



등록특허 10-2305298



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년09월27일
(11) 등록번호 10-2305298
(24) 등록일자 2021년09월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/30 (2006.01) *C07D 239/47* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 239/30 (2013.01)
C07D 239/47 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7003201
- (22) 출원일자(국제) 2014년07월11일
심사청구일자 2019년07월08일
- (85) 번역문제출일자 2016년02월04일
- (65) 공개번호 10-2016-0030972
- (43) 공개일자 2016년03월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/064904
- (87) 국제공개번호 WO 2015/004265
국제공개일자 2015년01월15일
- (30) 우선권주장
13176374.0 2013년07월12일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2002053557 A1

- (73) 특허권자
액테리온 파마슈티칼 리미티드
스위스 올슈월 4123, 게베베스트라세 16
- (72) 발명자
아벨레 슈테판
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16
퀴네 자끄-알렉시
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16
쇤엘홀츠 이판
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16
- (74) 대리인
특허법인코리아나

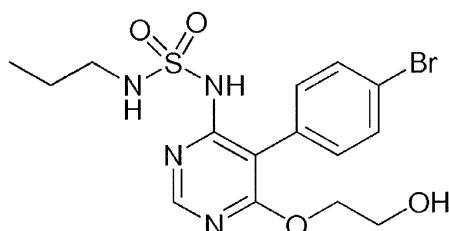
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 민병우

(54) 발명의 명칭 피리미딘 중간체의 제조 방법

(57) 요 약

본 발명은 피리미딘 중간체, 즉 하기 식 I-2 의 화합물 또는 그 염의 제조 방법에 관한 것이다:



I-2

상기 식 I-2 의 화합물 또는 그 염이 마시텐탄(macitentan) 을 제조하는데 사용될 수 있다.

마시텐탄 (화학명: N-[5-(4-브로모페닐)-6-[2-[(5-브로모-2-피리미디닐)옥시]에톡시]-4-피리미디닐]-N'-프로필술파미드 또는 N-[5-(4-브로모페닐)-6-{2-[(5-브로모피리미딘-2-일)옥시]에톡시}피리미딘-4-일]-N'-프로필황산 디아미드) 은 폐 동맥 고혈압의 치료를 위해 US Food and Drug Administration 및 European Commission 에 의해 특히 승인된 엔도텔린 수용체 안tago니스트이다. 처음으로, 이것이 WO 02/053557 에 개시되었다. "가능성 A" 및 "가능성 B"로 칭하는, WO 02/053557 에 기재된 잠재적인 제조 경로들 중 하나의 마지막 단계가 하기 반응식 A1 에 나타낸 바와 같이 요약될 수 있다.

(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

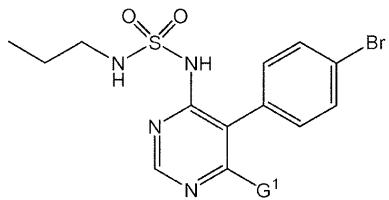
청구항 1

하기 식 I-2 의 화합물의 제조 방법으로서:



I-2

상기 방법이 하기 식 I-1 의 화합물



I-1

(이때, G^1 은 할로겐을 나타냄) 또는 상기 화합물의 염을 에틸렌 글리콜과 염기의 존재 하에 반응시키는 것을 포함하는 방법으로서, 식 I-2 의 화합물을 수득한 후에 액체-액체 추출을 수행하는데, 이때 메틸 이소-부틸 케톤을 식 I-1 의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응 생성물을 함유하는 수성상으로부터 식 I-2 의 화합물을 추출하는데 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 식 I-1 의 화합물이 G^1 이 염소를 나타내도록 하는 것인 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 염기가 칼륨 tert-부티레이트인 방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 식 I-1 의 화합물의 당량 당 20 내지 50 당량의 에틸렌 글리콜을 사용하는 방법.

청구항 5

제 3 항에 있어서, 식 I-1 의 화합물의 당량 당 20 내지 50 당량의 에틸렌 글리콜을 사용하는 방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 식 I-2 의 화합물이 추출되는 수성상의 pH 가 3 내지 5 인 방법.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 식 I-1 의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응을 메틸 이소-부틸 케톤 중에서 수행하는 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 식 I-1 의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응을 수행하는데 사용되는 메틸 이소-부틸 케톤의 부피가 에틸렌 글리콜의 부피의 3 내지 7 배인 방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 식 I-1 의 화합물의 당량 당 5 내지 20 당량의 에틸렌 글리콜을 사용하는 방법.

청구항 10

제 8 항에 있어서, 식 I-1 의 화합물의 당량 당 5 내지 20 당량의 에틸렌 글리콜을 사용하는 방법.

청구항 11

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 수성상 및 유기상의 혼합물을 35 내지 60°C 의 온도로 가열한 후, 상을 분리시키는 방법.

청구항 12

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 식 I-1 의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응 및 액체-액체 추출 후에 수득한 식 I-2 의 화합물을, 수합한 유기상으로부터 메틸 이소-부틸 케톤의 부분 증발, 무극 비양성자성 유기 용매 또는 무극 비양성자성 유기 용매들의 혼합물의 상기 유기상에의 첨가, 이렇게 수득한 혼합물의 완전한 고체 용해가 수득될 때까지의 가열, 및 혼합물의 냉각에 의해 결정화함으로써 식 I-2 의 화합물의 결정화를 수득하는 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 식 I-1 의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응 및 액체-액체 추출 후에 수득한 식 I-2 의 화합물을, 수합한 유기상으로부터 메틸 이소-부틸 케톤의 부분 증발, 헵탄의 상기 유기상에의 첨가, 이렇게 달성된 혼합물의 완전한 고체 용해가 달성될 때까지의 가열, 및 혼합물의 냉각에 의해 결정화함으로써 식 I-2 의 화합물의 결정화를 수득하는 방법.

청구항 14

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 수득한 식 I-2 의 화합물에서 잔류 에틸렌 글리콜의 비가 500 ppm 미만인 방법.

청구항 15

제 3 항에 있어서, 수득한 식 I-2 의 화합물에서 잔류 에틸렌 글리콜의 비가 500 ppm 미만인 방법.

청구항 16

제 6 항에 있어서, 수득한 식 I-2 의 화합물에서 잔류 에틸렌 글리콜의 비가 500 ppm 미만인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 피리미딘 중간체, 즉 하기 식 I-2 의 화합물 또는 그 염의 제조 방법에 관한 것이다:



[0002]

I-2

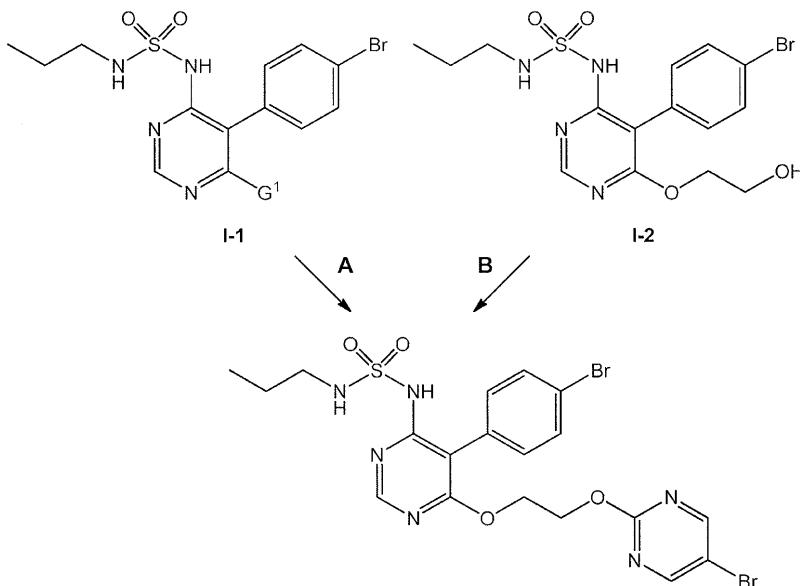
[0003]

상기 식 I-2 의 화합물 또는 그 염이 마시텐坦(macitentan) 을 제조하는데 사용될 수 있다.

배경 기술

[0004]

마시텐탄 (화학명: N-[5-(4-브로모페닐)-6-[2-[(5-브로모-2-피리미디닐)옥시]-4-피리미디닐]-N'-프로필су阜파미드 또는 N-[5-(4-브로모페닐)-6-{2-[(5-브로모피리미딘-2-일)옥시]피리미딘-4-일]-N'-프로필황산디아미드)은 폐 동맥 고혈압의 치료를 위해 US Food and Drug Administration 및 European Commission에 의해 특히 승인된 엔도텔린 수용체 안타고니스트이다. 처음으로, 이것이 WO 02/053557에 개시되었다. "가능성 A" 및 "가능성 B"로 칭하는, WO 02/053557에 기재된 잠재적인 제조 경로들 중 하나의 마지막 단계가 하기 반응식 A1에 나타낸 바와 같이 요약될 수 있다.



[0005]

[0006]

반응식 A1

[0007]

반응식 A1에서, G¹은 반응성 잔기, 바람직하게는 클로로 원자를 나타낸다.

[0008]

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

[0009]

- KOtBu를 디메톡시에탄 중의 에틸렌 글리콜의 용액에 첨가하고, 식 I-1의 화합물(이때, G¹은 Cl임(상기 반응식 A1 참조))을 그에 첨가하고; 100°C에서 70시간 동안 가열, 추출 및 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제를 포함하는 워크-업 후에, 식 I-2의 화합물을 86% 수율로 수득하였다;

[0010]

- 식 I-2의 화합물을 THF 중의 NaH의 혼탁물에 첨가하고, 혼합물을 교반하고, DMF로 희석한 후, 5-브로모-2-클로로피리미딘을 첨가하고; 60°C에서 가열, 및 추출 및 결정화 단계를 포함하는 워크-업 후에, 마시텐탄을 88% 수율로 수득하였다.

[0011]

Bolli 등에 의해 기재된 방법의 제 1 단계에 대한 대안으로서, 식 I-1의 화합물(이때, G¹은 Cl임)을 과량의 에틸렌 글리콜(약 30-50 당량)과 혼합할 수 있고, 과량의 tBuOK(3-4 당량)를 첨가할 수 있고, 수득한 혼합물을 100°C로 가열할 수 있었다. 물 및 MeOH의 첨가, 및 HCl을 사용한 pH 조정 후에, 식 I-2의 화합물을 이후에 여과해내고, 진공 하에 건조시킨 후에 약 85% 수율로 수득할 수 있었다.

[0012]

그러나, 상기 기재된 마시텐탄의 제조 방법은 WO 02/053557의 "가능성 B"에 상응하는 단계를 수행하기 전에 수많은 정제 단계를 식 I-2의 화합물로부터 불순물의 제거를 위해 실시하지 않는다면 충분한 순도로 마시텐탄을 제조하는데 있어서 적절하지 않다. 이러한 점에서, 에틸렌 글리콜이 사실상 유해하고, 높은 비등점으로 인해 중류에 의해 제거하기가 다소 곤란한 것으로 언급되어 진다.

