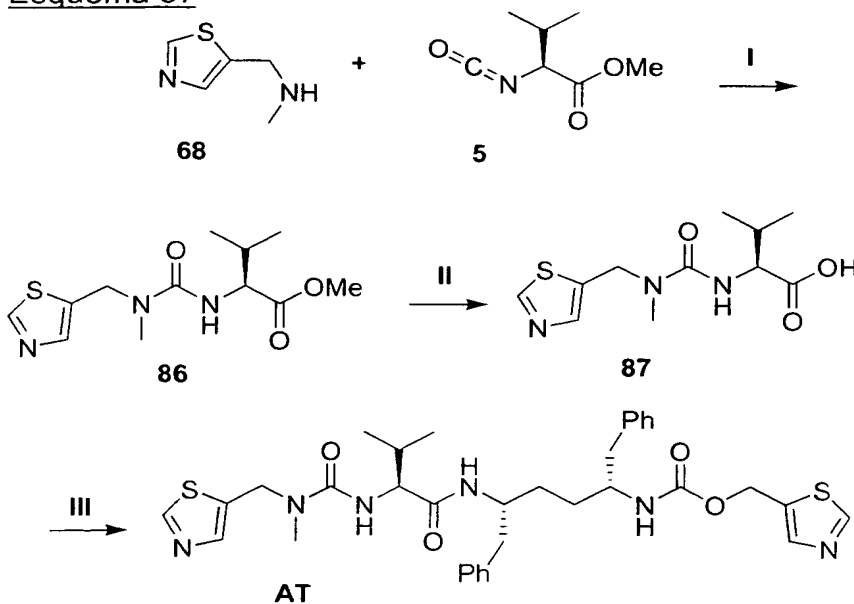
Composto 84 (0,430 g). Este material foi usado na próxima etapa sem outra purificação. m/z : 272,0 ($M+H$)⁺.

Exemplo AS

Composto 84 (150 mg, 0,55 mmol) foi dissolvido em THF (7,15 ml). Composto 8 (225 mg, 0,55 mmol) foi adicionado, seguido por HOBt (112 mg, 0,83 mmol), iPr_2NEt (393 μL , 2,20 mmols), e EDC (198 μL , 1,11 mmol). A mistura foi agitada a 25°C durante 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado sequencialmente com Na_2CO_3 aquoso saturado, água, e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e evaporada. Purificação por cromatografia de coluna rápida (fase estacionária: sílica-gel; eluente: 7% de $i-PrOH/CH_2Cl_2$) forneceu Exemplo AS (219 mg, 60%). m/z : 663,1 ($M+H$)⁺. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,22 (br s, 1H); 5,73 (br s, 1H); 5,22 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 4,16 (br s, 1H); 4,05 (br s, 1H); 3,75 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 5H); 2,90 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 1,60-1,30 (m, 4H); 1,00-0,80 (m, 6H).

Preparação de Exemplo AT

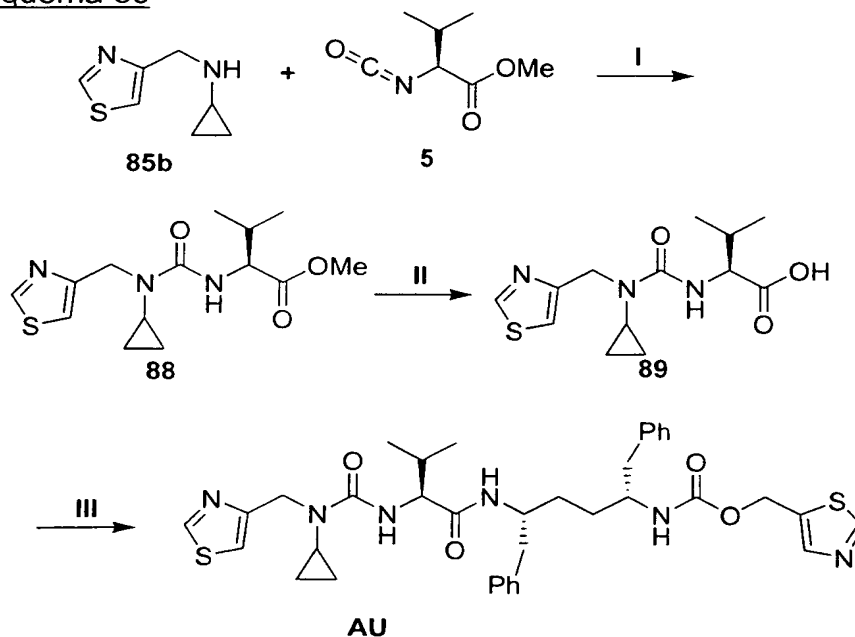
Esquema 37



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
III. Composto 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Composto 87

Composto 87 (386 mg) foi preparado de Composto 86 seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Composto 7 de Composto 6, exceto que o Composto 68 foi usado em vez do Composto 4. m/z 286,0 (M+H)⁺

Preparação de Exemplo AUEsquema 38

I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O; III. Composto 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Composto 85b

Composto 85b foi preparado seguindo o mesmo procedimento como Composto 4, exceto que 4-clorometiltiazol (obtido de TCI America) foi usado em vez do Composto 3.

Composto 88

Composto 88 (341 mg) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Composto 83, com exceção de que Composto 85b (300 mg, 1,95 mmol) foi usado em vez do Composto 85a. m/z : 312,0 (M+H)⁺.

Composto 89

Composto 89 (341 mg) foi preparado seguindo o mesmo proce-

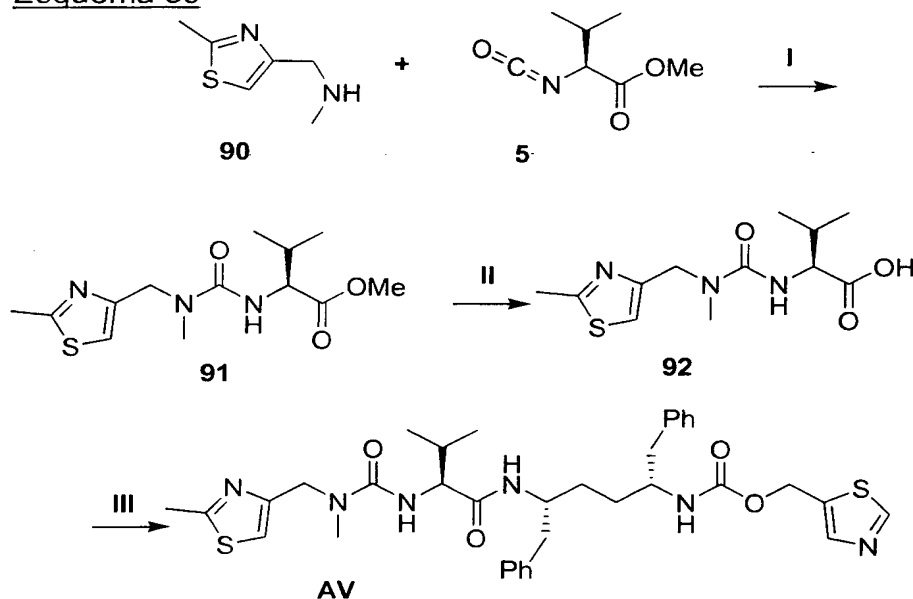
dimento para 84, com exceção de que Composto 88 (293 mg, 0,99 mmol) foi usado em vez do Composto 83. m/z: 298,0 (M+H)⁺.

Exemplo AU

- Exemplo AU (226 mg, 64%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Exemplo AS, com exceção de que Composto 89 (150 mg, 0,51 mmol) foi usado em vez do Composto 84. m/z: 689,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,21 (m, 1H); 5,73 (m, 1H); 5,29 (m, 1H); 5,17 (m, 2H); 4,88 (d, J=16 Hz, 1H); 4,47 (d, J=16 Hz, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,75 (br s, 1H); 2,90-2,60 (m, 6H); 2,51 (br s, 1H); 2,31 (m, 1H); 1,60-1,30 (m, 4H); 1,00-0,80 (m, 10H).

Preparação de Exemplo AV

Esquema 39



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
III. Composto 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Composto 90

- Composto 90 (190 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 4, exceto que 4-(clorometil)-2-metiltiazol foi usado em vez do Composto 3. m/z 141,1 (M-H)

Composto 91

Composto 91 (400 mg) foi preparado seguindo o mesmo proce-

dimento usado para preparar Composto 6 exceto que o Composto 90 foi usado em vez do Composto 4. m/z 300,0 ($M+H$)⁺

Composto 92

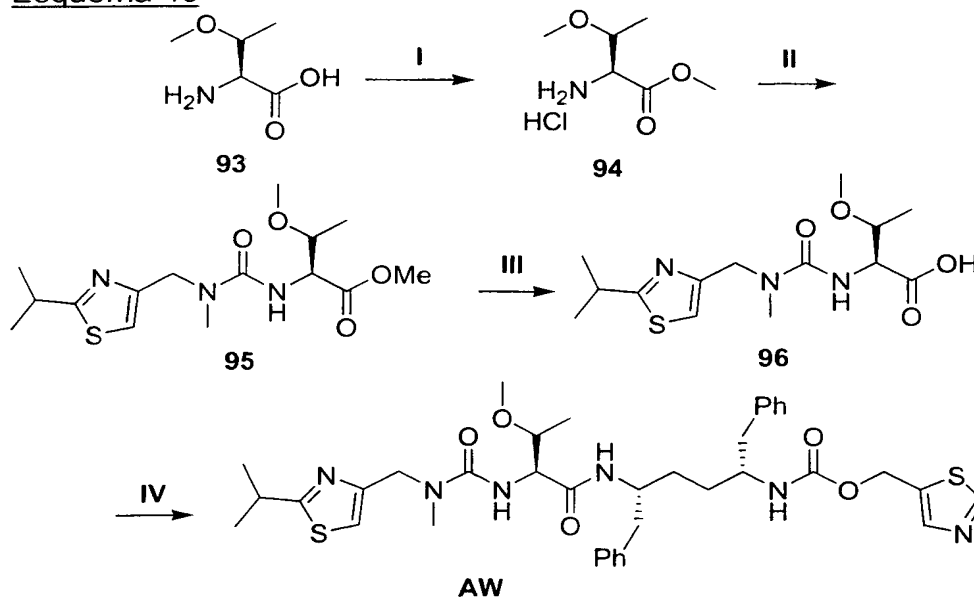
- 5 Composto 92 (188 mg) foi preparado seguindo o mesmo procedimento como Composto 7 exceto que o Composto 91 foi usado em vez do Composto 6. m/z 284,0 ($M-H$)⁻

Exemplo AV

- 10 Exemplo AV (107 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto o Composto 92 foi usado em vez do Composto 7. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27-7,07 (m, 10H), 6,93 (s, 1H), 6,25 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,37-4,32 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,81 (br s, 1H), 2,83 (m, 4H), 2,65 (br s, 7H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 4H), 0,82 (m, 6 H): m/z 677,2 ($M+H$)⁺.

Preparação de Exemplo AW

- 15 Esquema 40



I. SOCl₂/MeOH; II. DIPEA, CH₂Cl₂; III. LiOH, THF/H₂O;
IV. Composto 8, HOBt, EDC, IPEA, THF

Composto 93

Composto 93 é comercialmente disponível de TCI, e foi usado sem outra purificação.

Composto 94

A uma solução de Composto 93 (500 mg, 3,76 mmols) em metanol (20 ml) foi adicionado cloreto de tionila (0,5 ml, 6,6 mmols) em gotas. A mistura foi agitada a 60°C durante 20 minutos, e concentrada a vácuo para fornecer Composto 94.

5 Composto 95

A uma solução agitada de Composto 94 (3,7 mmols) e diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,3 mmols) em diclorometano (50 ml) foi adicionado CDI (609 mg, 3,7 mmols). A mistura foi agitada durante 12 horas.

Composto 9 foi adicionado, e a mistura foi agitada durante mais 12 horas. Concentração e purificação por cromatografia de coluna rápida de 0 a 100%: EtOAc/hexano) forneceram Composto 95 (100 mg). m/z 344,3 (M+H)⁺

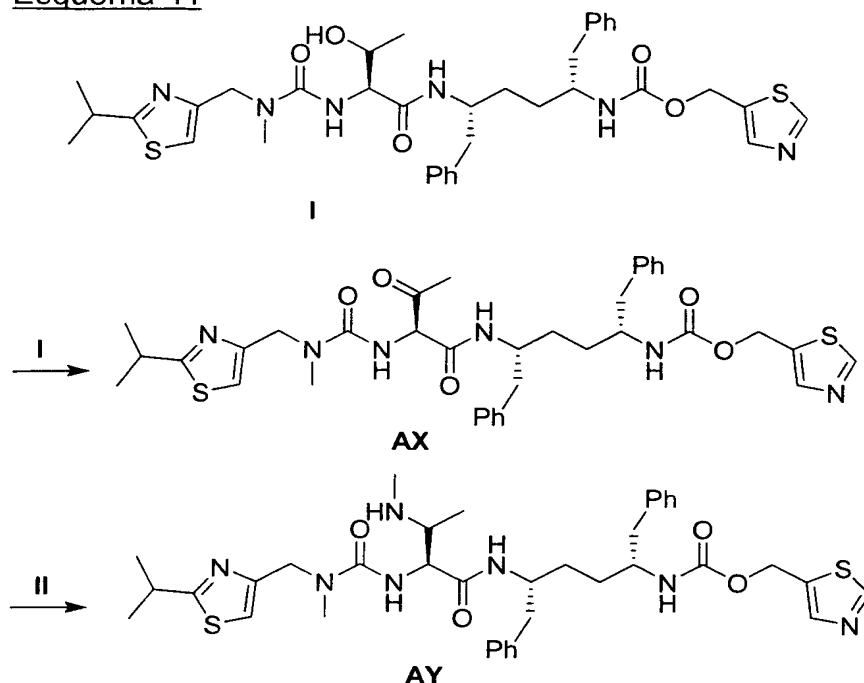
Composto 96

Composto 96 (39 mg) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar o Composto 7 exceto que o Composto 95 foi usado em vez do Composto 6. m/z 328,3 (M-H)⁻.

Exemplo AW

Exemplo AW (107 mg) foi preparado seguindo o procedimento para exemplo, C, exceto que o Composto 96 foi usado em vez do Composto 7. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,45 (m, 2 H), 4,35-4,0 (m, 3 H), 3,8 (m, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (s, 3 H), 2,8-2,6 (m, 4 H), 2,0-1,4 (m, 4 H), 1,25 (m, 4 H), 1,05 (m, 4H): m/z 721,3 (M+H)⁺

Preparação de Exemplos AX e AY

Esquema 41

I. DMSO, Et₃N, SO₃ piridina :

II. NaBH(OAc)₃, AcOH, Metilamina /MeOH

Exemplo AX

A uma solução de Exemplo I (650 mg, 1,00 mmol) em DMSO (3,5 ml) foi adicionada trietilamina (0,5 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos. Piridina SO₃ foi adicionada à mistura a 5°C em seguida agitada durante 60 minutos. A mistura foi vertida sobre água gelada, em seguida agitada durante 30 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água, NaHCO₃ saturado, e salmoura. Concentração forneceu Exemplo AX. m/z 705,2 (M+H)⁺

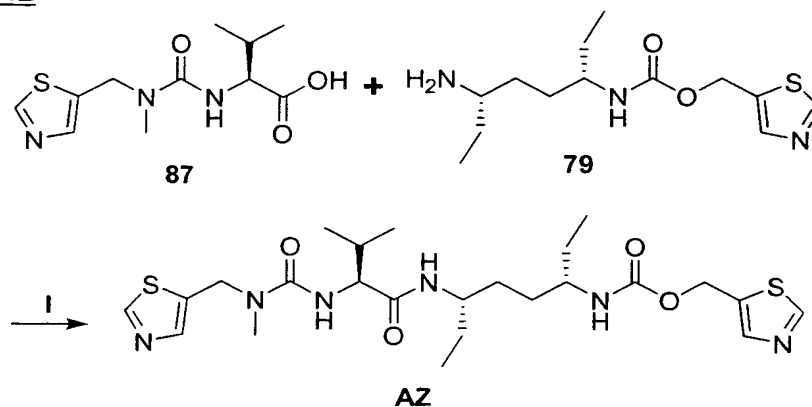
10 Exemplo AY

A uma solução agitada de Exemplo AX (70 mg, 0,099 mmol) e metilamina (1,5 ml, a 2M) em MeOH (1,5 ml) foi adicionado AcOH (119 mg, 1,99 mmol). A mistura foi agitada durante 2 horas. NaBH(OAc)₃ (94 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 2 horas. Concentração e purificação por HPLC preparativa forneceram Exemplo AY (30 mg). ¹H RMN (CD-Cl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 2 H), 4,45 (m, 1 H), 4,35-4,0 (m, 4 H), 3,8 (m, 1 H),

3,6 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,93 (s, 3H), 2,8-2,6 (m, 4 H), 2,0-1,4 (m, 4 H), 1,25 (m, 4 H), 1,05 (m, 4H): m/z 720,3 (M+H)⁺.

Preparação de Exemplo AZ

Esquema 42



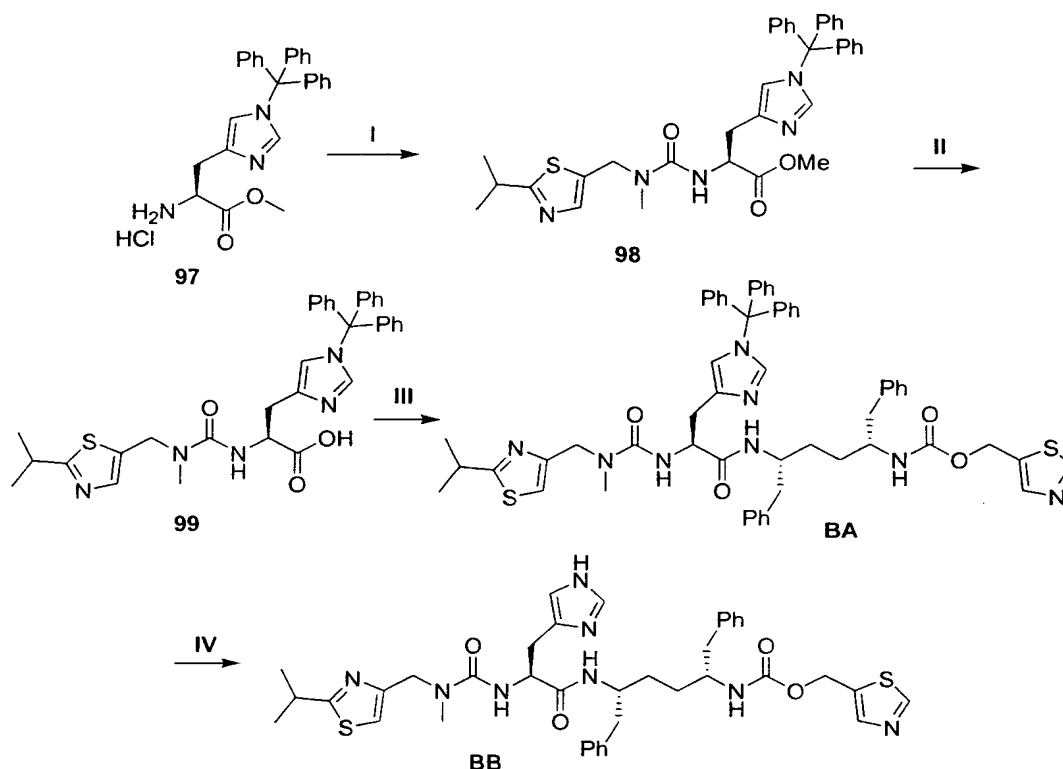
I. HOBt, EDC, DIPEA, THF

5 Exemplo AZ

Composto AZ (61 mg) foi preparado seguindo o procedimento para exemplo, C, exceto que o Composto 87 foi usado em vez do Composto 7 e Composto 79 foi usado em vez do Composto 8. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,28-5,24 (m, 2H), 4,85 (d, 1H), 4,71-4,57 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,51 (br s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,33 (br s, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,49-1,33 (m, 8H), 0,93-0,80 (m, 12 H): m/z 539,2 (M+H)⁺.

Preparação de Exemplos BA e BB

Esquema 43



I. a. CDI/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. Composto 9; II. a. NaOH/THF/ H_2O ; b. HCl;
 III. Composto 8/EDC/HOBt, IPEA, THF; IV. Et_3SiH , TFA

Composto 97

Composto 97 é comercialmente disponível de TCI, e foi usado como recebido.

Composto 98

- 5 A uma solução agitada de Composto 97 (1 g, 2,2 mmols) e diisopropiletilamina (1,6 ml, 8,9 mmols) em diclorometano (26 ml) foi adicionado CDI (362 mg, 2,2 mmols). A mistura foi agitada durante 12 horas. Composto 9 foi adicionado, e a mistura foi agitada durante mais 12 horas. Concentração e purificação por cromatografia de coluna rápida (0-8%: Me-
- 10 OH/DCM) forneceram Composto 98 (1,2 g). m/z 608,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Composto 99

Composto 99 (1,2 g) foi preparado seguindo o mesmo procedimento usado para preparar Composto 67, com exceção de que Composto 98 foi usado em vez do Composto 66. m/z 592,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

15 Exemplo BA

Exemplo BA (111 mg) foi preparado seguindo o procedimento

usado para preparar o Exemplo C, exceto que o Composto 99 foi usado em vez do Composto 7. m/z 986,1 ($M+H$)⁺.

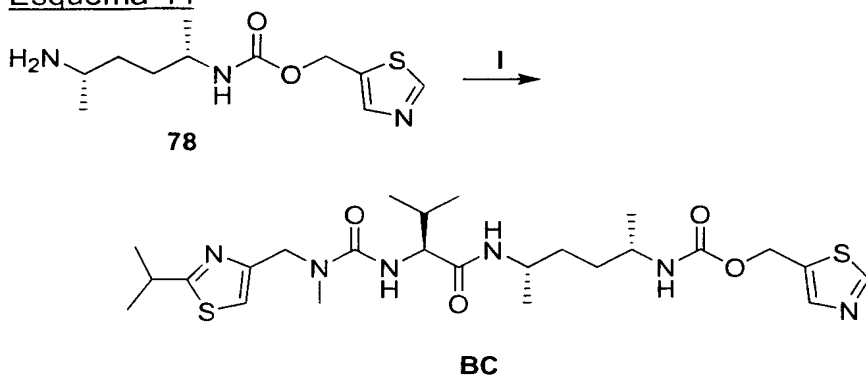
Exemplo BB

A uma solução agitada de Exemplo BA (111 mg, 0,113 mmol) e TFA (1,4 ml) foi adicionado Et₃SiH (0,1 ml). A mistura foi agitada durante 60 minutos, em seguida concentrada e dividida com EtOAc e NaHCO₃ saturado, seguida por extração com EtOAc (2X) e secagem sobre Na₂SO₄. Concentração e purificação por cromatografia de coluna rápida (de 0 a 15%: MeOH/DCM) forneceram Exemplo BB (50 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,22-7,12 (m, 9H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,51 (br s, 1 H), 5,17 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1 H), 4,39-4,35 (m, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 3,74 (br s 1 H), 3,28-3,19 (m, 1H,), 3,09-2,76 (m, 6 H), 3,65-2,58 (m, 3 H), 1,49 (m, 2 H), 1,36-1,20 (m, 8 H); m/z 743,2 ($M+H$)⁺.

Preparação de Exemplo BC

Esquema 44



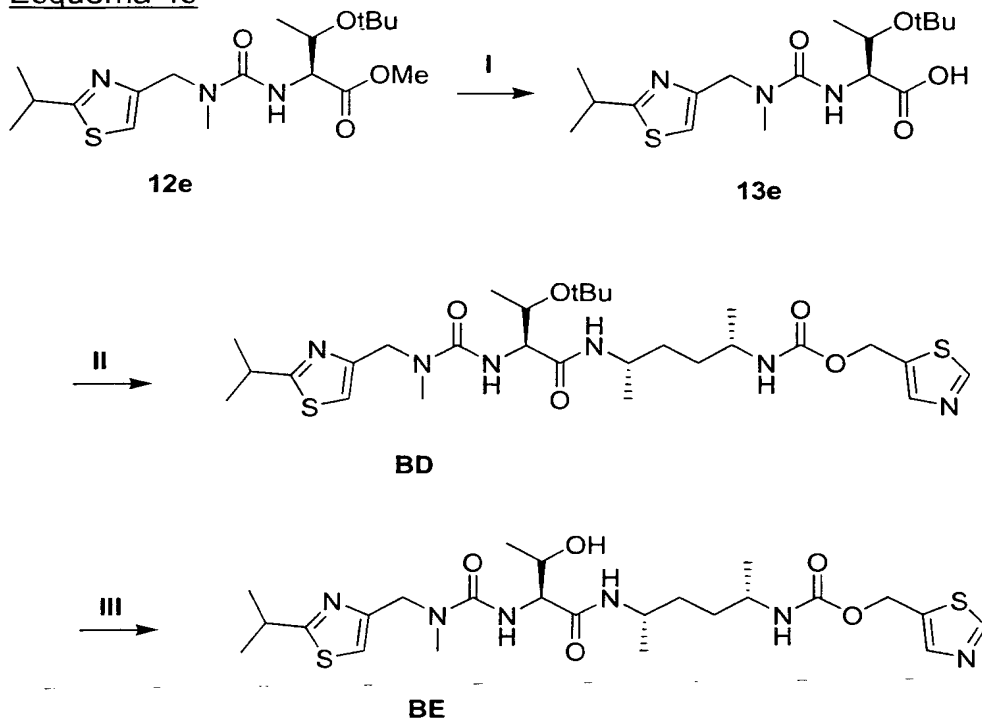
I. HOBt, EDC, DIPEA, THF, Composto 29

Exemplo BC

Exemplo BC (95 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que o Composto 29 foi usado em vez do Composto 7, e Composto 78 foi usado em vez do Composto 8. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 3H), 4,47-4,30 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,39-1,24 (m, 10H), 1,09-1,01 (m, 6 H), 0,94-0,86 (m, 6 H); m/z 553,1 ($M+H$)⁺.

Preparação de Exemplos BD e BE

Esquema 45



I. LiOH, THF/H₂O; II. Composto 78, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 III. a. neat TFA; b. NaOH, THF, H₂O

Exemplo BD

Exemplo BD (148 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que o Composto 13e foi usado em vez do Composto 7, e Composto 78 foi usado em vez da amina 8. m/z 611,1 (M+H)⁺.

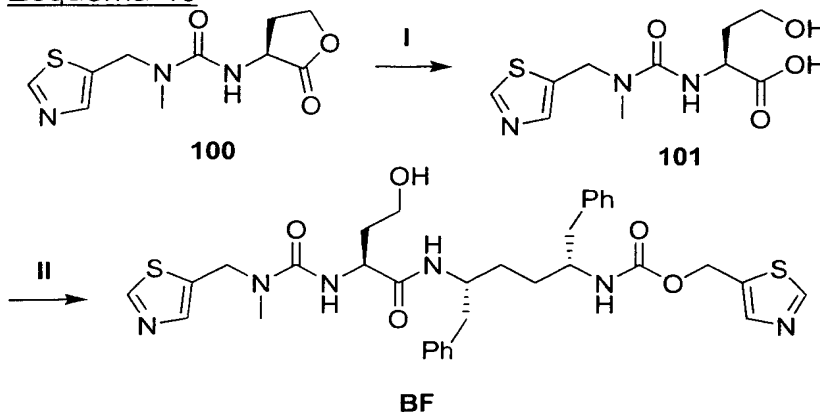
Exemplo BE

Exemplo BD (148 mg, 0,242 mmol) foi dissolvido em TFA (3 ml) e deixado agitar a 25°C durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com THF (3 ml) e NaOH aquoso a 2N foram adicionados até pH 10. A mistura foi deixada agitar durante 20 minutos e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e evaporada. Purificação por cromatografia rápida (de 0 a 10% de MeOH/CH₂Cl₂) forneceu Exemplo BE (109 mg). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,97-6,94 (d, 1

H), 6,90 (s, 1H), 6,32 (br s, 1 H), 5,26-5,22 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,51-4,39 (m, 3H), 4,25-4,22 (m, 2 H), 3,87 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1 H), 3,27-3,18 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 1,41-1,31 (m, 10 H), 1,13-1,00 (m, 9 H). m/z : 555,1 ($M+H$)⁺.

Preparação de Exemplo BF

5 Esquema 46



I. LiOH, THF/H₂O; II. Composto 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Composto 100

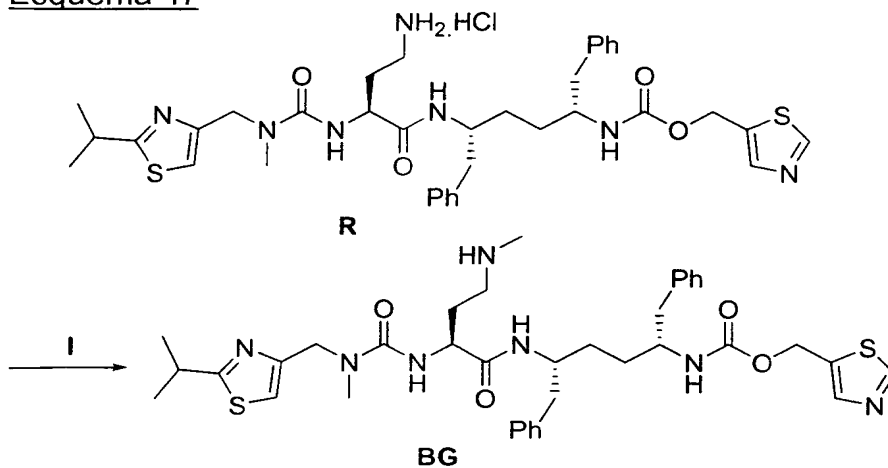
Composto 100 foi preparado usando o mesmo método usado para preparar Composto 122, exceto que o Composto 9 foi substituído com Composto 68 (*vide Esquema 70*).

10 Composto 101

Composto 100 (108 mg, 0,423 mmol) foi dissolvido em THF (2 ml), em seguida 847 µl de LiOH/H₂O a 1 M foram adicionados. Após agitação durante a noite, 843 µl de HCl a 1 N foram adicionados. Concentração forneceu Composto 101.

15 Exemplo BF

Exemplo BF (24 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que o Composto 101 foi usado em vez do Composto 7. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27-7,10 (m, 10H), 6,55-6,52 (d, 1H), 5,84 (d, 1 H), 5,21-5,19 (m, 3 H), 4,77-4,53 (m, 2H), 4,39 (br s, 1 H), 4,11-3,99 (m, 2 H), 3,81 (br s, 1H), 3,58 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,81-1,72 (m, 5H), 2,04 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,66-1,37 (m, 6 H): m/z 665,2 ($M+H$)⁺.

Preparação de Exemplo BGEsquema 47

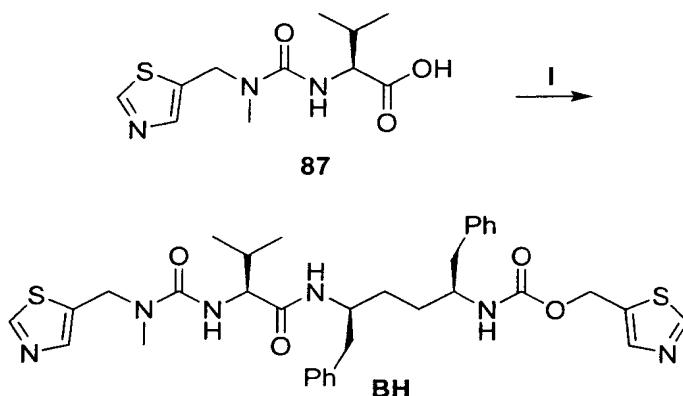
I. Etiltrifluoroacetato, Mel, Cs₂CO₃,
THF

Exemplo BG

Exemplo R (102 mg, 0,137 mmol) foi dissolvido em THF (2 ml),
 5 em seguida 2 ml de etiltrifluoroacetato foram adicionados. Em seguida 1,3 eq
 de Mel e excesso de Cs₂CO₃ foram adicionados. Após agitação durante 1
 dia, a mistura foi dividida com EtOAc e Na₂CO₃ saturado, extraída com EtO-
 Ac (2X), e seca sobre Na₂SO₄. Purificação por cromatografia rápida (de 0 a
 20% de MeOH/CH₂Cl₂) forneceu Exemplo BG (6,5 mg). ¹H RMN (CD₃OD) δ
 10 9,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,30-7,10 (m, 10H), 5,29, 5,17 (d 2H),
 4,72 (s, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,07
 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 4H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,05
 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 10H). m/z: 720,2 (M+H)⁺.

Preparação de Exemplo BH

15 Esquema 48



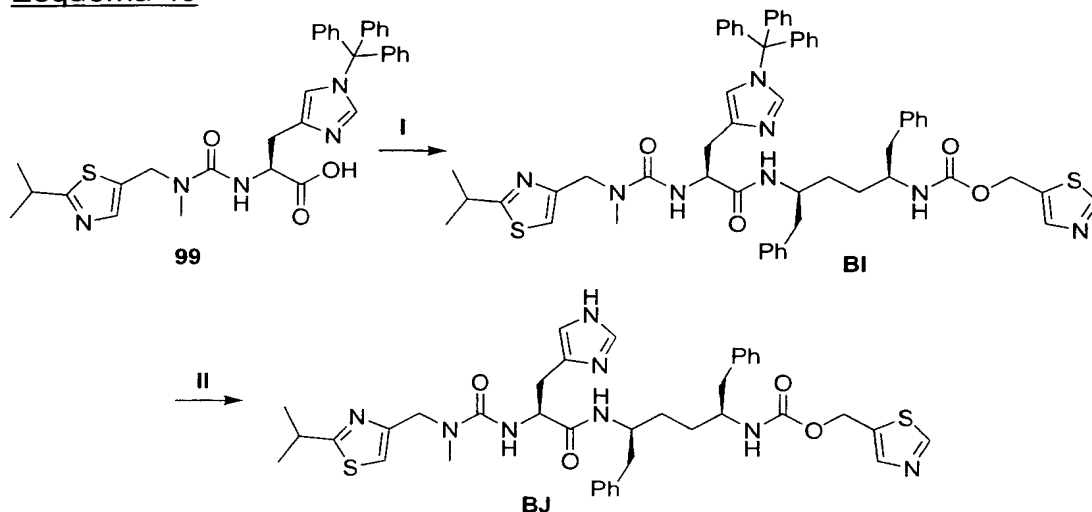
I. amina 59, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Exemplo BH

Exemplo BH (78 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que o Composto 87 foi usado em vez do Composto 7, e Composto 46 foi usado em vez do Composto 8. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 10H), 6,26 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,22-5,18 (m, 4H), 4,71-4,65 (d, 1H), 4,46-4,40 (d, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,14 (br s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,76-2,52 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 6 H) m/z 663,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Preparação de Exemplos BI e BJ

Esquema 49



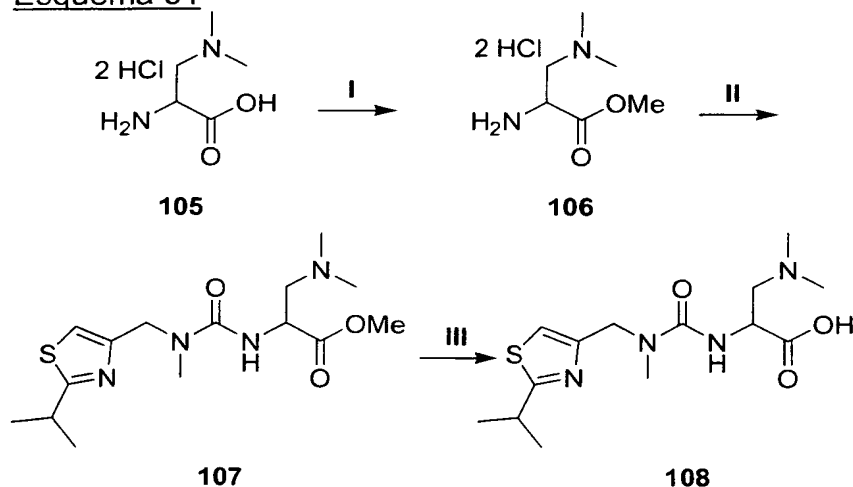
I. Composto 46/EDC/HOBt, IPEA, THF; II. Et_3SiH , TFA

ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com EtOAc (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Na₂CO₃ saturado até o pH das lavagens ficar ~ pH 8. Uma lavagem com salmoura (30 ml) foi seguida por secagem sobre MgSO₄ anidro. Seguindo concentração a vácuo, o resíduo foi purificado sobre SiO₂ (0-65% de EtOAc/hex) para fornecer 0,340 g (20%) de Composto 103 como um sólido branco amorfo (*m/z* 314,0 (M+H)⁺).

Composto 104

Composto 103 (1,1 mmol) foi diluído em THF (5 ml) e tratado com LiOH a 1M preparado recentemente (2,2 mmols). A reação bifásica foi agitada vigorosamente durante 2 horas antes de ser extinta com 1M de HCl (3 mmols). A reação foi extraída com EtOAc (5 X 15 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (30 ml), secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados para fornecer 0,282 g (86%) de Composto 104 como um pó branco amorfo que foi usado com outra purificação. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7,06 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 3,28 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H); 3,00 (s, 3H); 1,62 (s, 6H); 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Esquema 51



I. HCl, MeOH; II. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. Composto 9, MeCN. III. 1M LiOH, THF.

Composto 105

Composto 105 é comercialmente disponível de Aldrich Chemical Co., e foi usado sem outra purificação.

Composto 106

- Composto racêmico 105 (12,2 mmols) foi diluído em MeOH (100 ml). Solução de HCl/dioxano (a 4M, 25 mmols) foi adicionada e a solução foi refluxada durante a noite. Os voláteis foram removidos a vácuo para produzir 2,60 g (97%) de Composto 106 como uma mistura racêmica. O sólido branco espumoso foi usado sem outra purificação (m/z 147,0 ($M+H$)⁺).

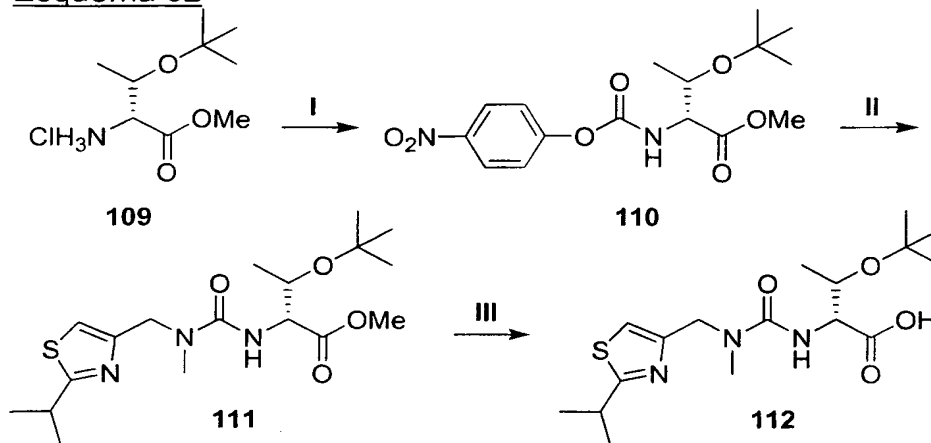
Composto 107

- Composto 106 (5 mmols) foi diluído em MeCN (65 ml) e tratado com DIPEA (25 mmols). A solução resultante foi adicionada lentamente por meio de funil de adição a uma solução de CDI (5 mmols) em MeCN (30 ml) e deixada envelhecer durante a noite. Composto 9 (5 mmols) e DIPEA (3 mmols) foram adicionados à solução de reação que foi deixada envelhecer durante a noite. Os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi apreendido em EtOAc e Na₂CO₃ saturado (30 ml cada). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 X 25 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml) e secos sobre MgSO₄ anidro. Seguindo concentração a vácuo, purificação por cromatografia de coluna sobre SiO₂ (de 0 a 10% de MeOH/DCM) forneceu 0,36 g (21%) de composto racêmico 107 como um óleo amarelo (m/z 343,1 ($M+H$)⁺).

Composto 108

- Composto 107 (1,05 mmol) foi apreendido em THF (5 ml) e tratado com solução de LiOH a 1M preparada recentemente (2,1 mmols). A solução foi agitada vigorosamente durante 2 horas e extinta com HCl a 1M (2,1 mmols). Os voláteis foram removidos a vácuo, e o óleo resultante foi azeotropado com tolueno até a produção quantitativa de composto racêmico 108 ser produzida como um sólido branco amorfo que foi usado sem outra purificação (m/z 329,1 ($M+H$)⁺).

Esquema 52



I. $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CO})\text{Cl}$, NMM, DCM, 0 °C to rt; II. Composto 9, Et_3N , DMAP, THF, 70 °C; III. 1M LiOH, THF

Composto 109

Composto 109 é comercialmente disponível de Bachem, e foi usado como recebido.