[0013]

마시텐탄의 제조 방법의 마지막 단계에서 부산물의 충분한 형성을 피하기 위해, 식 I-2의 화합물에서 에틸렌 글리콜의 양은 2500 ppm 미만이어야 한다. 상기 역치는 수개의 여과 사용 및 MeOH/물로의 반복 세정으로 단지 달성될 수 있으며, 이는 그 방법의 전체적인 비용 및 사이클 시간을 증가시킨다.

발명의 내용

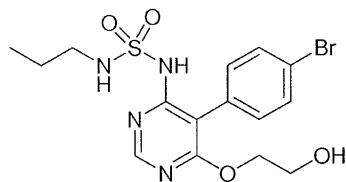
해결하려는 과제

[0014] 현재, 놀랍게도 식 I-1의 화합물(이때, G¹은 Cl임)과 과량의 에틸렌 글리콜과의 반응이 특정한 용매, MIBK의 사용에 의해 상당히 개선될 수 있었음을 발견하였다. MIBK의 사용은 단순 추출 워크-업(다른 곳에서 수행되는 고체-액체 대신에 균일 액체-액체 조건 하에, 물로부터)에 의해 에틸렌 글리콜의 완전한 제거를 가능하게 함으로써, 다중 세정 및 여과에 대한 필요성을 제거한다. 게다가, 용매로서 MIBK의 사용이 사용되는 에틸렌 글리콜의 당량을 줄이는 것을 가능하게 하여 식 I-2의 화합물의 적절한 수율 및 순도를 수득할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이들 MIBK에 대한 결과는 유사한 케톤 용매가 충분한 에틸렌 글리콜 제거를 가능케 하지 않거나, 또는 안정성 및 워크-업 문제를 야기하기 때문에 예측불가하다(참조예 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

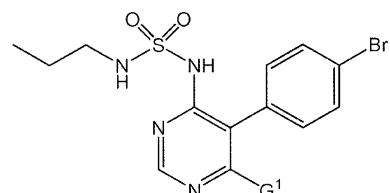
[0015] 본 발명의 각종 구현예가 하기 제시된다:

[0016] 1) 본 발명은 우선 하기 식 I-2의 화합물의 제조 방법으로서:



I-2

[0018] 상기 방법이 하기 식 I-1의 화합물



I-1

[0020] (이때, G¹은 할로겐을 나타냄) 또는 상기 화합물의 염을 에틸렌 글리콜과 염기의 존재 하에 반응시키는 것을 포함하는데, 식 I-2의 화합물을 수득한 후에 액체-액체 추출을 수행하며, 이때 메틸 이소-부틸 케톤을 식 I-1의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응 생성물을 함유하는 수성상으로부터 식 I-2의 화합물을 추출하는데 사용하는 것을 특징으로 하는 것에 관한 것이다.

[0021] 2) 바람직하게는, 구현예 1)에 따른 방법에 사용되는 식 I-1의 화합물은 G¹이 염소를 나타내도록 하는 것일 것이다.

[0022] 3) 바람직하게는 또한, 구현예 1) 또는 2)에 따른 방법에 사용되는 염기는 NaOH, KOH 및 칼륨 tert-부티레이트로 이루어진 군으로부터 선택될 것이다.

[0023] 4) 특히, 구현예 1) 또는 2)에 따른 방법에 사용되는 염기는 칼륨 tert-부티레이트일 것이다.

[0024] 5) 바람직하게는, 식 I-2의 화합물이 구현예 1) 내지 4) 중 하나에 따른 방법에 따라 추출되는 수성상의 pH는 3 내지 5 일 것이다.

[0025] 6) 게다가, 구현예 1) 내지 5) 중 하나에 따른 식 I-1의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응은 바람직하게는 20 내지 50 당량의 에틸렌 글리콜을 식 I-1의 화합물의 당량 당 사용하도록 하는 것일 것이다.

[0026] 7) 특히, 구현예 6)에 따른 식 I-1의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응은 25 내지 40 당량의 에틸렌 글리콜을 식 I-1의 화합물의 당량 당 사용하도록 하는 것일 수 있다.

- [0027] 8) 바람직하게는, 식 I-2 의 화합물이 구현예 5) 내지 7) 중 하나의 방법에 따라 추출되는 수성상의 pH 가 3 내지 5 인 것을 보장하기 위해, 수중의 염산 또는 시트르산의 용액을 사용할 것이다.
- [0028] 9) 더 바람직하게는, 구현예 8) 에 따른 방법에서, 수중의 시트르산의 용액을, 식 I-2 의 화합물이 추출되는 수성상의 pH 가 3 내지 5 인 것을 보장하는데 사용할 것이다.
- [0029] 10) 바람직하게는 또한, 구현예 1) 내지 9) 중 하나에 따른 방법에서, 식 I-1 의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응을 메틸 이소-부틸 케톤 중에서 수행할 것이다.
- [0030] 11) 바람직하게는, 구현예 10) 에 따른 방법에서, 식 I-1 의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응을 수행하는데 사용되는 메틸 이소-부틸 케톤의 부피는 에틸렌 글리콜의 부피의 3 내지 7 배일 것이다.
- [0031] 12) 더 바람직하게는, 구현예 11) 에 따른 방법에서, 식 I-1 의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 반응을 수행하는데 사용되는 메틸 이소-부틸 케톤의 부피는 에틸렌 글리콜의 부피의 4 내지 6 배일 것이다.
- [0032] 13) 본 발명의 특정한 변형법에 따라, 구현예 10) 내지 12) 중 하나에 따른 방법을 식 I-1 의 화합물의 당량 당 3 내지 20 당량의 에틸렌 글리콜을 사용해 수행할 것이다.
- [0033] 14) 특히, 구현예 13) 에 따른 방법을 식 I-1 의 화합물의 당량 당 5 내지 7 당량의 에틸렌 글리콜을 사용해 수행할 것이다.
- [0034] 15) 구현예 1) 내지 14) 중 하나에 따른 방법의 액체-액체 추출의 바람직한 수행 방법에 따라, 수성상 및 유기상의 혼합물을 35 내지 60°C 의 온도로 가열한 후, 상을 분리시킨다.
- [0035] 16) 바람직하게는, 구현예 15) 에 따른 바람직한 방법에서, 수성상 및 유기상의 혼합물을 45 내지 55°C 의 온도로 가열한 후, 상을 분리시킨다.
- [0036] 17) 본 발명의 추가의 변형법에 따라, 구현예 1) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 방법에 따라 수득한 식 I-2 의 화합물을, 수합한 유기상으로부터 메틸 이소-부틸 케톤의 부분 증발, 무극 비양성자성 유기 용매, 또는 무극 비양성자성 유기 용매들의 혼합물의 상기 유기상에의 첨가, 이렇게 수득한 혼합물의 완전한 고체 용해가 달성될 때까지의 가열, 및 혼합물의 냉각에 의해 결정화함으로써 식 I-2 의 화합물의 결정화를 수득한다.
- [0037] 18) 바람직하게는, 구현예 17) 에 따른 방법에서, 구현예 1) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 방법에 따라 수득한 식 I-2 의 화합물을, 수합한 유기상으로부터 메틸 이소-부틸 케톤의 부분 증발, 헵탄의 상기 유기상에의 첨가, 이렇게 수득한 혼합물의 완전한 고체 용해가 달성될 때까지의 가열, 및 혼합물의 냉각에 의해 결정화함으로써 식 I-2 의 화합물의 결정화를 수득한다.
- [0038] 19) 바람직하게는, 구현예 18) 에 따른 방법에서 수합한 유기상으로부터 증발된 메틸 이소-부틸 케톤의 부피는 메틸 이소-부틸 케톤의 전체 부피의 20 내지 50% 일 것이다.
- [0039] 20) 바람직하게는, 구현예 18) 또는 19) 에 따른 방법에서 유기상에 첨가되는 헵탄의 부피는 유기상의 부피의 1 내지 3 배일 것이다.
- [0040] 21) 더 바람직하게는, 구현예 18) 또는 19) 에 따른 방법에서 유기상에 첨가되는 헵탄의 부피는 유기상의 부피의 1.5 내지 2.5 배일 것이다.
- [0041] 22) 바람직하게는, 구현예 1) 내지 21) 중 하나에 따른 제조 방법은 수득한 식 I-2 의 화합물에서 잔류 에틸렌 글리콜의 비 ("실시예" 섹션에 기재된 이온 크로마토그래피 방법에 의해 측정된 바와 같음) 가 500 ppm 미만이도록 하는 것일 것이다.
- [0042] 23) 더 바람직하게는, 구현예 1) 내지 21) 중 하나에 따른 제조 방법은 수득한 식 I-2 의 화합물에서 잔류 에틸렌 글리콜의 비 ("실시예" 섹션에 기재된 이온 크로마토그래피 방법에 의해 측정된 바와 같음) 가 200 ppm 미만이도록 하는 것일 것이다.
- [0043] 24) 훨씬 더 바람직하게는, 구현예 1) 내지 21) 중 하나에 따른 제조 방법은 수득한 식 I-2 의 화합물에서 잔류 에틸렌 글리콜의 비 ("실시예" 섹션에 기재된 이온 크로마토그래피 방법에 의해 측정된 바와 같음) 가 100 ppm 미만이도록 하는 것일 것이다.
- [0044] 25) 본 발명은 나아가 구현예 1) 에 정의된 바와 같은 식 I-1 의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 염기의 존재 하의 반응에 의해 화합물을 수득하는 경우, 구현예 1) 에 정의된 바와 같은 식 I-2 의 화합물로부터 에틸렌 글리콜의

제거를 위한 메틸 이소-부틸 케톤의 용도에 관한 것이다.

- [0045] 26) 본 발명은 특히 구현예 2)에 정의된 바와 같은 식 I-1의 화합물과 에틸렌 글리콜과의 염기의 존재 하의 반응에 의해 화합물을 수득하는 경우, 구현예 1)에 정의된 바와 같은 식 I-2의 화합물로부터 에틸렌 글리콜의 제거를 위한 메틸 이소-부틸 케톤의 용도에 관한 것이다.
- [0046] 27) 바람직하게는, 구현예 25) 또는 26)에 사용되는 염기는 NaOH, KOH 및 칼륨 tert-부티레이트로 이루어진 군으로부터 선택될 것이다.
- [0047] 28) 더 바람직하게는, 구현예 25) 또는 26)에 사용되는 염기는 칼륨 tert-부티레이트일 것이다.
- [0048] 29) 바람직하게는, 구현예 25) 내지 28) 중 하나에 따른 메틸 이소-부틸 케톤의 사용은 상기 사용에 따라 수득한 식 I-2의 화합물에서 잔류 에틸렌 글리콜의 비 ("실시예" 섹션에 기재된 이온 크로마토그래피 방법에 의해 측정된 바와 같음)가 500 ppm 미만이도록 하는 것일 것이다.
- [0049] 30) 더 바람직하게는, 구현예 25) 내지 28) 중 하나에 따른 메틸 이소-부틸 케톤의 사용은 상기 사용에 따라 수득한 식 I-2의 화합물에서 잔류 에틸렌 글리콜의 비 ("실시예" 섹션에 기재된 이온 크로마토그래피 방법에 의해 측정된 바와 같음)가 200 ppm 미만이도록 하는 것일 것이다.
- [0050] 31) 훨씬 더 바람직하게는, 구현예 25) 내지 28) 중 하나에 따른 메틸 이소-부틸 케톤의 사용은 상기 사용에 따라 수득한 식 I-2의 화합물에서 잔류 에틸렌 글리콜의 비 ("실시예" 섹션에 기재된 이온 크로마토그래피 방법에 의해 측정된 바와 같음)가 100 ppm 미만이도록 하는 것일 것이다.
- [0051] 따라서, 본 발명은 특히 구현예 1) 및 25) 중 하나에 정의된 바와 같은 제조 방법 및 용도, 또는 구현예 2) 내지 24) 및 26) 내지 31) 중 어느 하나의 특성들에 의해 그 각각의 종속을 고려함으로써 추가로 제한되는 이들 제조 방법 및 용도에 관한 것이다. 특히, 상기 개시된 바와 같은 상이한 구현예의 종속을 기준으로, 하기 제조 방법 및 용도 구현예가 따라서 가능하고 의도되고 여기에서 개별 형태로 특별히 개시된다:
- 1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+1, 4+2+1, 5+2+1, 5+4+1, 5+4+2+1, 6+2+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 6+5+2+1, 6+5+4+1,
 6+5+4+2+1, 7+6+2+1, 7+6+4+1, 7+6+4+2+1, 7+6+5+2+1, 7+6+5+4+1, 7+6+5+4+2+1, 8+2+1, 8+4+1,
 8+4+2+1, 8+5+2+1, 8+5+4+1, 8+5+4+2+1, 8+7+6+2+1, 8+7+6+4+1, 8+7+6+4+2+1, 8+7+6+5+2+1,
 8+7+6+5+4+1, 8+7+6+5+4+2+1, 9+8+2+1, 9+8+4+1, 9+8+4+2+1, 9+8+5+2+1, 9+8+5+4+1, 9+8+5+4+2+1,
 9+8+7+6+2+1, 9+8+7+6+4+1, 9+8+7+6+4+2+1, 9+8+7+6+5+2+1, 9+8+7+6+5+4+1, 9+8+7+6+5+4+2+1,
 10+2+1, 10+4+1, 10+4+2+1, 10+5+2+1, 10+5+4+1, 10+5+4+2+1, 10+8+2+1, 10+8+4+1, 10+8+4+2+1,
 10+8+5+2+1, 10+8+5+4+1, 10+8+5+4+2+1, 10+8+7+6+2+1, 10+8+7+6+4+1, 10+8+7+6+4+2+1,
 10+8+7+6+5+2+1, 10+8+7+6+5+4+1, 10+8+7+6+5+4+2+1, 11+10+2+1, 11+10+4+1, 11+10+4+2+1,
 11+10+5+2+1, 11+10+5+4+1, 11+10+5+4+2+1, 11+10+8+2+1, 11+10+8+4+1, 11+10+8+4+2+1,
 11+10+8+5+2+1, 11+10+8+5+4+1, 11+10+8+5+4+2+1, 11+10+8+7+6+2+1, 11+10+8+7+6+4+1,
 11+10+8+7+6+4+2+1, 11+10+8+7+6+5+2+1, 11+10+8+7+6+5+4+1, 11+10+8+7+6+5+4+2+1,
 12+11+10+2+1, 12+11+10+4+1, 12+11+10+4+2+1, 12+11+10+5+2+1, 12+11+10+5+4+1,
 12+11+10+5+4+2+1, 12+11+10+8+2+1, 12+11+10+8+4+1, 12+11+10+8+4+2+1, 12+11+10+8+5+2+1,
 12+11+10+8+5+4+1, 12+11+10+8+5+4+2+1, 12+11+10+8+7+6+2+1, 12+11+10+8+7+6+4+1,
 12+11+10+8+7+6+4+2+1, 12+11+10+8+7+6+5+2+1, 12+11+10+8+7+6+5+4+1,
- [0052]

12+11+10+8+7+6+5+4+2+1, 13+10+2+1, 13+10+4+1, 13+10+4+2+1, 13+10+5+2+1, 13+10+5+4+1,
 13+10+5+4+2+1, 13+10+8+2+1, 13+10+8+4+1, 13+10+8+4+2+1, 13+10+8+5+2+1, 13+10+8+5+4+1,
 13+10+8+5+4+2+1, 13+10+8+7+6+2+1, 13+10+8+7+6+4+1, 13+10+8+7+6+4+2+1, 13+10+8+7+6+5+2+1,
 13+10+8+7+6+5+4+1, 13+10+8+7+6+5+4+2+1, 13+12+11+10+2+1, 13+12+11+10+4+1,
 13+12+11+10+4+2+1, 13+12+11+10+5+2+1, 13+12+11+10+5+4+1, 13+12+11+10+5+4+2+1,
 13+12+11+10+8+2+1, 13+12+11+10+8+4+1, 13+12+11+10+8+4+2+1, 13+12+11+10+8+5+2+1,
 13+12+11+10+8+5+4+1, 13+12+11+10+8+5+4+2+1, 13+12+11+10+8+7+6+2+1,
 13+12+11+10+8+7+6+4+1, 13+12+11+10+8+7+6+4+2+1, 13+12+11+10+8+7+6+5+2+1,
 13+12+11+10+8+7+6+5+4+1, 13+12+11+10+8+7+6+5+4+2+1, 14+13+10+2+1, 14+13+10+4+1,
 14+13+10+4+2+1, 14+13+10+5+2+1, 14+13+10+5+4+1, 14+13+10+5+4+2+1, 14+13+10+8+2+1,
 14+13+10+8+4+1, 14+13+10+8+4+2+1, 14+13+10+8+5+2+1, 14+13+10+8+5+4+1,
 14+13+10+8+5+4+2+1, 14+13+10+8+7+6+2+1, 14+13+10+8+7+6+4+1, 14+13+10+8+7+6+4+2+1,
 14+13+10+8+7+6+5+2+1, 14+13+10+8+7+6+5+4+1, 14+13+10+8+7+6+5+4+2+1, 14+13+12+11+10+2+1,
 14+13+12+11+10+4+1, 14+13+12+11+10+4+2+1, 14+13+12+11+10+5+2+1, 14+13+12+11+10+5+4+1,
 14+13+12+11+10+5+4+2+1, 14+13+12+11+10+8+2+1, 14+13+12+11+10+8+4+1,
 14+13+12+11+10+8+4+2+1, 14+13+12+11+10+8+5+2+1, 14+13+12+11+10+8+5+4+1,
 14+13+12+11+10+8+7+6+4+2+1, 14+13+12+11+10+8+7+6+5+2+1, 14+13+12+11+10+8+7+6+5+4+1,
 14+13+12+11+10+8+7+6+5+4+2+1, 15+2+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+5+2+1, 15+5+4+1, 15+5+4+2+1,
 15+8+2+1, 15+8+4+1, 15+8+4+2+1, 15+8+5+2+1, 15+8+5+4+1, 15+8+5+4+2+1, 15+8+7+6+2+1,
 15+8+7+6+4+1, 15+8+7+6+4+2+1, 15+8+7+6+5+2+1, 15+8+7+6+5+4+1, 15+8+7+6+5+4+2+1,
 15+10+2+1, 15+10+4+1, 15+10+4+2+1, 15+10+5+2+1, 15+10+5+4+1, 15+10+5+4+2+1, 15+10+8+2+1,
 15+10+8+4+1, 15+10+8+4+2+1, 15+10+8+5+2+1, 15+10+8+5+4+1, 15+10+8+5+4+2+1, 15+10+8+5+4+2+1,
 15+10+8+7+6+2+1, 15+10+8+7+6+4+1, 15+10+8+7+6+4+2+1, 15+10+8+7+6+5+2+1,
 15+10+8+7+6+5+4+1, 15+10+8+7+6+5+4+2+1, 16+15+2+1, 16+15+4+1, 16+15+4+2+1, 16+15+5+2+1,
 16+15+5+4+1, 16+15+5+4+2+1, 16+15+8+2+1, 16+15+8+4+1, 16+15+8+4+2+1, 16+15+8+5+2+1,
 16+15+8+5+4+1, 16+15+8+5+4+2+1, 16+15+8+7+6+2+1, 16+15+8+7+6+4+1, 16+15+8+7+6+4+2+1,
 16+15+8+7+6+5+2+1, 16+15+8+7+6+5+4+1, 16+15+8+7+6+5+4+2+1, 16+15+10+2+1, 16+15+10+4+1,
 16+15+10+4+2+1, 16+15+10+5+2+1, 16+15+10+5+4+1, 16+15+10+5+4+2+1, 16+15+10+8+2+1,
 16+15+10+8+4+1, 16+15+10+8+4+2+1, 16+15+10+8+5+2+1, 16+15+10+8+5+4+1, 16+15+10+8+5+4+2+1,
 16+15+10+8+5+4+2+1, 16+15+10+8+7+6+2+1, 16+15+10+8+7+6+4+1, 16+15+10+8+7+6+4+2+1,
 16+15+10+8+7+6+5+2+1, 16+15+10+8+7+6+5+4+1, 16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 17+2+1, 17+4+1,
 17+4+2+1, 17+5+2+1, 17+5+4+1, 17+5+4+2+1, 17+8+2+1, 17+8+4+1, 17+8+4+2+1, 17+8+5+2+1,
 17+8+5+4+1, 17+8+5+4+2+1, 17+8+7+6+2+1, 17+8+7+6+4+1, 17+8+7+6+4+2+1, 17+8+7+6+5+2+1,
 17+8+7+6+5+4+1, 17+8+7+6+5+4+2+1, 17+10+2+1, 17+10+4+1, 17+10+4+2+1, 17+10+5+2+1,
 17+10+5+4+1, 17+10+5+4+2+1, 17+10+8+2+1, 17+10+8+4+1, 17+10+8+4+2+1, 17+10+8+5+2+1,
 17+10+8+5+4+1, 17+10+8+5+4+2+1, 17+10+8+7+6+2+1, 17+10+8+7+6+4+1, 17+10+8+7+6+4+2+1,
 17+10+8+7+6+5+2+1, 17+10+8+7+6+5+4+1, 17+10+8+7+6+5+4+2+1, 17+16+15+2+1, 17+16+15+4+1,
 17+16+15+4+2+1, 17+16+15+5+2+1, 17+16+15+5+4+1, 17+16+15+5+4+2+1, 17+16+15+8+2+1,
 17+16+15+8+4+1, 17+16+15+8+4+2+1, 17+16+15+8+5+2+1, 17+16+15+8+5+4+1,