5 Composto 110

Composto 109 (4,1 mmols) foi diluído em DCM (5 ml) e tratado com N-metilmorfolina (8,2 mmols). Esta solução foi adicionada lentamente a uma solução de DCM (5 ml) de cloroformiato de 4-nitrofenila (4,1 mmols) a 0 °C. A reação foi em seguida deixada aquecer para temperatura ambiente durante a noite. Os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi apreendido em EtOAc e Na_2CO_3 saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 X 10 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (30 ml) antes de serem secos sobre Na_2SO_4 anidro. Seguindo concentração a vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre SiO_2 (de 0 a 25% de EtOAc/Hex) para produzir 0,75 g (51%) de Composto 110 como um sólido branco amorfo (m/z 354,8 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Composto 111

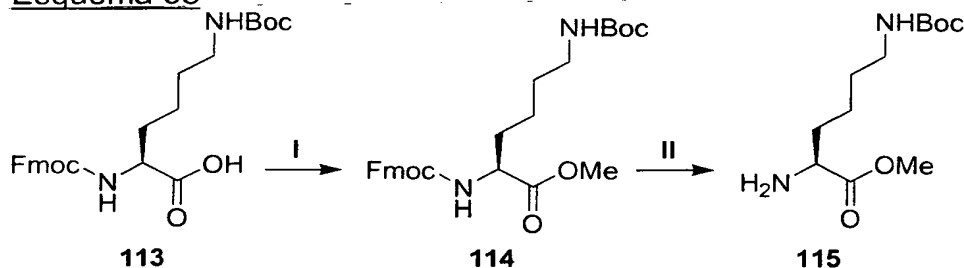
Composto 110 (1,1 mmol) foi diluído em THF (3,5 ml). Composto 9 (1,4 mmol) foi diluído em THF (3 ml), tratado com Et_3N (2,8 mmols) e transferido para solução de reação. DMAP (0,11 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida para 70°C durante 2 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, EtOAc (10 ml) e Na_2CO_3 saturado foram adicionados. A

fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 X 10 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com Na₂CO₃ saturado, H₂O, e salmoura (15 ml cada). Após secagem sobre MgSO₄ anidro, os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre SiO₂ (de 0 a 50% de EA/hex) para produzir 0,346 g (82%) de Composto 111 (*m/z* 386,0 (M+H)⁺).

Composto 112

Composto 111 (0,88 mmol) foi apreendido em THF (4 ml) e tratado com LiOH a 1M preparado recentemente (1,8 mmol). A mistura reacional foi agitada vigorosamente durante 1,5 hora e extinta com HCl a 1M (2,5 mmols). A mistura reacional foi extraída com EtOAc (3 X 10 ml), e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (30 ml) e secos sobre Na₂SO₄ anidro. Concentração a vácuo produziu 0,300 g (92%) de Composto 112 como uma película incolor que foi usado sem outra purificação (*m/z* 372,0 (M+H)⁺).

Esquema 53



I. TMSCHN₂, THF/MeOH; II. piperidina DMF

Composto 113

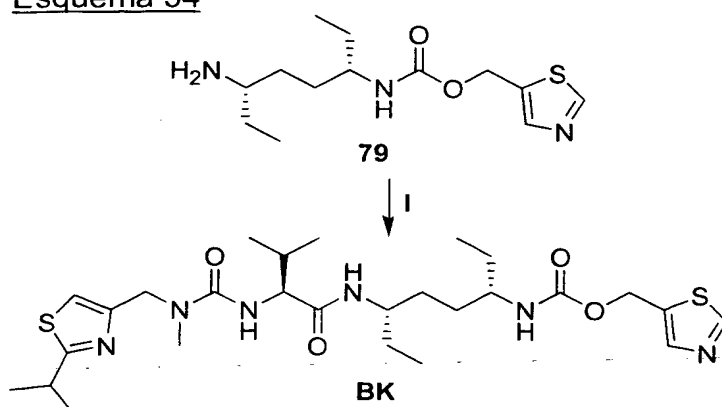
Composto 113 é comercialmente disponível de Chem-Impex, e foi usado sem outra purificação.

Composto 114

Composto 113 (3,2 mmols) foi diluído em THF (15 ml). TMS-CHN₂ (3,2 mmols) foi adicionado lentamente, seguido por MeOH (5 ml). A solução rapidamente tornou-se incolor, e evolução de gás pesada foi observada. Após agir durante a noite, os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre SiO₂ (de 0 a 50% de EtOAc/hex) para produzir 0,805 g (52%) de Composto 114 (*m/z* 505,2 (M+Na)⁺).

Composto 115

Composto 114 (1,7 mmol) foi diluído em DMF (4 ml) e piperidina (1 ml) foi adicionada. Após 30 minutos, os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre SiO₂ (de 0 a 5% de MeOH/DCM) para fornecer 0,414 (94%) de Composto 115 como um sólido branco amorfo (m/z 261,0 ($M+H$)⁺).

Preparação de Exemplo BKEsquema 54

I. Composto 29/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

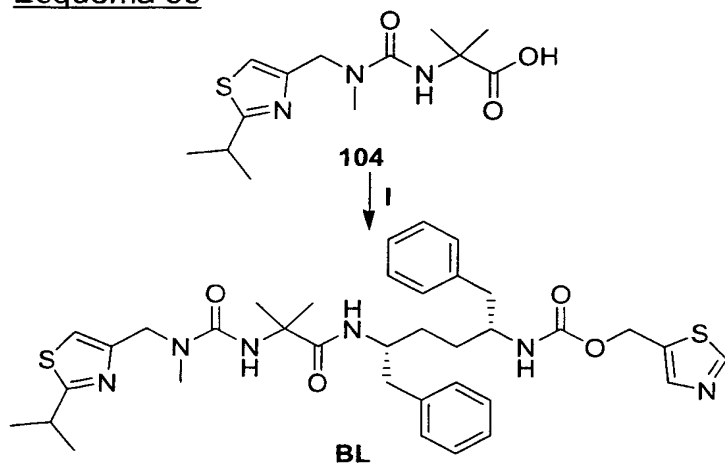
Composto BK

Composto 79 (0,70 mmol) e Composto 29 (0,91 mmol) foram combinados em THF (7 ml). HOBt (0,91 mmol), DIPEA (1,05 mmol) e EDC (0,91 mmol) foram adicionados consecutivamente em temperatura ambiente e a reação foi deixada envelhecer durante a noite. Os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo apreendido em 3/1 de CHCl₃/IPA e Na₂CO₃ saturado (15 ml cada). A camada aquosa foi extraída com 3/1 de CHCl₃/IPA (3 X 10 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com Na₂CO₃ saturado, água, e salmoura (15 ml cada). Seguindo secagem sobre MgSO₄ anidro, os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre SiO₂ (de 0 a 10% de MeOH/DCM) para produzir 8,5 mg (2%) de Composto BK m/z 581,2 ($M+H$)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,91 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 6,52-6,0 (br m, 2H); 5,26 (s, 2H); 5,18 (br d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,06 (br s, 1H); 3,79 (br s, 1H); 3,48 (m, 2H); 3,09 (s, 3H, rotâmero menor); 3,01 (s, 3H, rotâmero maior); 2,34 (m, 1H);

1,60-1,30 (m, 8H); 1,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); 0,86 (m, 6H).

Preparação de Exemplo BL

Esquema 55



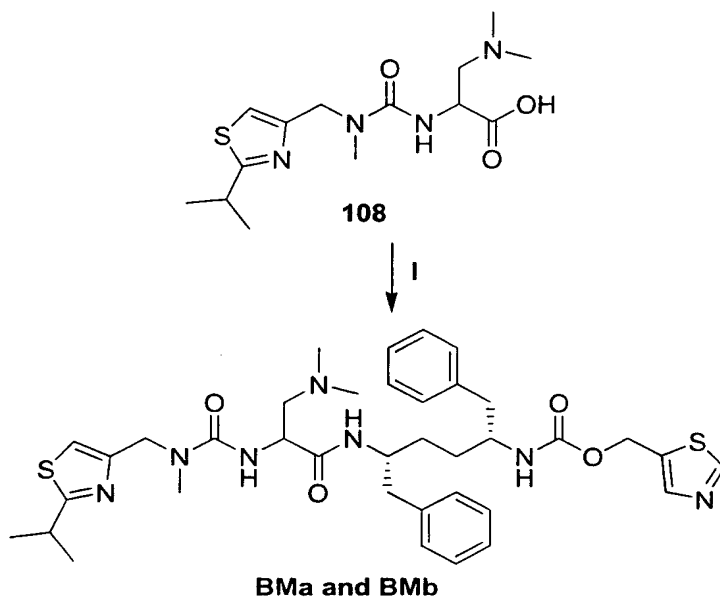
I, Composto 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

5 Exemplo BL

Exemplo BL foi preparado de um modo similar ao Exemplo BK usando Composto 104 (0,26 mmol) e Composto 8 (0,29 mmol) para produzir 0,087 g (64%) de Exemplo BL como um sólido branco amorfo m/z 691,3 ($M+H$)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,30-7,10 (m, 11H); 7,06 (s, 1H); 6,54 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 5,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 5,07 (m, 1H); 4,45 (AB d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 4,37 (AB d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,06 (s, 3H, rotâmero menor); 2,89 (s, 3H, rotâmero maior); 2,90-2,54 (m, 4H); 1,60-1,25 (m, 16H).

Preparação de Exemplo BMa e BMb

15 Esquema 56

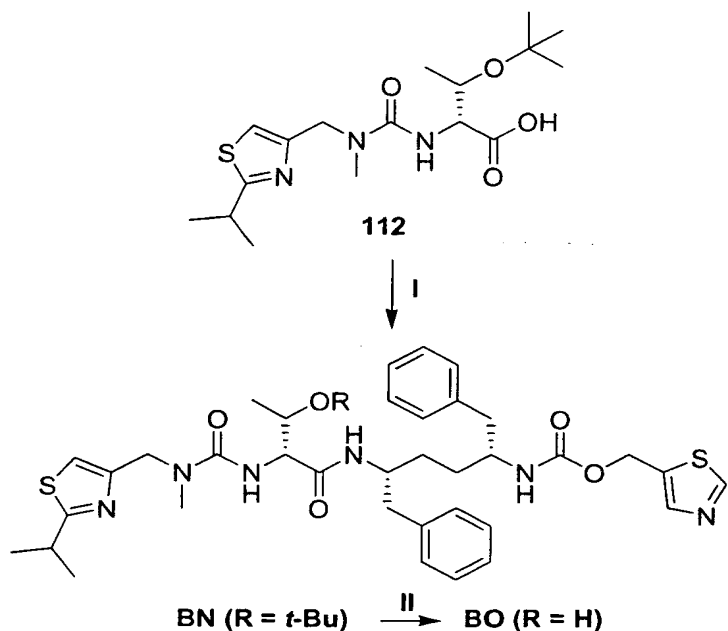


I. Composto 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

Exemplos BMa e BMb

Exemplos BMa e BMb foram preparados de um modo similar ao Composto BK usando composto racêmico 108 (0,36 mmol) e Composto 8 (0,28 mmol). Os produtos enantioméricos foram separados por HPLC preparatória (Chiralcel OD-H (250 X 4,6 mm, 70:30 Heptano/IPA, 30 min) para produzir 0,008 g (4%) de enantiômero BMa (HPLC R_T = 11,71 min) m/z 720,3 ($M+H$)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,73 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,41 (br s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,94 (s, 1H); 5,40 (br s, 1H); 5,18 (br s, 2H); 4,56 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,48 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,05 (br s, 1H); 3,73 (br s, 1H); 3,25 (s, 3H, rotâmero menor); 3,23 (m, 1H); 2,98 (s, 3H, rotâmero maior); 2,82-2,30 (m, 10H); 1,60-1,20 (m, 6H); 1,32 (d, J = 7 Hz, 6H) e 0,010 g (5%) de enantiômero BMb (HPLC R_T = 15,41 min). (m/z 720,3 ($M+H$)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,38 (br d, J = 8 Hz, 1H); 7,30-7,7,05 (m, 11H); 7,02 (s, 1H); 5,52 (d, J = 9 Hz, 1H); 5,25 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5,21 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4,85-4,62 (m, 2H); 4,44 (d, J = 16 Hz, 1H); 3,99 (br s, 1H); 3,78 (br s, 1H); 3,37 (br s, 3H, rotâmero menor); 3,26 (m, 1H); 3,07 (s, 3H, rotâmero maior); 2,77 (s, 6H); 2,86-2,60 (m, 4H); 1,6-1,3 (m, 6H); 1,35 (d, J = 7 Hz, 6H).

Preparação de Exemplos BN e BO



I. Composto 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.

Exemplo BN

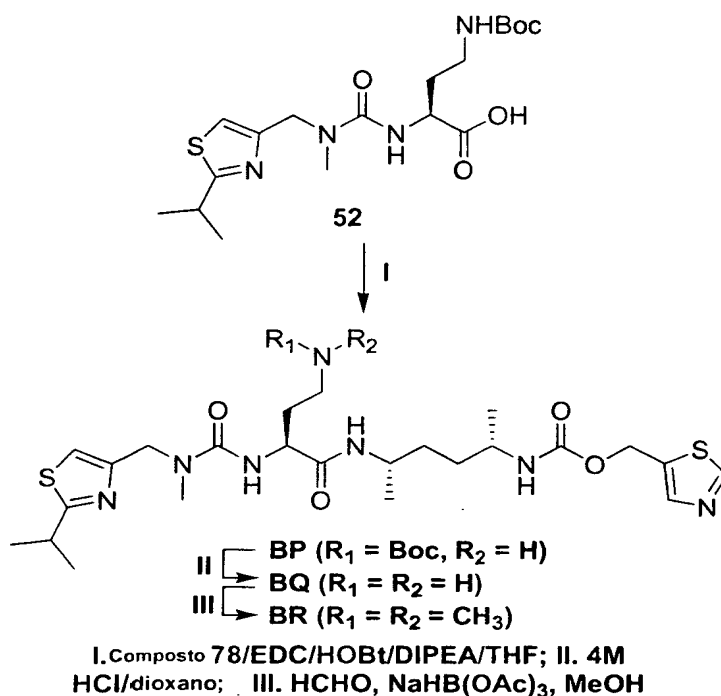
Exemplo BN foi preparado de um modo similar ao Exemplo BK usando Composto 112 (0,78 mmol) e Composto 8 (0,60 mmol) para produzir 0,227 g (50%) de Composto BN como película incolor. (m/z 763,3 ($M+H$)⁺).

5 Exemplo BO

Exemplo BO foi preparado de um modo similar ao Exemplo AM usando Exemplo BN (0,29 mmol) para produzir 0,149 g (72%) de Exemplo BO como um sólido branco amorfo. (m/z 707,3 ($M+H$)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,26-7,03 (m, 11H); 6,99 (s, 1H); 6,69 (d, J = 9,6, 1H); 6,42 (br s, 1H); 5,47 (br d, J = 8,7 Hz, 1H); 5,27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5,22 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4,55 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,43 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,72 (br s, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,99 (s, 3H); 2,84-2,60 (m, 3H); 2,54-2,42 (m, 1H); 1,64-1,12 (m, 4H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H); 1,11 (d, J = 6 Hz, 3H).

15 Preparação de Exemplos BP-BR

Esquema 58



Exemplo BP

Exemplo BP foi preparado de um modo similar ao Exemplo BK usando Composto 52 (0,22 mmol) e Composto 78 (0,20 mmol) para produzir 0,091 g (71%) de Exemplo BP como película incolor (m/z 654,2 (M+H)⁺).

5 Exemplo BQ

Exemplo BP (0,14 mmol) foi tratado com HCl a 4M em dioxano (2 ml) para produzir um precipitado branco dentro de 5 minutos. Os solventes foram removidos, e o sólido foi apreendido em MeOH. Concentração a vácuo forneceu 0,083 g (99%) do sal de HCl de Exemplo BQ como uma película incolor (m/z 554,1 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): 10,03 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 5,48 (s, 2H, rotâmero menor); 5,35 (s, 2H, rotâmero maior); 4,74 (s, 2H); 4,34 (br s, 1H); 3,90 (br s, 1H); 3,78-3,54 (m, 2H); 3,20-2,98 (m, 5H); 2,20 (br s, 1H); 2,07 (br s, 1H); 1,60-1,4 (m, 10H); 1,12 (m, 6H).

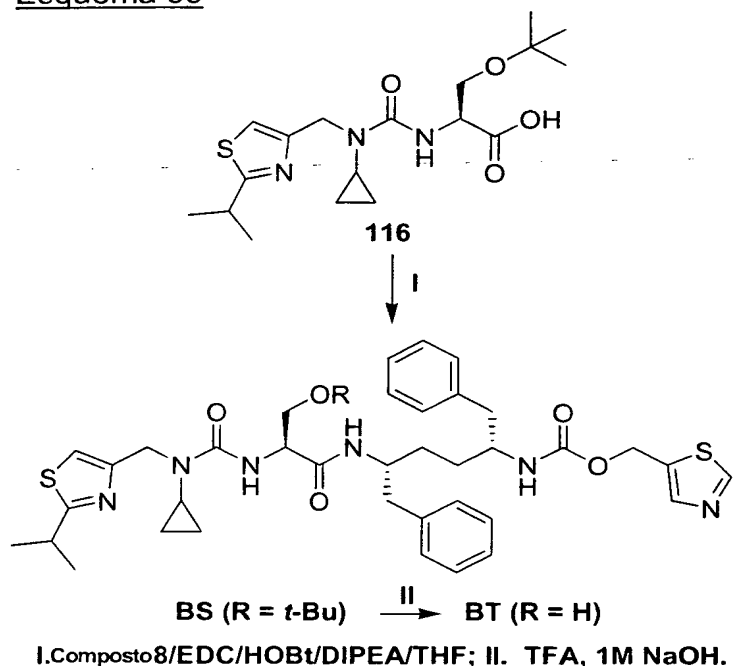
15 Exemplo BR

Exemplo BQ (0,11 mmol) foi apreendido em MeOH (1,5 ml). Formaldeído (37% em H₂O, 13,4 mmol) foi adicionado e envelhecido 10 minutos. NaHB(OAc)₃ (0,324 mmol) foi adicionado, e a mistura reacional foi deixada envelhecer à temperatura ambiente durante a noite. Mais formaldeí-

do (13,4 mmols) e $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (0,324 mmol) foram adicionados e deixados envelhecer mais 6 horas à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o produto foi isolado por HPLC preparatória para produzir 0,058 g (77%) do sal de TFA de Exemplo BR como um sólido amorfo. m/z 582,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -RMN (CD_3OD , 300 MHz): 9,07 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 5,47 (s, 2H, rotâmero menor); 5,28 (s, 2H, rotâmero maior); 4,59 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,53 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,31 (dd, $J = 9,2, 5$ Hz, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,89 (br s, 6H); 2,23 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,44 (m, 4H); 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 1,10 (m, 6H).

Preparação de Exemplos BS e BT

Esquema 59



Composto 116

Composto 116 foi preparado de um modo similar ao Composto 75 usando Composto 4 (0,76 mmol) e Composto 47 (0,64 mmol) para produzir 0,218 g (90%) de Composto 116 como um sólido branco espumoso (m/z 384,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Exemplo BS

Exemplo BS foi preparado de um modo similar ao Exemplo BK usando Composto 116 (0,28 mmol) e Composto 8 (0,25 mmol) para produzir

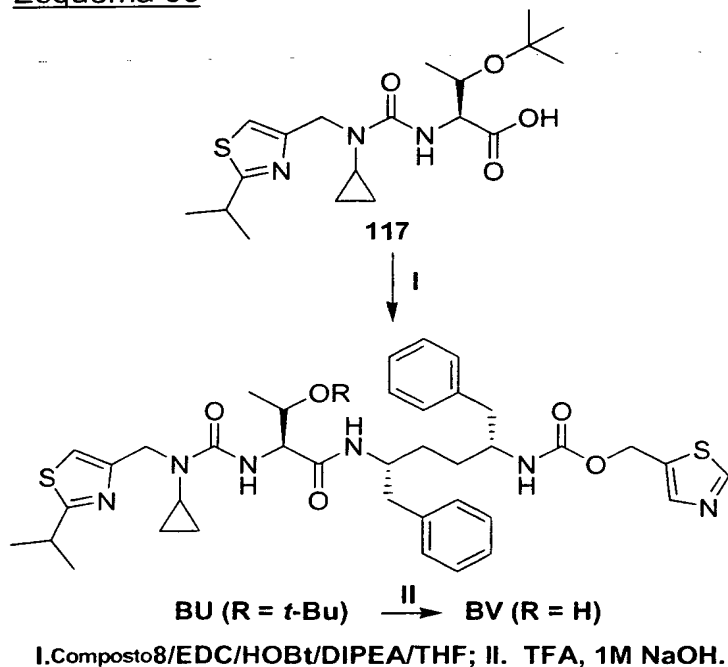
0,139 g (72%) de Exemplo BS como uma película incolor (m/z 775,3 ($M+H$)⁺).

Exemplo BT

- Exemplo BT foi preparado de um modo similar ao Exemplo AM usando Exemplo BS (0,18 mmol) para produzir 0,080 g (62%) de Exemplo BT como um sólido branco amorfo. m/z 719,3 ($M+H$)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,27-7,0 (m, 10H); 6,98-6,82 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,44 (br s, 1H); 5,30 (s, 2H, rotâmero menor); 5,22 (s, 2H, rotâmero maior); 5,04 (br s, 1H); 4,62 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,54 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,27 (br s, 1H); 4,11 (br s, 1H); 3,97 (br d, J = 10 Hz, 1H); 3,82, br s, 1H); 3,57 (br s, 1H); 3,40-3,10 (m, 2H); 2,80-2,60 (m, 4H); 2,55 (m, 1H); 1,54 (m, 2H); 1,46-1,30 (m, 2H); 1,35 (d, J = 7 Hz, 6H); 0,94-0,72 (m, 4H).

Preparação de Exemplos BU e BV

Esquema 60



15 Composto 117

Composto 117 foi preparado de um modo similar ao Composto 13d exceto que o Composto 4 (1,5 mmol) e o *L*-enantiômero de Composto 10d (1,15 mmol) foram usados para finalmente produzir 0,328 g (88%) de Composto 190 como um sólido branco espumoso (m/z 398,1 ($M+H$)⁺).

20 Exemplo BU

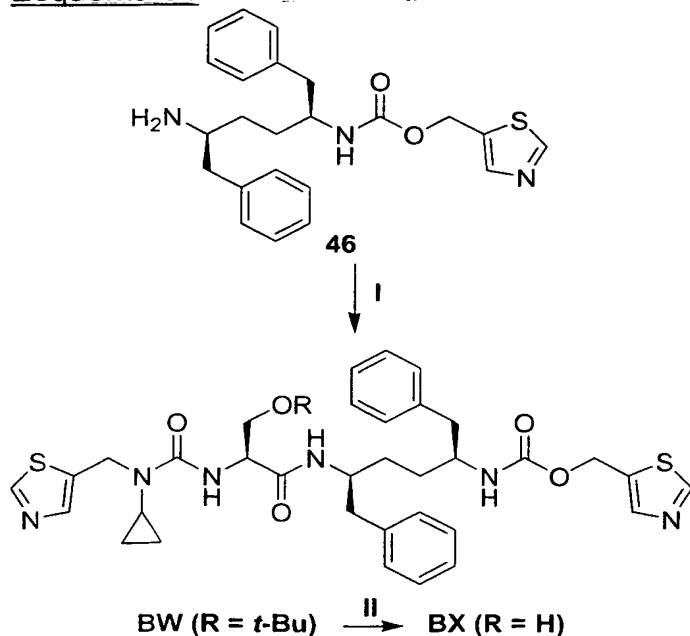
Exemplo BU foi preparado de um modo similar ao Exemplo AL usando Composto 117 (0,33 mmol) e Composto 8 (0,30 mmol) para produzir 0,196 g (84%) de Exemplo BU como um sólido branco amorfo (m/z 789,3 ($M+H$)⁺).

5 Exemplo BV

Exemplo BV foi preparado de um modo similar ao Exemplo AM usando Exemplo BU (0,29 mmol) para produzir 0,140 g (77%) de Exemplo BV como um sólido branco amorfo. m/z 733,3 ($M+H$)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 10H); 6,70-6,10 (m, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,20 (br d, J = 7 Hz, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,81 (br d, J = 7 Hz, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,34 (br d, J = 7 Hz, 1H); 4,16 (br s, 1H); 4,07 (br d, J = 6 Hz, 1H); 3,86 (br s, 1H); 3,38 (br s, 1H); 2,69 (m, 6H); 1,62-1,50 (m, 2H); 1,50-1,34 (m, 2H); 1,38 (m, 6H); 1,13 (d, J = 6 Hz, 3H); 0,98-0,76 (m, 4H).

Preparação de Exemplos BW e BX

15 Esquema 61



I. Composto 75/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.

Exemplo BW

Exemplo BW foi preparado de um modo similar ao Exemplo BK usando Composto 75 (0,27 mmol) e Composto 46 (0,24 mmol) para fornecer 0,154 g (86%) de Exemplo BW como um sólido branco amorfo (m/z 733,3

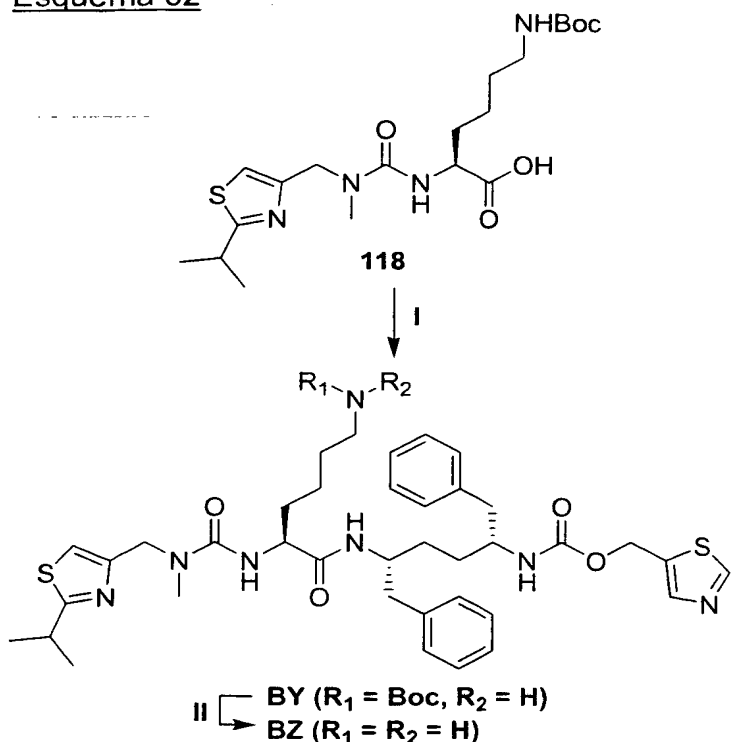
(M+H)⁺.

Exemplo BX

Exemplo BX foi preparado de um modo similar ao Exemplo AM usando Exemplo BW (0,21 mmol) para fornecer 0,091 g (98%) do sal de TFA de Exemplo BX como um sólido branco amorfo. *m/z* 677,5 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,83 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,27-7,00 (m, 10H); 6,62 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 6,44 (d, *J* = 6 Hz, 1H); 5,35 (d, *J* = 10 Hz, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,69 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4,62 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4,14 (br m, 2H); 3,96-3,78 (m, 2H); 3,51 (dd, *J* = 11, 4,5 Hz, 1H); 3,38 (br s, 1H); 2,82-2,58 (m, 4H); 2,41 (m, 1H); 1,70-1,24 (m, 4H); 1,20-0,88 (m, 2H); 0,88-0,54 (m, 2H).

Preparação de Exemplos BY e BZ

Esquema 62



I. Composto 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. 4M HCl/dioxano.

Composto 118

Composto 118 foi preparado de um modo similar ao Composto 104 exceto que o Composto 115 (0,40 mmol) foi usado em vez do Composto 102, que foi reagido com Composto 9 (0,48 mmol) para finalmente fornecer 0,075 g (89%) de Composto 118 como um sólido branco espumoso (*m/z*

443,4 (M+H)⁺).

Exemplo BY

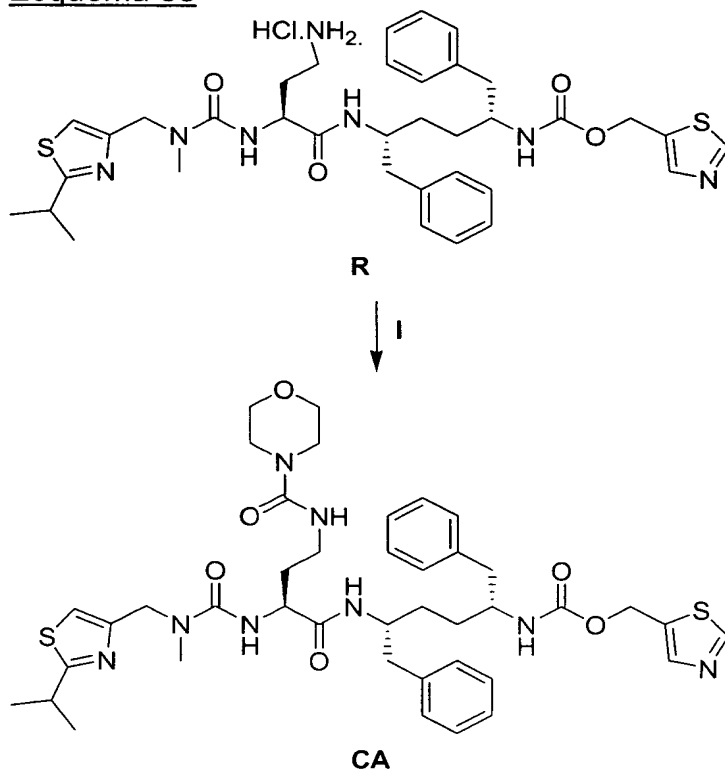
Exemplo BY foi preparado de um modo similar ao Exemplo BM usando Composto 118 (0,17 mmol) e Composto 8 (0,15 mmol) para produzir
5 0,079 g (62%) de Exemplo BY como um sólido branco amorfo (*m/z* 834,3 (M+H)⁺).

Exemplo BZ

Exemplo BZ foi preparado de um modo similar ao Exemplo BQ usando Exemplo BY (0,095 mmol) para fornecer 0,082 g (99%) do sal de
10 HCl de Exemplo BZ como um sólido branco amorfo *m/z* 734,2 (M+H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8,08 (s, 1H); 7,86 (br m, 3H); 7,58 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 7,25-7,00 (m, 11H); 6,32 (br s, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,99 (br m, 4H); 4,48 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4,43 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,22 (hep, *J* = 7 Hz, 1H); 2,87 (s, 3H); 2,76-2,56 (m, 4H); 1,58-
15 1,15 (m, 10H); 1,29 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

Preparação de Exemplo CA

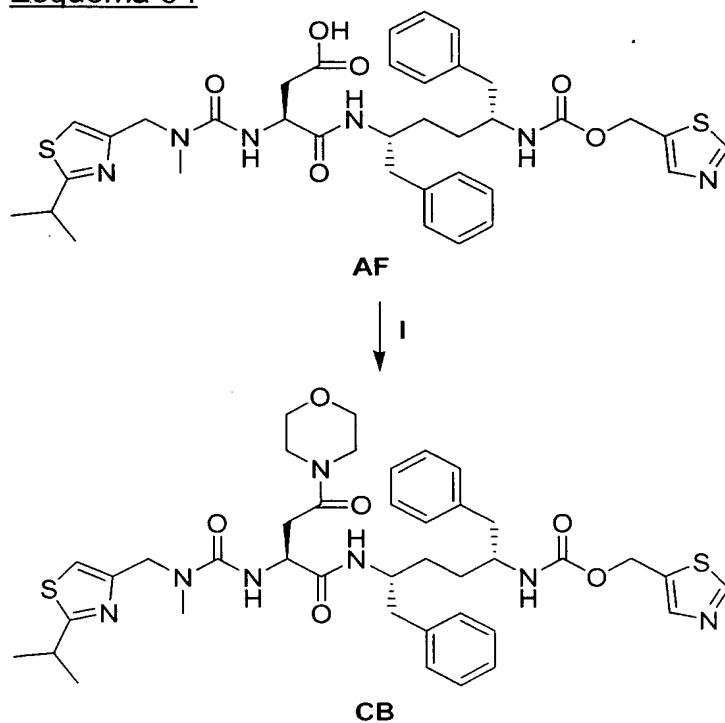
Esquema 63



I. Cloreto de 4-morfolinacarbonila, DIPEA, DCM.

Exemplo CA

Exemplo R (0,11 mmol) foi diluído em DCM (1 ml) e tratado com cloreto de 4-morfolinacarbonila (0,13 mmol) e DIPEA (0,16 mmol). Após 2 horas, os voláteis foram removidos à vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre SiO₂ (0 a 20% de MeOH/DCM) para fornecer 0,068 g (76%) de Exemplo CA como um sólido branco amorfo *m/z* 819,1 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,27-7,07 (m, 12H); 6,94 (s, 1H); 6,26 (br s, 1H); 5,73 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 5,28 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5,22 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 4,50 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4,44 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4,17 (m, 1H); 3,98 (br s, 1H) 3,76 (br s, 1H); 3,68 (br s, 1H); 3,60 (m, 4H); 3,40 (m, 2H), 3,32 (m, 4H); 2,97 (s, 3H); 2,87 (dd, *J* = 13, 5 Hz, 2H); 2,73, (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,60-1,20 (m, 6H); 1,37 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

Preparação de Composto CB15 Esquema 64

I. Morfolina EDC, HOBT, THF.

Exemplo CB

Exemplo AF (0,15 mmol) foi diluído em THF (1 ml) e tratado com morfolina (0,61 mmol), HOBT (0,18 mmol) e finalmente EDC (0,18 mmol). A

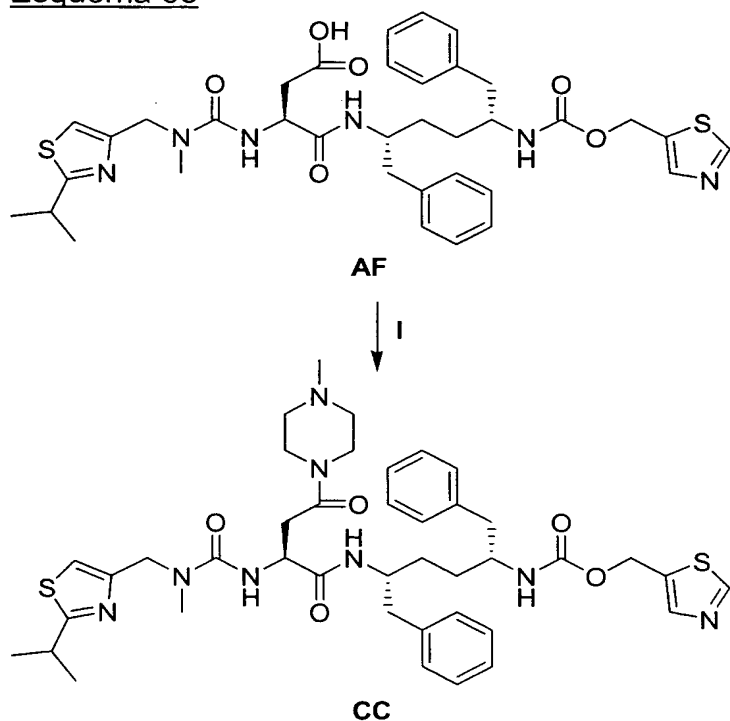
mistura reacional foi deixada envelhecer durante a noite. A mistura reacional foi em seguida diluída em EtOAc e Na₂CO₃ saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ anidro e concentradas a vácuo. O resí-

5 duo resultante foi purificado por meio de HPLC preparatória para fornecer 0,024 g (20%) de Exemplo CB como um sólido branco amorfo. *m/z* 790,4 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,81 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 10H); 6,96 (s, 1H); 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 5,36 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 5,27 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5,20 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 4,59 (s, 1H); 4,51 (s,

10 2H); 4,02 (m, 1H); 3,80-3,30 (m, 10H); 2,98 (s, 3H); 2,90-2,45 (m, 6H); 1,52 (m, 2H); 1,39 (d, *J* = 7 Hz, 6H); 1,32 (m, 2H).

Preparação de Composto CC

Esquema 65



I. N-metilpiperazina, EDC, HOBt, DIPEA, THF.

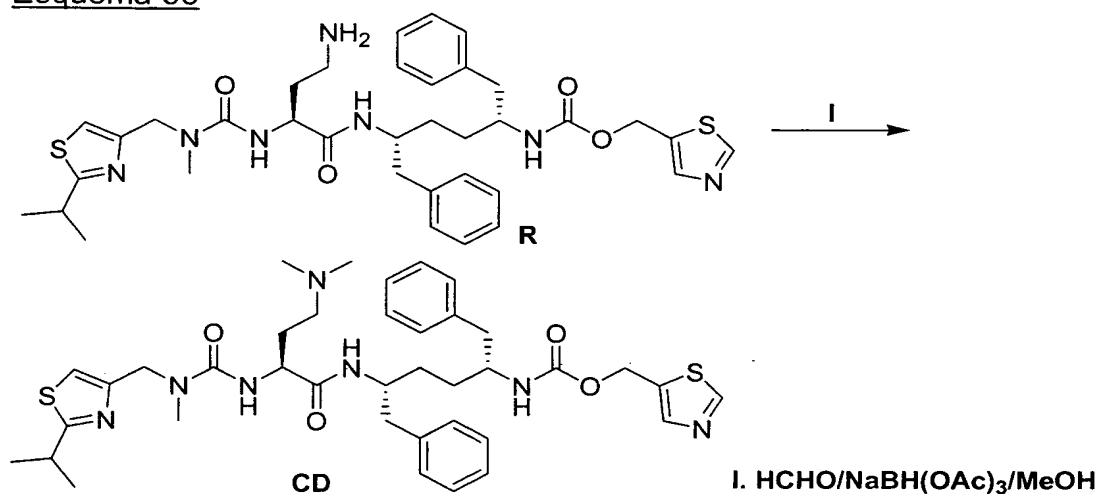
Exemplo CC

15 Exemplo CC foi preparado de um modo similar ao Exemplo CB exceto que N-metilpiperazina (0,16 mmol) foi reagido com Composto AF (0,10 mmol) no lugar de morfolina e DIPEA (0,19 mmol) foi adicionado para produzir 0,009 g (11%) de Exemplo CC como um sólido branco amorfo *m/z*

803,4 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 11H); 6,91 (s, 1H); 6,78 (m, 2H); 5,27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5,21 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,49 (AB d, J = 16 Hz, 4,44 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,90-3,40 (m, 4H); 3,27 (hep, J = 7 Hz, 1H); 3,10-2,90 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,30 (m, 11H); 1,60-1,25 (m, 6H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H).

Preparação de Exemplo CD

Esquema 66



Exemplo CD

10 A uma solução de Exemplo R (30,5 mg, 0,043 mmol) em metanol (1,5 ml) foi adicionado formaldeído (1 ml, 37% em H₂O). Após agitação durante 10 minutos, NaBH(OAc)₃ (49 mg, 0,23 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 10 horas. A reação foi monitorada com LC/MS. Quando LC/MS indicou a ausência de material de partida de Exem-

15 plo R, a mistura reacional foi evaporada até a secura, e filtrada através de um tampão de algodão. O produto bruto foi em seguida purificado através de CombiFlash (10% de MeOH/CH₂Cl₂) para fornecer 29,7 mg de Exemplo CD

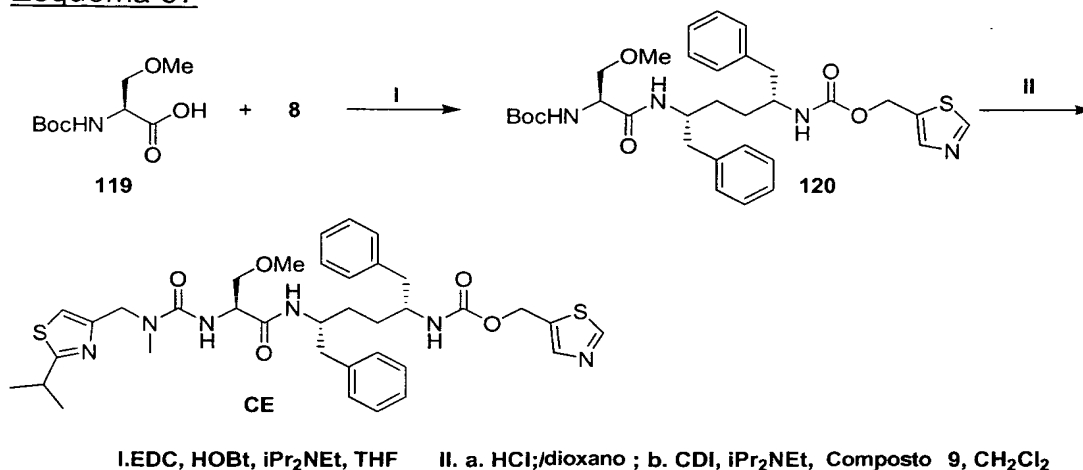
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,12-7,22 (m, 10H); 6,85 (s, 1H); 5,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,23 (d_{AB}, 2H, J = 13,1 Hz); 4,49 (d_{AB}, 2H, J = 16,5 Hz); 4,29 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,87 (dd, 1H, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 13,5 Hz); 2,72 (m, 2H); 2,66 (dd, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 13,3 Hz), 2,47 (br s, 1H), 2,36 (br s, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,91 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,40 (d, 6H, J = 6,8 Hz). m/z 734 (M+H)⁺;

20

756 (M+Na)⁺;

Preparação de Exemplo CE

Esquema 67



Composto 119

5 Composto 119 é comercialmente disponível de Aldrich, e foi usado como recebido.

Composto 120

Uma mistura de Composto 119 (200 mg, 0,91 mmol), Composto 8 (373,7 mg, 0,91 mmol), EDC (212 mg, 1,37 mmol), HOBT (160,3 mg, 1,19 mmol) e iPr₂NEt (794,7 µL, 4,56 mmols) em THF foi agitada durante 10 horas à temperatura ambiente. A mistura foi em seguida evaporada até um pequeno volume e purificada por CombiFlash (eluída com 1 a 10% de MeOH/CH₂Cl₂). As frações contendo os compostos-alvo foram coletadas e novamente purificadas por CombiFlash (40 a 100% de EtOAc/hexanos) para fornecer 449 mg de Composto 120 como óleo. (*m/z* 611,0 (M+H)⁺).