$17+16+15+8+5+4+2+1$, $17+16+15+8+7+6+2+1$, $17+16+15+8+7+6+4+1$, $17+16+15+8+7+6+4+2+1$,
 $17+16+15+8+7+6+5+2+1$, $17+16+15+8+7+6+5+4+1$, $17+16+15+8+7+6+5+4+2+1$, $17+16+15+10+2+1$,
 $17+16+15+10+4+1$, $17+16+15+10+4+2+1$, $17+16+15+10+5+2+1$, $17+16+15+10+5+4+1$,
 $17+16+15+10+5+4+2+1$, $17+16+15+10+8+2+1$, $17+16+15+10+8+4+1$, $17+16+15+10+8+4+2+1$,
 $17+16+15+10+8+5+2+1$, $17+16+15+10+8+5+4+1$, $17+16+15+10+8+5+4+2+1$, $17+16+15+10+8+7+6+2+1$,
 $17+16+15+10+8+7+6+4+1$, $17+16+15+10+8+7+6+4+2+1$, $17+16+15+10+8+7+6+5+2+1$,
 $17+16+15+10+8+7+6+5+4+1$, $17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1$, $18+17+2+1$, $18+17+4+1$, $18+17+4+2+1$,
 $18+17+5+2+1$, $18+17+5+4+1$, $18+17+5+4+2+1$, $18+17+8+2+1$, $18+17+8+4+1$, $18+17+8+4+2+1$,
 $18+17+8+5+2+1$, $18+17+8+5+4+1$, $18+17+8+5+4+2+1$, $18+17+8+7+6+2+1$, $18+17+8+7+6+4+1$,
 $18+17+8+7+6+4+2+1$, $18+17+8+7+6+5+2+1$, $18+17+8+7+6+5+4+1$, $18+17+8+7+6+5+4+2+1$,
 $18+17+10+2+1$, $18+17+10+4+1$, $18+17+10+4+2+1$, $18+17+10+5+2+1$, $18+17+10+5+4+1$,
 $18+17+10+5+4+2+1$, $18+17+10+8+2+1$, $18+17+10+8+4+1$, $18+17+10+8+4+2+1$, $18+17+10+8+5+2+1$,
 $18+17+10+8+5+4+1$, $18+17+10+8+5+4+2+1$, $18+17+10+8+7+6+2+1$, $18+17+10+8+7+6+4+1$,
 $18+17+10+8+7+6+4+2+1$, $18+17+10+8+7+6+5+2+1$, $18+17+10+8+7+6+5+4+1$, $18+17+10+8+7+6+5+4+2+1$,
 $18+17+10+8+7+6+5+4+2+1$, $18+17+16+15+2+1$, $18+17+16+15+4+1$, $18+17+16+15+4+2+1$,
 $18+17+16+15+5+2+1$, $18+17+16+15+5+4+1$, $18+17+16+15+5+4+2+1$, $18+17+16+15+8+2+1$,
 $18+17+16+15+8+4+1$, $18+17+16+15+8+4+2+1$, $18+17+16+15+8+5+2+1$, $18+17+16+15+8+5+4+1$,
 $18+17+16+15+8+5+4+2+1$, $18+17+16+15+8+7+6+2+1$, $18+17+16+15+8+7+6+4+1$,
 $18+17+16+15+8+7+6+4+2+1$, $18+17+16+15+8+7+6+5+2+1$, $18+17+16+15+8+7+6+5+4+1$, $18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1$,
 $18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1$, $18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1$, $18+17+16+15+10+4+1$,
 $18+17+16+15+10+4+2+1$, $18+17+16+15+10+5+2+1$, $18+17+16+15+10+5+4+1$, $18+17+16+15+10+5+4+2+1$,
 $18+17+16+15+10+8+2+1$, $18+17+16+15+10+8+4+1$, $18+17+16+15+10+8+4+2+1$, $18+17+16+15+10+8+5+2+1$,
 $18+17+16+15+10+8+5+4+1$, $18+17+16+15+10+8+5+4+2+1$, $18+17+16+15+10+8+7+6+2+1$, $18+17+16+15+10+8+7+6+4+1$,
 $18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1$, $18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1$, $18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1$, $18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1$,
 $18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1$, $19+18+17+2+1$, $19+18+17+4+1$, $19+18+17+4+2+1$,
 $19+18+17+5+2+1$, $19+18+17+5+4+1$, $19+18+17+5+4+2+1$, $19+18+17+8+2+1$, $19+18+17+8+4+1$,
 $19+18+17+8+4+2+1$, $19+18+17+8+5+2+1$, $19+18+17+8+5+4+1$, $19+18+17+8+5+4+2+1$,
 $19+18+17+8+7+6+2+1$, $19+18+17+8+7+6+4+1$, $19+18+17+8+7+6+4+2+1$, $19+18+17+8+7+6+5+2+1$,
 $19+18+17+8+7+6+5+4+1$, $19+18+17+8+7+6+5+4+2+1$, $19+18+17+10+2+1$, $19+18+17+10+4+1$,
 $19+18+17+10+4+2+1$, $19+18+17+10+5+2+1$, $19+18+17+10+5+4+1$, $19+18+17+10+5+4+2+1$,
 $19+18+17+10+8+2+1$, $19+18+17+10+8+4+1$, $19+18+17+10+8+4+2+1$, $19+18+17+10+8+5+2+1$,
 $19+18+17+10+8+5+4+1$, $19+18+17+10+8+5+4+2+1$, $19+18+17+10+8+7+6+2+1$, $19+18+17+10+8+7+6+4+1$,
 $19+18+17+10+8+7+6+4+2+1$, $19+18+17+10+8+7+6+5+2+1$, $19+18+17+10+8+7+6+5+4+1$, $19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1$,
 $19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1$, $19+18+17+16+15+4+1$, $19+18+17+16+15+4+2+1$, $19+18+17+16+15+5+2+1$,
 $19+18+17+16+15+5+4+1$, $19+18+17+16+15+5+4+2+1$, $19+18+17+16+15+8+4+1$, $19+18+17+16+15+8+4+2+1$,
 $19+18+17+16+15+8+4+2+1$, $19+18+17+16+15+8+5+2+1$, $19+18+17+16+15+8+7+6+2+1$, $19+18+17+16+15+8+7+6+4+1$,
 $19+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1$, $19+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1$, $19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1$, $19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1$

[0054]

$19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+4+1,$
 $19+18+17+16+15+10+4+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+5+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+5+4+1,$
 $19+18+17+16+15+10+5+4+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+8+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+8+4+1,$
 $19+18+17+16+15+10+8+4+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+8+5+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+8+5+4+1,$
 $19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,$
 $19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, \quad 19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,$
 $19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, \quad 19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 20+18+17+2+1,$
 $20+18+17+4+1, \quad 20+18+17+4+2+1, \quad 20+18+17+5+2+1, \quad 20+18+17+5+4+1, \quad 20+18+17+5+4+2+1,$
 $20+18+17+8+2+1, \quad 20+18+17+8+4+1, \quad 20+18+17+8+4+2+1, \quad 20+18+17+8+5+2+1, \quad 20+18+17+8+5+4+1,$
 $20+18+17+8+5+4+2+1, \quad 20+18+17+8+7+6+2+1, \quad 20+18+17+8+7+6+4+1, \quad 20+18+17+8+7+6+4+2+1,$
 $20+18+17+8+7+6+5+2+1, \quad 20+18+17+8+7+6+5+4+1, \quad 20+18+17+8+7+6+5+4+2+1, \quad 20+18+17+10+2+1,$
 $20+18+17+10+4+1, \quad 20+18+17+10+4+2+1, \quad 20+18+17+10+5+2+1, \quad 20+18+17+10+5+4+1,$
 $20+18+17+10+5+4+2+1, \quad 20+18+17+10+8+2+1, \quad 20+18+17+10+8+4+1, \quad 20+18+17+10+8+4+2+1,$
 $20+18+17+10+8+5+2+1, \quad 20+18+17+10+8+5+4+1, \quad 20+18+17+10+8+5+4+2+1, \quad 20+18+17+10+8+6+2+1,$
 $20+18+17+10+8+7+6+4+1, \quad 20+18+17+10+8+7+6+4+2+1, \quad 20+18+17+10+8+7+6+5+2+1,$
 $20+18+17+10+8+7+6+5+4+1, \quad 20+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+2+1,$
 $20+18+17+16+15+4+1, \quad 20+18+17+16+15+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+5+2+1, \quad 20+18+17+16+15+5+4+1,$
 $20+18+17+16+15+5+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+8+2+1, \quad 20+18+17+16+15+8+4+1,$
 $20+18+17+16+15+8+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+8+7+6+2+1, \quad 20+18+17+16+15+8+7+6+4+1,$
 $20+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1, \quad 20+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1,$
 $20+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+4+1,$
 $20+18+17+16+15+10+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+5+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+5+4+1,$
 $20+18+17+16+15+10+5+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+8+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+8+4+1,$
 $20+18+17+16+15+10+8+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+8+5+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+8+5+4+1,$
 $20+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,$
 $20+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1, \quad 20+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1,$
 $20+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, \quad 20+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 20+19+18+17+2+1,$
 $20+19+18+17+4+1, \quad 20+19+18+17+4+2+1, \quad 20+19+18+17+5+2+1, \quad 20+19+18+17+5+4+1,$
 $20+19+18+17+5+4+2+1, \quad 20+19+18+17+8+2+1, \quad 20+19+18+17+8+4+1, \quad 20+19+18+17+8+4+2+1,$
 $20+19+18+17+8+5+2+1, \quad 20+19+18+17+8+5+4+1, \quad 20+19+18+17+8+5+4+2+1, \quad 20+19+18+17+8+7+6+2+1,$
 $20+19+18+17+8+7+6+4+1, \quad 20+19+18+17+8+7+6+4+2+1, \quad 20+19+18+17+8+7+6+5+2+1,$
 $20+19+18+17+8+7+6+5+4+1, \quad 20+19+18+17+8+7+6+5+4+2+1, \quad 20+19+18+17+10+2+1,$
 $20+19+18+17+10+4+1, \quad 20+19+18+17+10+4+2+1, \quad 20+19+18+17+10+5+2+1, \quad 20+19+18+17+10+5+4+1,$
 $20+19+18+17+10+5+4+2+1, \quad 20+19+18+17+10+8+2+1, \quad 20+19+18+17+10+8+4+1,$
 $20+19+18+17+10+8+4+2+1, \quad 20+19+18+17+10+8+7+6+2+1, \quad 20+19+18+17+10+8+7+6+4+1,$
 $20+19+18+17+10+8+7+6+4+2+1, \quad 20+19+18+17+10+8+7+6+5+2+1, \quad 20+19+18+17+10+8+7+6+5+4+1,$
 $20+19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+4+1,$
 $20+19+18+17+16+15+4+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+5+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+5+4+1,$