Exemplo CE

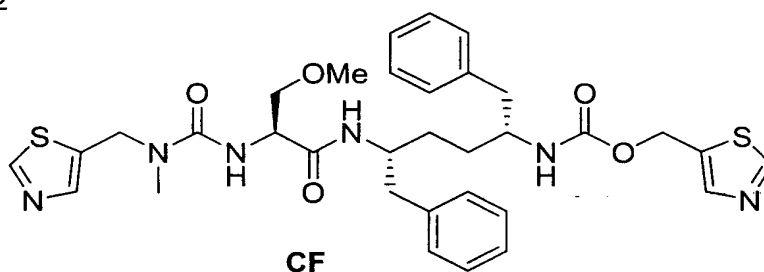
Composto 120 (449 mg, 0,74 mmol) foi tratado com HCl/dioxano (3 ml). A mistura resultante foi evaporada até a secar e liofilizada para fornecer 373,6 mg de um sólido branco.

20 A uma solução do composto branco acima (52,5 mg, 0,096 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml) foram adicionados Composto 9 (19,8 mg, 0,096 mmol), CDI (15,6 mg, 0,096 mmol) seguidos por iPr₂NEt (33,4 µL, 0,192 mmol). A mistura foi agitada durante 20 horas, antes dela ser evaporada até

a secura. À mistura foi adicionado CH_2Cl_2 , em seguida filtrada através de um tampão de algodão. O filtrado foi evaporado até a secura e purificado com CombiFlash. As frações com Exemplo CE foram coletadas e novamente purificadas sobre a TLC para fornecer 15,1 mg de Exemplo CE. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,09-7,27 (m, 10H), 6,94 (s, 1H); 6,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 5,23 (s, 2H); 5,17 (br s, 1H); 4,43 (d_{AB} , 2H, $J = 16,5$ Hz); 4,29 (m, 1H); 4,13 (m, 1H), 3,76 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,25 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,65-2,82 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (d, 5H, $J = 6,9$ Hz). m/z 707 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 729 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

10 Preparação de Exemplo CF

Esquema 68

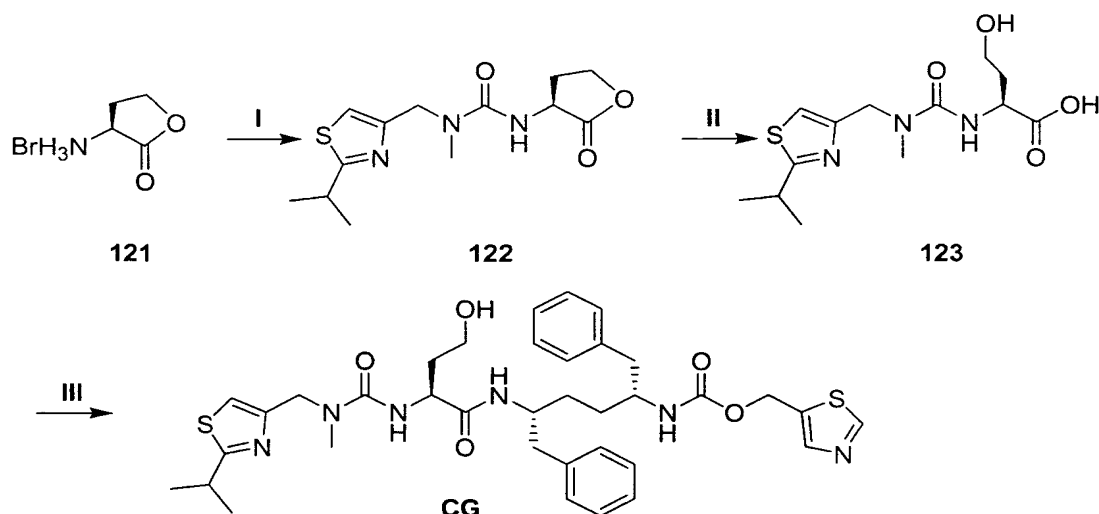


Exemplo CF

Exemplo CF foi preparado usando o mesmo método que o Exemplo CE, exceto que o Composto 9 foi substituído com Composto 68. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 8,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H); 7,12-7,27 (m, 10H); 6,15 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,39 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz); 5,21 (s, 2H), 5,06 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 4,64 (d_{AB} , 2H, $J = 15,5$ Hz); 4,28 (m, 1H); 4,134 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,70 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 2,72 (m, 4H); 1,57 (m, 2H); 1,50 (m, 2H). (m/z 665,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 687,3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

20 Preparação de Composto CG

Esquema 69



I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. Composto 9, MeCN. II. 1M LiOH,, THF.

III. EDCI, HOBT, iPr₂NEt, Composto 8

Composto 121

Composto 121 é comercialmente disponível de Aldrich, e foi usado como recebido.

Composto 122

- 5 A uma suspensão de Composto 121 (2,05 g, 11,3 mmols) em CH₂Cl₂ (40 ml) foi adicionado iPr₂NEt (5,87 ml, 33,9 mmols) seguido por CDI (1,86 g, 11,3 mmols). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas, em seguida Composto 9 (2,33g, 11,3 mmols) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada durante mais 10 horas, antes dela
- 10 ser evaporada até a secura. A mistura foi novamente dissolvida em CH₂Cl₂ e o sólido foi removido por filtração. O filtrado foi evaporado até a secura e purificado por CombiFlash (eluído com 20-80% de EtOAc/hexanos) para fornecer 3,2 g de Composto 207 como um óleo amarelo pálido. *m/z* 298,0 (M+H)⁺.

15 Composto 123

- A uma solução de Composto 122 (3,2g, 10,8 mmols) em THF (100 ml) foi adicionado LiOH a 1M preparado recentemente (10,8 mmols). A reação bifásica foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente durante 16 horas antes de ser extinta com HCl a 1M. O pH da mistura foi ajustado
- 20 para 2,5-3, e em seguida evaporado para um pequeno volume. A mistura foi dividida entre CH₂Cl₂ e salmoura (50 ml), a camada aquosa foi separada e

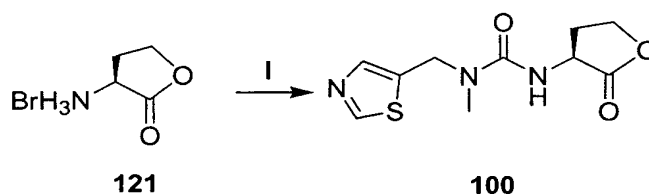
extraída com CH_2Cl_2 duas vezes. As camadas de CH_2Cl_2 combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas para fornecer 3,37 g de Composto 123 como óleo amarelo pálido que é usado com outra purificação. m/z 316,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 338 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺;

5 Exemplo CG

Exemplo CG foi preparado seguindo o mesmo procedimento por exemplo, C no lugar de Composto 123 foi usado em vez do Composto 7. ¹H-RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,83 (s, 1H), 7,11-7,26 (m, 10H), 6,96 (s, 1H); 7,12-7,27 (m, 10H); 6,52 (br s, 1H), 6,40 (br s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,44 (d_{AB}, 2H, J = 15,5 Hz), 4,39 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,28 (sep, 1H, J = 7,0 Hz); 2,94 (s, 3H), 2,79 (dd, 1H, J₁ = 6,1 Hz, J₂ = 13,4 Hz); 2,71 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,38 (d, 6H, J = 7,0 Hz) 1,37 (m, 1H). (:)⁺; m/z 707,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 729,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

15 Preparação de Composto 100

Esquema 70

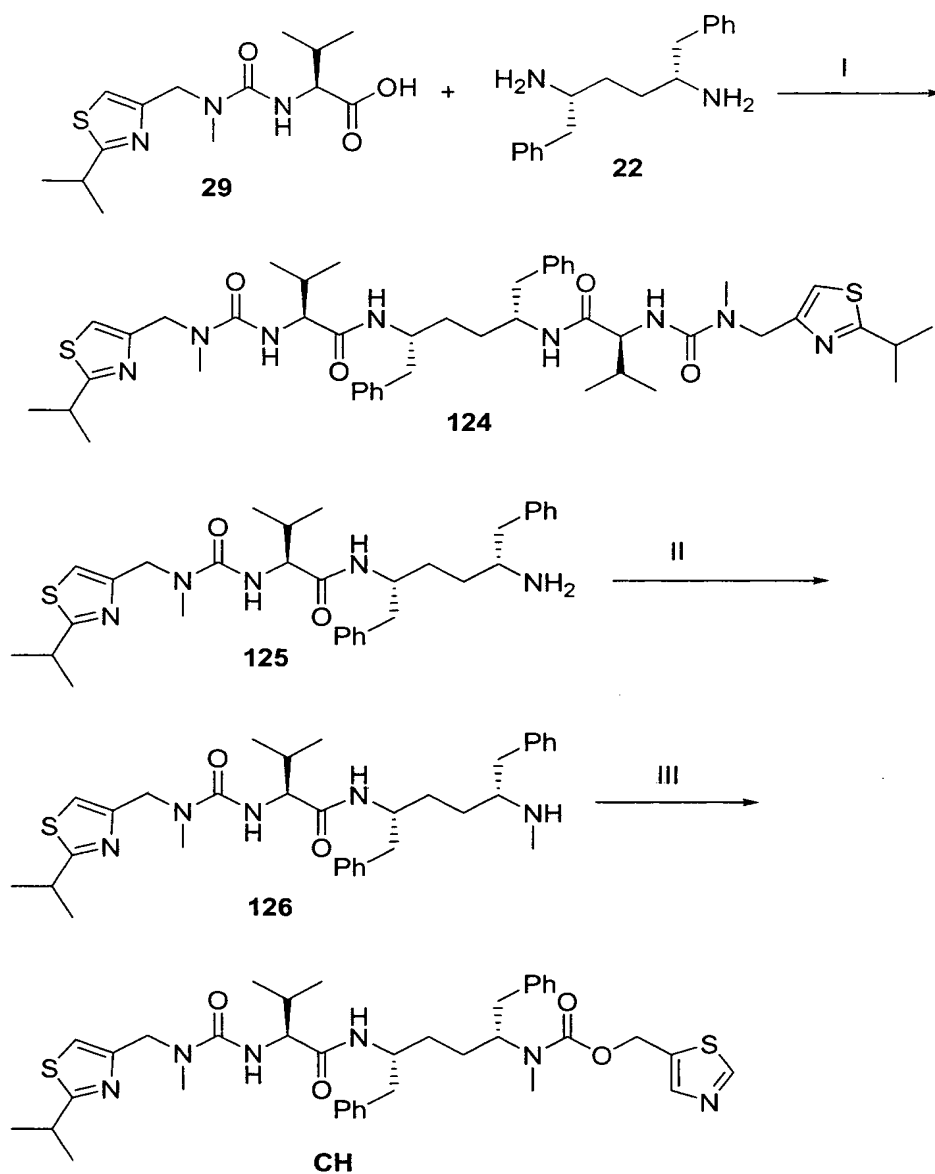


I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

Composto 100 foi preparado usando o mesmo método usado para preparar Composto 122, exceto que o Composto 9 foi substituído com Composto 68.

20 Preparação de Exemplo CH

Esquema 71



I. EDCI/HOBt/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ /THF; II. $\text{HCHO}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}/\text{CH}_3\text{CN}$;
 III. Composto 16/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ / CH_3CN

Compostos 124 e 125

A uma solução de Composto 29 (135 mg, 0,43 mmol) e Composto 22 (116 mg, 0,43 mmol) em THF (5 ml) foram adicionados HOBt (70 mg, 0,52 mmol), EDC (94 μL , 0,52 mmol), e di-isopropiletilamina (150 μL , 0,83 mmol). A mistura foi agitada durante 12 horas e concentrada. Purificação por HPLC reversa forneceu Composto 124 (70 mg) e Composto 125 (120 mg).

Composto 124: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,2-7,1 (10 H, m), 7,0 (2 H, s), 6,45 (2 H,

m), 6,15(2 H, m), 4,45 (4 H, s), 4,1 (2 H, m), 3,96 (2 H, m), 3,3 (2 H, m), 2,98 (6 H, s), 2,7 (4 H, m), 2,1 (2 H, m), 1,6-1,3 (16 H, m), 0,90 (12 H, m). m/z 859,3 ($M+H$)⁺; Composto 125: m/z 564,3 ($M+H$)⁺

Composto 126

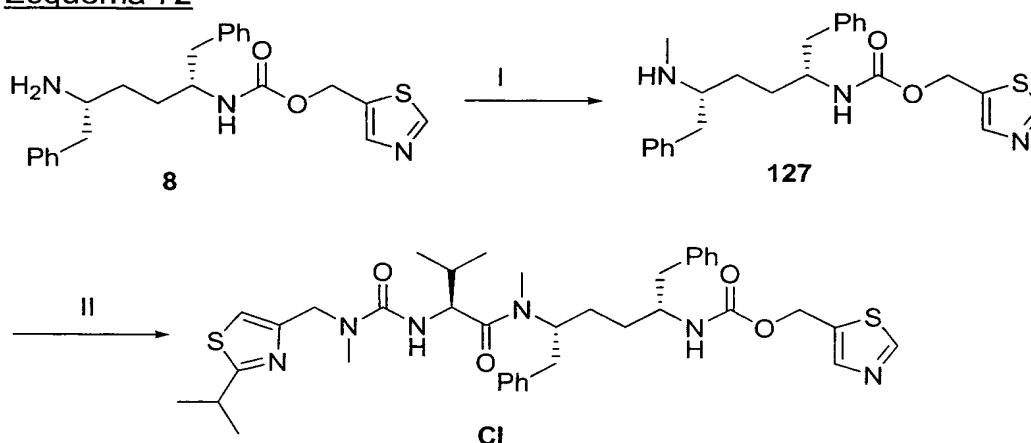
- 5 A uma solução de Composto 125 (120 mg, 0,21 mmol) em CH₃CN (1 ml) foram adicionados 37% de solução de formaldeído (17 µL, 0,23 mmol), seguidos por HOAc (24 µl, 0,42 mmol). A mistura foi agitada durante 2 horas, e NaBH(OAc)₃ (140 mg, 0,63 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante mais 2 horas e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi
- 10 lavada com solução de Na₂CO₃ saturada, água, e salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. Concentração forneceu Composto 126, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. m/z 578,3 ($M+H$)⁺

Exemplo CH

- Exemplo CH (26 mg) foi preparado seguindo o procedimento
- 15 usado para preparar o Exemplo L, exceto que o Composto 126 foi usado em vez do Composto 22. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,91 (1 H, m), 7,82 (1 H, m), 7,2-7,0 (11 H, m), 6,4 (1 H, m), 6,2 (1 H, m), 5,23-5,05 (2 H, m), 4,44 (2 H, s), 4,44 (1 H, m), 4,2 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,32 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,8-2,5 (7 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,7-1,2 (10 H, m), 0,88 (6 H, m). m/z 719,3 ($M+H$)⁺

20 Preparação de Exemplo CI

Esquema 72



I. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN; II. Composto 29/EDCI/HOBt/iPr₂NEt/THF

Composto 127

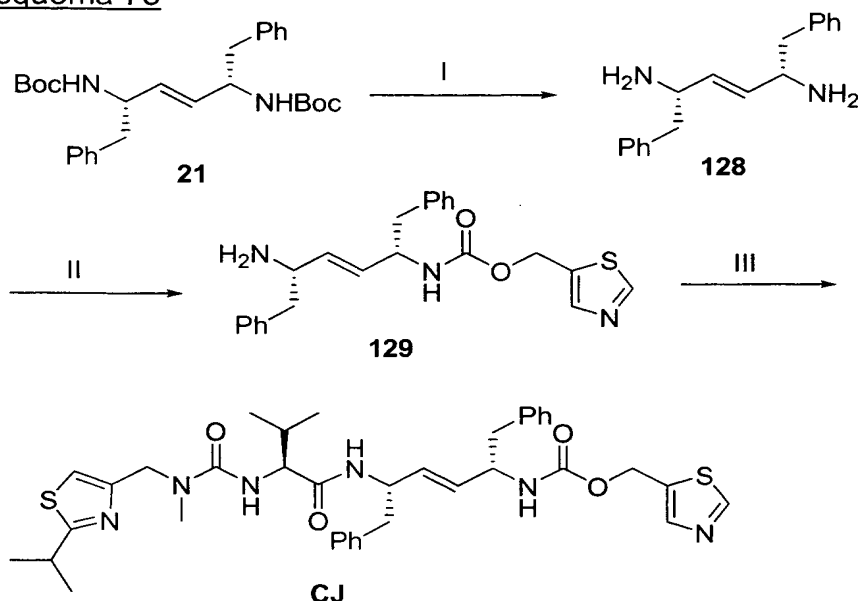
Composto 127 (110 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 126, exceto que o Composto 8 foi usado em vez do Composto 125. m/z 424,4 ($M+H$)⁺

Exemplo CI

- 5 Exemplo CI (7 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que os Compostos 127 e 29 foram usados em vez dos Compostos 8 e 7. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,0 (1 H, s), 8,92 (1 H, s), 7,4-7,0 (11 H, m), 5,25 (2 H, m), 4,6-4,0 (5 H, m), 3,4 (1 H, m), 3,1-2,6 (10 H, m), 1,9 (1 H, m), 1,8 (10 H, m), 0,9 (6 H, m); m/z 719,2 ($M+H$)⁺

10 Preparação de Composto CJ

Esquema 73



I. a. TFA/CH₂Cl₂; b. Na₂CO₃; II Composto 16/*i*Pr₂NEt/CH₃CN;
III Composto 29/EDCI/HOBt/*i*Pr₂NEt/THF

Composto 128

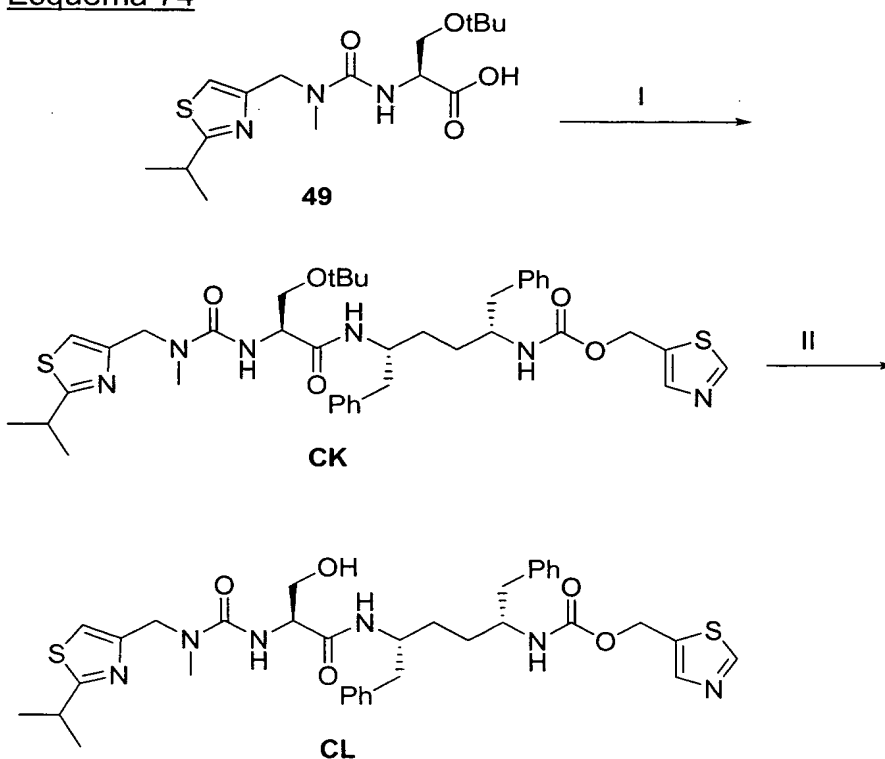
- 15 A uma solução de Composto 21 (100 mg) em diclorometano (5 ml) foi adicionado TFA (1 ml). A mistura foi agitada durante 3 horas, e excesso de reagentes foi evaporado. O óleo foi diluído com EtOAc, e em seguida foi lavado com solução de Na₂CO₃ saturada (2x), água (2x), e salmoura, e seco sobre Na₂SO₄. Concentração forneceu Composto 128 (46 mg). m/z 267,1 ($M+H$)⁺

Composto 129

Composto 129 (44 mg) foi preparado seguindo o procedimento para o Composto 8, exceto que o Composto 128 foi usado em vez do Composto 22. m/z 408,10 ($M+H$)⁺

5 Exemplo CJ

Exemplo CJ (55 mg) foi preparado seguindo o procedimento para exemplo, C, exceto que os Compostos 129 e 29 foram usados em vez dos Compostos 8 e 7. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,81 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,2-7,0 (11 H, m), 6,4 (1 H, m), 6,12 (1 H, m), 5,44 (2 H, m), 5,26 (2 H, s), 4,85 (1 H, m), 10 4,70 (1 H, m), 4,4 (3 H, m), 4,06 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,78 (4 H, m), 2,21 (1 H, m), 1,38 (6 H, m), 0,88 (6 H, m); m/z 703,2 ($M+H$)⁺

Preparação de Compostos CK e CLEsquema 74

I. Composto 8/EDC/HOBt; II. a. TFA; b. NaOH/THF

Exemplo CK

15 Exemplo CK (88 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que o Composto 49 foi usado em

vez do Composto 7. m/z 749,2 ($M+H$)⁺

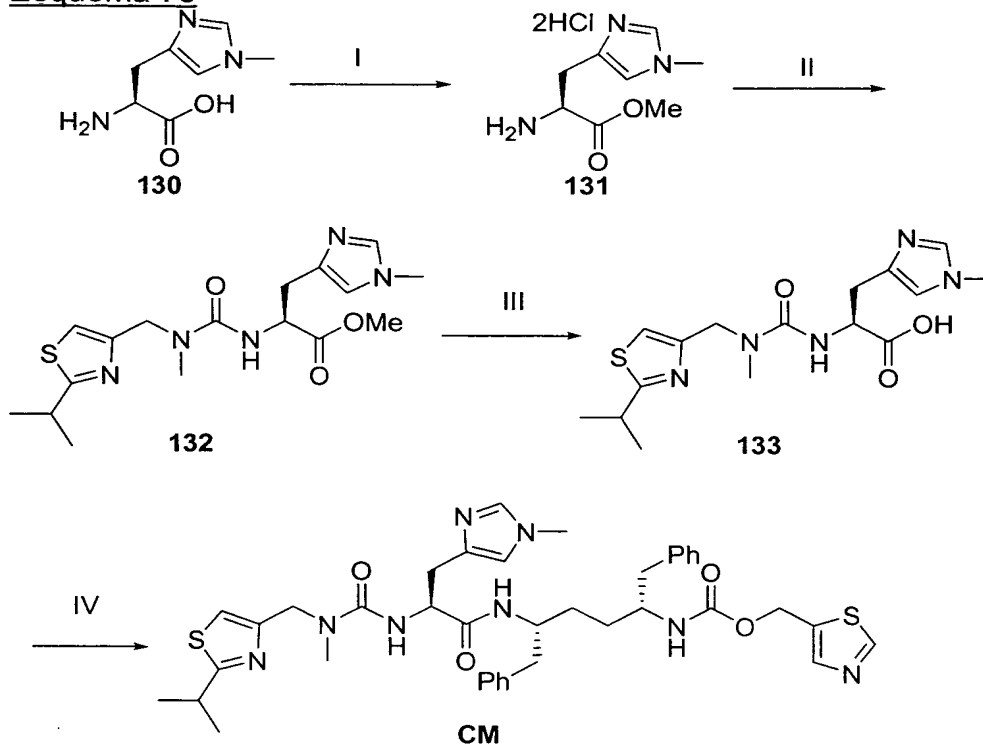
Exemplo CL

Uma mistura de Exemplo CK (85 mg) e TFA (5 ml) foi agitada durante 3 horas. Excesso de TFA foi evaporado e a mistura foi seca sob vácuo elevado. A mistura foi dissolvida em THF (5 ml), e solução a 1,0 N de hidróxido de sódio foi adicionada até o pH ficar 11. A solução foi agitada durante 10 minutos, e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, e seca sobre Na₂SO₄.

Concentração e purificação por cromatografia de coluna rápida (EtOAc) forneceram Exemplo CL (66 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,81 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,30-6,96 (11 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,90 (1 H, m), 4,45 (1 H, m), 4,35-4,0 (4 H, m), 3,8 (1 H, m), 3,6 (1 H, m), 3,21 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,0-1,4 (4 H, m), 1,25 (6H, m). m/z 693,2 ($M+H$)⁺.

Preparação de Exemplo CM

15 Esquema 75



I. SOCl₂/MeOH; II. a. CDI/iPr₂NEt; b. Composto 9; III. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
IV. Composto 8/EDC/HOBt;

Composto 130

Composto 130 é comercialmente disponível de (TCl), e foi usado como recebido.

Composto 131

5 À solução de Composto 130 (510 mg, 3 mmol) em metanol (12 ml) a 0°C foi adicionado cloreto de tionila (0,5 ml, 6,6 mmols), em gotas. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos e trazida ao refluxo durante 3 horas. Concentração forneceu Composto 131 como um sólido branco.

Composto 132

10 A uma solução agitada de Composto 131 (3 mmols) e diisopropiletilamina (2 ml, 12 mmols) em diclorometano (35 ml) foi adicionado CDI (486 mg, 3 mmols). A mistura foi agitada durante 12 horas. Composto 9 foi adicionado, e a mistura foi agitada durante mais 12 horas. Concentração e purificação por cromatografia de coluna rápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 10/1$) forneceram Composto 132 (414 mg). m/z 380,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

15 Composto 133

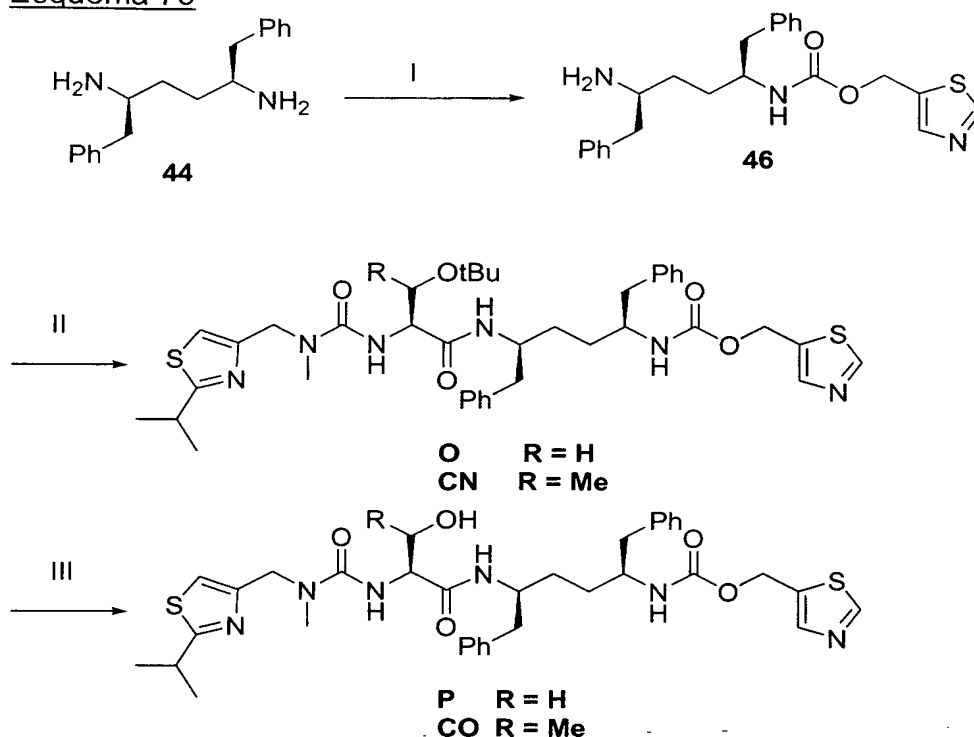
Composto 133 foi preparado seguindo o procedimento para o Composto 67, exceto que o Composto 132 foi usado em vez do Composto 66. m/z 364,0($\text{M}-\text{H}$)⁻

Exemplo CM

20 Exemplo CM (600 mg) foi preparado seguindo o procedimento para exemplo C, exceto o Composto 133 foi usado em vez do Composto 7. ¹H-RMN (CDCl_3) δ 9,18 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,6 (1 H, m), 7,3-7,0 (11 H, m), 5,22 (2 H, m), 4,70 (1 H, m), 4,50 (2 H, m), 4,05 (1 H, m), 3,86 (3 H, s), 3,80 (2 H, m), 3,55 (1 H, m), 3,10 (1 H, m), 2,90 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 1,45 (10 H, m); m/z 757,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

25

Preparação de Exemplos O, P, CN, e CO

Esquema 76**Exemplo O**

Exemplo O (17 mg) foi preparado seguindo o procedimento para exemplo, C, exceto que os Compostos 46 e 49 foram usados em vez dos Compostos 8 e 7. m/z 749,3 ($M+H$)⁺

Exemplo CN

Exemplo CN (22 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que os Compostos 46 e 13e foram usados em vez dos Compostos 8 e 7. m/z 763,2 ($M+H$)⁺

Exemplo P

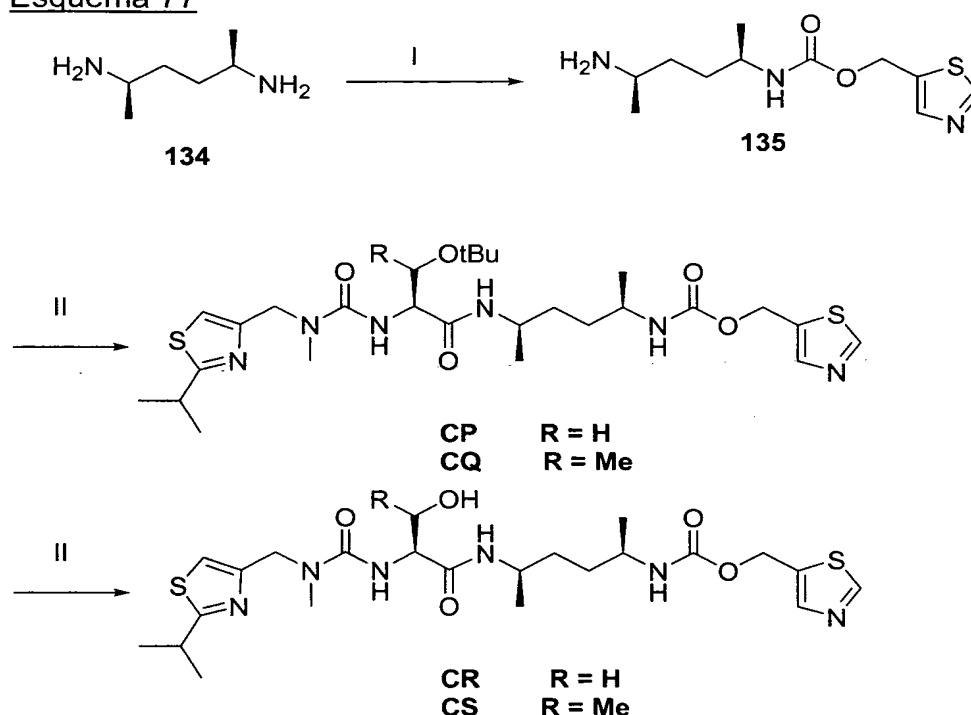
Exemplo P (12 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo CL, exceto Exemplo O foi usado em vez do Exemplo CK. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,76 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,25-6,9 (11 H, m), 6,51 (1 H, amplo), 5,42 (1 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,42 (2 H, m), 4,22 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,9-2,5 (4 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m); m/z : 693,2 ($M+H$)⁺.

Composto CO

Exemplo CO (13 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo CL, exceto Exemplo CN foi usado em vez do Composto CK. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,85 (1H, m), 7,88 (1 H, m), 7,3-7,0 (11 H, m), 6,55 (1 H, m), 6,24 (1 H, m), 5,45 (1 H, m), 5,23 (2 H, m), 4,6 (2 H, m), 4,2 (1 H, m), 4,0 (2 H, m), 3,7 (1 H, m), 3,5 (1 H, m), 3,02 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 1,6-1,0 (13 H, m); m/z: 707,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação de Exemplos CP-CS

Esquema 77



I. Composto 16/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; II. Composto 13d ou 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

Composto 134

10 Composto 134 foi preparado usando o procedimento descrito para o Composto 76, exceto que CBZ-D-alaninol foi usado em vez do CBZ-L-alaninol.

Composto 135

15 Composto 135 foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 8, exceto que o Composto 134 foi usado em vez do Composto 22.

Exemplo CP

Exemplo CP (12 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que os Compostos 135 e 49 foram usados em vez dos Compostos 8 e 7. m/z 597,2 (M+H)⁺.

Exemplo CQ

- 5 Exemplo CQ (11 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que os Compostos 135 e 13d foram usados em vez dos Compostos 8 e 7. m/z 611,2 (M+H)⁺.

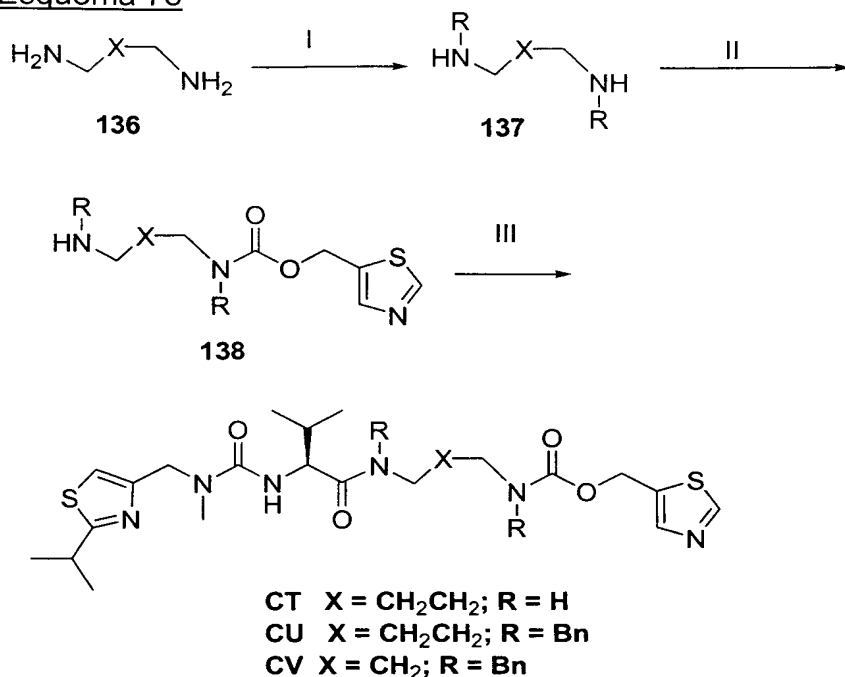
Exemplo CR

- 10 Exemplo CR (7 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo P, exceto que Exemplo CP foi usado em vez do Exemplo O. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,82 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,02 (1 H, s), 6,92 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,10 (1 H, m), 4,5 (2 H, m), 4,15 (2 H, m), 3,88 (1 H, m), 3,8-3,5 (2 H, m), 3,35 (1 H, m), 3,0 (3 H, s), 1,5-1,0 (16 H, m); m/z : 541,1 (M+H)⁺.

15 Exemplo CS

- Exemplo CS (8 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo CO, exceto que Exemplo CQ foi usado em vez do Exemplo CN. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,83 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 6,98 (1 H, s), 6,81 (1 H, m), 6,58 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,18 (1 H, m), 4,4-4,3 (2 H, m),
20 4,03 (1 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,58 (2 H, m), 3,3 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 1,5-0,98 (19 H, m); m/z : 555,2 (M+H)⁺.

Preparação de Exemplos CT-CV

Esquema 78

I. PhCHO/NaBH₄; II. Composto 16/iPr₂NEt; III. Composto 13d/EDC/HOBt;

Composto 136

Compostos 136a-c são comercialmente disponíveis (Sigma-Aldrich).

5 Composto 137

A uma solução de Composto 136 (20 mmols) em metanol (25 ml) foi adicionado benzaldeído (40 mmols) em gotas. A mistura foi agitada durante 2 horas e foi resfriada até 0°C. Boroidreto de sódio (44 mmols) foi adicionado em porções. A mistura foi aquecida até 25°C e agitada durante 2 horas. Ácido acético (10 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 10 minutos. Metanol foi removido e a mistura foi dividida entre EtOAc e solução de NaOH a 3 N. A camada orgânica foi separada e fase de água foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, e secas sobre Na₂SO₄. Concentração forneceu Composto 137.

Composto 138

Composto 138 foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 8, exceto que o Composto 137 foi usado em vez

do Composto 22.

Exemplo CT

Exemplo CT (70 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que os Compostos 29 e 138a foram usados em vez dos Compostos 7 e 8. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,79 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 6,49 (1 H, m), 6,15 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,20 (1 H, m), 4,44 (2 H, m), 4,05 (1 H, m), 3,25 (5 H, m), 3,0 (3 H, s), 2,24 (1 H, m), 1,8-1,45 (4 H, m), 1,38 (6 H, m), 0,97 (6 H, m); m/z: 525,2 (M+H)⁺.

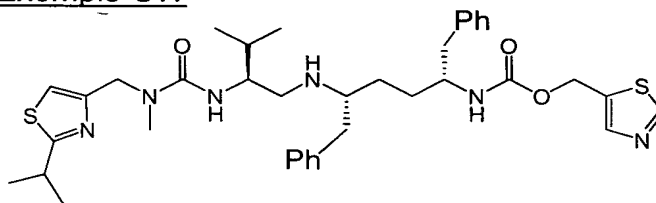
Exemplo CU

Exemplo CU (140 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que os Compostos 29 e 138b foram usados em vez dos Compostos 7 e 8. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,78 (1 H, s), 7,85 (1 H, m), 7,4-7,05 (10 H, m), 6,93 (1 H, s), 5,90 (1 H, m), 5,35 (2 H, s), 4,9-4,6 (2 H, m), 4,6-4,4 (4 H, m), 4,2 (1 H, m), 3,4-3,05 (5 H, m), 3,0 (3 H, s), 2,0 (1 H, m), 1,8-1,3 (10 H, m), 0,90 (6 H, m); m/z: 705,2 (M+H)⁺.

Exemplo CV

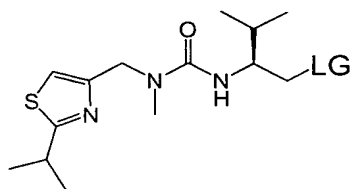
Exemplo CV (145 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo C, exceto que os Compostos 29 e 138c foram usados em vez dos Compostos 7 e 8. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,76 (1 H, m), 7,86 (1 H, m), 7,4-7,02 (10 H, m), 6,97 (1 H, m), 5,75 (1 H, m), 5,38 (2 H, m), 4,95-4,3 (6 H, m), 4,15 (1 H, m), 3,4-3,0 (5 H, m), , 3,0 (3 H, s), 2,2-1,6 (3 H, m), 1,4 (6 H, m), 0,88 (6 H, m); m/z: 691,2(M+H)⁺.

Preparação de Exemplo CW



CW

Exemplo CW pôde ser preparado, por exemplo, reagindo Composto 8 com um composto tendo a seguinte estrutura:

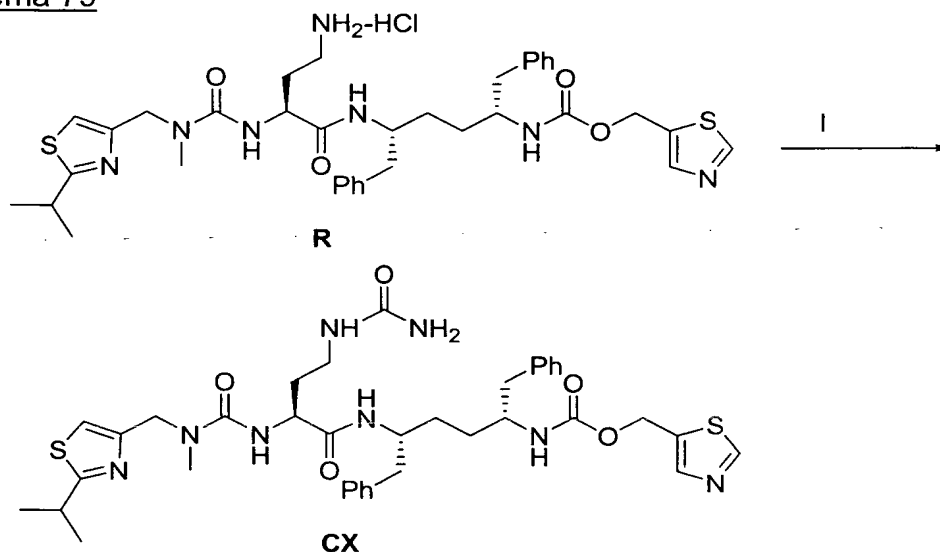


onde "LG" é um grupo de saída tal como um halogênio. Tal Composto pôde ser preparado por degradação de um carbono do éster ou ácido carboxílico correspondente (por exemplo, os compostos 28 ou 29) por métodos conhecidos tais como a reação Hunsdieker ou a reação Kochi ou métodos similares.

5

Preparação de Exemplo CX

Esquema 79



I. a. TMSNCO/*i*Pr₂NEt/THF; b. MeOH

Exemplo R

Exemplo R (sal de cloridrato) foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em WO 2008/010921 A2 (aqui incorporado por referência em sua totalidade para todos os propósitos) ou como descrito acima.

10

Exemplo CX

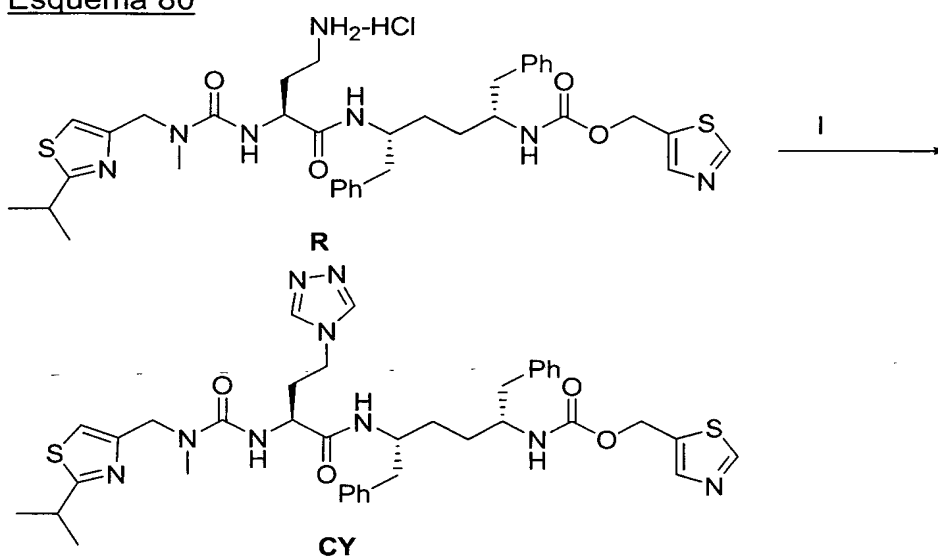
A uma suspensão de Exemplo R (sal de cloridrato) (150 mg, 0,2 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado di-isopropiletilamina (70 µl, 0,4 mmol). A mistura foi agitada até uma solução clara ser obtida. A esta solução foi adicionado isocianato de trimetilsilila (30 µl, 0,22 mmol) em gotas, e a mistura foi agitada durante 12 horas. O solvente foi removido e a mistura foi coeva-

15

porada duas vezes com 5 ml de MeOH. Purificação com cromatografia de camada fina preparativa (TLC preparativa) forneceu Exemplo CX (86 mg). m/z : 749,2 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,19 (s, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,30-2,90 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 1,79 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,38 (d, 6H, $J=7$ Hz).

Preparação de Exemplo CY

Esquema 80

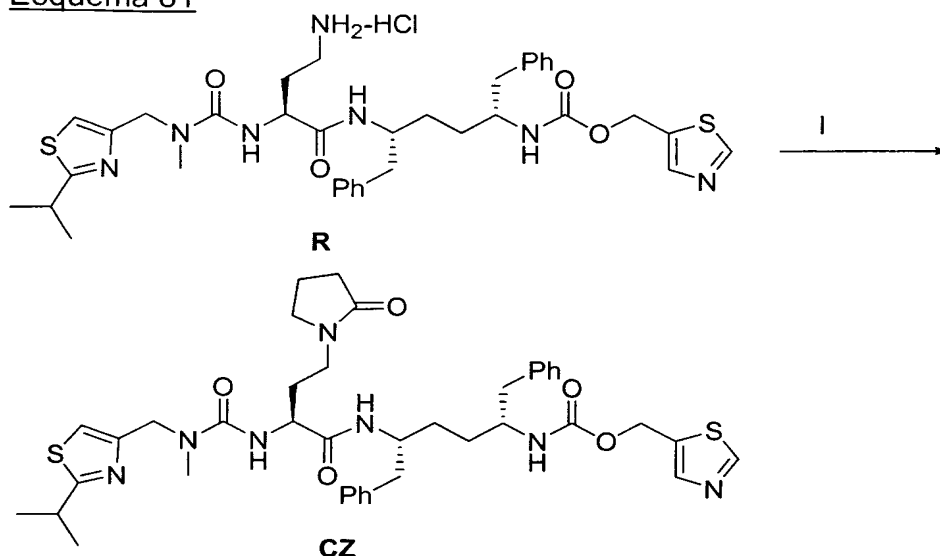


I. diformil-hidrazina/piridina ν Et₃N/TMSCl/100 °C

Exemplo CY

10 A uma solução de Exemplo R (sal de cloridrato) (269 mg, 0,36 mmol) em piridina (3 ml) foi adicionado diformil-hidrazina (95 mg, 1,1 mmol), seguido por clorotrimetilsilano (2,7 ml) e trietilamina (0,34 ml). A mistura foi aquecida a 100°C durante 14 horas, e solventes foram removidos. A mistura foi extinta com água, e extraída três vezes com EtOAc. A camada orgânica
15 foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer um sólido branco. Purificação por HPLC e TLC preparativa (5% de MeOH em diclorometano) forneceu Exemplo CY (5 mg). m/z : 758,3 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H); 8,50 (s, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,21 (s, 2H); 4,54 (m, 2H); 4,11 (m, 4H); 3,76 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,69 (m, 4H);
20 2,04 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparação de Exemplo CZ

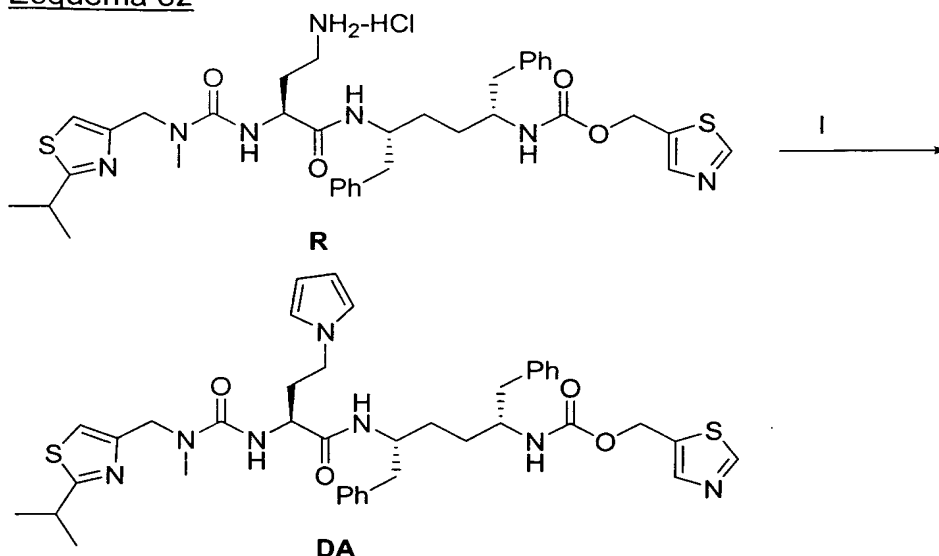
Esquema 81

I. 4-bromobutirato de metila /NaHCO₃/DMF/60 C

Exemplo CZ

- A uma suspensão de Exemplo R (sal de cloridrato) (200 mg, 0,27 mmol) e bicarbonato de sódio (92 mg, 1,1 mmol) em DMF (2 ml) foi adicionada uma solução de 4-bromobutirato de metila (74 µl, 0,54 mmol) em DMF (1 ml). A mistura foi aquecida a 65°C durante 20 horas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi extinta com água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada três vezes com água, duas vezes com solução de carbonato de sódio, e uma vez com salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. Concentração seguida por purificação usando HPLC forneceu Exemplo CZ como um sólido branco (23 mg). m/z: 774,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,55 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 3,90-3,60 (m, 1H); 3,55-3,10 (m, 5H); 2,98 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 2,37 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

15 Preparação de Exemplo DA

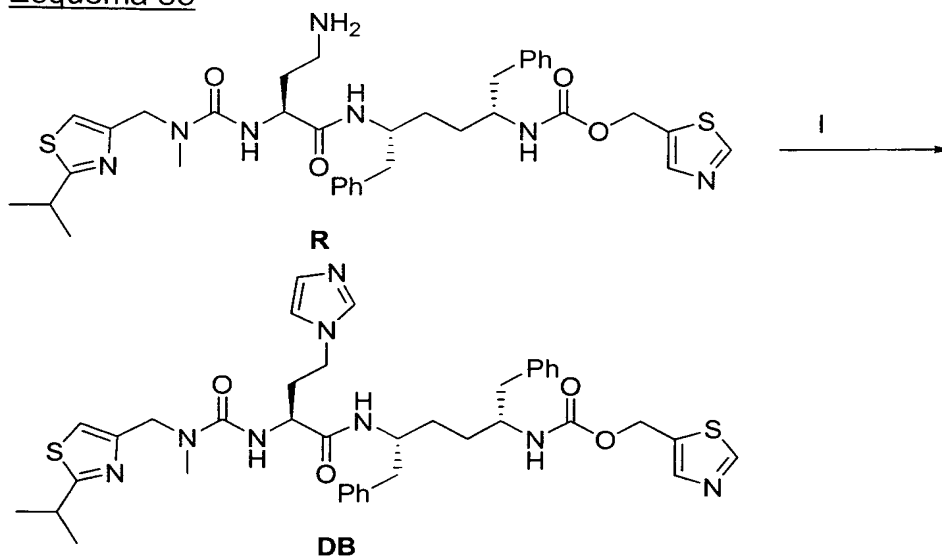
Esquema 82

I. 2,5-dimetóxi THF/NaOAc/HOAc/125 C

Exemplo DA

A uma suspensão de Exemplo R (sal de cloridrato) (250 mg, 0,34 mmol) em ácido acético (0,73 ml) foi adicionado acetato de sódio (153 mg, 1,9 mmol), seguido por 2,5-dimetoxiTHF (44 µl, 0,34 mmol). A mistura foi aquecida a 125°C durante 90 minutos, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extinto com solução de bicarbonato de sódio saturada e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com solução de NaHCO₃ saturada, água, e salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. Concentração e purificação por HPLC forneceram um sólido branco, que foi também purificado por TLC preparativa para fornecer Exemplo DA (25 mg). m/z: 756,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,96 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,62 (s, 2H); 6,02 (s, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20-3,95 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,01 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparação de Exemplo DB

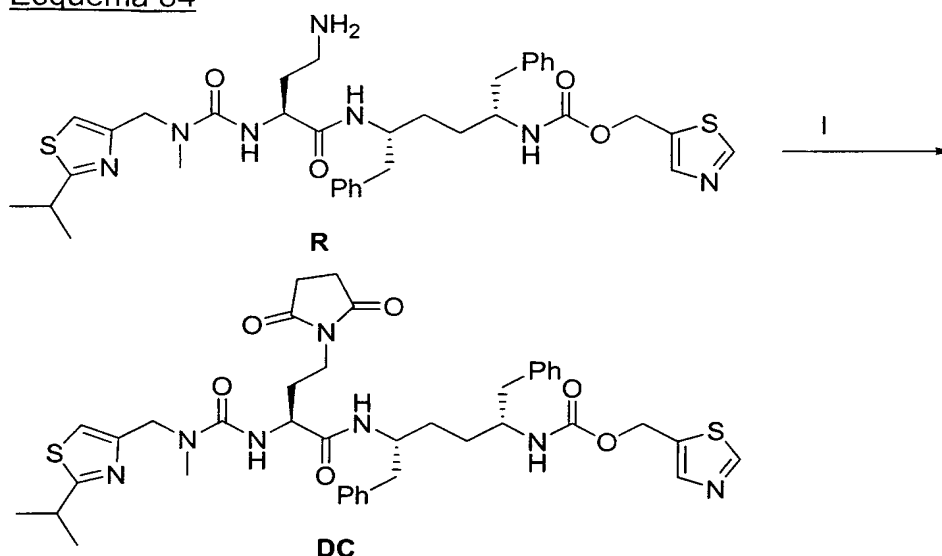
Esquema 83

I. $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ /formaldeído/glioxal/*n*-PrOH/80 C

Exemplo DB

Ao Exemplo R (220 mg, 0,34 mmol) em propanol (1,9 ml) foi adicionada amônia aquosa (39 mg, 0,34 mmol, 28-30%). A mistura foi agitada durante 5 minutos. À mistura acima foi adicionada uma solução de glioxal (53 mg, 0,37 mmol, 40% em peso) e formaldeído (30 mg, 0,37 mmol, 37% em peso) em propanol (3,7 ml) em gotas. A mistura foi aquecida a 80°C durante 5 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e seca sobre Na_2SO_4 . Concentração da camada orgânica e purificação por HPLC forneceram Exemplo DB como um pó branco (101 mg). m/z : 757,3 ($M+H$)⁺. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 12H); 6,96 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,53 (m, 2H); 4,20-3,90 (m, 4H); 3,76 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,02 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparação de Exemplo DC

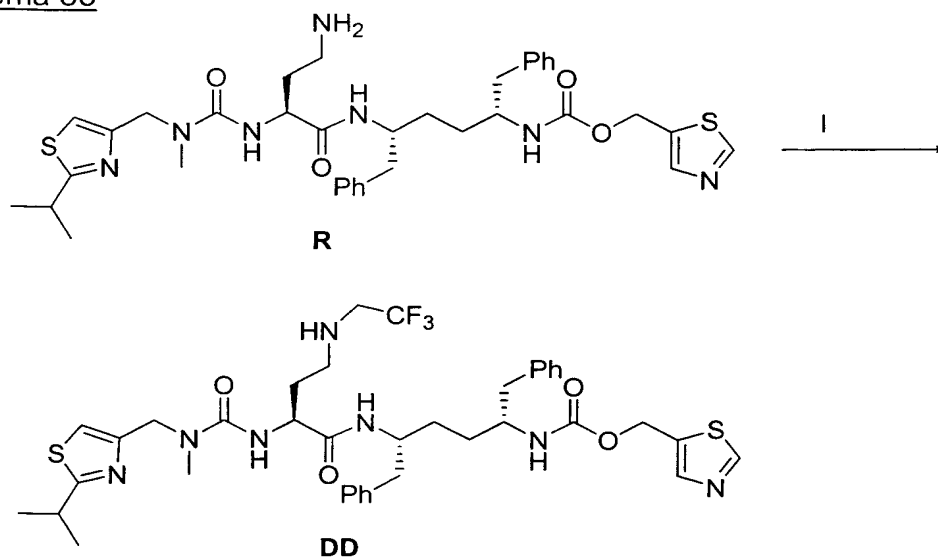
Esquema 84

I. a. Anidrido succínico /CH₂Cl₂; b. Ac₂O/NaOAc

Exemplo DC

A uma solução de Exemplo R (220 mg, 0,34 mmol) em dicloro-
 metano (1,5 ml) foi adicionado anidrido succínico (41 mg, 0,41 mmol). A mis-
 5 tura foi aquecida a 45°C durante 12 horas. O solvente foi removido e um sólido branco foi seco sob vácuo elevado. A este sólido foi adicionado acetato de sódio (10 mg, 0,12 mmol), seguido por anidrido acético (1,5 ml). A mistura foi aquecida a 85°C durante 1 hora, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc, e foi lavado sequencialmente
 10 com água, NaHCO₃ saturado, água, e salmoura, e seco sobre Na₂SO₄. Concentração forneceu Exemplo DC (190 mg). m/z: 788,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,70-4,40 (m, 2H); 4,20-3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,67 (m, 8H); 2,00 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparação de Exemplo DD

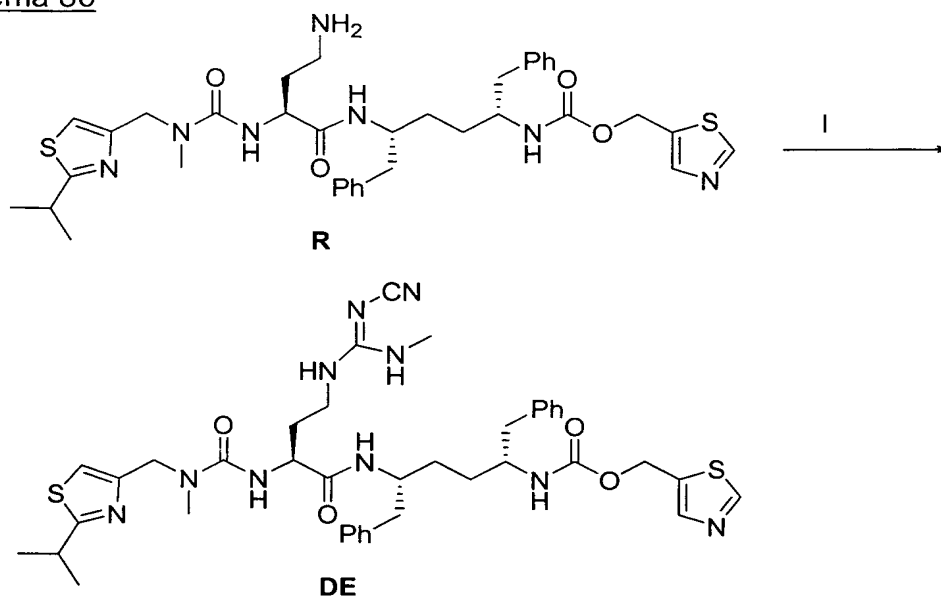
Esquema 85

I. $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CCl}_3/\text{NaHCO}_3/\text{DMF}$

Exemplo DD

A uma solução de Exemplo R (220 mg, 0,34 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado carbonato de sódio (100 mg), seguido por triclorometanossulfonato de 2,2,2-trifluoroetila (112 μl , 0,68 mmol). A mistura foi agitada durante 3 dias e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc. A camada orgânica foi sequencialmente lavada duas vezes com solução de carbonato de sódio saturada, uma vez com água, e uma vez com salmoura, e seca sobre Na_2SO_4 . Concentração e purificação por cromatografia de coluna rápida (9% de MeOH em diclorometano) forneceram Exemplo DD (109 mg). m/z : 788,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,62 (d, 1H, $J=9$ Hz); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,85 (d, 1H, $J=9$ Hz); 5,20 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,23 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,31 (m, 2H); 3,12 (q, 2H, $J=10$ Hz); 2,95 (m, 3H); 3,80-2,50 (m, 6H); 1,77 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H). ^{19}F RMN (CD_3OD) δ -73,28 (t, 1H, $J=10$ Hz).

Preparação de Exemplo DE

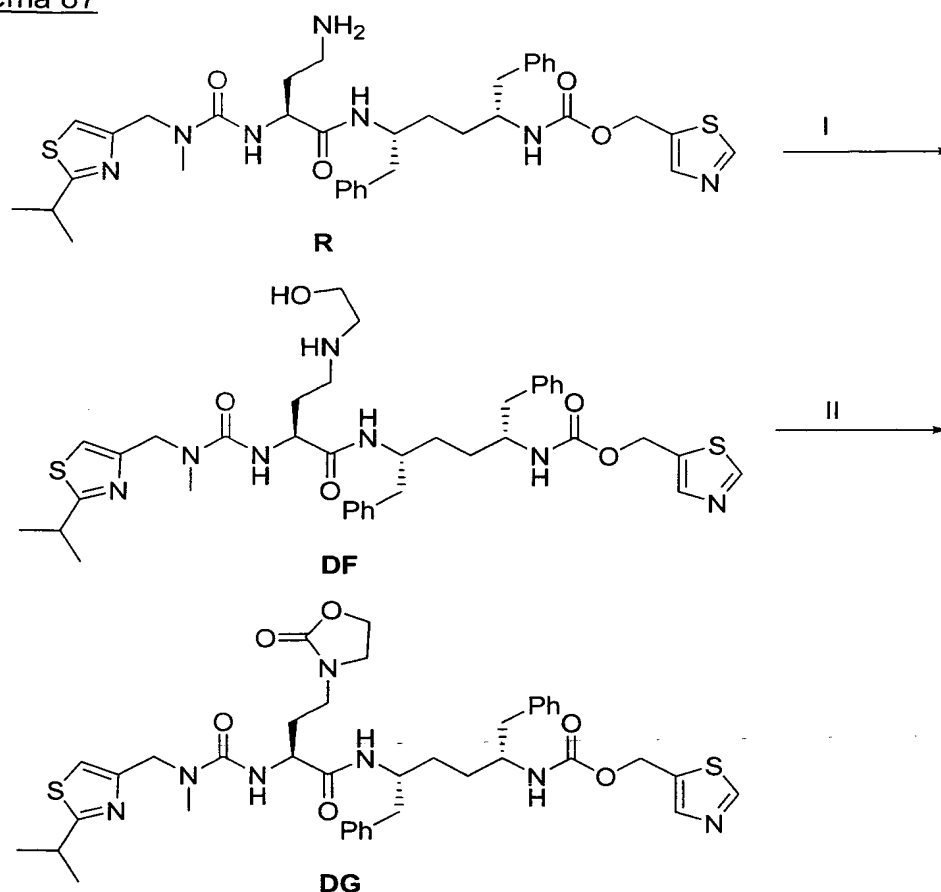
Esquema 86

I. a. $(\text{MeS})_2\text{C}=\text{NCN}/\text{EtOH}$; b. $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}$

Exemplo DE

A uma solução clara de N-cianoditioiminocarbonato de dimetila (50 mg, 0,34 mmol) em etanol (0,5 ml) foi adicionada lentamente uma solução de Exemplo R (220 mg, 0,34 mmol) em etanol (2,5 ml). A mistura foi agitada durante 12 horas. À mistura acima foi adicionada uma solução de metilamina em EtOH (1,6 ml, 33% em peso). A mistura foi agitada durante 6 horas, e solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação por H-PLC forneceu Exemplo DE (92 mg). m/z : 787,3 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,21 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 3,16 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 2,715 (m, 4H); 1,84 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,65-1,20 (m, 10H).

Preparação de Exemplos DF-DG

Esquema 87

I. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/70^\circ\text{C}$; II. $\text{CDI}/\text{DMAP}/\text{THF}/70^\circ\text{C}$

Exemplo DF

A uma solução de Exemplo R (220 mg, 0,34 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionado carbonato de sódio (72 mg, 0,68 mmol), seguido por uma
 5 solução de 2-bromoetanol (24 μl , 0,34 mmol) em DMF (0,4 ml). A mistura foi aquecida a 70°C durante 12 horas. Concentração sob vácuo elevado forneceu Exemplo DF. m/z : 750,2

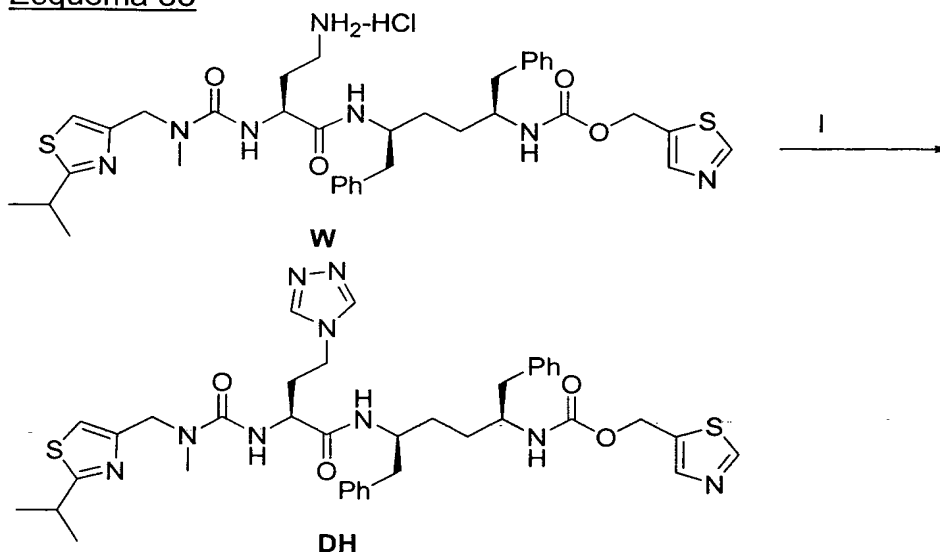
Exemplo DG

A uma suspensão de Exemplo DF (0,34 mmol) em THF (3,4 ml)
 10 foi adicionado carbonildi-imidazol (CDI) (83 mg, 0,51 mmol), seguido por DMAP (4 mg). A mistura foi aquecida a 70°C durante 3 horas, e o solvente foi removido. O resíduo foi diluído com EtOAc, e foi lavado com água e salmoura, e seco sobre Na_2SO_4 . Concentração e purificação com TLC prepara-

tiva forneceram Exemplo DG (83 mg). m/z : 776,2 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,87 (m, 1H); 6,49 (m, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,70-4,40 (m, 2H); 4,34 (t, 2H, $J=8$ Hz); 4,18 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,60 (t, 2H, $J=8$ Hz); 3,24 (m, 3H); 2,97 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 1,86 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparação de Exemplo DH

Esquema 88



I. diformil-hidrazina/piridina/Et₃N/TMSCl/100 C

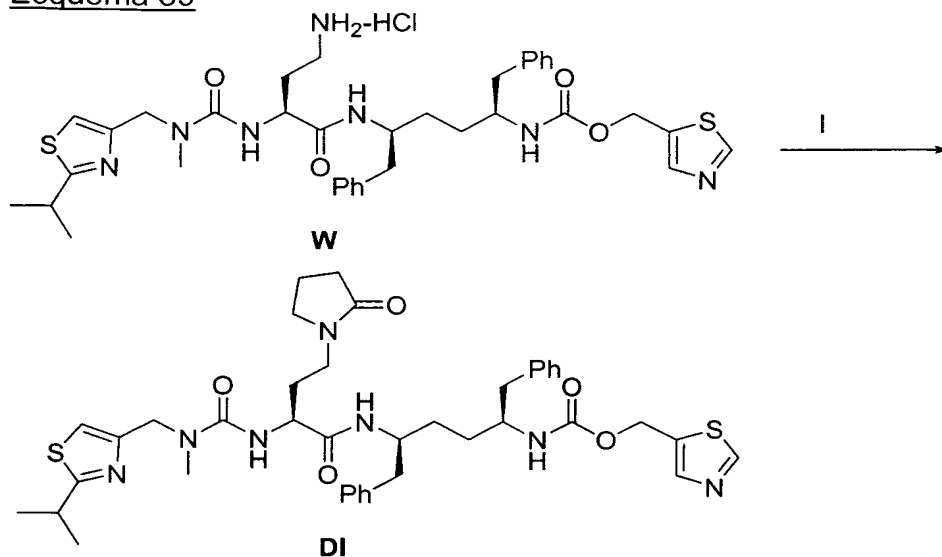
Exemplo W

Exemplo W foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em WO2008/010921 A2, e como descrito acima no Esquema 25.

Exemplo DH

Exemplo DH (100 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo CY, exceto que Exemplo W foi usado em vez do Exemplo R. ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,15 (m, 10H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,87 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,33 (d, $J=7,2$ Hz, 6H). Espectro de Massa (m/e): ($M+H$)⁺ 758,2, ($M-H$)⁻ 755,9.

Preparação de Exemplo DI

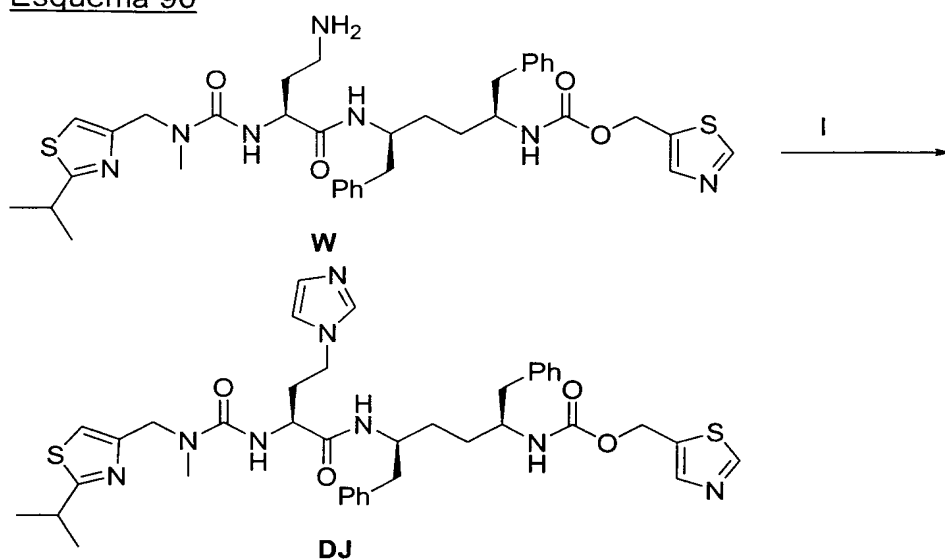
Esquema 89

I. 4-bromobuterato de metila/ NaHCO_3 /DMF/60 C

Exemplo DI

Exemplo DI (28 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo CZ, exceto que o Composto W (160 mg) foi usado em vez do Exemplo R. m/z : 774,2 ($M+H$)⁺. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,24-7,02 (11 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,54 (2 H, m), 4,18 (1 H, m), 4,0 (1 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,20 (4 H, m), 3,01 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,8-2,5 (4 H, m), 2,38 (2 H, m), 2,04 (2 H, m), 1,62-1,40 (6 H, m), 1,31 (6 H, m).

10 **Preparação de Exemplo DJ**

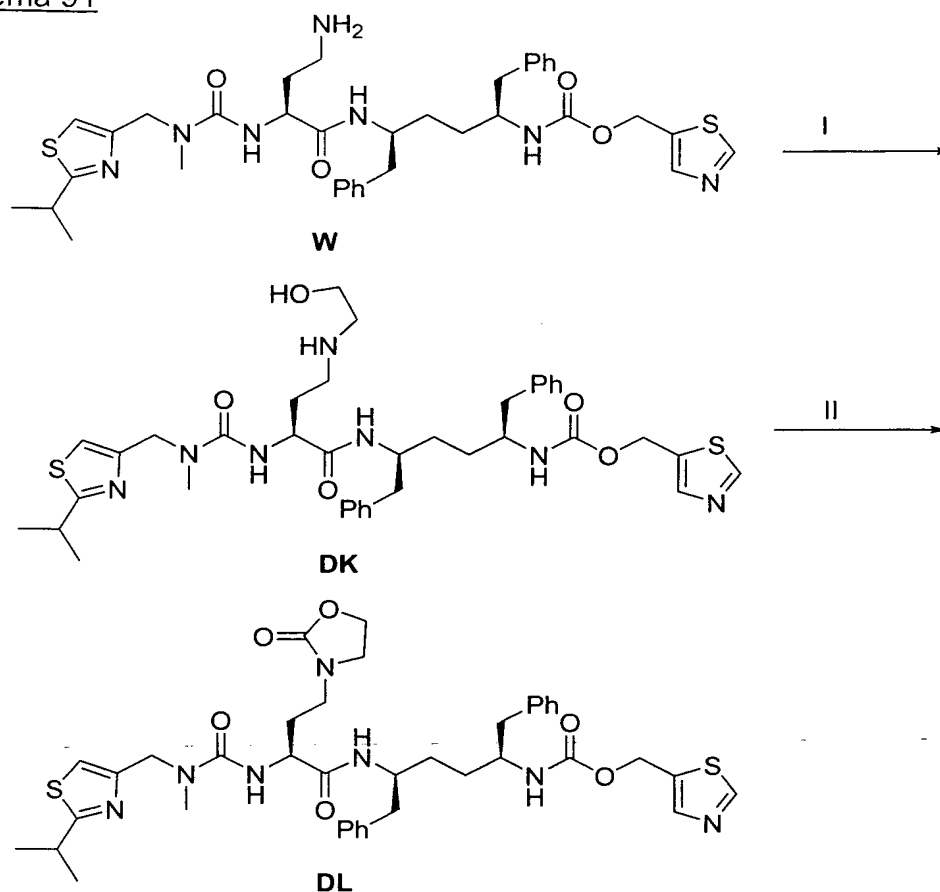
Esquema 90

I. $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ /formaldeído/glioxal/ $n\text{-PrOH}$ /80 C

Exemplo DJ

Exemplo DJ (44 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DB, exceto que Exemplo W (160 mg) foi usado em vez do Exemplo R. m/z : 757,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,50 (1 H, s), 7,25-7,04 (11 H, m), 6,99-6,96 (2 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,52 (2 H, m), 4,20 (1 H, m), 4,03 (1 H, m), 3,78 (3 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,9-2,4 (4 H, m), 1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (4 H, m), 1,31 (6 H, m).

10 Preparação de Exemplos DK-DL

Esquema 91

I. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/70^\circ\text{C}$; II. $\text{CDI}/\text{DMAP}/\text{THF}/70^\circ\text{C}$

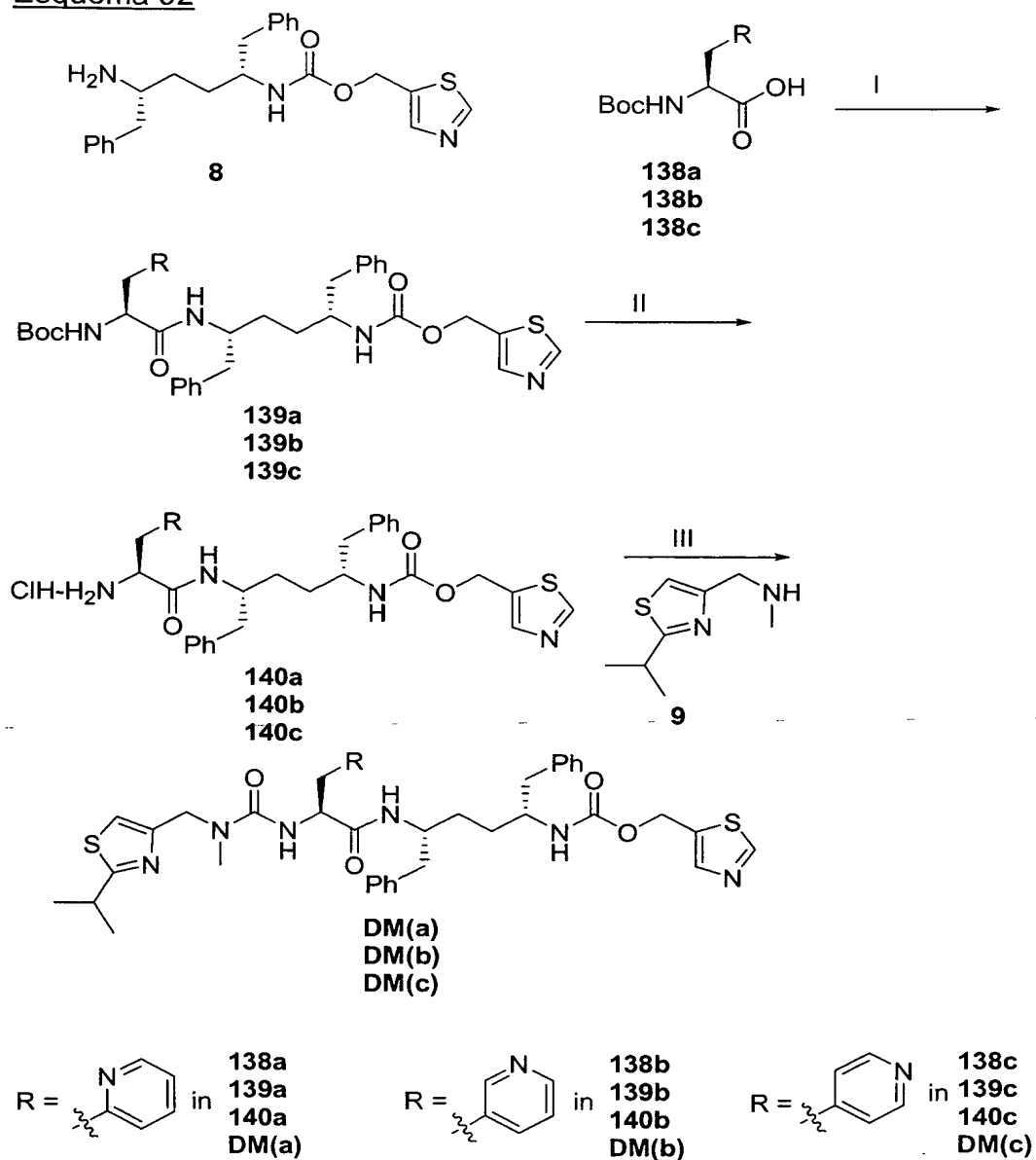
Exemplo DK

Exemplo DK foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DF, exceto que o Exemplo W (160 mg) foi usado em vez do Exemplo R.

Exemplo DL

Exemplo DL (28 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DG, exceto que Exemplo DK foi usado em vez do Exemplo DF. m/z : 776,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,55 (2 H, m), 4,31 (2 H, m), 4,2-4,0 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,44 (2 H, m), 3,3-3,0 (3 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,8-2,4 (4 H, m), 1,7-1,4 (6 H, m), 1,32 (6 H, m).

Preparação de Exemplos DM(a-c)

Esquema 92

I. EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl/dioxano; III. a. CDI/DIPEA; b. composto **9**/DIPEA

Composto 8

Composto **8** foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em WO2008/010921 A2, e como descrito acima.

5 Compostos 138a/138b/138c

Compostos **138a**, **138b**, e **138c** foram obtidos de Aldrich.

Composto 139a

A uma solução de ácido **138a** (266 mg, 1,0 mmol) e amina **8** (409 mg, 1,0 mmol) em THF (10 ml) foram adicionados HOBt (203 mg, 1,5

mmol), EDC (294 μ l, 2,0 mmol), e di-isopropiletilamina (0,835 ml, 4,0 mmol). A mistura foi agitada durante 12 horas e os solventes foram removidos. O resíduo foi diluído com EtOAc. A fase orgânica foi lavada três vezes com solução de Na_2CO_3 saturada, duas vezes com água, e uma vez com sal-
5 moura, e seca sobre Na_2SO_4 . Concentração e purificação por cromatografia de coluna rápida (0%-10% de MeOH em diclorometano) forneceram Composto 139a (509 mg). m/z: 658,1 (M+H)⁺.

Composto 139b

Composto 139b (543 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 138b foi
10 usado em vez do Composto 138a. m/z: 658,1 (M+H)⁺.

Composto 139c

Composto 139c (587 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 138c foi
15 usado em vez do Composto 138a. m/z: 658,2 (M+H)⁺.

Composto 140a

Ao Composto 139a (500 mg) foram adicionados 10 ml de solução de HCl/dioxano (4N, 40 mmol). A mistura foi agitada durante 1 hora, e os solventes foram removidos. O resíduo foi diluído com éter de dietila, e agita-
20 do durante 1 hora. A camada de éter de dietila foi decantada. O sólido foi lavado com éter de dietila (2x) e seco sob vácuo. O composto resultante 140a foi um pó marrom (520 mg). m/z: 558,3 (M+H)⁺.

Composto 140b

Composto 140b (476 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 140a, exceto que o Composto 139b foi
25 usado em vez do Composto 139a. m/z: 558,2 (M+H)⁺.

Composto 140c

Composto 140c (536 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 140a, exceto que o Composto 139c foi
30 usado em vez do Composto 139a. m/z: 558,3 (M+H)⁺.

Composto 9

Composto 9 foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em

WO2008/010921 A2.

Exemplo DM(a)

À solução agitada de Composto 140a (520 mg, 0,75 mmol) e diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,0 mmol) em diclorometano (6 ml) foi adicionado
5 CDI (122 mg, 0,75 mmol). A mistura foi agitada durante 12 horas. A esta mistura foi adicionada uma solução de Composto 9 (128 mg, 0,75 mmol) em diclorometano (2 ml), e a mistura foi agitada durante mais 5 horas. Os solventes foram removidos, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água e uma vez com salmoura, e seca sobre
10 Na₂SO₄. Concentração e purificação por HPLC forneceram Exemplo DM(a) (270 mg). m/z: 754,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H); 8,41 (m, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,99 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,56 (m, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,15-2,90 (m, 2H); 2,93 (s, 3H); 2,68 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, 10H).

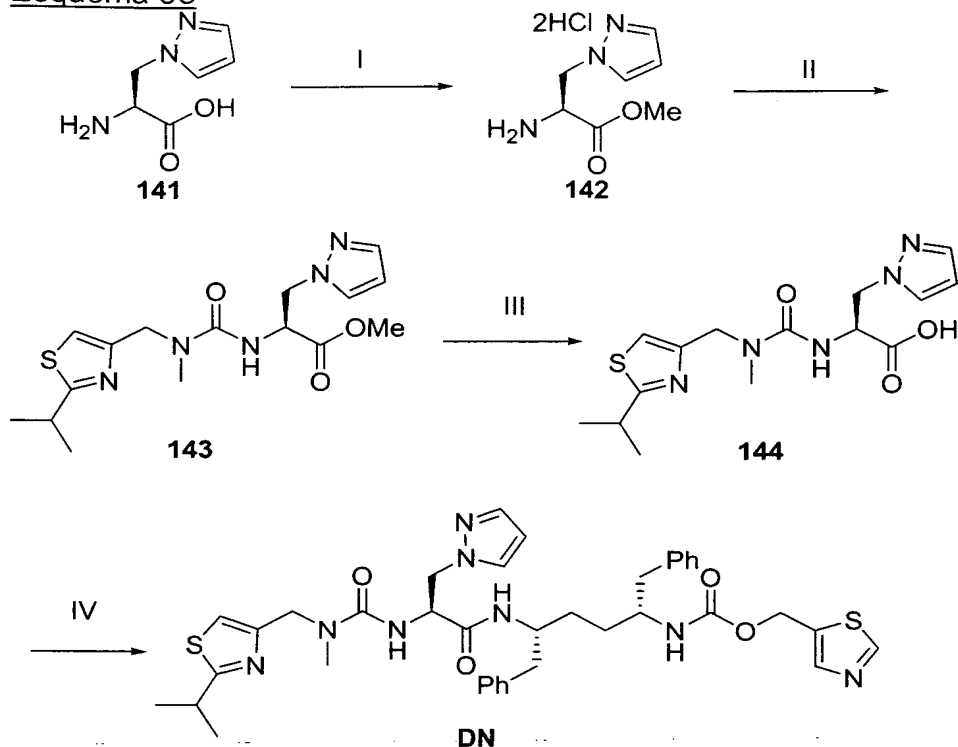
15 Exemplo DM(b)

Exemplo DM(b) (36 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DM(a), exceto que o Composto 140b foi usado em vez do Composto 140a. m/z: 754,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H); 8,38 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,30-7,00
20 (m, 10H); 6,96 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,45 (m, 3H); 4,01 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,15-2,90 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,68 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, 10H).