$20+19+18+17+16+15+5+4+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+8+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+8+4+1,$
 $20+19+18+17+16+15+8+4+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+8+5+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+8+5+4+1,$
 $20+19+18+17+16+15+8+5+4+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+8+7+6+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+8+7+6+4+1,$
 $20+19+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,$
 $20+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, \quad 20+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1,$
 $20+19+18+17+16+15+10+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+10+4+1, \quad 20+19+18+17+16+15+10+4+2+1,$
 $20+19+18+17+16+15+10+5+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+10+5+4+1, \quad 20+19+18+17+16+15+10+5+4+2+1,$
 $20+19+18+17+16+15+10+8+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+10+8+4+1, \quad 20+19+18+17+16+15+10+8+4+2+1,$
 $20+19+18+17+16+15+10+8+5+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+10+8+5+4+1,$
 $20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1,$
 $20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1, \quad 20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1,$
 $20+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 21+18+17+2+1, \quad 21+18+17+4+1, \quad 21+18+17+4+2+1,$
 $21+18+17+5+2+1, \quad 21+18+17+5+4+1, \quad 21+18+17+5+4+2+1, \quad 21+18+17+8+2+1, \quad 21+18+17+8+4+1,$
 $21+18+17+8+4+2+1, \quad 21+18+17+8+5+2+1, \quad 21+18+17+8+5+4+1, \quad 21+18+17+8+5+4+2+1,$
 $21+18+17+8+7+6+2+1, \quad 21+18+17+8+7+6+4+1, \quad 21+18+17+8+7+6+4+2+1, \quad 21+18+17+8+7+6+5+2+1,$
 $21+18+17+8+7+6+5+4+1, \quad 21+18+17+8+7+6+5+4+2+1, \quad 21+18+17+10+2+1, \quad 21+18+17+10+4+1,$
 $21+18+17+10+4+2+1, \quad 21+18+17+10+5+2+1, \quad 21+18+17+10+5+4+1, \quad 21+18+17+10+5+4+2+1,$
 $21+18+17+10+8+2+1, \quad 21+18+17+10+8+4+1, \quad 21+18+17+10+8+4+2+1, \quad 21+18+17+10+8+5+2+1,$
 $21+18+17+10+8+5+4+1, \quad 21+18+17+10+8+5+4+2+1, \quad 21+18+17+10+8+7+6+2+1,$
 $21+18+17+10+8+7+6+4+1, \quad 21+18+17+10+8+7+6+4+2+1, \quad 21+18+17+10+8+7+6+5+2+1,$
 $21+18+17+10+8+7+6+5+4+1, \quad 21+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+2+1,$
 $21+18+17+16+15+4+1, \quad 21+18+17+16+15+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+5+2+1, \quad 21+18+17+16+15+5+4+1,$
 $21+18+17+16+15+5+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+8+2+1, \quad 21+18+17+16+15+8+4+1,$
 $21+18+17+16+15+8+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+8+5+2+1, \quad 21+18+17+16+15+8+5+4+1,$
 $21+18+17+16+15+8+7+6+2+1, \quad 21+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1,$
 $21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+4+1,$
 $21+18+17+16+15+10+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+5+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+5+4+1,$
 $21+18+17+16+15+10+5+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+8+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+8+4+1,$
 $21+18+17+16+15+10+8+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+8+5+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+8+5+4+1,$
 $21+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,$
 $21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1,$
 $21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 21+19+18+17+2+1,$
 $21+19+18+17+4+1, \quad 21+19+18+17+4+2+1, \quad 21+19+18+17+5+2+1, \quad 21+19+18+17+5+4+1,$
 $21+19+18+17+5+4+2+1, \quad 21+19+18+17+8+2+1, \quad 21+19+18+17+8+4+1, \quad 21+19+18+17+8+4+2+1,$
 $21+19+18+17+8+5+2+1, \quad 21+19+18+17+8+5+4+1, \quad 21+19+18+17+8+5+4+2+1, \quad 21+19+18+17+8+7+6+2+1,$
 $21+19+18+17+8+7+6+4+1, \quad 21+19+18+17+8+7+6+4+2+1, \quad 21+19+18+17+8+7+6+5+2+1,$
 $21+19+18+17+8+7+6+5+4+1, \quad 21+19+18+17+8+7+6+5+4+2+1, \quad 21+19+18+17+10+2+1,$
 $21+19+18+17+10+4+1, \quad 21+19+18+17+10+4+2+1, \quad 21+19+18+17+10+5+2+1, \quad 21+19+18+17+10+5+4+1,$

[0056]

$21+19+18+17+10+5+4+2+1,$	$21+19+18+17+10+8+2+1,$	$21+19+18+17+10+8+4+1,$
$21+19+18+17+10+8+4+2+1,$	$21+19+18+17+10+8+5+2+1,$	$21+19+18+17+10+8+5+4+1,$
$21+19+18+17+10+8+5+4+2+1,$	$21+19+18+17+10+8+7+6+2+1,$	$21+19+18+17+10+8+7+6+4+1,$
$21+19+18+17+10+8+7+6+4+2+1,$	$21+19+18+17+10+8+7+6+5+2+1,$	$21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+1,$
$21+19+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+4+1,$
$21+19+18+17+16+15+4+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+5+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+5+4+1,$
$21+19+18+17+16+15+5+4+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+8+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+8+4+1,$
$21+19+18+17+16+15+8+4+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+8+5+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+8+5+4+1,$
$21+19+18+17+16+15+8+5+4+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+8+7+6+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+1,$
$21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1,$		$21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,$
$21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1,$		$21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1,$
$21+19+18+17+16+15+10+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+10+4+1,$	$21+19+18+17+16+15+10+4+2+1,$
$21+19+18+17+16+15+10+5+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+10+5+4+1,$	$21+19+18+17+16+15+10+5+4+2+1,$
$21+19+18+17+16+15+10+8+2+1,$	$21+19+18+17+16+15+10+8+4+1,$	$21+19+18+17+16+15+10+8+4+2+1,$
$21+19+18+17+16+15+10+8+5+2+1,$		$21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+1,$
$21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1,$		$21+19+18+17+16+15+10+8+6+2+1,$
$21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,$		$21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1,$
$21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1,$		$21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1,$
$21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1,$	$22+2+1,$	$22+4+1,$
	$22+4+2+1,$	$22+5+2+1,$
	$22+8+2+1,$	$22+8+4+1,$
	$22+8+4+2+1,$	$22+8+5+2+1,$
	$22+8+5+4+1,$	$22+8+5+4+2+1,$
	$22+8+7+6+2+1,$	$22+8+7+6+4+1,$
	$22+8+7+6+4+2+1,$	$22+8+7+6+5+2+1,$
		$22+8+7+6+5+4+1,$
	$22+10+2+1,$	$22+10+4+1,$
	$22+10+4+2+1,$	$22+10+5+2+1,$
	$22+10+5+4+2+1,$	$22+10+8+2+1,$
	$22+10+8+4+1,$	$22+10+8+4+2+1,$
	$22+10+8+5+2+1,$	$22+10+8+5+4+1,$
	$22+10+8+5+4+2+1,$	$22+10+8+7+6+2+1,$
	$22+10+8+7+6+4+1,$	$22+10+8+7+6+4+2+1,$
	$22+10+8+7+6+5+2+1,$	$22+10+8+7+6+5+4+1,$
	$22+10+8+7+6+5+4+2+1,$	$22+10+8+7+6+5+4+2+1,$
	$22+10+8+7+6+5+4+2+1,$	$22+16+15+2+1,$
		$22+16+15+4+1,$
		$22+16+15+4+2+1,$
		$22+16+15+5+2+1,$
		$22+16+15+5+4+1,$
		$22+16+15+8+2+1,$
		$22+16+15+8+4+1,$
		$22+16+15+8+4+2+1,$
		$22+16+15+8+5+2+1,$
		$22+16+15+8+5+4+1,$
		$22+16+15+8+5+4+2+1,$
		$22+16+15+8+7+6+2+1,$
		$22+16+15+8+7+6+4+1,$
		$22+16+15+8+7+6+4+2+1,$
		$22+16+15+8+7+6+5+2+1,$
		$22+16+15+8+7+6+5+4+1,$
		$22+16+15+8+7+6+5+4+2+1,$
		$22+16+15+8+7+6+5+4+2+1,$
		$22+16+15+10+4+1,$
		$22+16+15+10+5+2+1,$
		$22+16+15+10+5+4+1,$
		$22+16+15+10+8+2+1,$
		$22+16+15+10+8+4+1,$
		$22+16+15+10+8+4+2+1,$
		$22+16+15+10+8+5+2+1,$
		$22+16+15+10+8+5+4+1,$
		$22+16+15+10+8+5+4+2+1,$
		$22+16+15+10+8+7+6+2+1,$
		$22+16+15+10+8+7+6+4+1,$
		$22+16+15+10+8+7+6+4+2+1,$
		$22+16+15+10+8+7+6+5+2+1,$
		$22+16+15+10+8+7+6+5+4+1,$
		$22+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1,$
		$22+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1,$
		$22+18+17+4+2+1,$
	$22+18+17+5+2+1,$	$22+18+17+5+4+1,$
	$22+18+17+5+4+1,$	$22+18+17+5+4+2+1,$
	$22+18+17+8+4+1,$	$22+18+17+8+4+2+1,$
		$22+18+17+8+5+2+1,$
		$22+18+17+8+5+4+1,$
	$22+18+17+8+5+4+2+1,$	$22+18+17+8+7+6+2+1,$
		$22+18+17+8+7+6+4+1,$
		$22+18+17+8+7+6+4+2+1,$
		$22+18+17+8+7+6+5+2+1,$
		$22+18+17+8+7+6+5+4+1,$
		$22+18+17+8+7+6+5+4+2+1,$
		$22+18+17+10+4+1,$
		$22+18+17+10+4+2+1,$
		$22+18+17+10+5+2+1,$
		$22+18+17+10+5+4+1,$
		$22+18+17+10+8+2+1,$
		$22+18+17+10+8+4+1,$
		$22+18+17+10+8+4+2+1,$

[0057]

[0058]

[0059]

$23+16+15+10+8+2+1, \quad 23+16+15+10+8+4+1, \quad 23+16+15+10+8+4+2+1, \quad 23+16+15+10+8+5+2+1,$
 $23+16+15+10+8+5+4+1, \quad 23+16+15+10+8+5+4+2+1, \quad 23+16+15+10+8+7+6+2+1,$
 $23+16+15+10+8+7+6+4+1, \quad 23+16+15+10+8+7+6+4+2+1, \quad 23+16+15+10+8+7+6+5+2+1,$
 $23+16+15+10+8+7+6+5+4+1, \quad 23+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 23+18+17+2+1, \quad 23+18+17+4+1,$
 $23+18+17+4+2+1, \quad 23+18+17+5+2+1, \quad 23+18+17+5+4+1, \quad 23+18+17+5+4+2+1, \quad 23+18+17+8+2+1,$
 $23+18+17+8+4+1, \quad 23+18+17+8+4+2+1, \quad 23+18+17+8+5+2+1, \quad 23+18+17+8+5+4+1,$
 $23+18+17+8+5+4+2+1, \quad 23+18+17+8+7+6+2+1, \quad 23+18+17+8+7+6+4+1, \quad 23+18+17+8+7+6+4+2+1,$
 $23+18+17+8+7+6+5+2+1, \quad 23+18+17+8+7+6+5+4+1, \quad 23+18+17+8+7+6+5+4+2+1, \quad 23+18+17+10+2+1,$
 $23+18+17+10+4+1, \quad 23+18+17+10+4+2+1, \quad 23+18+17+10+5+2+1, \quad 23+18+17+10+5+4+1,$
 $23+18+17+10+5+4+2+1, \quad 23+18+17+10+8+2+1, \quad 23+18+17+10+8+4+1, \quad 23+18+17+10+8+4+2+1,$
 $23+18+17+10+8+5+2+1, \quad 23+18+17+10+8+5+4+1, \quad 23+18+17+10+8+5+4+2+1, \quad 23+18+17+10+8+7+6+2+1,$
 $23+18+17+10+8+7+6+4+1, \quad 23+18+17+10+8+7+6+4+2+1, \quad 23+18+17+10+8+7+6+5+2+1,$
 $23+18+17+10+8+7+6+5+4+1, \quad 23+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+2+1,$
 $23+18+17+16+15+4+1, \quad 23+18+17+16+15+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+5+2+1, \quad 23+18+17+16+15+5+4+1,$
 $23+18+17+16+15+5+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+8+2+1, \quad 23+18+17+16+15+8+4+1,$
 $23+18+17+16+15+8+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+8+5+2+1, \quad 23+18+17+16+15+8+5+4+1,$
 $23+18+17+16+15+8+5+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+8+7+6+2+1, \quad 23+18+17+16+15+8+7+6+4+1,$
 $23+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1, \quad 23+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1,$
 $23+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+4+1,$
 $23+18+17+16+15+10+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+5+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+5+4+1,$
 $23+18+17+16+15+10+5+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+8+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+8+4+1,$
 $23+18+17+16+15+10+8+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+8+5+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+8+5+4+1,$
 $23+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,$
 $23+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1,$
 $23+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 23+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 23+21+18+17+2+1,$
 $23+21+18+17+4+1, \quad 23+21+18+17+4+2+1, \quad 23+21+18+17+5+2+1, \quad 23+21+18+17+5+4+1,$
 $23+21+18+17+5+4+2+1, \quad 23+21+18+17+8+2+1, \quad 23+21+18+17+8+4+1, \quad 23+21+18+17+8+4+2+1,$
 $23+21+18+17+8+5+2+1, \quad 23+21+18+17+8+5+4+1, \quad 23+21+18+17+8+5+4+2+1, \quad 23+21+18+17+8+7+6+2+1,$
 $23+21+18+17+8+7+6+4+1, \quad 23+21+18+17+8+7+6+4+2+1, \quad 23+21+18+17+8+7+6+5+2+1, \quad 23+21+18+17+8+7+6+5+4+1,$
 $23+21+18+17+8+7+6+5+4+2+1, \quad 23+21+18+17+8+7+6+5+4+2+1, \quad 23+21+18+17+10+2+1,$
 $23+21+18+17+10+4+1, \quad 23+21+18+17+10+4+2+1, \quad 23+21+18+17+10+5+2+1, \quad 23+21+18+17+10+5+4+1,$
 $23+21+18+17+10+5+4+2+1, \quad 23+21+18+17+10+8+2+1, \quad 23+21+18+17+10+8+4+1,$
 $23+21+18+17+10+8+4+2+1, \quad 23+21+18+17+10+8+5+2+1, \quad 23+21+18+17+10+8+5+4+1,$
 $23+21+18+17+10+8+5+4+2+1, \quad 23+21+18+17+10+8+7+6+2+1, \quad 23+21+18+17+10+8+7+6+4+1,$
 $23+21+18+17+10+8+7+6+4+2+1, \quad 23+21+18+17+10+8+7+6+5+2+1, \quad 23+21+18+17+10+8+7+6+5+4+1,$
 $23+21+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 23+21+18+17+16+15+2+1, \quad 23+21+18+17+16+15+4+1,$
 $23+21+18+17+16+15+4+2+1, \quad 23+21+18+17+16+15+5+2+1, \quad 23+21+18+17+16+15+5+4+1,$
 $23+21+18+17+16+15+5+4+2+1, \quad 23+21+18+17+16+15+8+2+1, \quad 23+21+18+17+16+15+8+4+1,$
 $23+21+18+17+16+15+8+4+2+1, \quad 23+21+18+17+16+15+8+5+2+1, \quad 23+21+18+17+16+15+8+5+4+1,$
 $23+21+18+17+16+15+8+5+4+2+1, \quad 23+21+18+17+16+15+8+7+6+2+1, \quad 23+21+18+17+16+15+8+7+6+4+1,$

[0060]

23+21+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1,
 23+21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1, 23+21+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+4+1, 23+21+18+17+16+15+10+4+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+5+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+5+4+1, 23+21+18+17+16+15+10+5+4+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+8+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+4+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+4+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+8+5+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+5+4+1,
 23+21+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1,
 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1, 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1,
 23+21+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+2+1, 23+21+19+18+17+4+1,
 23+21+19+18+17+4+2+1, 23+21+19+18+17+5+2+1, 23+21+19+18+17+5+4+1,
 23+21+19+18+17+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+8+2+1, 23+21+19+18+17+8+4+1,
 23+21+19+18+17+8+4+2+1, 23+21+19+18+17+8+5+2+1, 23+21+19+18+17+8+5+4+1,
 23+21+19+18+17+8+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+8+7+6+2+1, 23+21+19+18+17+8+7+6+4+1,
 23+21+19+18+17+8+7+6+4+2+1, 23+21+19+18+17+8+7+6+5+2+1, 23+21+19+18+17+8+7+6+5+4+1,
 23+21+19+18+17+8+7+6+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+10+2+1, 23+21+19+18+17+10+4+1,
 23+21+19+18+17+10+4+2+1, 23+21+19+18+17+10+5+2+1, 23+21+19+18+17+10+5+4+1,
 23+21+19+18+17+10+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+4+1,
 23+21+19+18+17+10+8+4+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+5+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+5+4+1,
 23+21+19+18+17+10+8+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+7+6+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+7+6+4+1,
 23+21+19+18+17+10+8+7+6+4+2+1, 23+21+19+18+17+10+8+7+6+5+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+4+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+5+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+5+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+5+4+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+8+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+4+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+8+5+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+5+4+1,
 23+21+19+18+17+16+15+8+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1,
 23+21+19+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+4+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+5+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+5+4+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+8+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+4+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+8+5+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1, 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1,
 23+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, 24+2+1, 24+4+1, 24+4+2+1, 24+5+2+1, 24+5+4+1,
 24+5+4+2+1, 24+8+2+1, 24+8+4+1, 24+8+4+2+1, 24+8+5+2+1, 24+8+5+4+1, 24+8+5+4+2+1,

[0061]

$24+8+7+6+2+1, \quad 24+8+7+6+4+1, \quad 24+8+7+6+4+2+1, \quad 24+8+7+6+5+2+1, \quad 24+8+7+6+5+4+1,$
 $24+8+7+6+5+4+2+1, \quad 24+10+2+1, \quad 24+10+4+1, \quad 24+10+4+2+1, \quad 24+10+5+2+1, \quad 24+10+5+4+1,$
 $24+10+5+4+2+1, \quad 24+10+8+2+1, \quad 24+10+8+4+1, \quad 24+10+8+4+2+1, \quad 24+10+8+5+2+1, \quad 24+10+8+5+4+1,$
 $24+10+8+5+4+2+1, \quad 24+10+8+7+6+2+1, \quad 24+10+8+7+6+4+1, \quad 24+10+8+7+6+4+2+1, \quad 24+10+8+7+6+5+2+1,$
 $24+10+8+7+6+5+4+1, \quad 24+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 24+16+15+2+1, \quad 24+16+15+4+1, \quad 24+16+15+4+2+1,$
 $24+16+15+5+2+1, \quad 24+16+15+5+4+1, \quad 24+16+15+5+4+2+1, \quad 24+16+15+8+2+1, \quad 24+16+15+8+4+1,$
 $24+16+15+8+4+2+1, \quad 24+16+15+8+5+2+1, \quad 24+16+15+8+5+4+1, \quad 24+16+15+8+5+4+2+1,$
 $24+16+15+8+7+6+2+1, \quad 24+16+15+8+7+6+4+1, \quad 24+16+15+8+7+6+4+2+1, \quad 24+16+15+8+7+6+5+2+1,$
 $24+16+15+8+7+6+5+4+1, \quad 24+16+15+8+7+6+5+4+2+1, \quad 24+16+15+10+2+1, \quad 24+16+15+10+4+1,$
 $24+16+15+10+4+2+1, \quad 24+16+15+10+5+2+1, \quad 24+16+15+10+5+4+1, \quad 24+16+15+10+5+4+2+1,$
 $24+16+15+10+8+2+1, \quad 24+16+15+10+8+4+1, \quad 24+16+15+10+8+4+2+1, \quad 24+16+15+10+8+5+2+1,$
 $24+16+15+10+8+5+4+1, \quad 24+16+15+10+8+5+4+2+1, \quad 24+16+15+10+8+7+6+2+1,$
 $24+16+15+10+8+7+6+4+1, \quad 24+16+15+10+8+7+6+4+2+1, \quad 24+16+15+10+8+7+6+5+2+1,$
 $24+16+15+10+8+7+6+5+4+1, \quad 24+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 24+18+17+2+1, \quad 24+18+17+4+1,$
 $24+18+17+4+2+1, \quad 24+18+17+5+2+1, \quad 24+18+17+5+4+1, \quad 24+18+17+5+4+2+1, \quad 24+18+17+8+2+1,$
 $24+18+17+8+4+1, \quad 24+18+17+8+4+2+1, \quad 24+18+17+8+5+2+1, \quad 24+18+17+8+5+4+1,$
 $24+18+17+8+5+4+2+1, \quad 24+18+17+8+7+6+2+1, \quad 24+18+17+8+7+6+4+1, \quad 24+18+17+8+7+6+4+2+1,$
 $24+18+17+8+7+6+5+2+1, \quad 24+18+17+8+7+6+5+4+1, \quad 24+18+17+8+7+6+5+4+2+1, \quad 24+18+17+10+2+1,$
 $24+18+17+10+4+1, \quad 24+18+17+10+4+2+1, \quad 24+18+17+10+5+2+1, \quad 24+18+17+10+5+4+1,$
 $24+18+17+10+5+4+2+1, \quad 24+18+17+10+8+2+1, \quad 24+18+17+10+8+4+1, \quad 24+18+17+10+8+4+2+1,$
 $24+18+17+10+8+5+2+1, \quad 24+18+17+10+8+5+4+1, \quad 24+18+17+10+8+5+4+2+1, \quad 24+18+17+10+8+7+6+2+1,$
 $24+18+17+10+8+7+6+4+1, \quad 24+18+17+10+8+7+6+4+2+1, \quad 24+18+17+10+8+7+6+5+2+1,$
 $24+18+17+10+8+7+6+5+4+1, \quad 24+18+17+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 24+18+17+16+5+2+1,$
 $24+18+17+16+15+4+1, \quad 24+18+17+16+15+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+5+2+1, \quad 24+18+17+16+15+5+4+1,$
 $24+18+17+16+15+5+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+8+2+1, \quad 24+18+17+16+15+8+4+1,$
 $24+18+17+16+15+8+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+8+5+2+1, \quad 24+18+17+16+15+8+5+4+1,$
 $24+18+17+16+15+8+5+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+8+7+6+2+1, \quad 24+18+17+16+15+8+7+6+4+1,$
 $24+18+17+16+15+8+7+6+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+8+7+6+5+2+1, \quad 24+18+17+16+15+8+7+6+5+4+1,$
 $24+18+17+16+15+8+7+6+5+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+4+1,$
 $24+18+17+16+15+10+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+5+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+5+4+1,$
 $24+18+17+16+15+10+5+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+8+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+8+4+1,$
 $24+18+17+16+15+10+8+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+8+5+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+8+5+4+1,$
 $24+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1,$
 $24+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1,$
 $24+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 24+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, \quad 24+21+18+17+2+1,$
 $24+21+18+17+4+1, \quad 24+21+18+17+4+2+1, \quad 24+21+18+17+5+2+1, \quad 24+21+18+17+5+4+1,$
 $24+21+18+17+5+4+2+1, \quad 24+21+18+17+8+2+1, \quad 24+21+18+17+8+4+1, \quad 24+21+18+17+8+4+2+1,$
 $24+21+18+17+8+5+2+1, \quad 24+21+18+17+8+5+4+1, \quad 24+21+18+17+8+5+4+2+1, \quad 24+21+18+17+8+7+6+2+1,$
 $24+21+18+17+8+7+6+4+1, \quad 24+21+18+17+8+7+6+4+2+1, \quad 24+21+18+17+8+7+6+5+2+1,$
 $24+21+18+17+8+7+6+5+4+1, \quad 24+21+18+17+8+7+6+5+4+2+1, \quad 24+21+18+17+10+2+1,$