Exemplo DM(c)

Exemplo DM(c) (283 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DM(a), exceto que o Composto 140c foi usado em vez do Composto 140a. m/z: 754,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H); 8,39 (d, 2H, J=6 Hz); 7,82 (s, 1H); 7,27 (d, 2H, J=6 Hz); 7,30-7,00 (m, 10H); 6,94 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,53 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,03 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,10-2,90 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,72 (m,
30 4H); 1,60-1,30 (m, 10H).

Preparação de Exemplo DN

Esquema 93

I. SOCl₂/MeOH; II. a. CDI/iPr₂NEt; b. composto 9; III. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
IV. composto 8/EDC/HOBt;

Composto 141

Composto 141 foi obtido de TCl.

Composto 142

- 5 A uma solução de Composto 141 (1,0 g, 6,4 mmols) em metanol (20 ml) a 0°C foi adicionado cloreto de tionila (1,0 ml, 14,2 mmols) em gotas. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos e trazida ao refluxo durante 3 horas. Concentração forneceu Composto 142 como um sólido branco.

Composto 143

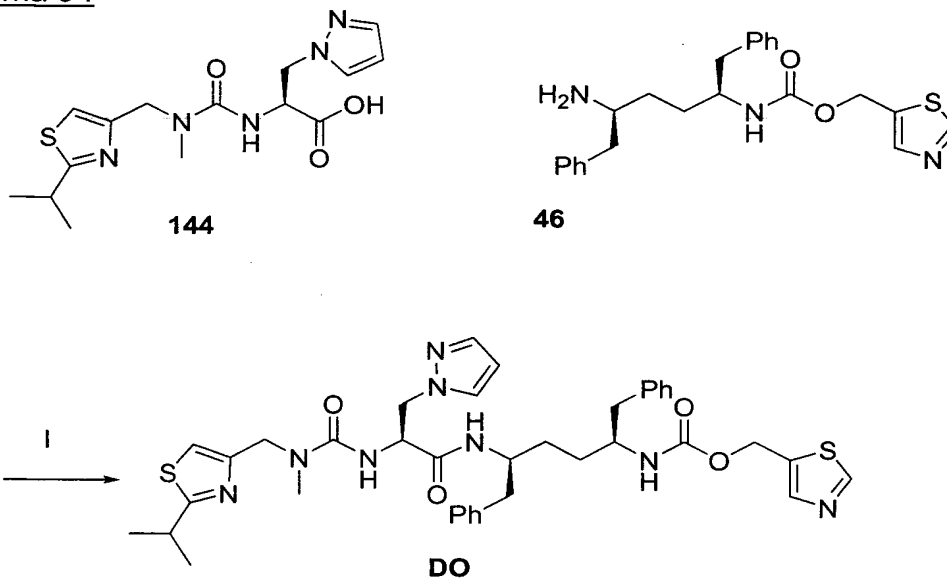
- 10 Composto 143 (1,68 g) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DM(a), exceto que o Composto 142 foi usado em vez do Composto 140a. m/z: 366,0 (M+H)⁺.

Composto 144

- 15 A uma solução de Composto 143 (1,68 g, 4,8 mmols) em MeOH/H₂O (20 ml/20 ml) a 0°C foi adicionado hidróxido de sódio (229 mg, 5,74 mmols). A mistura foi agitada durante 1 hora e os solventes foram removidos

Exemplo DN (260 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 144 foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 743,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,44 (1 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,95 (2 H, m), 6,7 (1 H, br), 6,2 (1 H, m), 5,3 (1 H, m), 5,2 (2 H, m), 4,5-4,2 (5 H, m), 4,1 (1 H, m), 3,70 (1 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,96 (3 H, s), 2,8-2,5 (4 H, m), 1,5-1,2 (10 H, m).

Esquema 94



Composto 46

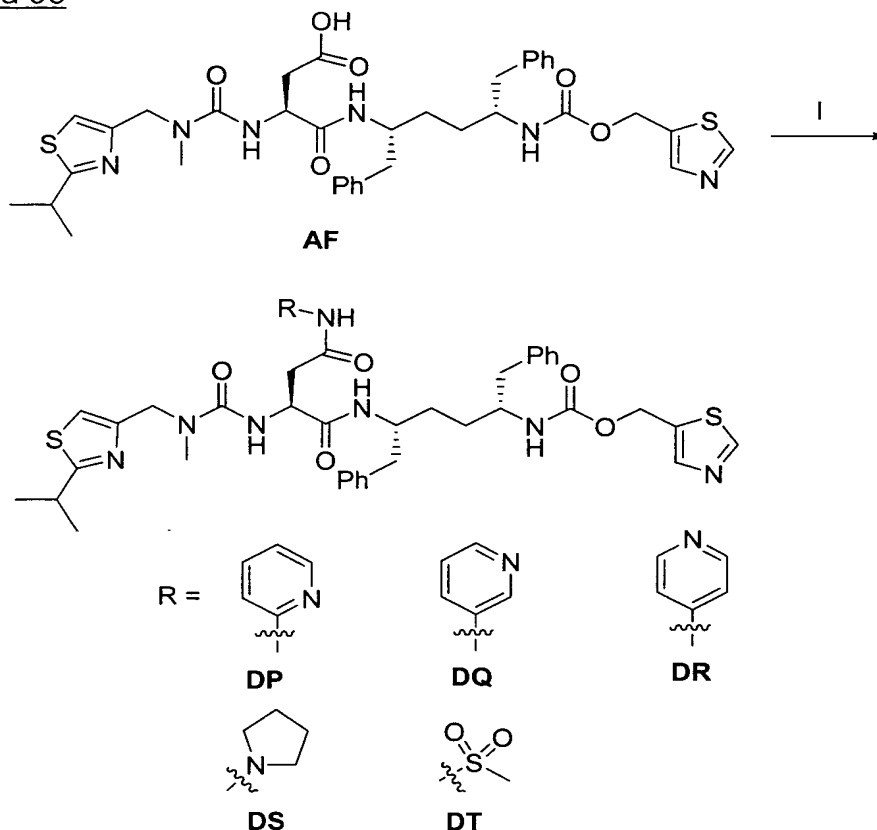
15 Composto 46 foi sintetizado seguindo o procedimento descrito
em WO2008/010921 A2.

Exemplo DO (215 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que os Compostos 144 e 46 foram usados em vez dos Compostos 8 e 138a. m/z: 743,2 (M+H)⁺. ¹H RMN

(CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 13H); 6,19 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,60-4,40 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 4,09 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,90-2,50 (m, 5H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Preparação de Exemplos DP-DT

5 Esquema 95



I. RNH₂/EDC/HOBt;

Exemplo AF

Exemplo AF foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em WO2008/010921 A2, e como descrito acima em Esquema 27.

Exemplo DP

10 Exemplo DP (23 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que Exemplo AF e 2-aminopiridina foram usados em vez dos Compostos 8 e 138a. m/z: 797,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10,45 (1H, s), 9,06 (1 H, s), 8,31 (1 H, m), 8,04 (1 H, m), 7,85 (1 H, m), 7,75 (1 H, m), 7,55 (1 H, m); 7,2-7,0 (13 H, m), 6,54 (1 H, m), 5,12 (2 H, s), 4,52 (1 H, m), 4,43 (2 H, s), 3,93 (1 H, m), 3,58

15

(1 H, m), 3,17 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,8-2,4 (6 H, m), 1,36 (4 H, m), 1,25 (6 H, m).

Exemplo DQ

Exemplo DQ (32 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que Exemplo AF e 3-aminopiridina foram usados em vez dos Compostos 8 e 138a. m/z: 797,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10,39 (1H, s), 9,06 (1 H, s), 8,88 (1 H, s), 8,36 (1 H, m), 8,18 (1 H, m), 7,85 (1 H, s), 7,54 (2 H, m), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,60 (1 H, m), 5,14 (2 H, s), 4,55 (1 H, m), 4,45 (2 H, s), 4,0-3,5 (2 H, m), 3,19 (1 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,8-2,4 (6 H, m), 1,37 (4 H, m), 1,26 (6 H, m).

Exemplo DR

Exemplo DR (30 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que Exemplo AF e 4-aminopiridina foram usados em vez dos Compostos 8 e 138a. m/z: 797,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,24 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 8,61 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,58 (1 H, m), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,65 (1 H, m), 5,14 (2 H, s), 4,6 (1 H, m), 4,46 (2 H, s), 3,9 (1 H, m), 3,4 (1 H, m), 3,20 (1 H, m), 2,87 (3 H, s), 2,7-2,4 (6 H, m), 1,37 (4 H, m), 1,25 (6 H, m).

Exemplo DS

Exemplo DS (50 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que Exemplo AF e 1-aminopirrolidina foram usados em vez dos Compostos 8 e 138a. m/z: 789,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,06 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,55 (1 H, m), 7,35 (1 H, m), 7,2-7,0 (10 H, m); 6,40 (1 H, m), 5,15 (2 H, s), 4,55-4,30 (3 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,63 (1 H, m), 3,4-3,1 (5 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,8-2,4 (6 H, m), 1,66 (4 H, m), 1,4-1,2 (10 H, m).

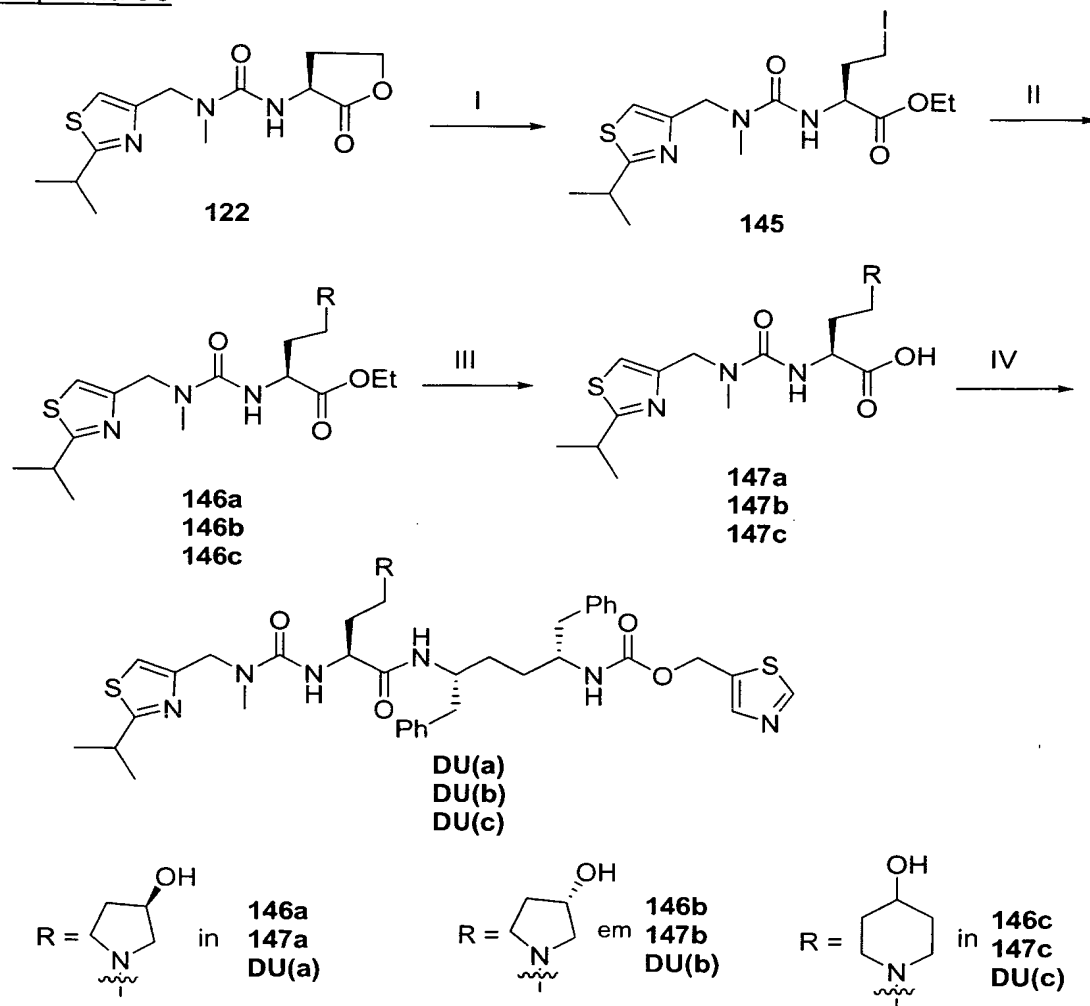
Exemplo DT

Exemplo DT (50 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que Exemplo AF e metanosulfonamida foram usados em vez dos Compostos 8 e 138a. m/z: 798,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,65 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 7,88 (1 H, s),

7,50 (1 H, m), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,6 (1 H, m), 5,15 (2 H, s), 4,5-4,4 (3 H, m), 4,0-3,4 (2 H, m), 3,20 (1 H, m), 3,15 (3 H, s), 2,85 (3 H, s), 2,7-2,4 (6 H, m), 1,4-1,2 (10 H, m).

Preparação de Exemplos DU(a-c)

5 Esquema 96



I. TMSI/EtOH/DCM; II. álcool de amino/DCM; III. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
IV. composto 8/EDC/HOBt/DIPEA/DMF

Composto 122

Composto 122 foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em WO2008/010921 A2, e como descrito acima em Esquema 69.

Composto 145

10

A uma solução de Composto 122 (1,0 g, 4 mmols) em diclorometano (5 ml) foi adicionado álcool de etila (1,5 ml, 25,6 mmols), seguido por

iodotrimetilsilano (2 ml, 14,3 mmols). A mistura foi agitada durante 6 horas e a mistura foi usada diretamente para a próxima etapa. m/z : 453,9 (M+H)⁺.

Composto 146a

5 A uma solução de Composto 145 (1 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionada uma solução de (R)-3-hidroxipirrolidina (435 mg, 5 mmols) em diclorometano (1 ml). A mistura foi agitada durante 12 horas e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna rápida (0 a 20% de MeOH em diclorometano) forneceu Composto 146a (230 mg). m/z : 413,1 (M+H)⁺.

10 Composto 146b

Composto 146b (200 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 146a, exceto que o Composto (S)-3-hidroxipirrolidina foi usado em vez do composto (R)-3-hidroxipirrolidina. m/z : 413,1 (M+H)⁺.

15 Composto 146c

Composto 146c (380 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 146a, exceto que o Composto 4-hidroxipiperidina foi usado em vez do composto (R)-3-hidroxipirrolidina. m/z : 427,1 (M+H)⁺.

20 Composto 147a

Composto 147a (250 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 144, exceto que o Composto 146a foi usado em vez do Composto 143.

Composto 147b

25 Composto 147b (210 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 144, exceto que o Composto 146b foi usado em vez do Composto 143.

Composto 147c

30 Composto 147c (400 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 144, exceto que o Composto 146c foi usado em vez do Composto 143.

Exemplo DU(a)

Exemplo DU(a) (250 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 147a foi usado em vez do Composto 138a. m/z : 776,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,19 (2 H, m), 4,54 (2 H, m),
 5 4,25 (1 H, m), 4,2-4,1 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,94 (3 H, s), 2,8-2,7 (6 H, m), 2,5-2,3 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (6 H, m), 1,37 (6 H, m).

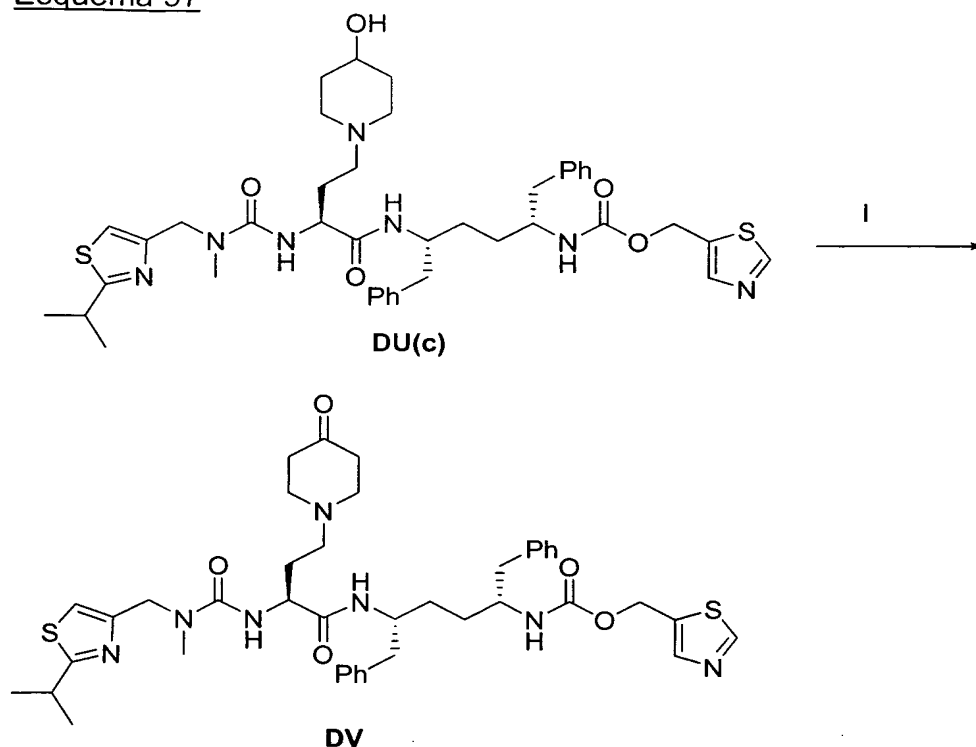
Exemplo DU(b)

Exemplo DU(b) (253 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 147b foi usado em vez do Composto 138a. m/z : 776,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,22-7,05 (11 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,5 (2 H, m),
 10 4,25 (1 H, m), 4,2-4,1 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,8-2,6 (6 H, m), 2,6-2,3 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,8-1,4 (6 H, m), 1,37 (6
 15 H, m).

Exemplo DU(c)

Exemplo DU(c) (450 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 147c foi usado em vez do Composto 138a. m/z : 790,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,20 (2 H, m), 4,54 (2 H, m),
 20 4,2-4,0 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,97 (3 H, s), 2,8-2,6 (6 H, m), 2,25 (2 H, m), 2,08 (2 H, m), 1,9-1,6 (4 H, m), 1,6-1,4 (6 H, m), 1,38 (6 H, m).

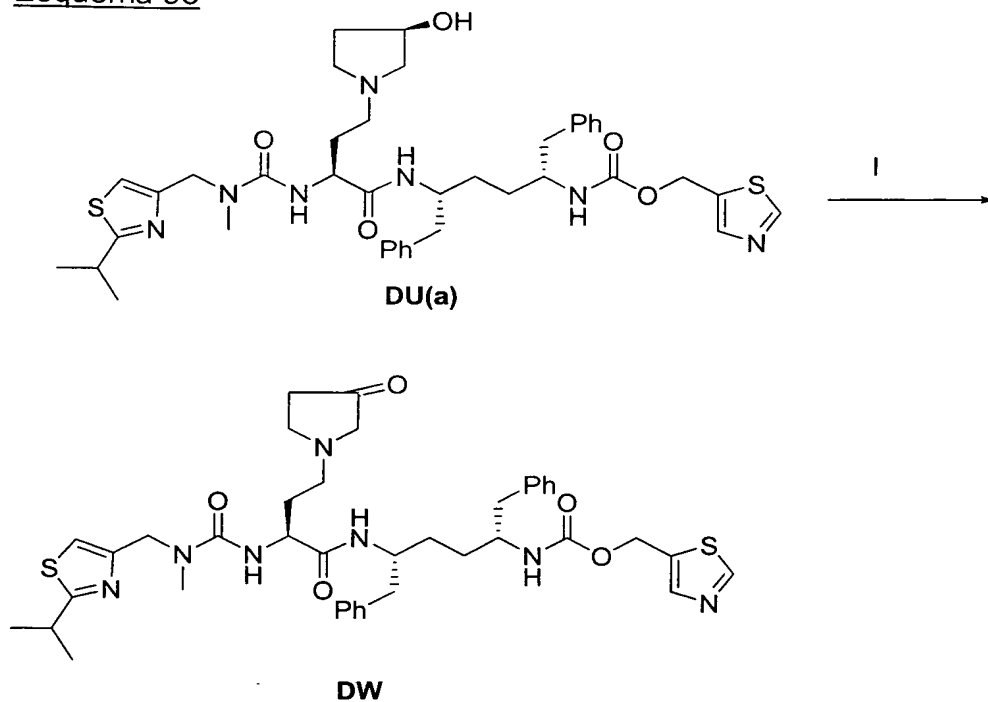
Preparação de Exemplo DV

Esquema 97

I. SO₃-piridina/Et₃N/DMSO

Exemplo DV

Uma mistura de Exemplo DU(c) (230 mg, 0,29 mmol) e trietilamina (0,14 ml) em DMSO (1 ml) foi agitada a 25°C durante 30 minutos, e em seguida foi resfriada para 5-10 °C. Complexo de piridina de trióxido de enxofre (0,17 g) foi adicionado à mistura reacional acima e a mistura foi agitada durante 1 hora a 5-10 °C. A mistura foi vertida em água gelada, e agitada durante 20 minutos, e foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água, duas vezes com solução de NaHCO₃ saturada, duas vezes com água, e uma vez com salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. Concentração e purificação por cromatografia de coluna rápida (0 a 20% de MeOH em diclorometano) forneceram Exemplo DV (67 mg). m/z: 788,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,1 (10 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,5 (1 H, br), 5,35 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,4-4,0 (4 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,8-2,5 (8 H, m), 2,4-2,2 (6 H, m), 2,0-1,4 (6 H, m), 1,32 (6 H, m).

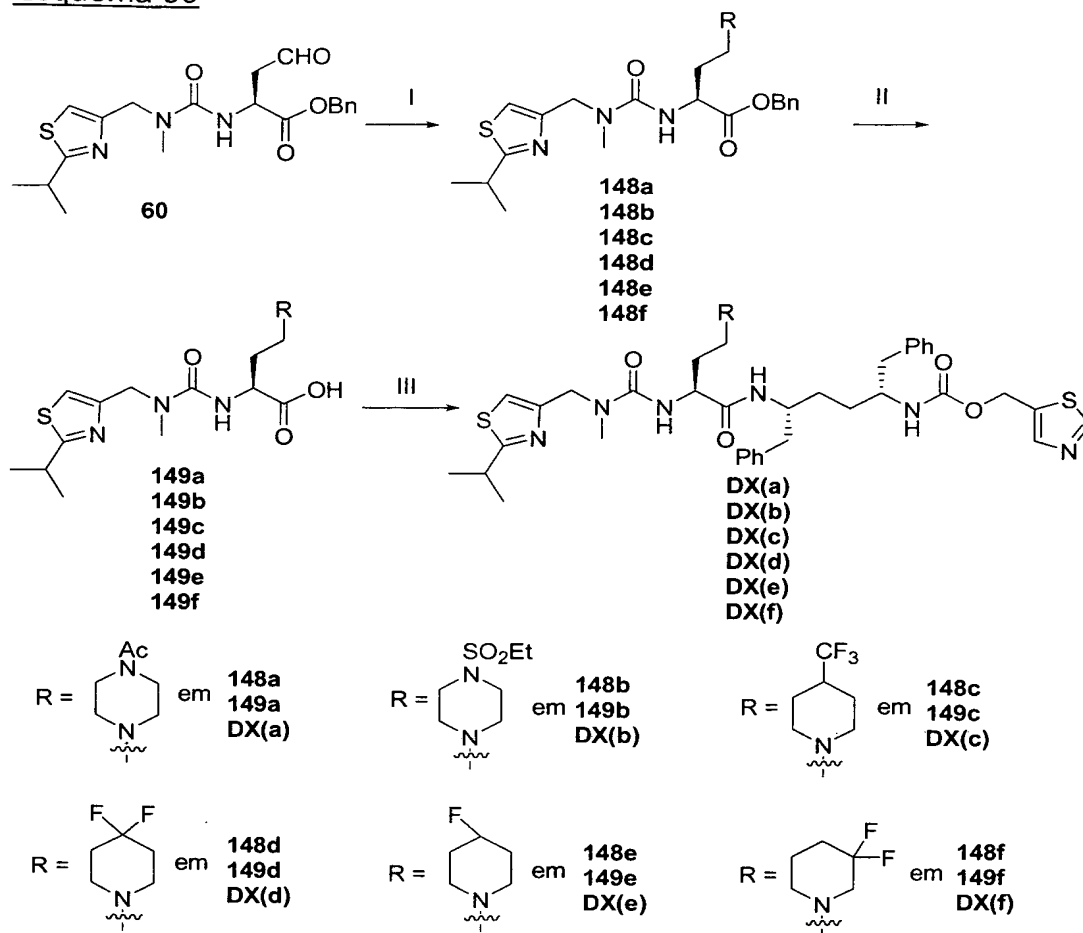
Preparação de Exemplo DWEsquema 98

I. SO_3 -piridina/ Et_3N /DMSO

Exemplo DW

- Exemplo DW (78 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DV, exceto que Exemplo DU(a) foi usado em vez do Exemplo DU(c). m/z : 774,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,78 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,89 (1 H, s), 6,55 (1 H, br), 5,40 (1 H, m), 5,21 (2 H, s), 4,5-4,2 (3 H, m), 4,15 (1 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 3,1-2,9 (4 H, m), 2,9 (3 H, s), 2,8-2,5 (6 H, m), 2,40 (2 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,55 (2 H, m), 1,38 (8 H, m).

Preparação de Exemplos DX(a-f)

Esquema 99

I. amina/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{CN}$; II. a. $\text{NaOH}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
 III. composto **8**/EDC/HOBt/DIPEA

Composto 60

Composto 60 foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em WO2008/010921 A2, e como descrito acima em Esquema 23.

5 Composto 148a

A uma solução de Composto 60 (800 mg, 2 mmols) em CH_3CN (8 ml) foi adicionada uma solução de 1-acetilpiperazina (512 mg, 4 mmol) em CH_3CN (1 ml), seguida por HOAc (240 μl , 4 mmols) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,33 g, 6 mmols). A mistura foi agitada durante 12 horas e foi diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com solução de Na_2CO_3 saturada, água, e salmoura, e seca sobre Na_2SO_4 . Concentração e purificação por cromatografia em coluna rápida (0-12% de iPrOH em diclorometano) forneceram Composto

148a (250 mg). m/z: 516,1 (M+H)⁺.

Composto 148b

Composto 148b (530 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 148a, exceto que 1-etilsulfonilpiperazina
5 foi usada em vez da 1-acetilpiperazina. m/z: 566,1 (M+H)⁺.

Composto 148c

Composto 148c (384 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 148a, exceto que 4-trifluorometilpiperidina foi usada em vez do 1-acetilpiperazina. m/z: 541,2
10 (M+H)⁺.

Composto 148d

Composto 148d (342 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 148a, exceto que 4, 4-difluoropiperidina foi usado em vez do 1-acetilpiperazina. m/z: 509,1 (M+H)⁺.

15 Composto 148e

Composto 148e (320 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 148a, exceto que 4-fluoropiperidina foi usada em vez da 1-acetilpiperazina. m/z: 491,1 (M+H)⁺.

Composto 148f

20 Composto 148f (389 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 148a, exceto que 3,3-difluoropiperidina foi usado em vez da 1-acetilpiperazina. m/z: 509,1 (M+H)⁺.

Exemplo 149a

A uma solução de Composto 148a (250 mg, 0,48 mmol) em álcool de etila (3 ml) foi adicionado solução de hidróxido de sódio a 1,0 N (0,53
25 ml, 0,53 mmol). A mistura foi agitada durante 1 hora e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. 4,0 N de ácido clorídrico em dioxano (0,13 ml, 0,52 mmol) foram adicionados, e a mistura foi evaporada. Coevaporação com DMF (2x100 ml) forneceu Composto 149a, que foi usado sem outra purificação na próxima etapa.
30

Exemplo 149b

Composto 149b foi preparado seguindo o procedimento usado

para preparar o Composto 149a, exceto que o Composto 148b foi usado em vez do Composto 148a.

Exemplo 149c

- 5 Composto 149c foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 149a, exceto que o Composto 148c foi usado em vez do Composto 148a.

Exemplo 149d

- 10 Composto 149d foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 149a, exceto que o Composto 148d foi usado em vez do Composto 148a.

Exemplo 149e

Composto 149e foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 149a, exceto que o Composto 148e foi usado em vez do Composto 148a.

15 Exemplo 149f

Composto 149f foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 149a, exceto que o Composto 148f foi usado em vez do Composto 148a.

Exemplo DX(a)

- 20 Exemplo DX(a) (90 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 149a foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 817,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,40 (1 H, m), 5,40 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,5-3,2 (5 H, m), 2,92 (3 H, s), 2,9-2,6 (4 H, m), 2,4-2,2 (6 H, m), 2,07 (3 H, s), 1,9 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).
- 25

Exemplo DX(b)

- Exemplo DX(b) (150 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 149b foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 867,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,92 (1 H, s), 6,4 (1 H, br), 5,35 (1 H, br), 5,2 (2 H, s), 4,6-4,0 (4 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,3-3,1 (5 H, m), 2,92 (5
- 30

H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,5-2,2 (6 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,6-1,3 (13 H, m).

Exemplo DX(c)

Exemplo DX(c) (427 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 149c foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 842,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,77 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,88 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,50 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,7-4,3 (2 H, m), 4,18 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 3,05-2,8 (4 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,25 (2 H, m), 2,0-1,65 (6 H, m), 1,6-1,2 (14 H, m).

10 Exemplo DX(d)

Exemplo DX(d) (390 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 149d foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 810,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,4-7,0 (10 H, m), 6,89 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,40 (1 H, br), 5,22 (2 H, m), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,22 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,24 (1 H, m), 3,0-2,6 (7 H, m), 2,5-2,2 (6 H, m), 2,0-1,7 (6 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m).

Exemplo DX(e)

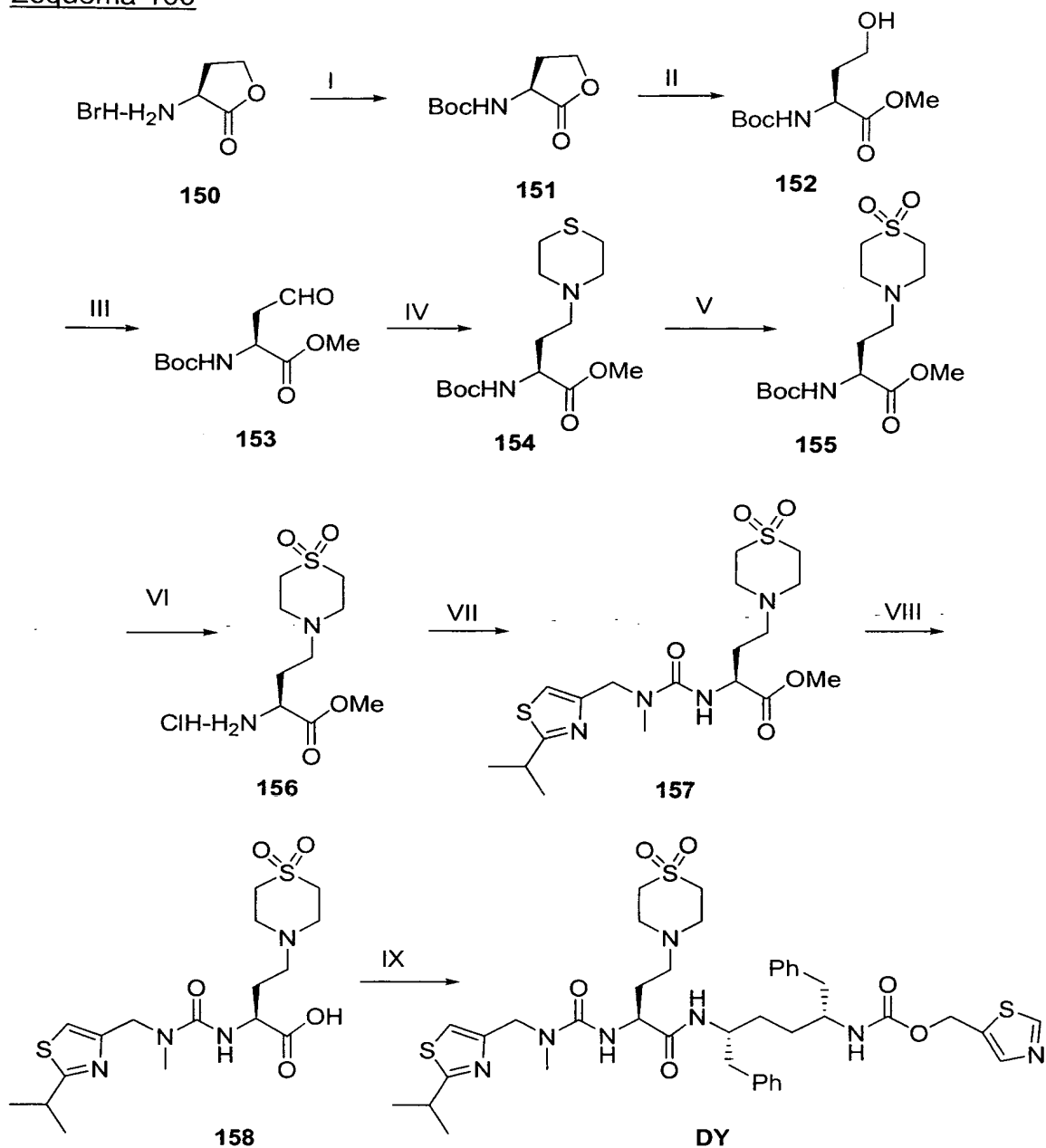
Exemplo DX(e) (160 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 149e foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 792,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,77 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,87 (1 H, s), 6,45 (1 H, br), 5,55 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,9-4,3 (3 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 3,1-2,8 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,6-2,1 (6 H, m), 2,0-1,4 (8 H, m), 1,37 (6 H, m).

25 Exemplo DX(f)

Exemplo DX(f) (480 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 149f foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 810,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,77 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,93 (1 H, br), 6,84 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,50 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,5-4,3 (2 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,24 (1 H, m), 3,05-2,8 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,5-2,2 (6 H, m), 2,0-1,75 (4 H, m), 1,7-1,37 (10 H, m).

Preparação de Exemplo DY

Esquema 100



1. Boc₂O/THF; II. NaOMe/MeOH; III. SO₃-piridina /DMSO/Et₃N;
 IV. tiomorfolina/NaBH(OAc)₃/HOAc; V. N-óxido de 4-metilmorfolina/OsO₄;
 VI. HCl; VII. a. CDI; b. composto 9; VIII. a. NaOH; b. HCl;
 IX. EDC/HOBt/ composto 8

Composto 150

Composto 150 foi obtido de Aldrich.

5 Composto 151

A uma suspensão de Composto 150 (25 g, 137 mmols) em THF (400 ml) foi adicionada trietilamina (21 ml, 151 mmols), seguida por Boc_2O (31,5 g, 144 mmols). A mistura foi agitada durante 48 horas, e os solventes foram removidos. O resíduo foi diluído com EtOAc, e lavado duas vezes com
5 solução de carbonato de sódio saturada, uma vez com água, e uma vez com salmoura, e seco sobre Na_2SO_4 . Concentração forneceu Composto 151 (25 g).

Composto 152

A uma solução de Composto 151 (2,0 g, 10 mmols) em MeOH
10 (20 ml) a 0°C foram adicionados 4,4 N de solução de metóxido de sódio em metanol (0,46 ml, 2 mmols). A mistura foi agitada durante 45 minutos, e extinta com solução de NH_4Cl saturada. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com solução de NH_4Cl saturada, água, e salmoura, e seca sobre Na_2SO_4 . Concentração forneceu
15 Composto 152 (2,6 g).

Composto 153

Composto 153 (1,9 g) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DV, exceto que o Composto 152 foi usado em vez do Exemplo DU(c).

20 Composto 154

Composto 154 (1,65 g) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 148a, exceto que o Composto 153 e 4-tiomorfolina foram usados em vez Composto 60 e 1-acetilpiperazina.

Composto 155

25 A uma solução de Composto 154 (1,55 g, 4,86 mmols) em acetona/água (270 ml/70 ml) foi adicionada N-óxido de 4-metilmorfolina (1,25 g, 10 mmols), seguida por solução de $\text{OsO}_4/\text{tBuOH}$ (6,8 ml, 2,5%). A mistura foi agitada durante 12 horas e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna rápida (60 a 100% de EtAOc
30 em hexanos) forneceu Composto 155 (1,44 g).

Composto 156

Composto 156 foi preparado seguindo o procedimento usado

para preparar o Composto 140a, exceto que o Composto 155 foi usado em vez do Composto 139a.

Composto 157

- 5 Composto 157 (660 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DM(a), exceto que o Composto 156 foi usado em vez do Composto 140a. m/z: 447,0 (M+H)⁺.

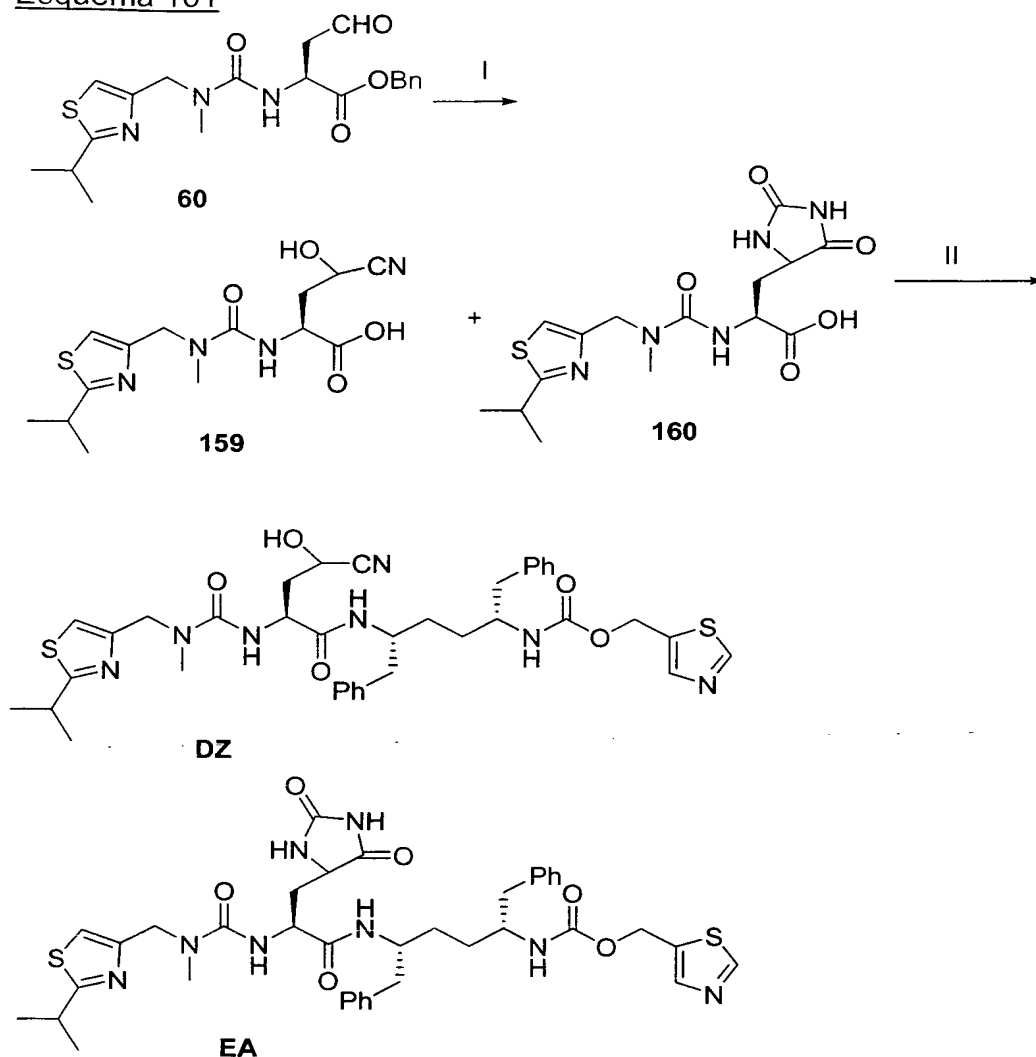
Composto 158

- 10 Composto 158 foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 144, exceto que o Composto 157 foi usado em vez do Composto 143. m/z: 433,1 (M+H)⁺.

Exemplo DY

- 15 Exemplo DY (350 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 158 foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 824,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,80 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,2-7,0 (10 H, m), 6,96 (1 H, s), 6,71 (1 H, br), 6,4 (1 H, br), 5,21 (2 H, m), 5,15 (1 H, br), 4,5-4,1 (4 H, m), 3,80 (1 H, m), 3,22 (1 H, m), 3,0-2,8 (11 H, m), 2,8-,2,6 (4 H, m), 2,47 (2 H, m), 2,0-1,7 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).

Preparação de Exemplos DZ-EA

Esquema 101

I. NaCN/(NH₄)₂CO₃/EtOH/H₂O/90 °C; II. EDC/HOBt/composto 8

Compostos 159/160

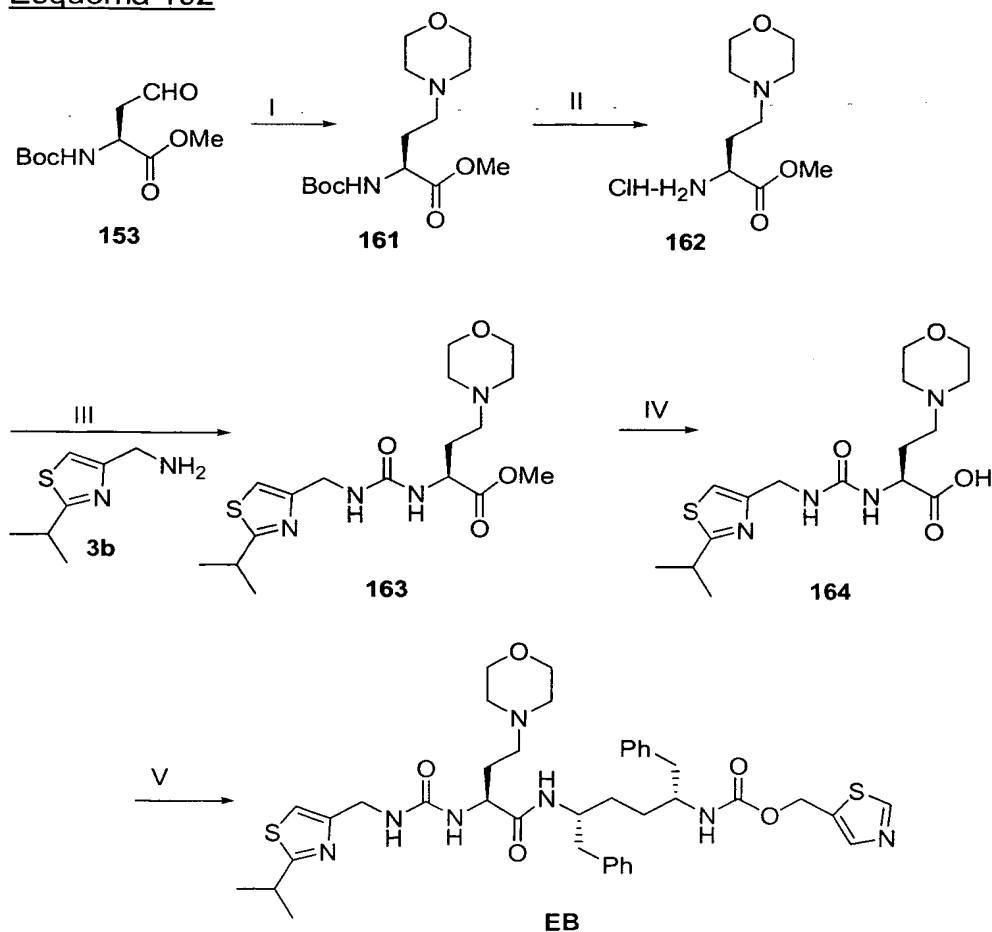
A uma solução de Composto 60 (1,6 mmol) em EtOH/H₂O (1,6 ml/1,6 ml) foi adicionado carbonato de amônio (600 mg, 6,4 mmols), seguido por cianeto de sódio (158 mg). A mistura foi aquecida a 90 °C durante 16 horas e resfriada para 25 °C. 1 N de ácido clorídrico foi adicionado até pH = 3-4. O resíduo foi diluído com EtOAc, e lavado com água e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer Compostos 159 e 160, que foram usados sem outra purificação na próxima etapa.

Exemplos DZ/EA

Exemplos DZ (80 mg) e EA (60 mg) foram preparados seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que os Compostos 159 e 160 foram usados em vez Composto 138a. Exemplo DZ: m/z: 732,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,75 (1 H, m), 7,80 (1 H, m), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,95 (1 H, m), 6,8 (1 H, br), 6,40 (1 H, br), 5,8 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,40 (2 H, m), 4,2-3,8 (3 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,95 (3 H, m), 2,8-2,3 (6 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m). Exemplo EA: m/z: 775,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,81 (1 H, s), 8,02 (1 H, br), 7,9 (1 H, s), 7,85 (1 H, br), 7,3-7,0 (11 H, m), 6,3 (1 H, br), 5,4-5,1 (3 H, m), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,2-3,8 (2 H, m), 3,8-3,4 (1 H, m), 3,3 (1 H, m), 3,1-2,9 (3 H, m), 2,8-2,4 (4 H, m), 2,15 (2 H, m), 1,7-1,2 (10 H, m).

Preparação de Exemplo EB

Esquema 102



I. Morfolina/NaBH(OAc)₃/HOAc; II. HCl; III. a. CDI; b. composto 3b; IV. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/composto 8

Composto 161

Composto 161 (11 g) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 148a, exceto que os Compostos 153 e morfolina foram usados em vez dos Compostos 60 e 1-acetilpiperazina. m/z:

5 303,0 (M+H)⁺.

Composto 162

Composto 162 (10,4 g) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 140a, exceto que o Composto 161 foi usado em vez do Composto 139a. m/z: 203,1 (M+H)⁺.

10 Exemplo 3b

Composto 3b foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em WO2008/010921 A2, e como descrito acima em Esquema 10.

Exemplo 163

15 Composto 163 (540 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DM(a), exceto que os Compostos 162 e 36 foram usados em vez dos Compostos 140a e 9. m/z: 385,1 (M+H)⁺.

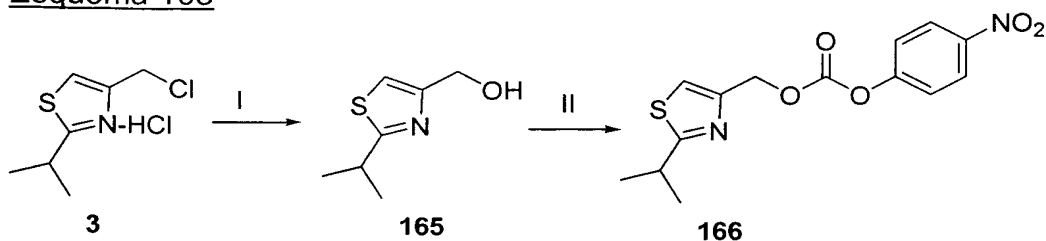
Exemplo 164

20 Composto 164 (780 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 144, exceto que o Composto 163 foi usado em vez do Composto 143. m/z: 371,0 (M+H)⁺.

Exemplo EB

25 Exemplo EB (210 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 164 foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 762,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,06 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,7 (1 H, br), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,55 (1 H, br), 6,20 (1 H, br), 5,18 (2 H, s), 4,23 (2 H, m), 4,15 -3,8 (2 H, m), 3,65 (1 H, m), 3,55 (4 H, m), 3,2 (1 H, m), 2,7-2,4 (6 H, m), 2,3-2,0 (6 H, m), 1,5-1,2 (10 H, m).

Preparação de Composto 166

Esquema 103

I. NaOH/H₂O; II. carbonato de bis(4-nitrofenila) · Et₃N

Composto 3

Composto 3 foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em WO2008/010921 A2.

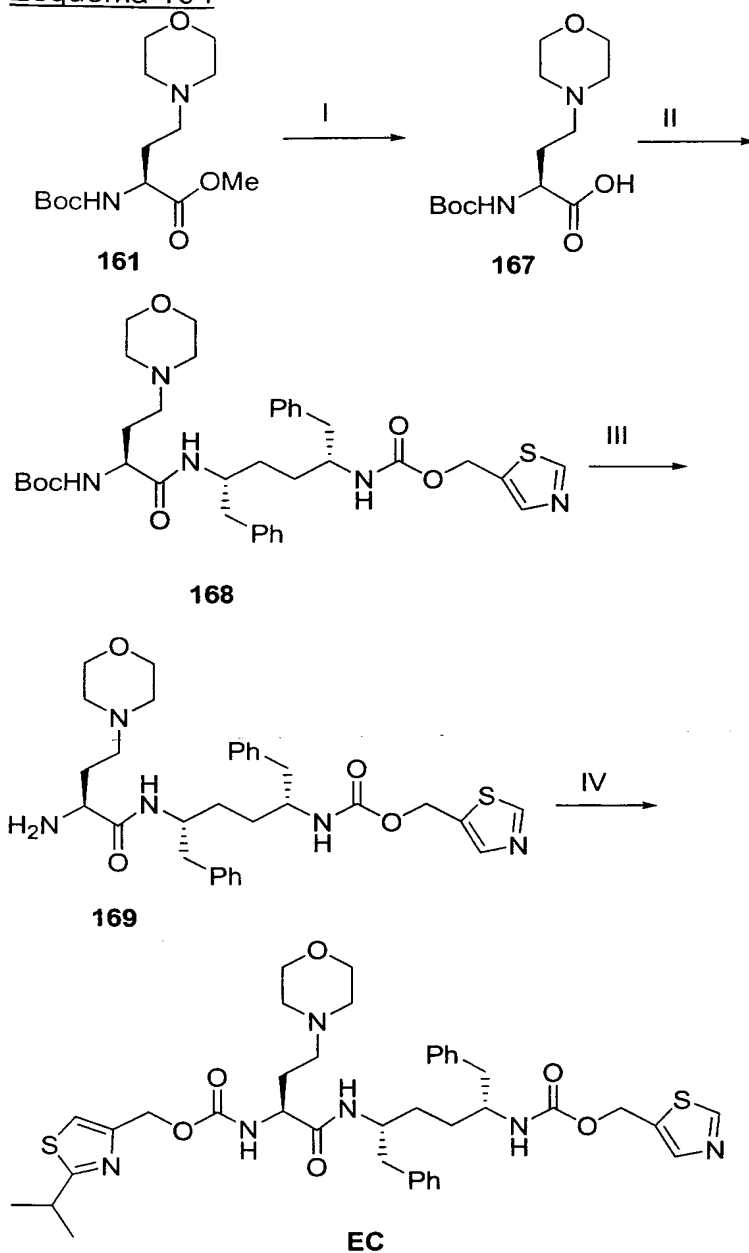
5 Composto 165

A uma suspensão de Composto 3 (2,65 g, 12,5 mmols) em água (10 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (1,5 g, 38 mmols). A mistura foi aquecida a 90°C durante 12 horas e resfriada para 25 °C. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Purificação por cromatografia de coluna rápida (50% de EtOAc em hexanos) forneceu Composto 165 (810 mg).

Composto 166

A uma solução de Composto 165 (810 mg, 5,2 mmols) em DCM (12 ml) foi adicionado carbonato de bis(4-nitrofenila) (1,73 g, 5,7 mmols), seguido por trietilamina (1,1 ml, 7,8 mmols). A mistura foi agitada durante 14 horas, e os solventes foram removidos. O resíduo foi diluído com EtOAc, e lavado duas vezes com carbonato de sódio saturado, seguido por água, e em seguida salmoura, e foi seco sobre Na₂SO₄. Concentração e purificação por cromatografia de coluna rápida (20% de EtOAc em hexanos) forneceram Composto 166 (1,4 g).

Preparação de Exemplo EC

Esquema 104

I. a. NaOH; b. HCl; v. EDC/HOBt/composto 8; III. a. HCl; b. NaOH;
 IV. composto 166/*i*Pr₂NEt

Composto 167

Composto 167 foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 144, exceto que o Composto 161 foi usado em vez do Composto 143.

Composto 168

Composto 168 (1,2 g) foi preparado seguindo o procedimento

usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 167 foi usado em vez do Composto 138a. m/z : 680,3 ($M+H$)⁺.

Composto 169

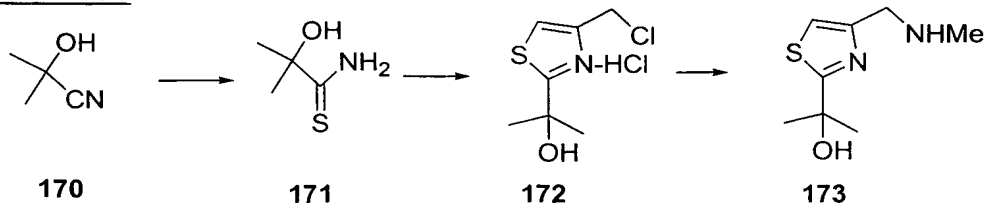
A uma solução de Composto 168 (1,2 g, 1,8 mmol) em MeOH (10 ml) foram adicionados 4 N de ácido clorídrico (4,4 ml, 17,6 mmols). A mistura foi agitada durante 6 horas, e os solventes foram removidos. O resíduo foi basificado com 2 N de solução de hidróxido de sódio (pH = 11), e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Concentração forneceu Composto 169 (1,0 g)

10 Exemplo EC

A uma solução de Composto 169 (116 mg, 0,2 mmol) em CH₃CN (2 ml) foi adicionado Composto 166 (71 mg, 0,22 mmol), seguido por trietilamina (71 μ L, 0,4 mmol). A mistura foi agitada durante 48 horas, e foi diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução de carbonato de sódio saturada, água, e salmoura, foi seca sobre Na₂SO₄. Purificação por cromatografia de coluna rápida (0-15% de iPrOH em DCM) forneceu composto 1073 (130 mg). m/z : 763,3 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,75 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,67 (1 H, br), 7,3-7,0 (11 H, m), 6,22 (1 H, m), 5,24 (2 H, s), 5,16 (2 H, s), 5,10 (1 H, br), 4,28-4,10 (2 H, m), 3,8 (1 H, m), 3,6 (4 H, m), 3,32 (1 H, m), 2,9-2,6 (4 H, m), 2,4-2,1 (6 H, m), 1,8 (2 H, m), 1,6 (2 H, m), 1,4 (8 H, m).

Preparação de Composto 173

Esquema 105



Composto 170

25 Composto 170 foi obtido de Aldrich.

Composto 171

Gás de sulfito de hidrogênio foi passado através de uma solução de Composto 170 (1,8 ml, 20 mmols) em piridina (100 ml) e trietilamina (4,4

ml) durante 5 horas. A solução foi purgada com nitrogênio durante 10 minutos, e os solventes foram removidos. O resíduo foi coevaporado três vezes com 10 ml de álcool de etila. Purificação por cromatografia de coluna rápida (10% de iPrOH em DCM) forneceu Composto 171 (2,0 g).

5 Composto 172

A uma solução de Composto 171 (2 g, 17 mmols) em acetona (30 ml) foi adicionada 1,3-dicloroacetona (2,1 g, 17 mmols), seguida por Mg-SO₄ (2,0 g, 17 mmols). A mistura foi refluxada durante 12 horas e resfriada para 25 °C. A mistura foi filtrada. Concentração forneceu Composto 172.

10 m/z: 191,9 (M+H)⁺.

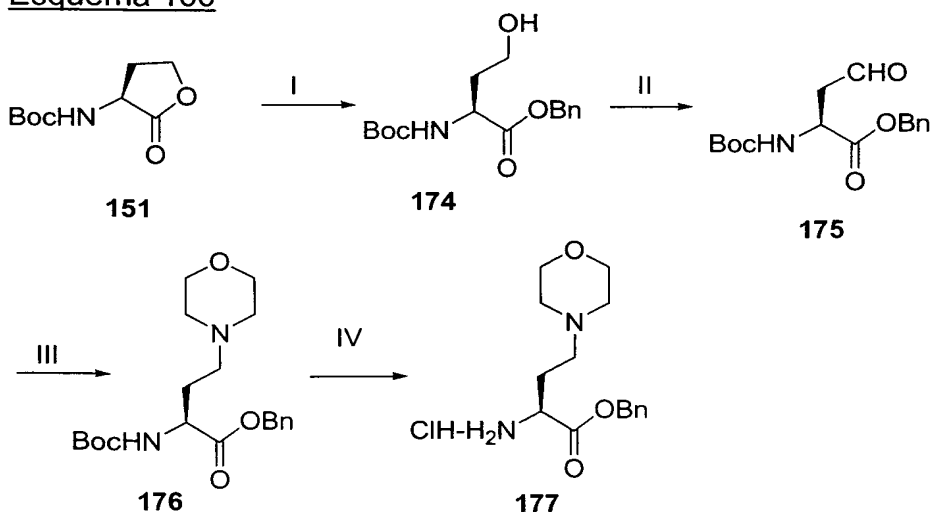
Composto 173

A uma solução de 40% de metilamina em água (36 ml) foi adicionada uma solução de Composto 172 (17 mmols) em água (10 ml). A mistura foi agitada durante 1 hora, e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna rápida (10% de MeOH em DCM) forneceu Composto 173. m/z: 187,0 (M+H)⁺.

15

Preparação de Composto 177

Esquema 106



I. a. NaOH/EtOH/H₂O; b. BnBr/DMF; II. SO₃-piridina
III. morfolina /NaBH(Oac)₃/HOAc; IV. HCl

Composto 174

20

A uma solução de Composto 151 (10,5 g, 50 mmols) em álcool

de etila (160 ml) foi adicionada solução de hidróxido de sódio (2,1 g, 52,5 mmols, 30 ml). A mistura foi agitada durante 1 hora, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi coevaporado três vezes com 200 ml de álcool de etila. O sólido branco foi seco a 60°C durante 2 horas sob vácuo elevado. A este sólido foi adicionado DMF (80 ml), seguido por brometo de benzila (7,3 ml, 61 mmols). A mistura foi agitada durante 12 horas em escuridão e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada cinco vezes com água seguida uma vez com salmoura, e foi em seguida seca sobre Na₂SO₄. Concentração forneceu Composto 174 (15 g).

10 Composto 175

Composto 175 foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DV, exceto que o Composto 174 foi usado em vez do Exemplo DU(c).

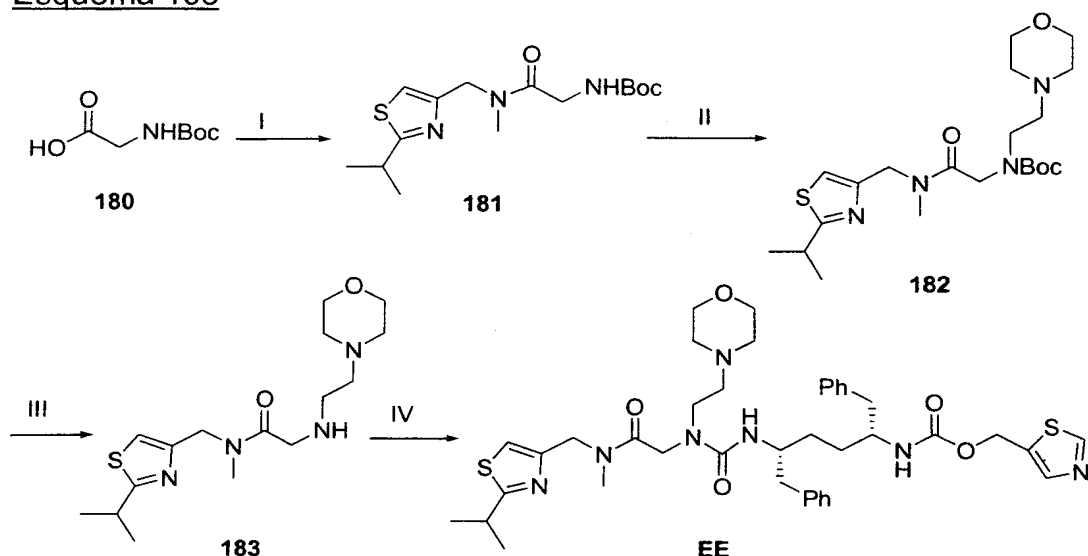
Composto 176

15 Composto 176 foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 148a, exceto que o Composto 175 e morfolina foram usados em vez Composto 60 e 1-acetilpiperazina.

Composto 177

20 Composto 177 (3,4 g) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo 140a, exceto que o Composto 176 foi usado em vez do Composto 139a. m/z: 279,1 (M+H)⁺.

Preparação de Exemplo ED

Esquema 108

I. composto 9/EDC/HOBt; II. a. NaH/DMF; b. 2-morfolinaetilbrometo;
 III. a. TFA/DCM; b. NaOH; IV. a. trifosfeno/DIPEA; b. composto 8/DIPEA

Composto 180

Composto 180 foi obtido de Aldrich.

Composto 181

5 Composto 181 (1,6 g) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que os Compostos 180 e 9 foram usados em vez dos Compostos 8 e 138a. m/z : 327,9 ($M+H$)⁺.

Composto 182

10 A uma suspensão de hidreto de sódio (52 mg, 60%, 1,3 mmol) em DMF (4 ml) foi adicionada uma solução de Composto 181 (327 mg, 1 mmol) em DMF (1 ml). A mistura foi agitada durante 90 minutos, e uma solução de 2-morfolinaetilbrometo (212 mg, 1,1 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada durante 12 horas, e extinta com água. A fase aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas cinco vezes com água e uma vez com salmoura, e secas sobre Na₂SO₄. As fases orgânicas secas foram concentradas e purificadas por cromatografia de coluna rápida (0 a 10% de MeOH em DCM) para fornecer Composto 182 (267 mg). m/z : 441,1 ($M+H$)⁺.

Composto 183

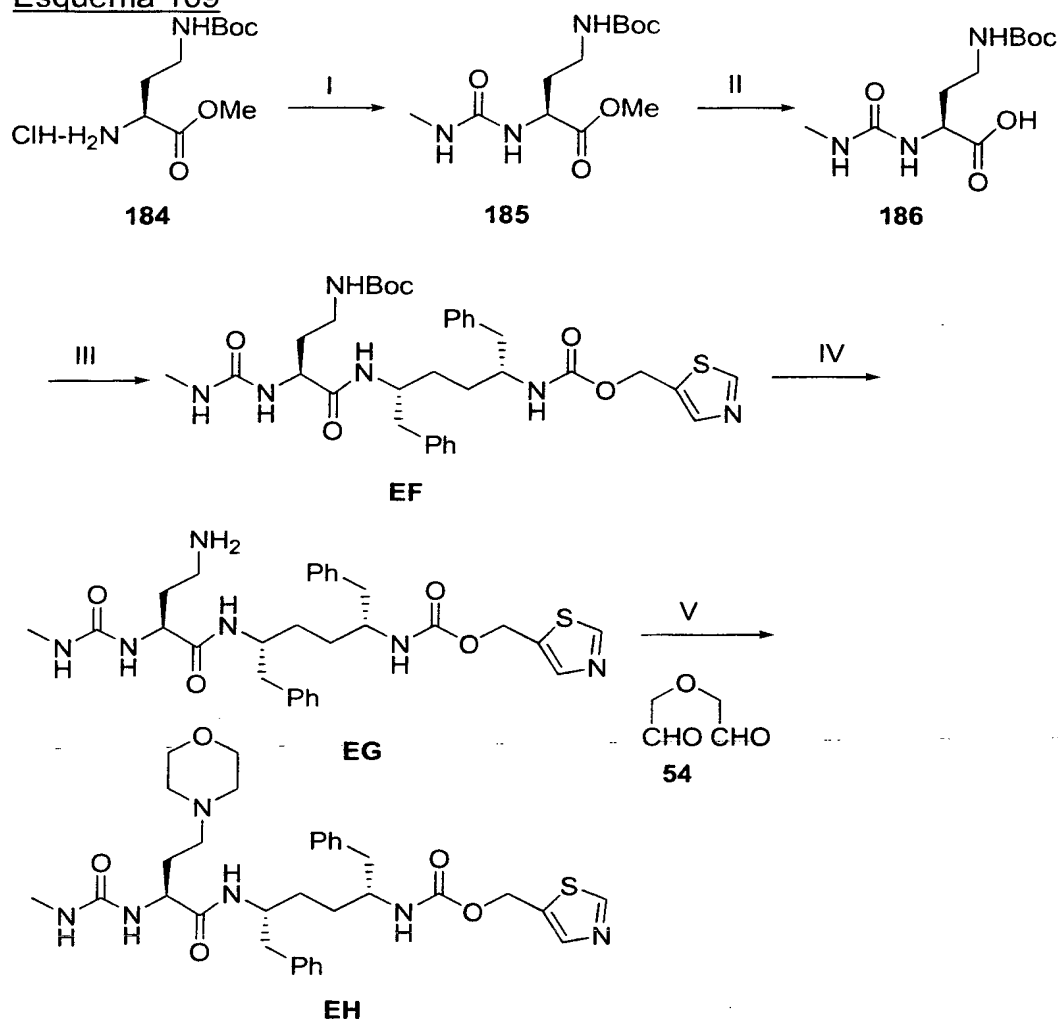
20 Composto 183 (175 mg) foi preparado seguindo o procedimento

usado para preparar o Composto 169, exceto que o Composto 182 foi usado em vez do Composto 168. m/z : 341,2 ($M+H$)⁺.

Exemplo EE

- A uma solução de trifosgênio (56 mg, 0,19 mmol) em DCM (1 ml) a 0°C foi adicionada uma solução de Composto 8 (210 mg, 0,51 mmol) e DIPEA (194 µl) em DCM (1,8 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos, e uma solução de Composto 183 (175 mg, 0,51 mmol) e DIPEA (194 µl) em DCM (1 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida para 25°C e agitada durante 12 horas. A mistura foi diluída com EtOAc, e lavada duas vezes com carbonato de sódio saturado, uma vez com água, e uma vez com salmoura, e foi seca sobre Na₂SO₄. As fases orgânicas secas foram concentradas e purificadas por cromatografia de coluna rápida (15% de iPrOH em DCM) que forneceu Exemplo EE (150 mg). m/z : 776,3 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,21 (2 H, s), 4,6 (2 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,75 (1 H, s), 3,47 (4 H, m), 3,3 (5 H, m), 3,06/2,94 (3 H, s), 2,7 (4 H, m), 2,30 (4 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m).

Preparação de Exemplos EF-EH

Esquema 109

1. a. CDI/DIPEA; b. MeNH₂; II.a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
 III. composto 8/EDC/HOBt/DIPEA; IV. a. TFA/DCM; b. NaOH;
 V. NaBH(OAc)₃/HOAc

Composto 184

Composto 184 foi obtido de Aldrich.

Composto 185

- 5 Composto 185 (291 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DM(a), exceto que o Composto 184 e metilamina foram usados em vez dos Compostos 140a e 9. m/z: 289,9 (M+H)⁺.

Composto 186

- 10 Composto 186 foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 144, exceto que o Composto 185 foi usado em

vez do Composto 143. m/z: 275,9 (M+H)⁺.

Exemplo EF

Exemplo EF (102 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 186 foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 667,1 (M+H)⁺.

Exemplo EG

Exemplo EG (144 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 169, exceto que Exemplo EF foi usado em vez do Composto 168 m/z: 567,2 (M+H)⁺.

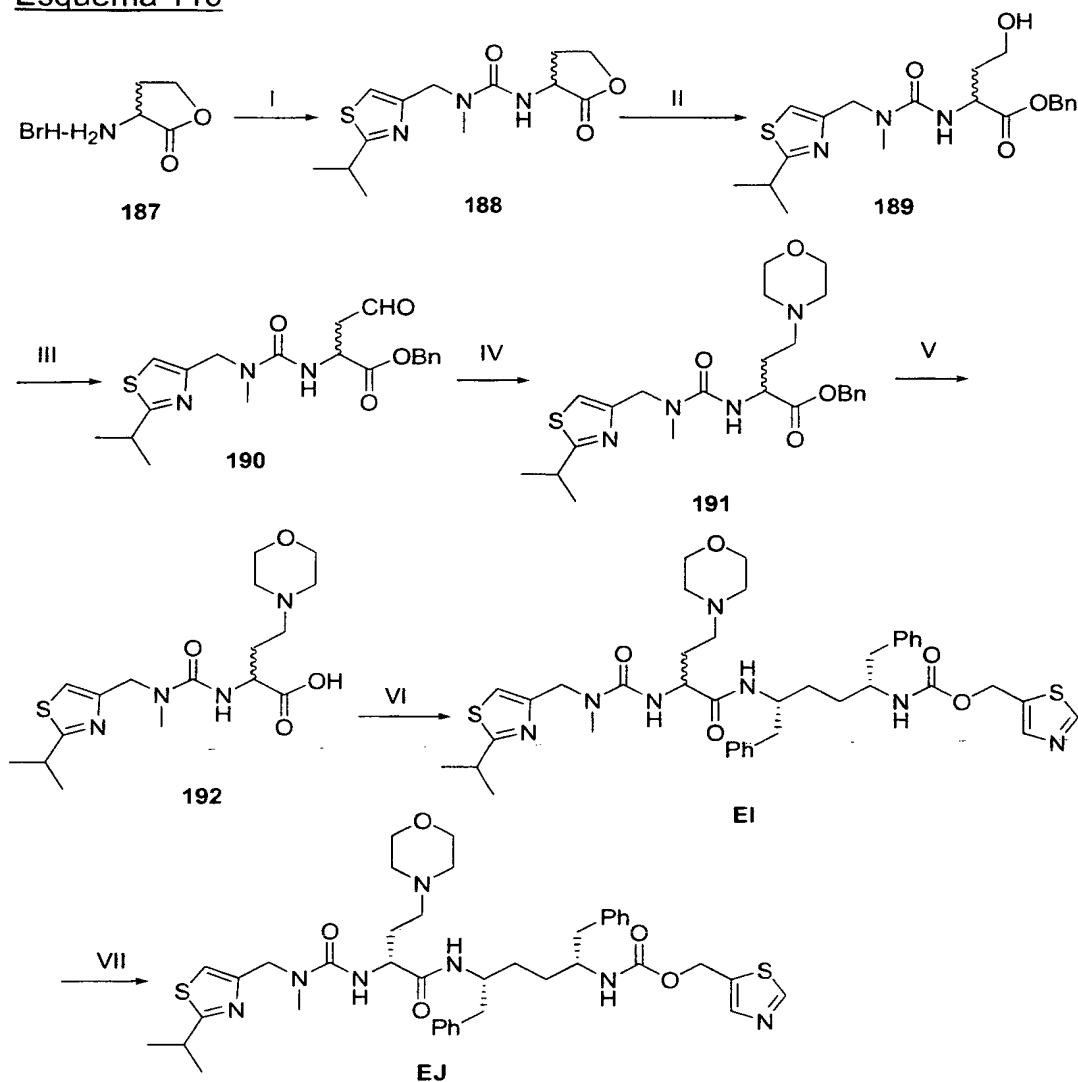
10 Composto 54

Composto 54 foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em WO2008/010921 A2.

Exemplo EH

Exemplo EH (25 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 148a, exceto que Exemplo EG e Composto 54 foram usados em vez Composto 60 e 1-acetilpiperazina. m/z: 637,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,00 (br s, 1H); 7,94 (br s, 1H); 7,72 (br s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 5,49 (m, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,02 (br s, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 2,76 (m, 9H); 2,25-1,70 (m, 4H); 1,70-1,40 (m, 6H).

Preparação de Exemplo EI-EJ

Esquema 110

I. a. CDI/DIPEA; b. composto 9, II. a. NaOH/EtOH, b. BnBr/DMF; III. SO₃-piridina/Et₃N; IV. morfolina/NaBH(OAc)₃/AcOH/CH₃CN; V. a. NaOH/EtOH₂O; b. HCl; VI. composto 8/EDC/HOBt/DIPEA; VII. Separação de Coluna Quiral

Composto 187

Composto 187 foi obtido de Aldrich.

Composto 188

- 5 Composto 188 (897 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DM(a), exceto que o Composto 187 foi usado em vez do Composto 140a. m/z: 298,0 (M+H)⁺.

Composto 189

- 10 Composto 189 (1,24 g) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 174, exceto que o Composto 188 foi usado

em vez do Composto 151. m/z: 406,1 (M+H)⁺.

Composto 190

Composto 190 (712 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DV, exceto que o Composto 189 foi usado em vez do Exemplo DU(c). m/z: 404,0 (M+H)⁺.

Composto 191

Composto 191 (384 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 148a, exceto que o Composto 190 e morfina foram usados em vez Composto 60 e 1-acetilpiperazina. m/z: 475,1 (M+H)⁺.

Composto 192

Composto 192 (900 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 149a, exceto que o Composto 191 foi usado em vez do Composto 148a. m/z: 385,0 (M+H)⁺.

Exemplo EI

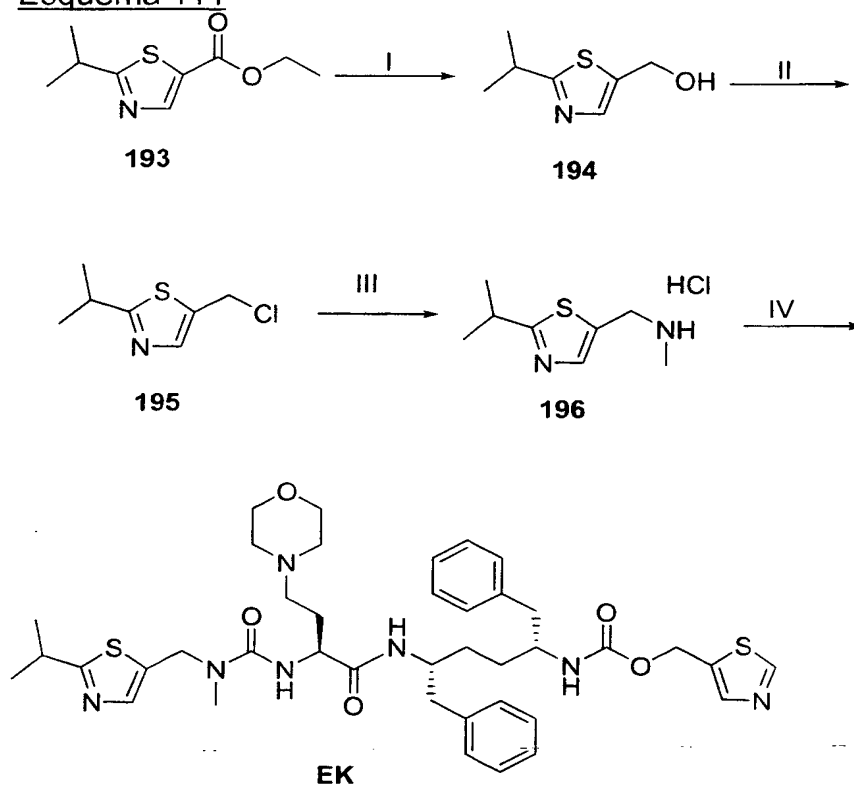
Exemplo EI (151 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Composto 139a, exceto que o Composto 192 foi usado em vez do Composto 138a. m/z: 776,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,3-7,1 (11 H, m), 5,2 (2 H, s), 4,5 (2 H, m), 4,18 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,59 (4 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,97 (3 H, s), 2,8-2,5 (4 H, m), 2,5-2,1 (6 H, m), 1,9-1,6 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).

Exemplo EJ

Exemplo EI foi purificado com HPLC (coluna OD-H Chiralcel por Chiral Technologies Inc, Heptano/iPrOH = 70/30) para fornecer Exemplo EJ. m/z: 776,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,40-7,00 (m, 15H); 6,55 (br s, 1H); 5,92 (br s, 1H); 7,75 (d, 1H); 5,28, 5,19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4,70-4,37 (m, 3H); 3,99 (m, 5H); 3,76 (br s, 1H); 3,65-3,30 (m, 3H); 2,97 (m, 5H); 2,90-2,60 (m, 7H); 2,28 (br s, 2H); 1,91 (br s, 2H); 1,6-1,3 (m, 12H).

Preparação de Exemplo EK

Esquema 111



I. LiAlH_4 , THF; II. PCl_5 , tolueno; III. MeNH_2 in MeOH ; IV. a. CDI/DIPEA ; b. composto 169

Composto 193

Composto 193 foi sintetizado seguindo o procedimento de J. Med. Chem., 41(4), 1998, 602-617 (aqui incorporado por referência em sua
5 totalidade para todos os propósitos).

Composto 194

Composto 193 (1,4 g, 7 mmols) foi dissolvido em THF anidro (7 ml) e adicionado gota a gota durante 1 hora a uma solução de LiAlH_4 a 1 M em THF agitando a 0°C sob gás de nitrogênio. A mistura reacional foi em
10 seguida deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora, cujo tempo HPLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo e metanol foi lentamente adicionada. Solução de tartarato de sódio de potássio aquosa foi em seguida adicionada. A solução orgânica foi extraída com acetato de etila e em seguida se-
15 ca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para

fornecer Composto 194 (1 g, 91%), que foi usado na próxima reação sem outra purificação.

Composto 195

- Composto 194 (1 g, 6,37 mmols) foi dissolvido em tolueno anidro (6 ml). À solução resultante foi adicionado PCl_5 (1,3 g, 6,37 mmols). Após a mistura reacional ser agitada durante 1 hora, a reação foi concluída. Bicarbonato de sódio sólido foi adicionado à mistura reacional, que foi em seguida diluída com acetato de etila e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, seguida por solução de cloreto de sódio aquosa saturada.
- A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para produzir Composto 195 (0,91 g, 81%).

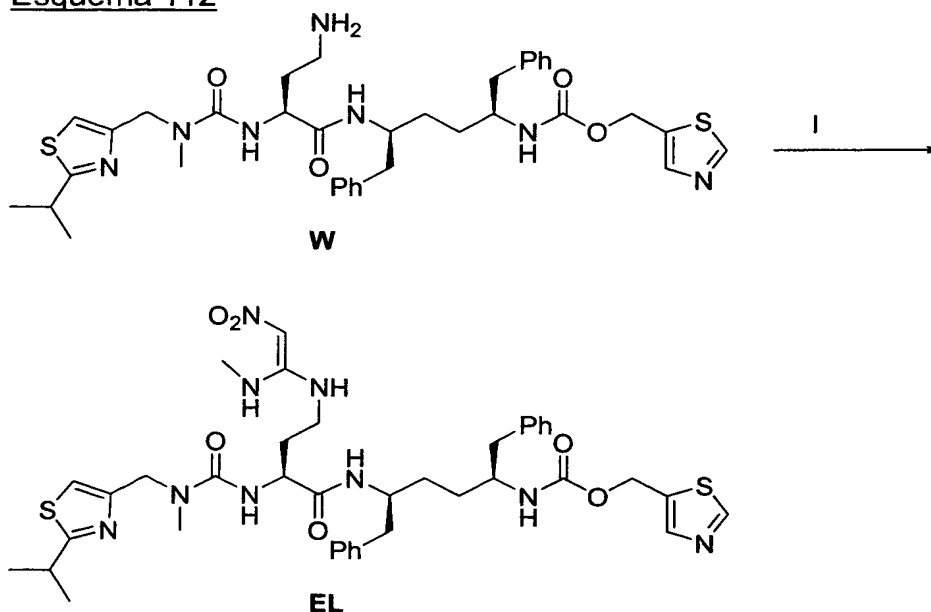
Composto 196

- Composto 195 (0,91 g, 5,2 mmols) foi dissolvido em 2 M de metilamina em metanol (15 ml). A mistura reacional foi agitada durante 15 horas, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi dissolvido em solução de HCl aquosa diluída para fornecer a solução com um pH de 2. A solução foi em seguida lavada com acetato de etila. A camada aquosa foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer Composto 196 (0,6 g, 56%).

20 Exemplo EK

- Exemplo EK (14 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DM(a), exceto que os Compostos 169 e 196 foram usados em vez dos Compostos 140a e 9. ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,19 (m, 10H), 5,21 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 2,23-2,40 (m, 6H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,36 (d, $J=6,9$ Hz, 6H). Espectro de Massa (m/e): $(\text{M}+\text{H})^+$ 776,3, $(\text{M}-\text{H})^-$ 773,9

Preparação de Exemplo EL

Esquema 112

I. a. 1,1-bis(metiltio)-2-nitroetileno

Exemplo EL

Exemplo W (71 mg, 0,1 mmol) e 1,1-bis(metiltio)-2-nitroetileno (17 mg, 0,1 mmol) foram dissolvidos em DMF anidro (2 ml). A mistura resul-

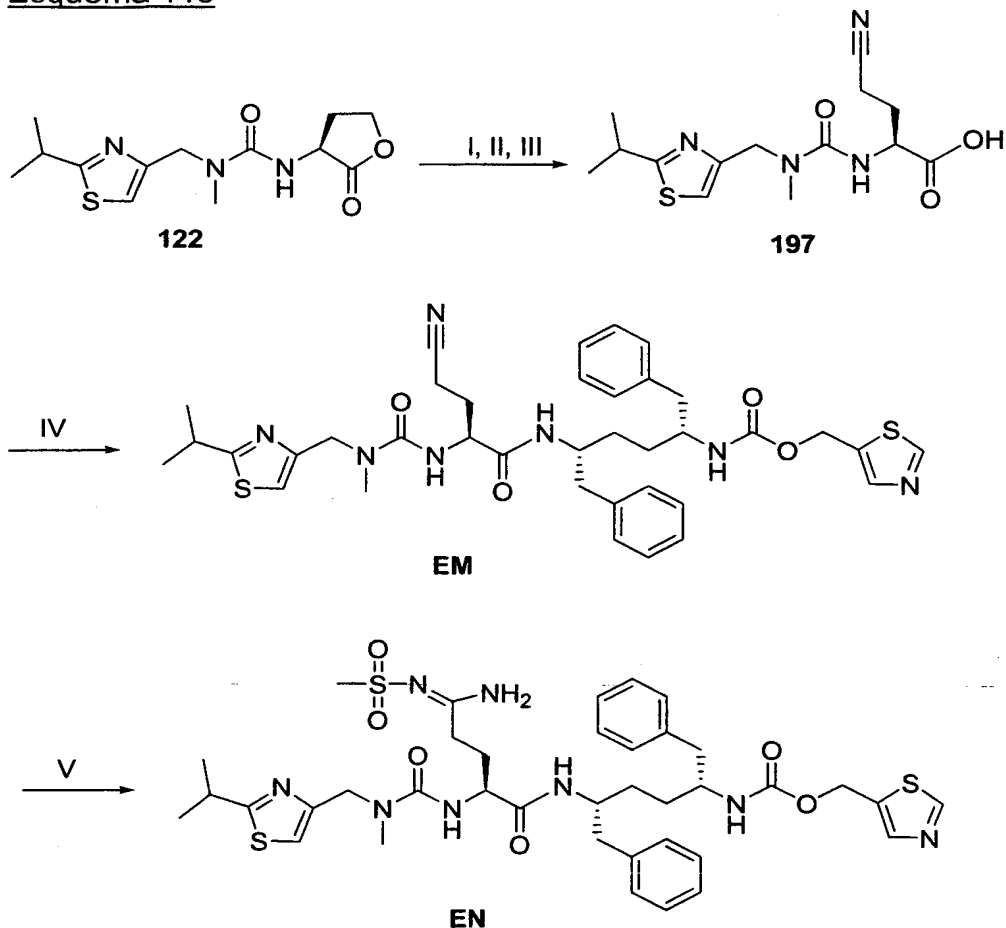
5 tante foi agitada em temperatura ambiente durante 90 minutos, seguidas por mais 16 horas a 40°C. Mais 10% de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroetileno foram adicionados e a mistura foi agitada a 60°C durante 8 horas. Uma solução de 2 M de metilamina em metanol (1,2 ml, 2,4 mmols) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura foi diluída

10 com acetato de etila e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel rápida (3-10% de MeOH em DCM). Purificação final com HPLC prepara-

15 tiva de fase C₁₈-reversa forneceu Exemplo EL (55 mg, 68%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,66 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 9H), 2,63 (m, 3H), 1,60-1,43 (m, 6H), 1,33 (d, J=7,2 Hz, 6H). Espectro de Massa (m/e): (M+H)⁺ 806,3, (M-H)⁻ 804,1.