$$\begin{aligned}
& 24+21+19+18+17+16+15+10+4+1, & 24+21+19+18+17+16+15+10+4+2+1, \\
& 24+21+19+18+17+16+15+10+5+2+1, & 24+21+19+18+17+16+15+10+5+4+1, \\
& 24+21+19+18+17+16+15+10+5+4+2+1, & 24+21+19+18+17+16+15+10+8+2+1, \\
& 24+21+19+18+17+16+15+10+8+4+1, & 24+21+19+18+17+16+15+10+8+4+2+1, \\
& 24+21+19+18+17+16+15+10+8+5+2+1, & 24+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+1, \\
& 24+21+19+18+17+16+15+10+8+5+4+2+1, & 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+2+1, \\
& 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+1, & 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+4+2+1, \\
& 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+2+1, & 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+1, \\
& 24+21+19+18+17+16+15+10+8+7+6+5+4+2+1, & 25, 26, 27+25, 27+26, 28+25, 28+26, 29+25, 29+26, \\
& 29+27+25, 29+27+26, 29+28+25, 29+28+26, 30+25, 30+26, 30+27+25, 30+27+26, 30+28+25, 30+28+26,
\end{aligned}$$

상기 리스트에서, 수치는 상기 제시된 그 넘버링에 따른 구현예로 칭하지만, "+"는 또 다른 구현예로부터의 종속을 나타낸다. 상이한 개별화된 구현예는 콤마에 의해 구분된다. 다시 말해, 예를 들어 "5+2+1"은 구현예 1)에 종속하는, 구현예 2)에 종속하는 구현예 5)로 칭하며, 즉 구현예 "5+2+1"은 구현예 2) 및 5)의 특성들로 추가로 제한된 구현예 1)에 상응한다. 마찬가지로, "9+8+2+1"은 구현예 1)에 종속하는, 필요한

부분만 약간 수정하여 구현예 8) 및 2)에 종속하는 구현예 9)로 칭하며, 즉 구현예 "9+8+2+1"은 구현예 8) 및 9)의 특성들로 추가로 제한된, 구현예 2)의 특성들로 추가로 제한된 구현예 1)에 상응한다.

[0066] 출발 화합물, 즉 구현예 1)에 정의된 바와 같은 식 I-1의 화합물의 제조 방법이 하기 섹션 "출발 물질의 제조"에 기재되어 있지만, 구현예 1)에 정의된 바와 같은 식 I-2의 화합물로부터 마시텐탄의 수득 방법은 하기 섹션 "식 I-2의 화합물의 용도"에 기재되어 있다.

출발 물질의 제조

[0068] 구현예 1)에 정의된 바와 같은 식 I-1의 화합물의 제조를 WO 02/053557 또는 [Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861]에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.

[0069] 특히, 식 I-1의 화합물을 섹션 "실시예" (하위섹션 "제조" 참조)에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

식 I-2의 화합물의 용도

[0071] 구현예 1)에 정의된 바와 같은 식 I-2의 화합물로부터 개시되는 마시텐탄의 제조를 WO 02/053557 또는 [Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861]에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.

[0072] 특히, 마시텐탄을 섹션 "실시예" (하위섹션 "제조" 참조)에 기재된 바와 같이 식 I-2의 화합물로부터 개시하여 제조할 수 있다.

본 맥락에서 사용되는 용어 및 축약어

축약어:

[0075] 하기 축약어를 명세서 및 실시예를 통틀어 사용한다:

[0076] approx. 대략

[0077] aq. 수성

[0078] DCM 디클로로메탄

[0079] DMSO 디메틸сульфонсид

[0080] EA 에틸 아세테이트

[0081] EG 에틸렌 글리콜

[0082] eq. 당량(들)

[0083] FID 불꽃 이온화 검출기

[0084] GC 기체 크로마토그래피

[0085] Hept 헵탄

[0086] IT 내부 온도

[0087] LC-MS 액체 크로마토그래피 - 질량 분광계

[0088] MEK 메틸 에틸 케톤

[0089] MeOH 메탄올

[0090] MIBK 메틸 이소-부틸 케톤

[0091] MIPK 메틸 이소-프로필 케톤

[0092] MS 질량 분광계

[0093] org. 유기

[0094] Pd/C 탄소 상 팔라듐

[0095] % a/a 면적비로 측정된 %

[0096] % w/w 중량비로 측정된 %

[0097] tBu tert-부틸

[0098] THF 테트라히드로푸란

[0099] t_R 체류 시간

[0100] 본 맥락에서 사용되는 특정한 용어들의 정의:

[0101] 하기 단락은 본 발명에 따른 화합물에 대한 각종 화학 부분들, 뿐만 아니라 본 맥락에서 사용되는 기타 특정 용어들의 정의를 제공하고, 달리 명백하게 제시되는 정의가 보다 넓거나 좁은 정의를 제공하지 않는 한 명세서 및 청구범위를 통틀어 단일하게 적용되는 것으로 의도된다:

[0102] ◆ 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소 또는 염소로 칭한다.

[0103] ◆ 표현 "무극 비양성자성 유기 용매"는 극성이 아니고 산성 수소를 갖지 않는 용매로 칭한다. 무극 비양성자성 유기 용매의 대표예는 툴루엔, 자일렌, Hex, Hept, CHex 및 MeCHex를 포함한다. 바람직한 무극 비양성자성 유기 용매는 Hex 및 Hept이고, 가장 바람직한 무극 비양성자성 유기 용매는 Hept이다.

[0104] ◆ 표현 "무극 비양성자성 유기 용매들의 혼합물"은 상기 정의된 바와 같은 무극 비양성자성 유기 용매들의 혼합물로 칭한다. 비양성자성 용매들의 혼합물의 대표예는 하기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 툴루엔, 자일렌, Hex, Hept, CHex 및 MeCHex로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개의 용매들의 혼합물; 또는 툴루엔, 자일렌, 및 Hex, Hept, CHex 및 MeCHex로부터 선택되는 용매의 혼합물.

[0105] ◆ 본원에 사용된 바와 같은 표현 "실온"은 20 내지 30°C, 바람직하게는 25°C의 온도로 칭한다.

[0106] ◆ 온도에 관하여 사용되지 않는다면, 수치 "X" 앞에 위치한 용어 "약" 또는 "대략"은 본 출원에서 X의 X - 10% 내지 X의 X + 10%로 연장되는 간격, 바람직하게는 X의 X - 5% 내지 X의 X + 5%로 연장되는 간격으로 칭한다. 온도의 특정한 경우에, 온도 "Y" 앞에 위치한 용어 "약"은 본 출원에서 온도 Y - 10°C 내지 Y + 10°C로 연장되는 간격, 바람직하게는 Y - 5°C 내지 Y + 5°C로 연장되는 간격으로 칭한다.

[0107] 본 발명의 특정한 구현예가 하기 실시예에 기재되어 있으며, 보다 상세히 본 발명을 예시하기 위함이지 어떠한 방식으로든 그 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0108] 실시예

[0109] 제시되는 모든 온도는 외부 온도이고, °C로 언급된다. 화합물을 ¹H-NMR (400 MHz) 또는 ¹³C-NMR (100 MHz) (Bruker; 화학적 이동 δ은 사용되는 용매에 대해서 ppm으로 제시됨; 다중도: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선; p = 오중선, hex = 육중선, hept = 칠중선, m = 다중선, br. = 브로드, 커플링 상수는 Hz로 제시됨); LC-MS (Agilent 1200 Binary Pump 및 DAD 가 구비된 Agilent MS 검출기 G1956B); 이온 크로마토그래피; 및 GC-FID로 특성화하였다.

[0110] LC-MS 방법 1 ("LC-MS1")의 파라미터:

[0111] 주입 부피: 2 μL

[0112] 컬럼: Kinetex C18, 2.6 μm, 2.1 x 50 mm

[0113] 컬럼 유속: 1 mL/분

[0114] 용리액: 용리액 A: 물 + 0.08% TFA

[0115] 용리액 B: MeCN + 0.012% TFA

[0116] 구배: 2.0 분 95% B

[0117] 2.8 분 95% B

[0118] 3.0 분 5% B

[0119] 온도: 40°C

[0120] 검출기 파장 210 nm

[0121] LC-MS 방법 2 ("LC-MS2") 의 파라미터:

- [0122] 주입 부피: 2 μ L
 [0123] 컬럼: YMC Pack Pro C18, 3 μ m, 150 x 4.6 mm
 [0124] 컬럼 유속: 1.5 mL/분
 [0125] 용리액: 용리액 A: 물 + 0.1% TFA
 [0126] 용리액 B: MeCN + 0.08% TFA
 [0127] 구배: 0 분 15% B
 [0128] 12 분 90% B
 [0129] 12.1 분 15% B
 [0130] 15 분 15% B

[0131] 온도: 25°C
 [0132] 검출기 파장: 225 nm

[0133] 이온 크로마토그래피 방법의 파라미터:

- [0134] 주입 부피: 50 μ L
 [0135] 이온 크로마토그래프: Methrom 733 IC separation center
 [0136] 검출기: 굴절률 검출기
 [0137] 예비컬럼: Bio Rad Carbo-H Refill Cartridges 30 x 4.5 mm
 [0138] 컬럼: Bio Rad Aminex HPX 87H 300 x 7.8 mm
 [0139] 컬럼 온도: 실온
 [0140] 용리액: 2 mmol/L 수성 황산
 [0141] 유속: 등용매, 0.6 mL/분
 [0142] 크로마토그램 시간: 대략 30 분

[0143] GC-FID 방법의 프로토콜:

[0144] MeOH 중의 EG 참조 용액을 하기 각각의 농도로 제조한다: MeOH 의 L 당 0, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 10, 200 및 500 mg 의 EG. 0.02 g 의 시험 생성물을 1 mL MeOH 중에 용해시킨다. 사용되는 GC-FID 장치의 파라미터는 하기이다:

- [0145] 주입 부피: 1 mL
 [0146] 컬럼: BGB WAX 30 m/0.25 mm/0.25 μ m
 [0147] 주입 온도: 250°C
 [0148] 백터 가스/플러스: He / 0.8 mL/분 (정류)
 [0149] 컬럼 온도: 내부 온도: 60°C
 [0150] 온도: 15°C/분으로 하여 220°C 까지 온도 상승
 [0151] 최종 시간: 20 분
 [0152] FID 온도: 300°C
 [0153] 수소 유속: 40.0 mL/분
 [0154] 공기 유속: 400.0 mL/분