Preparação de Exemplos EM-EN

Esquema 113



I. TMS-I/EtOH; II. KCN/DMSO; III. NaOH/H₂O/EtOH; IV. EDC,^a/HOBt/TEA/THF;
 V.a. HCl/MeOH; b. H₂NSO₂NH₂

Composto 197

- Composto 122 (460 mg, 1,5 mmol) foi dissolvido em DCM anidro. À solução resultante foi adicionado EtOH (540 µL, 9,28 mmols), seguido por TMS-I (663 µL, 4,6 mmols) em gotas. A mistura foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Mais TMS-I (200 µL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOH e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi novamente dissolvido em outra porção de EtOH. O óleo resultante foi dissolvido em DMSO anidro (5 ml). KCN foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A

mistura foi diluída com acetato de etila e lavada sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia em coluna de sílica-gel rápida (EtOAc). O produto (260 mg, 0,74 mmol) foi dissolvido em EtOH e agitado em um banho de gelo. NaOH (33 mg, 0,82 mmol) foi dissolvido em água e adicionado à solução de EtOH em porções. A mistura reacional foi acidificada com 10% de ácido cítrico para um pH de 2-3 e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto resultante 197 (228 mg, 47%) foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

Exemplo EM

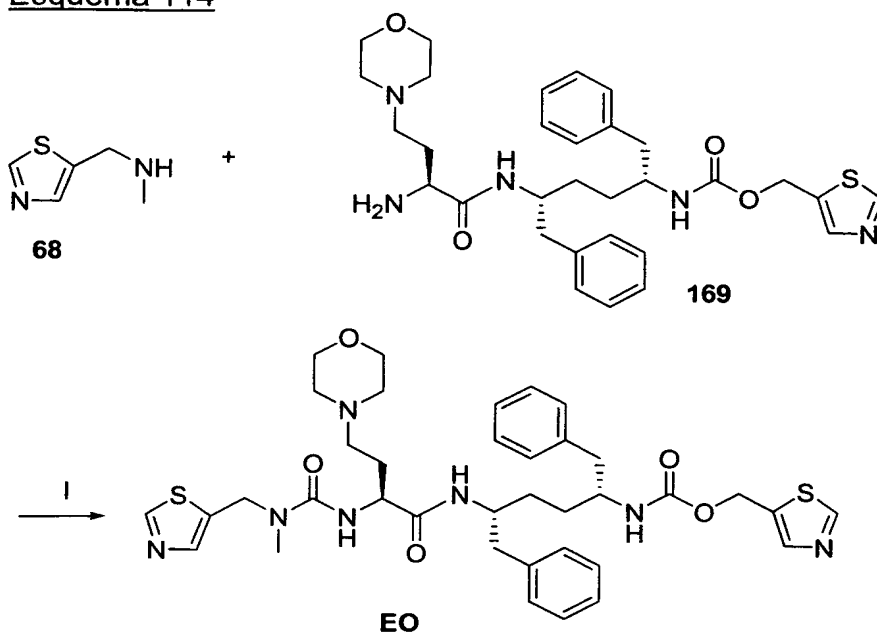
Composto 197 (228 mg, 0,7 mmol) foi dissolvido em THF anidro (5 ml). EDC (202 mg, 1,05 mmol) e HOBt (162 mg, 1,05 mmol) foram adicionados à solução e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. Composto 8 (214 mg, 0,7 mmol) foi adicionado à mistura reacional juntamente com DMF anidro (3 ml) e TEA (294 μ L, 2,11 mmols). A mistura foi agitada durante 90 minutos, em seguida diluída com EtOAc e lavada sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia em coluna de sílica-gel rápida (0 a 10% de MeOH em DCM). Purificação final com HPLC preparativa de fase C₁₈-reversa forneceu Exemplo EM (291mg, 58%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,17 (m, 10H), 5,22 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,38 (d, J=7,2 Hz, 6H). Espectro de Massa (*m/e*): (M+H)⁺ 716,2, (M-H)⁻ 713,9.

Exemplo EN

Exemplo EM (120 mg, 0,168 mmol) foi dissolvido em MeOH anidro (5 ml) e concentrado sob pressão reduzida. Este processo foi repetido duas vezes com porções frescas de MeOH. O resíduo foi dissolvido em Me-

OH (5 ml) e agitado em um banho de gelo sob gás de nitrogênio. Gás de HCl foi borbulhado na solução de MeOH durante 5-10 minutos para saturar a solução. O vaso de reação foi selado e a mistura reacional foi agitada a 0°C durante 8 horas. A mistura reacional foi em seguida concentrada sob pressão reduzida em temperatura ambiente. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado duas vezes com 10% de solução de carbonato de sódio aquosa, seguido por solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 2-metóxi etanol (5 ml). Sulfamida (161 mg, 1,68 mmol) foi adicionada à solução, que foi agitada a 80°C durante 8 horas e em seguida em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, seguido por solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado com cromatografia em coluna de sílica-gel rápida (0 a 10% de MeOH em DCM). Purificação final com HPLC preparativa de fase C₁₈-reversa forneceu Exemplo EN (16 mg, 12%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,82 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,68 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,35 (d, J=7,2 Hz, 6H). Espectro de Massa (*m/e*): (M+H)⁺ 812,1, (M-H)⁻ 810,0.

Preparação de Exemplo EO

Esquema 114

I. a. composto 169/CDI/DIPEA; b. composto 68

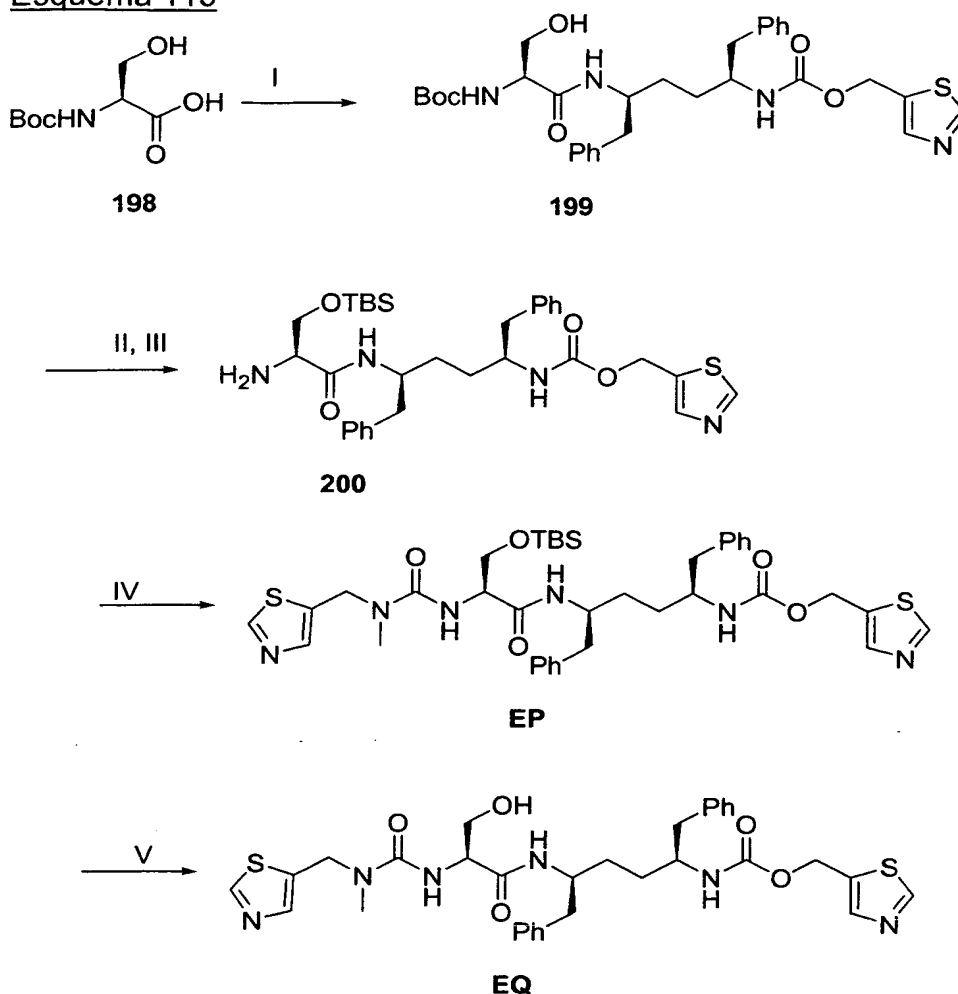
Composto 68

Composto 68 foi sintetizado seguindo o procedimento descrito em WO2008/010921 A2.

5 Exemplo EO

Exemplo EO (39 mg) foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DM(a), exceto que os Compostos 68 e 169 foram usados em vez dos Compostos 140a e 9. ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,19 (m, 10H), 5,21 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,38-2,28 (m, 6H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 4H). Espectro de Massa (m/e): $(\text{M}+\text{H})^+$ 734,3, $(\text{M}-\text{H})^-$ 731,9

Preparação de Exemplo EP-EQ

Esquema 115

I. composto 46/EDC/HOBt/DIPEA; II. HCl/dioxano; III. TBSCl/piridina;
 IV. a. CDI/DIPEA; b. composto 68; V. CHI/dioxano

Composto 198

Composto 198 foi obtido de Aldrich.

Composto 199

- 5 Composto 198 (205 mg, 1 mmol) foi misturado com Composto 46 (446 mg, 1 mmol) e HOBt (230 mg, 1,5 mmol) em DMF anidro (5 ml). EDC (230mg, 1,2 mmol) foi em seguida adicionado. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. DIPEA (348 μL , 2 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas, em seguida diluída com EtOAc, lavada sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O material
- 10

bruto foi purificado com cromatografia em coluna de sílica-gel rápida (0 a 100% de EtOAc em DCM) para fornecer Composto 199 (345 mg, 58%).

Composto 200

Composto 199 (345 mg, 0,58 mmol) foi dissolvido em uma pequena quantidade de MeOH. Uma solução de 4 N de HCl em dioxano (5 ml) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM anidro (10 ml). Piridina (163 μ L, 2 mmols) e cloreto de t-butildimetilsilila (166 mg, 1,1 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada durante 15 horas. Mais piridina (163 μ L) e TBS-Cl (60 mg) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada durante mais 24 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel rápida (0-5% de MeOH em DCM) para fornecer Composto 200 (248 mg, 69%).

Exemplo EP

Exemplo EP foi preparado seguindo o procedimento usado para preparar o Exemplo DM(a), exceto que os Compostos 200 e 68 foram usados em vez dos Compostos 140a e 9.

25 Exemplo EQ

Ao Exemplo EP foram adicionados 4 N de HCl em dioxano (4 ml). A mistura foi agitada durante 1 hora e o solvente foi evaporado. O resíduo foi diluído com EtOAc, e lavado sequencialmente com carbonato de sódio aquoso saturado, água, e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, em seguida concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *rápida* (10% de iPrOH em DCM) para fornecer Exemplo EQ (35 mg). ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,70 (m,

1H), 7,19 (m, 10H), 6,92 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,56 (d, J=5,4Hz, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 1,45 (m, 4H). Espectro de Massa (*m/e*): (M+H)⁺ 651,2, (M-H)⁻ 648,8.

5 Determinações de IC₅₀ para Citocromo P450 de Fígado Humano

Materiais e Métodos Gerais

Fração microssômica hepática humana reunida (n ≥ 15 doadores) foi obtida de BD-Gentest (Woburn, MA) que também forneceu hidróxiterfenadina, 4'-hidroxiclofenaco e sistema de regeneração de NADPH. Ritonavir foi preparado de solução oral comercial Norvir® (Abbott Laboratories, Abbott Park, ILA). Outros reagentes foram de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) e incluíram terfenadina, fexofenadina, BRL 15572, diclofenaca e ácido mefenâmico.

Incubações foram realizadas em duplicata em 50 mM de tampão de fosfato de potássio, pH 7,4 com sistema de regeneração de NADPH usado como descrito pelo fabricante. As concentrações de proteína microssômicas finais foram previamente determinadas incluírem-se na faixa linear para atividade e resultaram em menos do que 20% de consumo de substrato durante o curso da incubação. As concentrações de substrato final usado foram iguais aos valores Km aparentes para as atividades determinadas sob as mesmas condições. Inibidores foram dissolvidos em DMSO, e a concentração final de DMSO, de ambos veículos inibidor e substrato, foi de 1% (v/v). As incubações foram realizadas a 37°C com agitação e foram iniciadas pela adição de substrato. As alíquotas foram então removidas a 0, 7 e 15 minutos. As amostras foram extintas por tratamento com uma mistura de acetonitrilo, ácido fórmico, água (94,8%/0,2%/5%, v/v/v) contendo padrão interno. Proteína precipitada foi removida por centrifugação a 3000 rpm durante 10 minutos e as alíquotas do sobrenadante foram então submetidas à análise de LC-MS.

O sistema de LC-MS consistiu em um Waters Acquity UPLC, com um controlador de solvent binário e um organizador de amostra refrigerada (8°C) e controlador de amostra, em interface com um espectrômetro de

massa aleatório Micromass Quattro Premier operando em modo de ionização por electrovaporização. A coluna foi uma Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 2,1 x 50 mm, tamanho de poro de 1,7 µm. As fases móveis consistiram em misturas de acetonitrila, ácido fórmico e água, a composição para fase A móvel sendo 1%/0,2%/98,8% (v/v/v) e aquela para a fase B móvel sendo 94,8%/0,2%/5% (v/v/v). Os volumes de injeção foram de 5 µL e a taxa de fluxo foi de 0,8 ml/min. As concentrações de metabólitos foram determinadas por referência às curvas padrões geradas com analisados autênticos sob as mesmas condições como as incubações.

Os valores IC₅₀ (a concentração de inibidor reduzindo a atividade de CYP3A em 50%) foram calculados por regressão não-linear usando o *software* GraphPad Prism 4,0 e um modelo sigmoidal.

Ensaio de Inibição de CYP3A

As potências dos Compostos como Inibidores de citocromos hepáticos humanos P450 da subfamília CYP3A (particularmente CYP3A4) foram estimadas usando terfenadina oxidase, uma atividade seletiva de CYP3A bem caracterizada descrita em Ling, K.-H.J., e outro *Drug Metab. Dispos.* 23, 631-636, (1995) e Jurima-Romet, e outro *Drug Metab. Dispos.* 22, 849-857, (1994). As concentrações finais de proteína cromossômica e substrato de terfenadina foram de 0,25 mg/ml e 3 µM, respectivamente. As reações metabólicas foram terminadas por tratamento com sete volumes de solução de saciamento contendo 0,1 µM BRL 15572 como padrão interno. Mais 8 volumes de água foram adicionados antes da centrifugação e as alíquotas do sobrenadante foram removidas para análise.

Para análise de LC-MS, eluição cromatográfica foi obtidas por uma série de gradientes lineares iniciando em 20% de B e mantendo durante 0,1 minuto, em seguida aumentando para 80% de B durante 1,5 minuto, mantendo durante 0,4 minuto e em seguida retornando para as condições de partida durante 0,05 minuto. O sistema foi deixado re-equilibrar durante pelo menos 0,25 minutos antes da injeção seguinte. O espectrômetro de massa foi operado em modo de íon positivo e o precursor seguinte ([M+H]⁺)/pares de íon de produto foram monitorados e quantificados usando o *softwa-*

re MassLynx 4,0 (SP4, 525): hidróxi-terfenadina 488,7/452,4, fexofenadina 502,7/466,4 e BRL 15572 407.5/209,1. A atividade de terfenadina oxidase foi determinada da soma de metabolites de hidróxi-terfenadina e carbóxi-terfenadina (fexofenadina).

5 Ensaio de Inibição de CYP2C9

As potências dos compostos como inibidores de CYP2C9 hepático humano foram estimadas usando diclofenaca 4'-hidroxilase, uma atividade específica para esta enzima, como descrito em Leeman, T., e outro *Life Sci.* 52, 29-34, (1992). As concentrações finais de proteína cromossômica e substrato de diclofenaca foram de 0,08 mg/ml e 4 µM, respectivamente. Reações metabólicas foram terminadas por tratamento com três volumes de solução de saciamento contendo 1 µM de ácido mefenâmico como padrão interno. Após centrifugação mais 4 volumes de água foram adicionados. Alíquotas do sobrenadante foram em seguida submetidas à análise de LC-MS.

Para análise de LC-MS, a eluição cromatográfica foi obtidas por uma série de gradientes lineares iniciando em 20% de B e mantendo durante 0,3 minuto, em seguida aumentando para 99% de B durante 1,2 minuto, mantendo durante 0,5 minuto e em seguida retornando para as condições de partida durante 0,25 minuto. O sistema foi deixado re-equilibrar durante pelo menos 0,25 minutos antes da injeção seguinte. O espectrômetro de massa foi operado em modo de íon negativo e o seguinte precursor ([M-H]⁻)/pares de íon de produto foram monitorados e quantificados: 4'-hidróxi-diclofenaca 312,4/294,2 e ácido mefenâmico 242,4/224,2.

Ensaio Biológico usado para a Caracterização de Inibidores de HIV Protease

Ensaio de Enzima de HIV-1 Protease (K_i)

O ensaio é baseado na detecção fluorimétrica de clivagem de substrato de hexapeptídeo sintético por HIV-1 protease em um tampão de reação definido como inicialmente descrito por M.V. Toth e G.R.Marshall, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 544 (1990) (aqui incorporado por referência em sua totalidade para todos os propósitos).

O ensaio empregou (2-aminobenzoil) Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Fe-Gln-

Arg como a HIV-1 protease de substrato e recombinante expressa em E.Coli como a enzima. Ambos os reagentes foram fornecidos por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992). O tampão para esta reação foi de 100 mM de acetato de amônio, pH 5,3, 1 M de cloreto de sódio, 1 mM de ácido etilenodiaminatetra-acético, 1 mM de ditioneitol, e 10% dimetilsulfóxido.

Para determinar a constante de inibição K_i , uma série de soluções foi preparada contendo quantidades idênticas da enzima (1 a 2,5 nM) e o inibitor a ser testado em diferentes concentrações no tampão de reação.

As soluções foram subsequentemente transferidas para dentro de uma placa de 96 cavidades branca (190 μ l cada) e pré-incubadas durante 15 minutos a 37 °C. O substrato foi solubilizado em 100% de dimetilsulfóxido em uma concentração de 800 μ M e 10 μ l de 800 μ M de substrato foram adicionados em cada cavidade para atingir uma concentração de substrato final de 40 μ M. Os cinéticos de reação de tempo real foram medidos a 37°C usando um fluorímetro de placa de 96 cavidades Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) em $\lambda(\text{Ex}) = 330$ nm e $\lambda(\text{Em}) = 420$ nm. As velocidades iniciais das reações com diferentes concentrações inibidoras foram determinadas e o valor K_i (em unidades de concentração picomolar) foi calculado usando o programa EnzFitter (Biosoft, Cambridge, U.K.) de acordo um algoritmo para inibição competitiva de ligação estreita descrita por Ermolieff J., Lin X., e Tang J., *Biochemistry* 36, 12364 (1997).

Ensaio de Enzima HIV-1 Protease (IC₅₀)

Como para o Ensaio de K_i , acima, o ensaio de IC₅₀ é com base na detecção fluorimétrica de clivagem de substrato de hexapeptídeo sintético por HIV-1 protease em um tampão de reação definido como inicialmente descrito por M.V. Toth e G.R.Marshall, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 544 (1990).

O ensaio empregou (2-aminobenzoil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg como a HIV-1 protease de substrato e recombinante expressa em E.Coli como a enzima. Ambos os reagentes foram fornecidos por Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. nos. H-2992 e H-9040, respectivamente). O

tampão para esta reação foi de 100 mM de acetato de amônio, pH 5,5, 1 M de cloreto de sódio, 1 mM de ácido etilendiaminatetra-acético, e 1 mM de ditioneitol, e 10% de dimetilsulfóxido.

Para determinar o valor de IC_{50} , 170 μ L de tampão de reação foram transferidos para as cavidades de uma placa de microtítulo de 96 cavidades branca. Uma série de diluições de 3 vezes em DMSO do inibidor a ser testado foi preparada, e 10 μ L das diluições resultantes foi transferida para as cavidades da placa de microtítulo. 10 μ L de 20 a 50 nM de uma solução de matéria prima de enzima em tampão de reação foram adicionados a cada cavidade da placa de 96 cavidades para fornecer uma concentração de enzima final de 1 a 2,5 nM. As placas foram em seguida pré-incubadas durante 10 minutos a 37°C. O substrato foi solubilizado em 100% de dimetilsulfóxido em uma concentração de 400 μ M e 10 μ L do substrato de 400 μ M foi adicionado em cada cavidade para atingir uma concentração de substrato final de 20 μ M. Os cinéticos de reação de tempo real foram medidos usando um fluorímetro de placa de 96 cavidades Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) at $\lambda(Ex) = 330$ nm e $\lambda(Em) = 420$ nm. Velocidades iniciais das reações com diferentes concentrações inibidoras foram determinadas e o valor IC_{50} (em unidades de concentração nanomolar) foi calculado usando o *software* GraphPad Prism® para ajustar as curvas de regressão não-lineares.

Ensaio de Cultura de Célula Anti-HIV-1 (EC_{50})

O ensaio é com base na quantificação do efeito citopático associado ao HIV-1 por uma detecção colorimétrica da viabilidade de células infectadas por vírus na presença ou ausência de inibidores testados. A morte celular induzida por HIV-1 foi determinada usando um substrato metabólico 2,3-bis(2-metóxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazólio-5-carboxanilida (XTT) que é convertido apenas por células intactas em um produto com características de absorção específica como descrito por Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH e Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989) (aqui incorporado por referência em sua totalidade para todos os propósitos).

Células MT2 (program de reagente NIH AIDS, Cat Nº 237) mantidas em meio RPMI-1640 suplementado com 5% de soro bovino fetal e an-

tibióticos foram infectadas com a linhagem IIIB de HIV-1 tipo selvagem (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) durante 3 horas a 37°C usando o inóculo de vírus correspondente a uma multiplicidade de infecção igual a 0,01. As células infectadas em meios de cultura foram distribuídas em uma placa de 96 cavidades (20.000 células em 100 µl/cavidade), e incubadas na presença de um grupo de soluções contendo diluições seriais de 5 vezes do inibidor testado (100 µl/cavidade) durante 5 dias a 37 °C. Amostras com células de controle infectadas não tratadas e infectadas por simulação não tratadas foram também distribuídas para a placa de 96 cavidades e incubadas sob as mesmas condições.

Para determinar a atividade antiviral dos inibidores testados, uma solução de XTT de substrato (6 ml por placa de ensaio) em uma concentração de 2 mg/ml em um pH 7,4 de solução salina tamponada por fosfato foi aquecida em banho de água durante 5 minutos a 55°C antes de 50 µl de metassulfato de N-metilfenazônio (5 µg/ml) ser adicionado por 6 ml de solução de XTT. Após remover 100 µl de meio de cada cavidade na placa de ensaio, 100 µl da solução de substrato de XTT foram adicionados a cada cavidade. As células e a solução de XTT foram incubadas a 37°C durante 45 a 60 minutos em uma incubadora de CO₂. Para inativar o vírus, 20 µl de Triton X-100 a 2% foram adicionados a cada cavidade. A viabilidade, como determinada pela quantidade de metabólitos de XTT produzidos, foi quantificada espectrofotometricamente pela absorvência a 450 nm (com subtração da absorvência de base a 650 nm). Os dados do ensaio foram expressos como a percentagem de absorvência relative ao controle não tratando e os cinquenta por cento de concentração efetiva (EC₅₀) foram calculados como a concentração de composto que levou a um aumento na percentagem de produção de metabólito de XTT em células tratadas pelo composto, infectadas, para 50% daquela produzida por células livres de composto, não-infectadas.

Ensaio de Cultura de Célula Anti-HIV-1 (EC₅₀) na presença de Soro Humano a 40% ou Proteínas de Soro Humano

Este ensaio é quase idêntico ao Ensaio de Cultura de Célula

Anti-HIV-1 descrito acima, exceto que a infecção foi feita na presença ou ausência de soro humano a 40% (Cambrex 14-498E Macho Tipo AB) ou proteínas de soro humano (Glicoproteína de α -ácido Humana, Sigma G-9885; Albumina de Soro Humano, Sigma A1653, 96-99%) em concentração fisiológica. A morte celular induzida por HIV-1 foi determinada como descrito acima, exceto que as células infectadas distribuídas na placa de 96 cavidades foram incubadas em Soro Humano a 80% (concentração de 2X) ou em 2 mg/ml de Glicoproteína de α -ácido Humana + 70 mg/ml HSA (concentração de 2X) em vez de em meios de cultura.

10 Ensaio de Cultura Celular de Citotoxicidade (CC₅₀)

O ensaio é com base na avaliação do efeito citotóxico de compostos testados usando um substrato metabólico 2,3-bis(2-metóxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazólio-5-carboxanilida (XTT) como descrito por Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH e Boyd MR, J. Natl. Cancer
 15 Inst. 81, 577 (1989). Este ensaio é quase idêntico ao ensaio prévio descrito (Ensaio de Cultura de Célula Anti-HIV-1), exceto que as células não foram infectadas. A morte celular induzida pelo composto (ou redução do crescimento) foi determinada como previamente descrito.

As células MT-2 mantidas em meio RPMI-1640 suplementado com soro bovino fetal a 5% e antibióticos foram distribuídas em uma placa de 96 cavidades (20.000 células em 100 μ l/cavidade) e incubadas na presença ou ausência de diluições seriais de 5 vezes do inibidor testado (100 μ l/cavidade) durante 5 dias a 37 °C. Os controles incluíram células infectadas não tratadas e células infectadas protegidas por 1 μ M de P4405 (Podophyllotoxin, Sigma Cat N° P4405).
 25

Para determinar a citotoxicidade, uma solução de XTT (6 ml por placa de ensaio) em uma concentração de 2 mg/ml em salina solução tamponada por fosfato de pH 7,4 foi aquecida no escuro em um banho de água durante 5 minutos a 55°C antes de 50 μ l de metassulfato de N-metilfenazônio (5 μ g/ml) serem adicionados por 6 ml de solução de XTT. Após remover 100 μ L de meios de cada cavidade da placa de ensaio, 100 μ L da solução de substrato de XTT foram adicionados a cada cavidade. As
 30

células e a solução de XTT foram incubadas a 37°C durante 45 a 60 minutos em uma incubadora de CO₂. Para inativar o vírus, 20 µl de Triton X-100 a 2% foram adicionados a cada cavidade. A viabilidade, como determinada pela quantidade de metabólitos de XTT produzida, é quantificada espectrofotometricamente pela absorvência a 450 nm (com subtração da absorvência de base a 650 nm). Os dados do ensaio são expressos como a percentagem de absorvência relativa ao controle não-tratado, e os cinquenta por cento de concentração de citotoxicidade (EC₅₀) foram calculados como a concentração de composto que levou a um aumento na percentagem de crescimento celular em células tratadas pelo composto para 50% do crescimento celular fornecido por células livres de composto, não-infectadas.

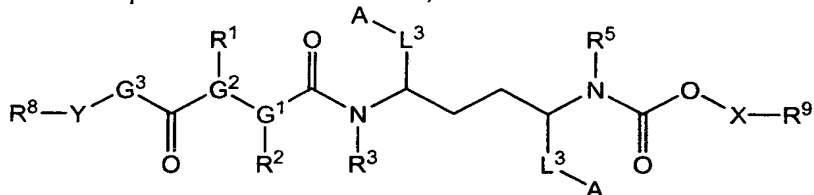
Os dados experimentais com base nos Exemplos representativos A-EQ demonstram que os compostos de Fórmula (IV) da presente invenção podem ter uma atividade de inibição de CYP450 3A4 em uma faixa representada por uma IC₅₀ de cerca de 100 nM a cerca de 4700 nM, e uma atividade de inibição de CYP450 2C9 em uma faixa representada por uma IC₅₀ de cerca de 100 nM a cerca de 10.000 nM.

Os dados experimentais com base nos Exemplos representativos A-EQ demonstram que os compostos de Fórmula (IV) da presente invenção podem ter uma atividade de inibição de protease em uma faixa representada por EC₅₀ de HIV de cerca de 140 nM a maior do que cerca de 30000 nM.

Os dados experimentais com base nos Exemplos representativos P, S, e T têm uma atividade de inibição de CYP450 3A4 em uma faixa representada por uma IC₅₀ de cerca de 80 a 150 nM, uma atividade de inibição de CYP450 2C9 em uma faixa representada por uma IC₅₀ de cerca de 1000 a 10,000 nM, e uma atividade de inibição de protease em uma faixa representada por EC₅₀ de HIV maior do que cerca de 30.000 nM.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula IV,



Fórmula IV

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em que,

cada L^3 é independentemente um alquilenos ou alquilenos substituído;

cada A é independentemente uma arila ou arila substituída;

X é heterociclilalquila;

Y é heterociclilalquila ou alquila;

G^1 e G^2 são independentemente CH ou N, com a condição de que G^1 e G^2 são diferentes;

G^3 é $-NR^7-$ ou $-O-$;

R^1 , R^3 , R^5 , e R^7 são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, arilalquila, e arilalquila substituída;

R^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila substituída, alcoxilalquila, hidroxialquila, trialquilsiloxialquila, heterociclilalquila, heterociclilalquila substituída, aminoalquila, aminoalquila substituída, -alquilenos- $N(R^a)$ -C(O)-alquila, -alquilenos- NR^a -C(O)- $N(R^a)_2$, -alquilenos- NR^a -C(=N- R^b)- $N(R^a)_2$, -alquilenos-C(=N- R^b)- $N(R^a)_2$, -alquilenos-C(O)-OH, -alquilenos-C(O)-Oalquila, e -alquilenos-C(O)- $N(R^c)_2$;

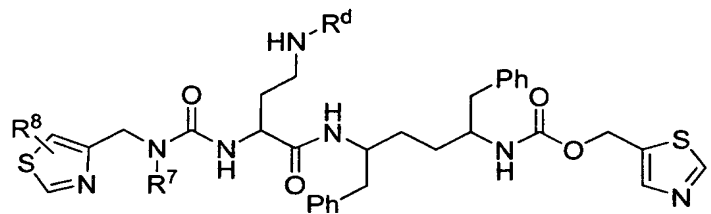
R^8 e R^9 são cada qual um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, halogênio, e $-CN$;

cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, e alquila substituída;

R^b é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, CN, e $-S(O_2)$ -alquila; e

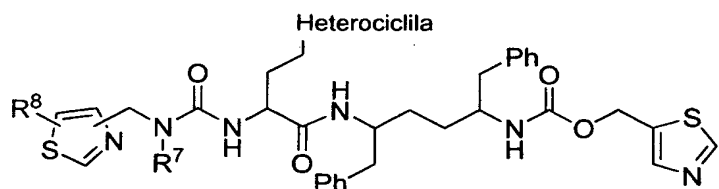
cada R^c é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquila substituída, heterociclila, heterociclila substituída, $-S(O_2)$ -alquila, $-S(O_2)$ -arila, e $-S(O_2)$ -arila substituída.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a seguinte
5 fórmula:



em que R^d é selecionado do grupo que consiste em H, haloalquila, $-C(O)-N(R^a)_2$, $-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$, hidroxialquila, $-C(N(R^a)_2)=CHNO_2$, $-C(O)$ -alquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a seguinte
10 fórmula:



4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que a referida heterociclila é uma heteroarila substituída ou não-substituída.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que a referida heteroarila é selecionada do grupo que consiste em triazolila, pirrolila, imidazolila, piridila, pirazolila, e imidazolidin-dionila.
15

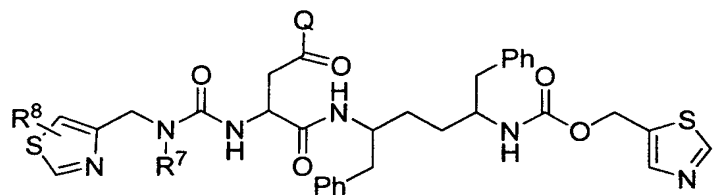
6. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que a referida Heterociclila é uma heterocicloalquila substituída ou não-substituída.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que a referida heterocicloalquila é selecionada do grupo que consiste em pirrolidinonila, pirrolidina-dionila, oxazolidinonila, pirrolidinila, piperidinila, piperidinonila, piperazinila, tiomorfolinila, e morfolinila.
20

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que a referida heterocicloalquila é morfolinila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a seguinte

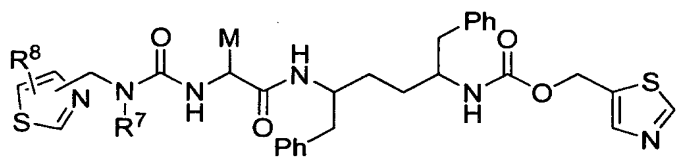
fórmula:



em que Q é $-\text{OH}$ ou $-\text{N}(\text{R}^a)_2$.

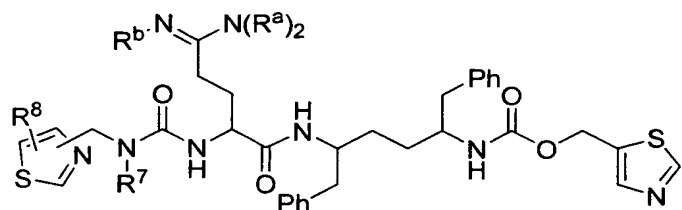
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que Q é $-\text{OH}$.
- 5 11. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que Q é $-\text{NHR}^a$, e R^a é heterociclila ou sulfonilalquila substituída ou não-substituída.
12. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a seguinte

fórmula:

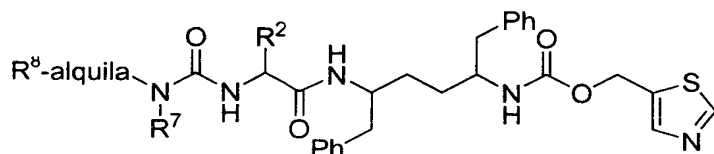


em que M é alquila substituída.

- 10 13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que a referida alquila substituída é selecionada de hidroxialquila, hidroxialquila substituída, cianoalquila, cianoalquila substituída, e trialquilsiloxialquila.
14. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a seguinte
- fórmula:

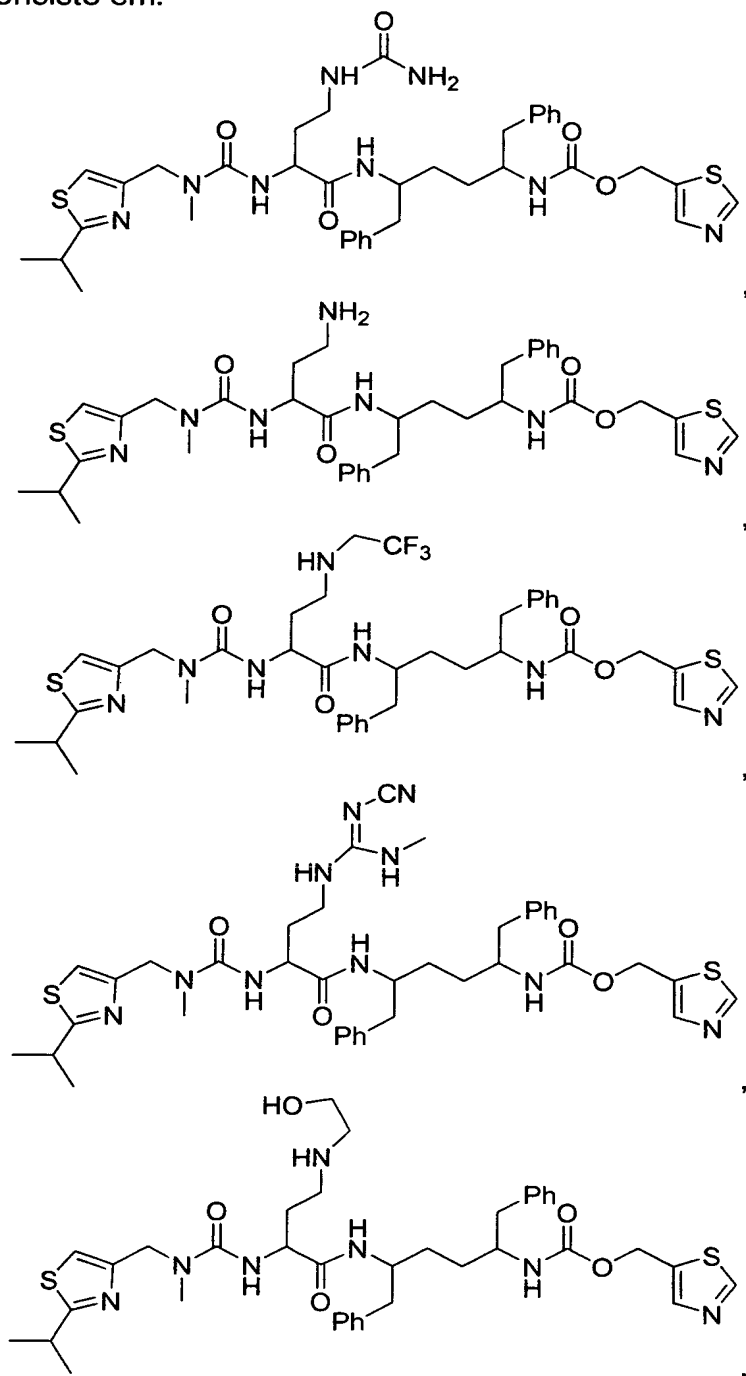


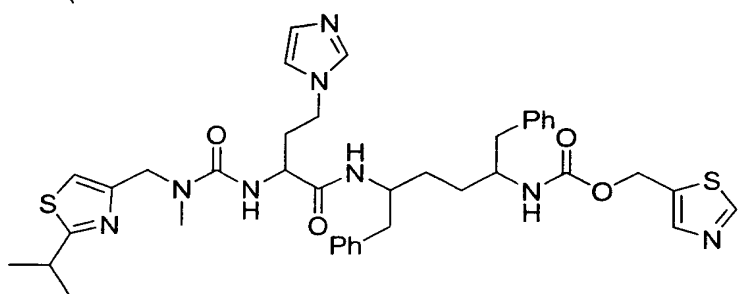
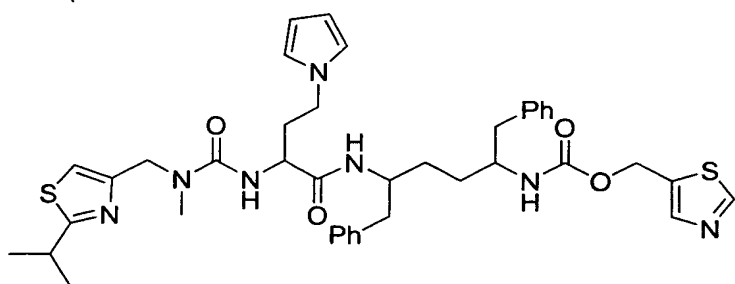
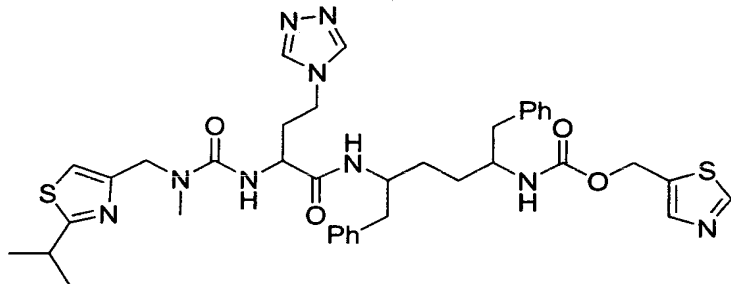
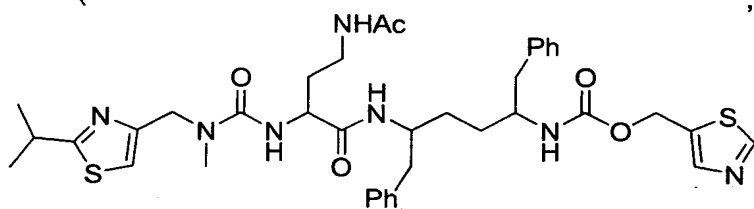
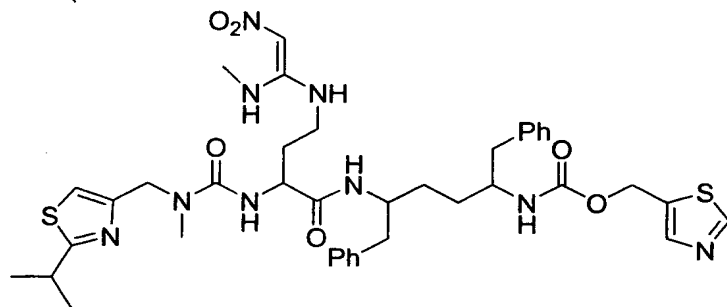
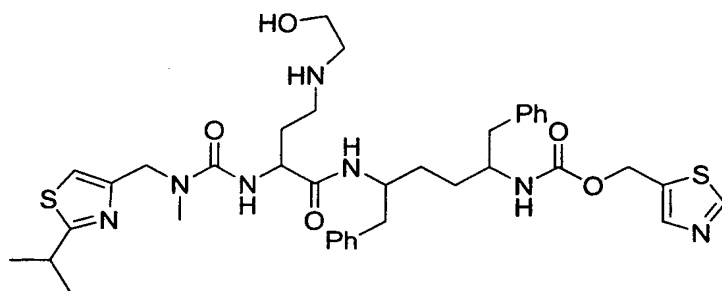
- 15 15. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a seguinte
- fórmula:

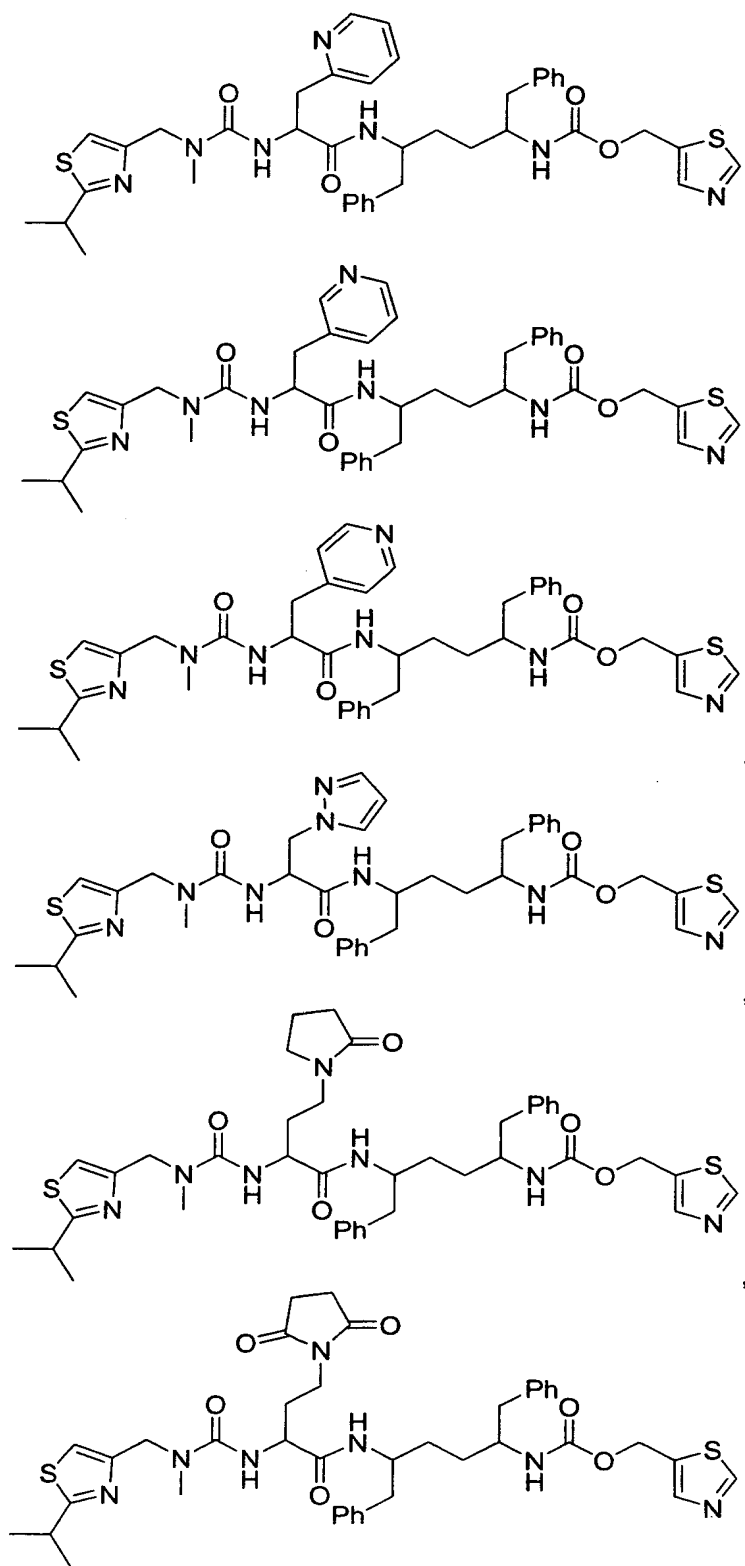


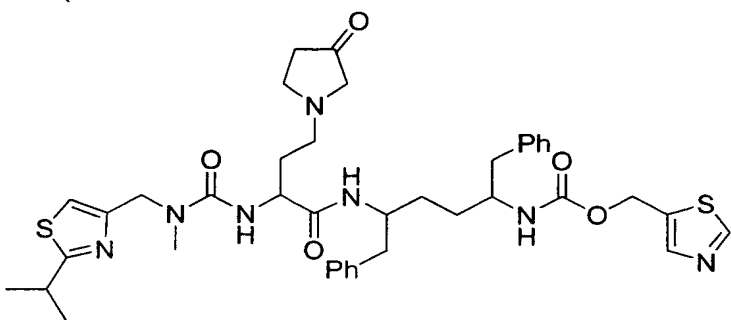
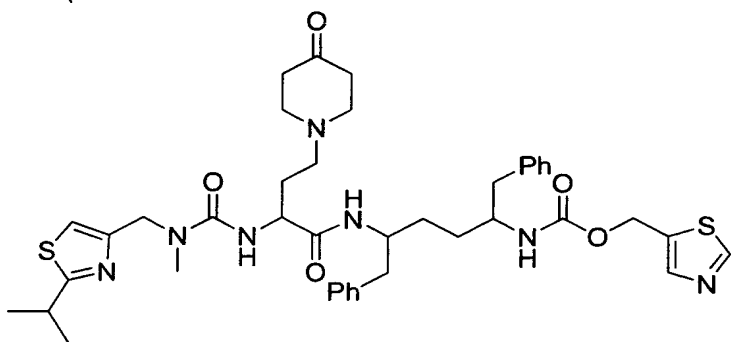
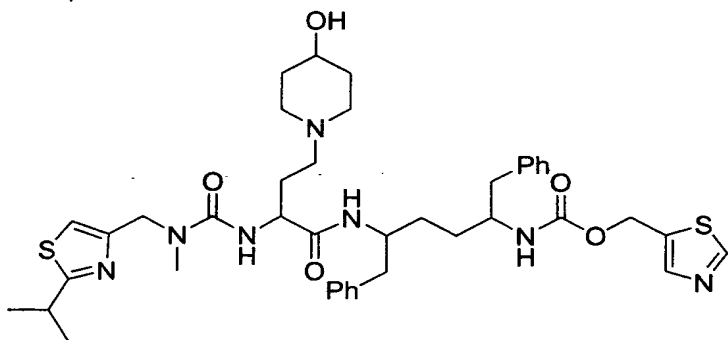
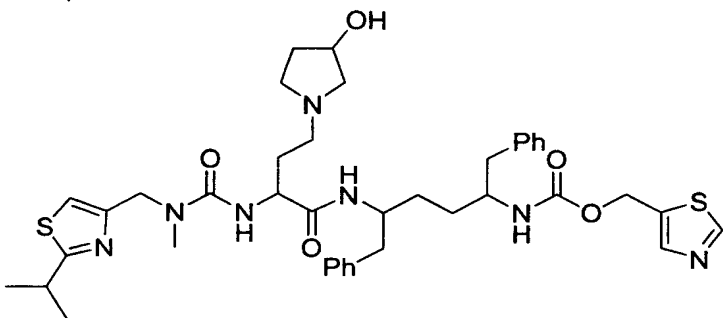
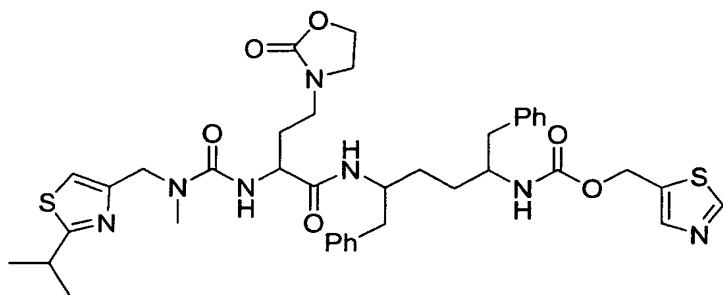
16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que R^8 é H.
17. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que R^2 é aminoalquila ou heterociclilalquila.

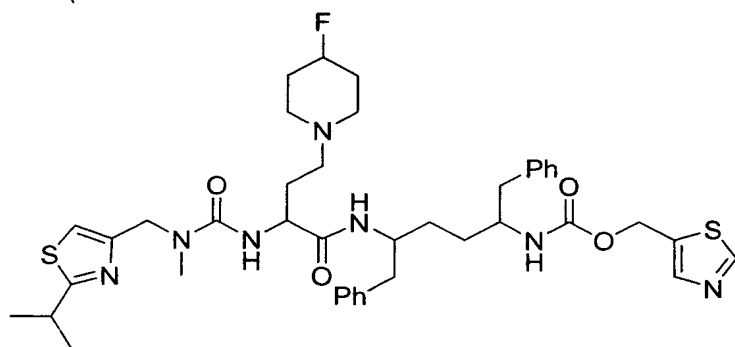
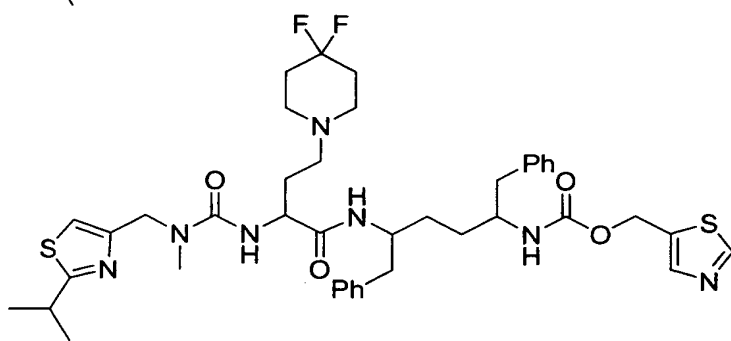
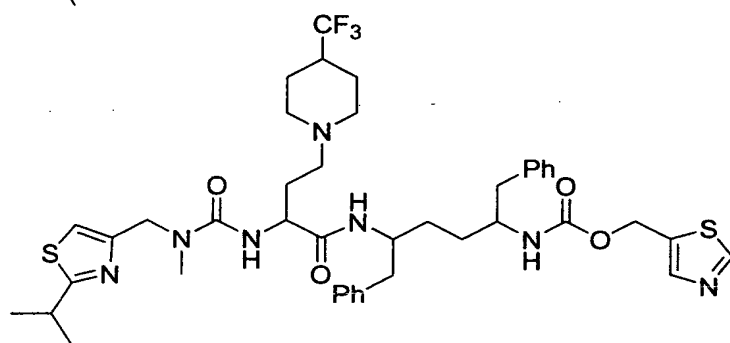
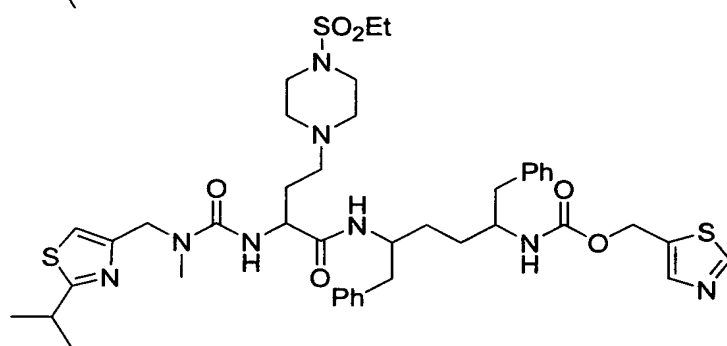
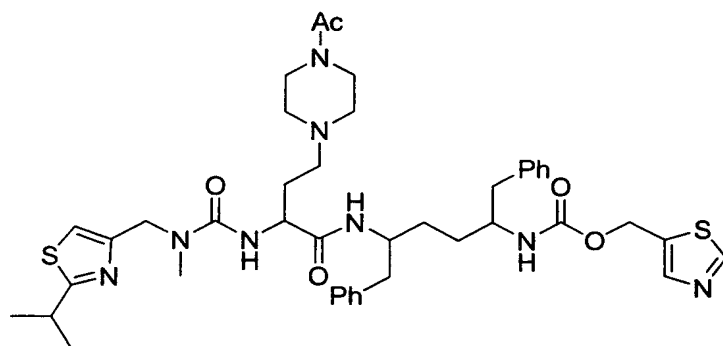
18. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado do grupo que consiste em:

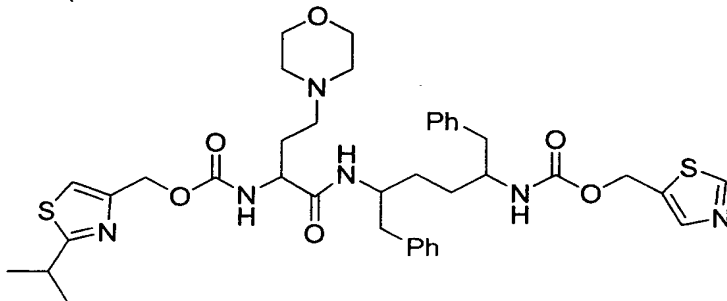
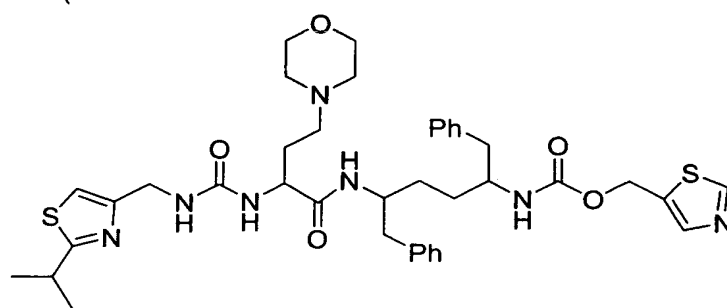
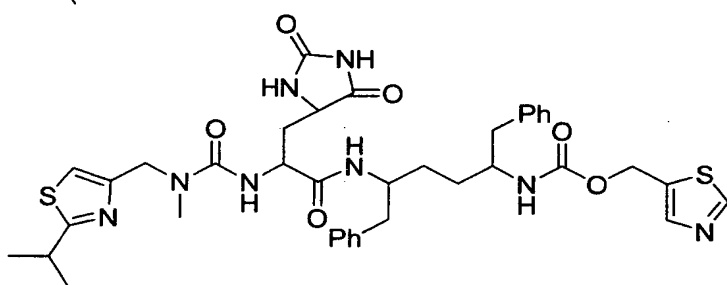
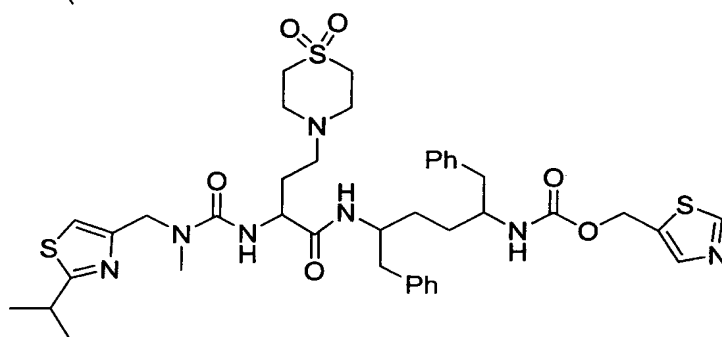
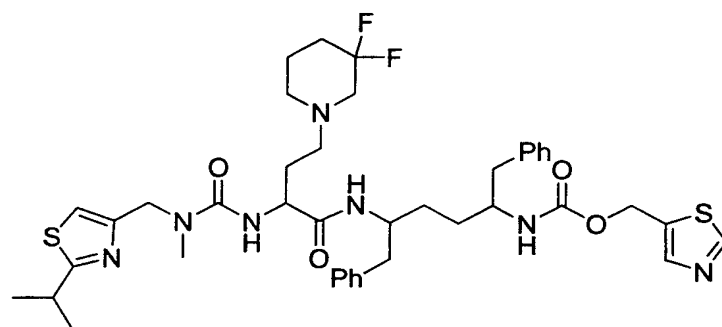


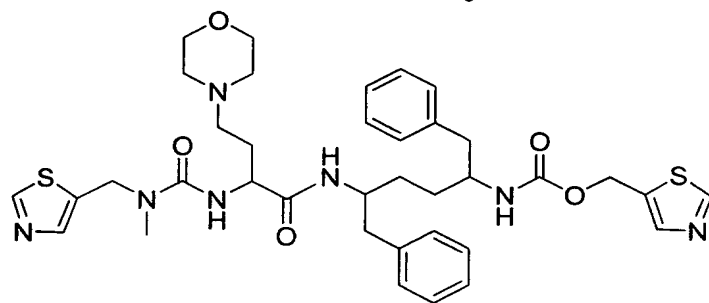
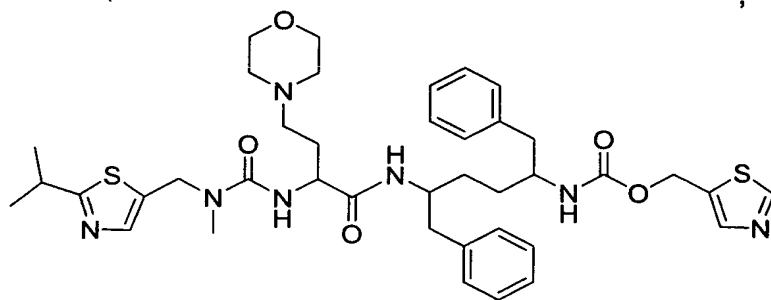
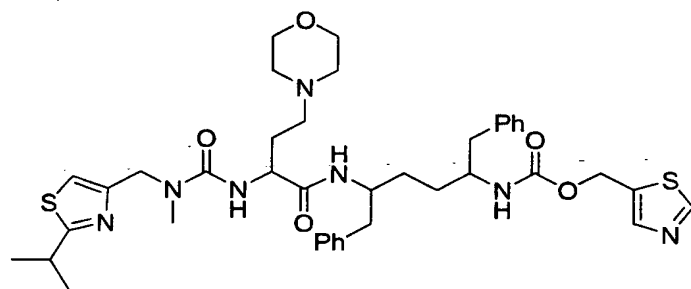
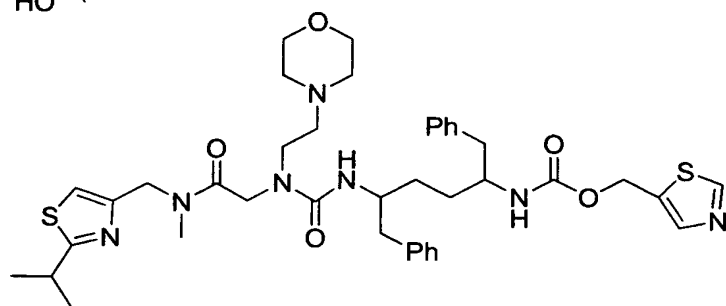
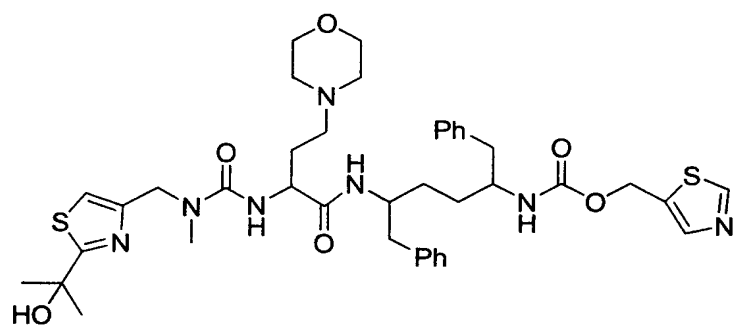


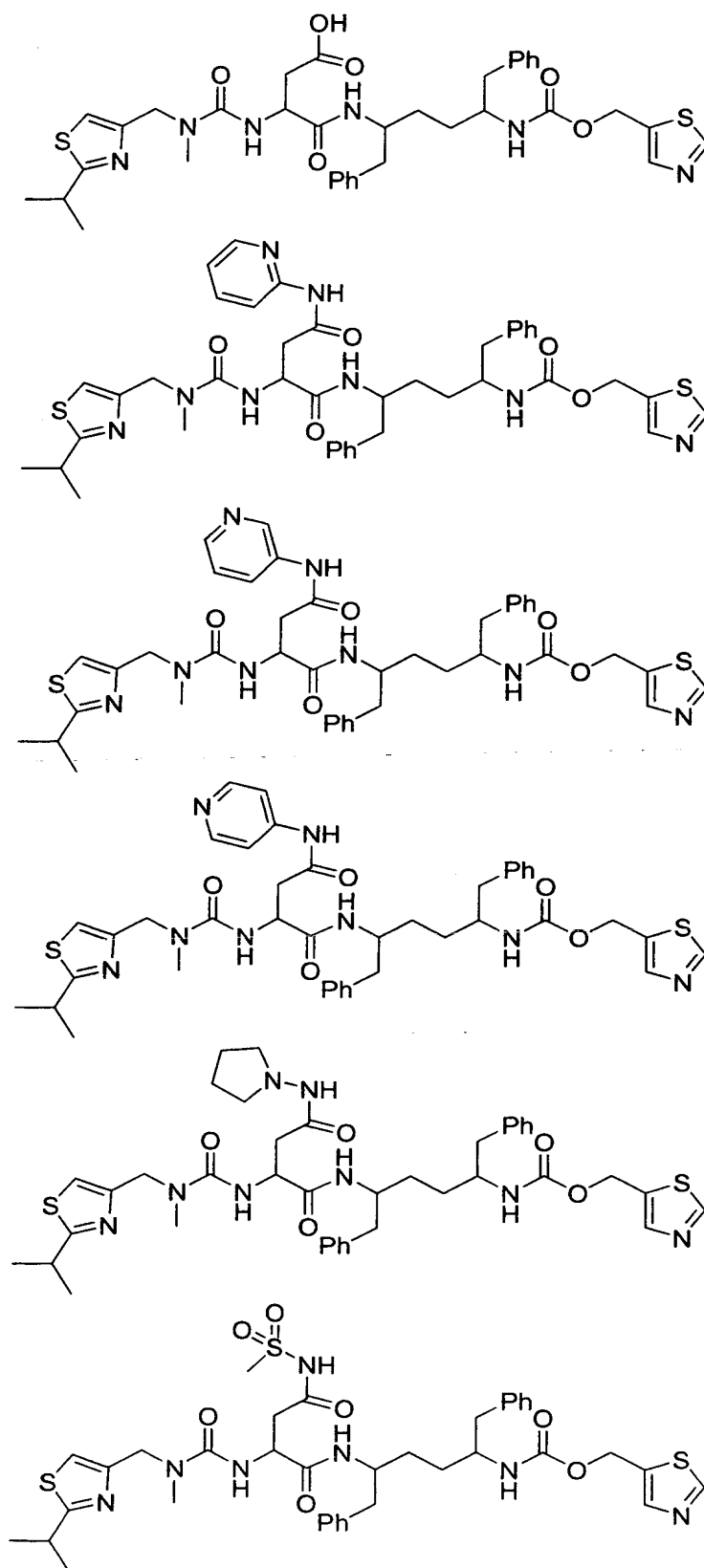


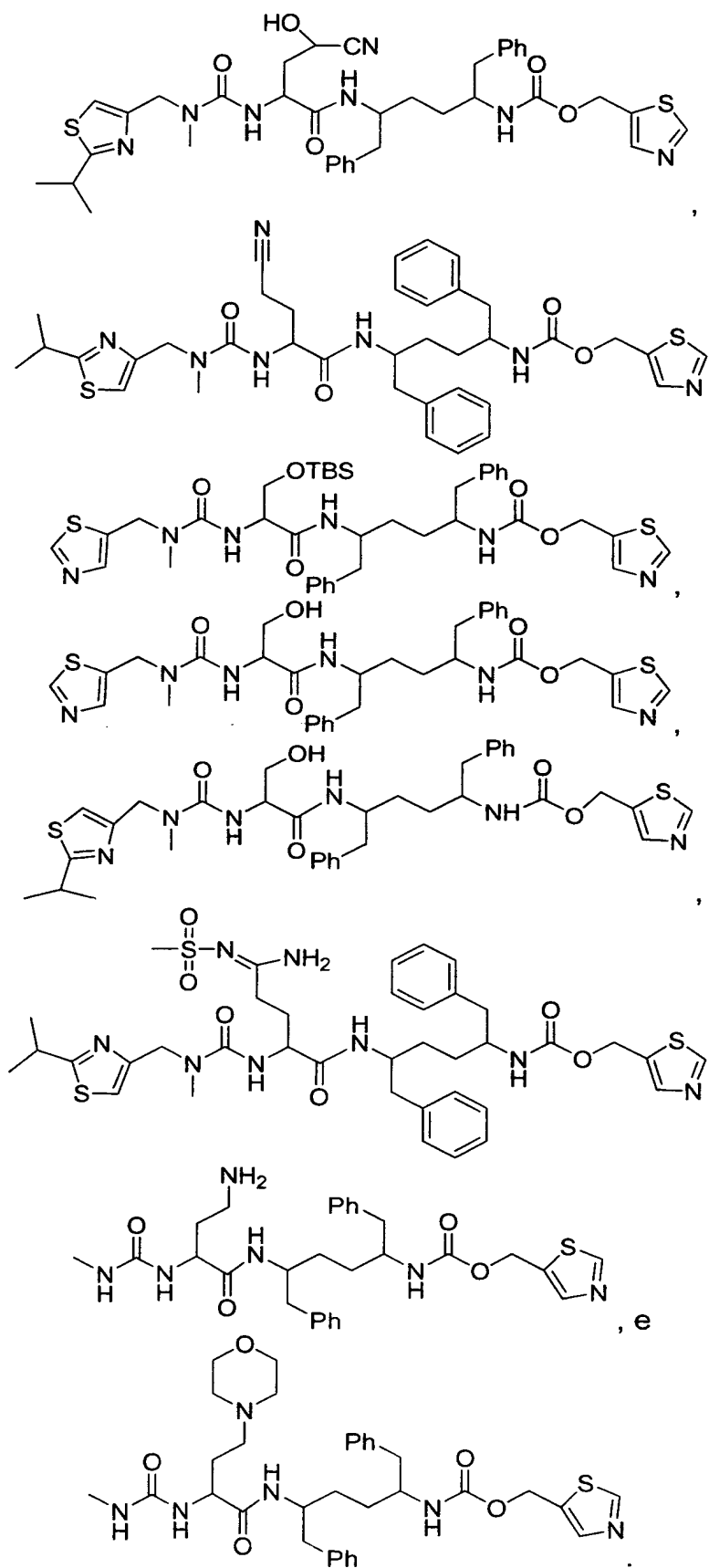




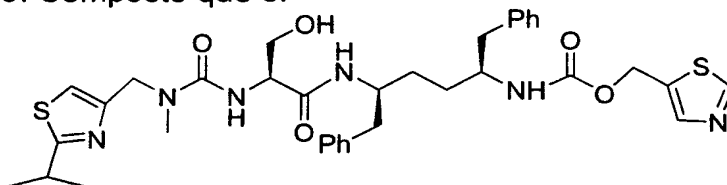






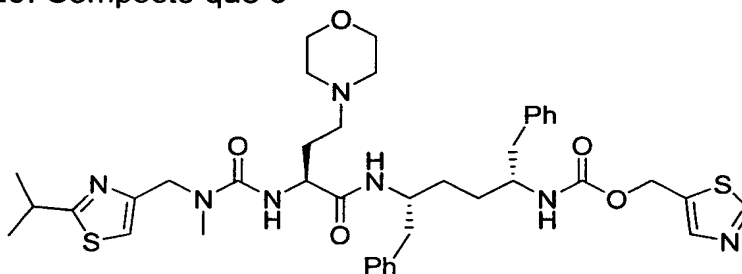


19. Composto que é:



ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, e/ou solvato do mesmo.

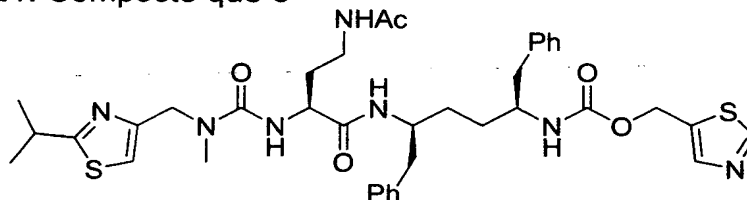
20. Composto que é



ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, e/ou solvato do mesmo.

5

21. Composto que é



ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, e/ou solvato do mesmo.

22. Método para melhorar os farmacocinéticos de um fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase, compreendendo administrar a um paciente tratado com o referido fármaco, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, em que a referida administração compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação compreendendo o referido fármaco e o composto de Fórmula IV ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do composto de Fórmula IV.

24. Método de acordo com a reivindicação 22, em que o fármaco metabolizado por citocromo P450 é um composto inibidor de HIV protease, um inibidor de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, um inibidor de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidor de nucleotídeo de

HIV de transcriptase reversa, um inibidor de HIV integrase, um inibidor de gp41, um inibidor de CXCR4, um inibidor de gp120, um inibidor de CCR5, inibidores de polimerização de capsídeo, outros fármacos para tratar HIV, um interferon, análogo de ribavirina, inibidor de NS3 protease, inibidor de
5 alfa-glicosidase 1, hepatoprotetor, inibidor de não-nucleosídeo de HCV, inibidores de NS5a, inibidores de NS5b polimerase, outros fármacos para tratar HCV, ou misturas dos mesmos.

25. Método de acordo com a reivindicação 23, em que o fármaco e o composto ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do
10 mesmo como definido na reivindicação 1, é administrado como uma única composição ao paciente.

26. Método de acordo com a reivindicação 22, em que a referida melhora é o aumento dos níveis de plasma sanguíneo do fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase.

15 27. Método para inibir citocromo P450 mono-oxigenase em um paciente compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade de um composto como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, eficaz para inibir citocromo P450 mono-oxigenase.

20 28. Método para tratar uma infecção de HIV compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais agentes
25 terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em compostos inibidores de HIV protease, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de G6PD e NADH-oxidase, inibidores de CCR5, outros
30 fármacos para tratar HIV, e misturas dos mesmos.

29. Método de acordo com a reivindicação 28, em que:

(1) os referidos inibidores de HIV protease são selecionados do grupo que consiste em amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, e AG 1859;

(2) os referidos inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa são selecionados do grupo que consiste em capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, e RDEA806;

(3) os referidos inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa são selecionados do grupo que consiste em zidovudina, entricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, andoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxila, apricitibina (AVX754), andoxovir, KP-1461, e fosalvudina tidoxila (anteriormente HDP 99.0003);

(4) os referidos inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa são selecionados do grupo que consiste em di-isoproxil fumarato de tenofovir, GS-9131, e adefovir dipivoxila;

(5) os referidos inibidores de HIV integrase são selecionados do grupo que consiste em curcumina, derivados de curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido caféico, derivados de éster fenetílico de ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, e BA 011;

(6) o referido inibidor de gp41 é selecionado do grupo que consiste em enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, e TRI-1144;

(7) o referido inibidor de CXCR4 é AMD-070;

(8) o referido inibidor de entrada é SP01A;

(9) o referido inibidor de gp120 é BMS-488043 ou BlockAide/CR;

(10) o referido inibidor de G6PD e NADH-oxidase é imunitina;

5 (11) os referidos inibidores de CCR5 são selecionados do grupo que consiste em aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), e CCR5mAb004;

(12) os referidos outros fármacos para tratar HIV são selecionados do grupo que consiste em BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, 10 DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirmat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, e PA-1050040 (PA-040).

30. Método para tratar uma infecção de HCV compreendendo 15 administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais agentes 20 terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em interferons, análogo de ribavirinas, inibidor de NS3 proteases, inibidor de alfa-glicosidase 1, hepatoprotetores, inibidores de não-nucleosídeo de HCV, e outros fármacos para tratar HCV, ou misturas dos mesmos.

31. Método de acordo com a reivindicação 30, em que:

(1) os referidos interferons são selecionados do grupo que 25 consiste em rIFN-alfa 2b peguilado, rIFN-alfa 2a peguilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-ômega com DUROS, albuferon, locteron, Albuferon, Rebif, Oral interferon alfa, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta peguilado;

30 (2) o referido análogo de ribavirinas é selecionado do grupo que consiste em rebetol, copegus, e viramidina (taribavirina);

(3) os referidos inibidores de NS5b polimerase são selecionados

do grupo que consiste em NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, e GSK625433;

(4) o referido inibidor de NS3 protease são selecionados do grupo que consiste em SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191;

(5) o referido inibidor de alfa-glicosidase 1 é selecionado do grupo que consiste em MX-3253 (celgosivir) e UT-231B;

(6) os referidos hepatoprotetores são selecionados do grupo que consiste em IDN-6556, ME 3738, LB-84451, e MitoQ;

(7) os referidos inibidores de não-nucleosídeo de HCV são selecionados do grupo que consiste em derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, e A-689; e

(8) os referidos outros fármacos para tratar HCV são selecionados do grupo que consiste em zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, O-glufanida, e VX-497 (merimepodib).

32. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

33. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32, também compreendendo pelo menos um agente terapêutico adicional metabolizado por citocromo P450.

34. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 33, em que o pelo menos um agente terapêutico adicional é selecionado do grupo que consiste em compostos inibidores de HIV protease, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de gp41, inibidores

de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, inibidores de polimerização de capsídeo, interferons, análogo de ribavirinas, inibidores de NS3 proteases, inibidor de alfa-glicosidase 1s, hepatoprotetores, inibidores de não-nucleosídeo de HCV, outros fármacos para tratar HCV, e combinações dos mesmos.

35. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 34, em que:

(1) os referidos inibidores de HIV protease são selecionados do grupo que consiste em amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, e AG 1859;

(2) os referidos inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa são selecionados do grupo que consiste em capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, e TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, e RDEA806;

(3) os referidos inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa são selecionados do grupo que consiste em zidovudina, entricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, andoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, entricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxila, apricitibina (AVX754), andoxovir, KP-1461, e fosaltuvudina tidoxila (anteriormente HDP 99,0003);

(4) os referidos inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa são selecionados do grupo que consiste em di-isoproxil fumarato de tenofovir, GS-9131, e adefovir dipivoxila;

(5) os referidos inibidores de HIV integrase são selecionados do grupo que consiste em curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido caféico, derivados de éster fenético de

ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, e L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, e BA 011;

- 5 (6) o referido inibidor de gp41 é selecionado do grupo que consiste em enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, e TRI-1144;
- (7) o referido inibidor de CXCR4 é AMD-070;
- (8) o referido inibidor de entrada é SP01A;
- (9) o referido inibidor de gp120 é BMS-488043 ou BlockAide/
10 CR;
- (10) o referido inibidor de G6PD e NADH-oxidase é imunitina;
- (11) os referidos inibidores de CCR5 são selecionados do grupo que consiste em aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), e CCR5mAb004;
- 15 (12) os referidos outros fármacos para tratar HIV são selecionados do grupo que consiste em BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, e PA-1050040
20 (PA-040);
- (13) os referidos interferons são selecionados do grupo que consiste em rIFN-alfa 2b peguilado, rIFN-alfa 2a peguilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-ômega com DUROS, albuferon, locteron,
25 Albuferon, Rebif, Oral interferon alfa, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta peguilado;
- (14) o referido análogo de ribavirinas é selecionado do grupo que consiste em rebetol, copegus, e viramidina (taribavirina);
- (15) os referidos inibidores de NS5b polimerase são selecionados do grupo que consiste em NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130
30 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, e GSK625433;

(16) o referido inibidor de NS3 protease é selecionado do grupo que consiste em SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191;

5 (17) o referido inibidor de alfa-glicosidase 1 é selecionado do grupo que consiste em MX-3253 (celgosivir) e UT-231B;

(18) os referidos hepatoprotetores são selecionados do grupo que consiste em IDN-6556, ME 3738, LB-84451, e MitoQ;

10 (19) os referidos inibidores de não-nucleosídeo de HCV são selecionados do grupo que consiste em derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, e A-689; e

(20) os referidos outros fármacos para tratar HCV são selecionados do grupo que consiste em zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-
15 18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, O-glufanida, e VX-497 (merimepodib).

36. Composição farmacêutica ou uso para a preparação de um medicamento, compreendendo um composto como definido na reivindicação 1.

20 37. Composto de acordo com a reivindicação 1, como uma substância terapêutica.

38. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, para a fabricação de um medicamento para melhorar os farmacocinéticos de um fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase, aumentando o nível de plasma sanguíneo de um fármaco que é metabolizado por
25 citocromo P450 mono-oxigenase, inibindo citocromo P450 mono-oxigenase, tratando uma infecção de HIV, ou tratando uma infecção de HCV em um paciente.

39. Uso de acordo com a reivindicação 38, em que o referido
30 fármaco que é metabolizado por citocromo P450 mono-oxigenase é um composto inibidor de HIV proteases, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase

reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de G6PD e NADH-oxidase, inibidores de CCR5, outros fármacos para tratar HIV, um interferon, análogo de ribavirina, inibidor de NS3 protease, inibidor de alfa-glicosidase 1, hepatoprotetor, inibidor de não-nucleosídeo de HCV, e outros fármacos para tratar HCV, ou misturas dos mesmos.

40. Uso de acordo com a reivindicação 39, em que o referido medicamento é uma combinação de um composto como definido na reivindicação 1, e um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em compostos inibidores de HIV protease, inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de G6PD e NADH-oxidase, inibidores de CCR5, outros fármacos para tratar HIV, interferons, análogo de ribavirinas, inibidores de NS5b polimerase, inibidor de NS3 proteases, inibidor de alfa-glicosidase 1, hepatoprotetores, inibidores de não-nucleosídeo de HCV, e outros fármacos para tratar HCV, e misturas do mesmo.

41. Uso de acordo com a reivindicação 40, em que:

(1) os referidos inibidores de HIV protease são selecionados do grupo que consiste em amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, e AG 1859;

(2) os referidos inibidores de não-nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa são selecionados do grupo que consiste em capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, e TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, e RDEA806;

(3) os referidos inibidores de nucleosídeo de HIV de transcripta-

se reversa são selecionados do grupo que consiste em zidovudina, entricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, andoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, entricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxila, apricitibina (AVX754), andoxovir, KP-1461, e fos-

5 salvudina tidoxila (anteriormente HDP 99,0003), ;

(4) os referidos inibidores de nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa são selecionados do grupo que consiste em di-isoproxil fumarato de tenofovir, GS-9131, e adefovir dipivoxila;

(5) os referidos inibidores de HIV integrase são selecionados do

10 grupo que consiste em curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido caféico, derivados de éster fenetílico de ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de

15 quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, e L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, e BA 011;

(6) o referido inibidor de gp41 é selecionado do grupo que consiste em enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, e TRI-1144;

20 (7) o referido inibidor de CXCR4 é AMD-070;

(8) o referido inibidor de entrada é SP01A;

(9) o referido inibidor de gp120 é BMS-488043 ou BlockAide/CR;

(10) o referido inibidor de G6PD e NADH-oxidase é imunitina;

25 (11) os referidos inibidores de CCR5 são selecionados do grupo que consiste em aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), e CCR5mAb004;

(12) os referidos outros fármacos para tratar HIV são selecionados do grupo que consiste em BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355,

30 DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, e PA-1050040

(PA-040);

(13) os referidos interferons são selecionados do grupo que consiste em rIFN-alfa 2b peguilado, rIFN-alfa 2a peguilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-ômega com DUROS, albuferon, locteron, 5 Albuferon, Rebif, Oral interferon alfa, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta peguilado;

(14) os referidos análogos de ribavirinas são selecionados do grupo que consiste em rebetol, copegus, e viramidina (taribavirina);

10 (15) os referidos inibidores de NS5b polimerase são selecionados do grupo que consiste em NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, e GSK625433;

(16) o referido inibidor de NS3 protease é selecionado do grupo 15 que consiste em SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191;

(17) o referido inibidor de alfa-glicosidase 1 é selecionado do grupo que consiste em MX-3253 (celgosivir) e UT-231B;

(18) os referidos hepatoprotetores são selecionados do grupo 20 que consiste em IDN-6556, ME 3738, LB-84451, e MitoQ;

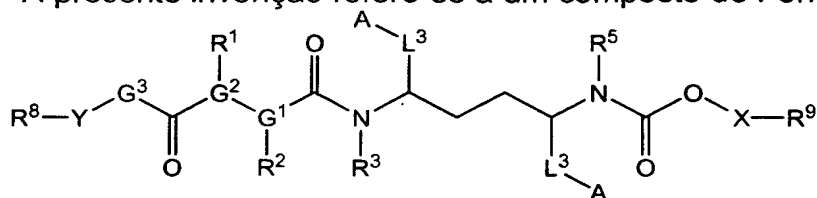
(19) os referidos inibidores de não-nucleosídeo de HCV são selecionados do grupo que consiste em derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, e A-689; e

(20) os referidos outros fármacos para tratar HCV são selecionados do grupo que consiste em zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 25 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, O-glufanida, e VX-497 (merimepodib).

RESUMO

Patente de Invenção: **"MODULADORES DE PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE PRODUTOS TERAPÊUTICOS"**.

A presente invenção refere-se a um composto de Fórmula IV,



Fórmula IV

ou a um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, e/ou éster do mesmo, a composições contendo tais compostos, a métodos terapêuticos que incluem a administração de tais compostos, e a métodos terapêuticos e incluem a administração de tais compostos com pelo menos um agente terapêutico adicional.