- [0155] 모드: 일정 메이크업(makeup) 유속
- [0156] 메이크업 유속: 45.0 mL/분
- [0157] 메이크업 가스 유형: 헬륨
- [0158] 제조 A:
- [0159] 제조 A: N-(5-(4-브로모페닐)-6-클로로페리미딘-4-일)프로판-1-술파미드:
- [0160] A.i. 프로판-1-술파미드:
- [0161] 클로로솔포닐 이소시아네이트 (12.3 mL; 0.14 mol; 1.0 당량) 를 30 분에 걸쳐 DCM (130 mL) 중의 벤질 알코올 (14.7 mL; 0.14 mol; 1.0 당량) 의 냉 (-35°C) 용액에 서서히 첨가하였다. DCM (35 mL) 중의 n-프로필아민 (14 mL, 0.17 mol; 1.2 당량) 및 트리에틸아민 (29.5 mL; 0.21 mol; 1.5 당량) 의 용액을 -50°C에서 서서히 적가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 20°C로 가온하였다. 이를 물로 세정한 후, 수성 33% HCl 및 물로 세정하였다. 혼합물을 30°C로 가온하고, 충을 분리시켰다. 유기상을 pH > 5 이도록 Et₃N (20 mL; 0.14 mol; 1 당량) 및 물 (50 mL) 의 혼합물로 세정하였다. THF (85 mL) 를 첨가한 후, 10% Pd/C (1 g) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 6 시간 동안 6 bar의 수소 하에 수소화시켰다. 이를 Celite로 여과하였다. 휘발물을 제거하였다. DMSO (120 mL) 를 첨가하였다. DMSO 중의 이렇게 수득한 프로판-1-술파미드 (100% 이론적 수율) 의 용액을 다음 단계에 그 자체로 사용하였다.
- [0162] A.ii. N-(5-(4-브로모페닐)-6-클로로페리미딘-4-일)프로판-1-술파미드:
- [0163] tBuOK (16.0 g; 0.14 mol; 1 당량) 를 DMSO 중의 상기 제조한 중간체 A.i 의 냉 (5°C) 용액에 첨가하였다. 수득한 혼탁물을 20°C로 가열하고, 30 분 동안 교반하였다. 5-(4-브로모페닐)-4,6-디클로로페리미딘 (10.7 g; 0.035 mol; 0.25 당량) 을 적가하고, 혼합물을 1 시간 동안 50°C로 가열하였다. 물을 첨가하였다. 용액의 pH를 33% 수성 HCl을 사용해 4-5로 조정하였다. 혼탁물을 0°C로 냉각하고, 30 분 동안 교반하였다. 이를 여과해내고, 물 및 MeOH 의 용액으로 행구고, 감압 하에 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (12.6 g, 5-(4-브로모페닐)-4,6-디클로로페리미딘에 있어서 수율 89%).
- [0164] 제조 B: N-[5-(4-브로모페닐)-6-[2-[(5-브로모-2-페리미디닐)옥시]에톡시]-4-페리미디닐]-N'-프로필술파미드 (마시텐탄):
- [0165] N-(5-(4-브로모페닐)-6-(2-히드록시에톡시)페리미딘-4-일)프로판-1-술파미드 (200 g; 0.46 mol; 실시예 1 참조) 및 5-브로모-2-클로로페리미딘 (117 g; 0.60 mol; 1.3 당량) 을 톨루엔 (3 L) 및 DMF (400 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 50°C까지 가온하고, 톨루엔 (대략 400 mL) 을 감압 하에 중류해냈다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, tBuOK (156 g, 3 당량, 1.38 mol) 를 적가하였다. 이를 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 물 (1 L) 을 첨가하고, 용액의 pH를 33% 수성 HCl을 사용해 3-5로 조정하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 충을 분리시켰다. 유기상을 50°C에서 차콜로 처리하고, Celite로 여과하였다. 여과 케이크를 톨루엔으로 행구었다. 50°C에서, 물 (1 L) 을 유기층에 첨가하였다. 충을 분리시켰다. 유기층을 감압 하에 전체 부피 1 L로 농축시키고, 0°C로 냉각하였다. 수득한 고체를 여과해냈다. 이를 톨루엔 및 MeOH로 행구었다. 미정제 물질을 EA (1 L) 중에 혼탁시키고, 50°C로 가열하였다. 300 mL의 EA를 중류해내고, MeOH (400 mL) 를 첨가하였다. 혼탁물을 0°C로 냉각하였다. 고체를 여과해내고, MeOH로 행구고, 감압 하에 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (225 g; 83% 수율).
- [0166] 참조예 1: N-(5-(4-브로모페닐)-6-(2-히드록시에톡시)페리미딘-4-일)프로판-1-술파미드:
- [0167] KOtBu (3.4 당량) 를 EG (제조 A 의 화합물의 g 당 4 mL) 중의 제조 A 의 화합물 (1 당량) 의 용액에 신중하게 (발열 반응) 첨가하였다. 수득한 혼합물을 15 시간 동안 100°C로 가열하였다. 이를 50°C로 냉각하였다. 물 (사용되는 제조 A 의 화합물의 g 당 4 mL) 및 MeOH (사용되는 제조 A 의 화합물의 g 당 2 mL) 를 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후에, 용액의 pH를 32% 수성 HCl을 사용해 4로 조정하였다. 이를 1.5 시간 내에 0°C로 냉각하고, 상기 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 이를 여과해냈다. 고체를 MeOH (사용되는 제조 A 의 화합물의 g 당 4 mL) 중에 20°C에서 10 분 동안 슬러리화하였다. 이를 여과해내고, 진공 하에 50°C에서 15 시간 동안 건조시켜 밝은 베이지색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. 실험을 다양한 양의 제조 A 의 화합물을 사용해 수회 수행하였다.
- [0168] 생성물은 [Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861]에 보고된 것들과 같은 NMR 데이터를 가졌다.

수율 범위: 79–96%. LC-MS2: $t_R = 8.04$ 분; 순도 범위: 93.7–97.4% a/a. 잔류 에틸렌 글리콜 (이온 크로마토그래피): 650–4600 ppm.

[0169] 참조예 2 및 3: N-(5-(4-브로모페닐)-6-(2-히드록시에톡시)파리미딘-4-일)프로판-1-솔파미드 - MIBK 와 상이한 케톤 용매를 사용하는 워크-업:

[0170] KOtBu (0.96 g, 8.6 mmol, 3.5 당량) 를 EG (5 mL, 89.4 mol, 36 당량) 중의 제조 A 의 화합물 (1 g, 2.5 mmol) 의 용액에 신중하게 (발열 반응) 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100°C 에서 15 시간 동안 교반하였다. 이를 50°C 로 냉각하였다. 10 mL 의 용매를 첨가한 후, 2 M HCl (3 mL) 을 첨가하였다. 층을 분리시키고, 유기상을 20 내지 50°C 에서 물 (7 mL) 로 2 회 세정하였다. 유기상의 앤리퀴트(aliquot) (0.5 mL) 를 농축 건조시켰다. 잔류 EG 의 양을 $^{1}\text{H-NMR}$ 로 분석하였다. 유기상의 나머지를 50°C 에서 진공 하에 농축 건조시켜 미정제 표제 화합물을 수득하였다. 게다가, 유기상의 앤리퀴트를 50°C 에서 15 시간 동안 가열하는 것으로 이루어진 스트레스 시험에 적용하였고; 생성물의 분해율을 LC-MS (LC-MS1) 를 사용해 측정하였다.

[0171] MIPK 및 MEK 로 수득한 결과가 하기 표 1 에 요약되어 있다.

표 1

용매	수율	잔류 EG ($^{1}\text{H-NMR}$)	분해율 (50°C 스트레스 시험)
MIPK	94%	20000 ppm	22%
MEK	92%	< 1000 ppm	47%

[0172]

[0173] 실시예 1: N-(5-(4-브로모페닐)-6-(2-히드록시에톡시)파리미딘-4-일)프로판-1-솔파미드 (MIBK 를 사용하는 워크-업):

[0174] KOtBu (0.96 g, 8.6 mmol, 3.5 당량) 를 EG (5 mL, 89.4 mol, 36 당량) 중의 제조 A 의 화합물 (1 g, 2.5 mmol) 의 용액에 신중하게 (발열 반응) 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100°C 에서 15 시간 동안 교반하였다. 이를 50°C 로 냉각하였다. MIBK (10 mL) 를 첨가한 후, 2 M HCl (3 mL) 을 첨가하였다. 층을 분리시키고, 유기상을 20 내지 50°C 에서 물 (7 mL) 로 2 회 세정하였다. 유기상의 앤리퀴트 (0.5 mL) 를 농축 건조시켰다. 잔류 EG 의 양을 $^{1}\text{H-NMR}$ 로 분석하였다. 유기상의 나머지를 50°C 에서 진공 하에 농축 건조시켜 미정제 표제 화합물 (90% 수율) 을 수득하였다. 게다가, 유기상의 앤리퀴트를 50°C 에서 15 시간 동안 가열하는 것으로 이루어진 스트레스 시험에 적용하고; LC-MS (LC-MS1) 를 사용해 측정한 생성물의 분해율은 26% 에 달하였다.

[0175] 생성물은 [Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849–7861] 에 보고된 것들과 같은 NMR 데이터를 가졌다. NMR 을 기준으로 하는 잔류 EG 함량은 약 2000 ppm 이었다.

[0176] 실시예 2: N-(5-(4-브로모페닐)-6-(2-히드록시에톡시)파리미딘-4-일)프로판-1-솔파미드 (MIBK 를 사용하는 워크-업):

[0177] EG (200 mL, 3.6 mol, 14.5 당량) 중의 KOtBu (97.0 g, 0.86 mol, 3.5 당량) 의 용액을 IT < 40°C 이도록 에틸렌 글리콜 (200 mL, 3.6 mol, 14.5 당량) 중의 제조 A 의 화합물 (100 g, 0.25 mol) 의 용액에 적가하였다. 수득한 혼합물을 100°C 에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료시에 (LC-MS 제어), 이를 20°C 로 냉각하였다. MIBK (1 L) 를 첨가하였다. 시트르산 1 수화물 (300 mL) 의 40% 수용액을 pH 4 에 도달할 때 까지 첨가하였다. 층을 분리시켰다. 유기상을 물 (750 mL) 로 세정하고, 층을 분리시켰다. 물 (750 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 50°C 에서 5 분 동안 교반하였다. 층을 분리시켰다. 유기상을 200 mL 의 MIBK 가 제거될 때까지 진공 하에 50°C 에서 농축시켰다. Hept (650 mL) 를 혼탁이 60–65°C 에서 관찰될 때 까지 60–65°C 에서 적가하였다. 혼합물을 N-(5-(4-브로모페닐)-6-(2-히드록시에톡시)파리미딘-4-일)프로판-1-솔파미드의 분석적으로 순수한 샘플과 함께 시딩(seeding) 하고, 60–65°C 에서 30 분 동안 교반하였다. 이를 3 시간 내에 5°C 로 냉각시켰다. 이를 여과해내고, 냉 MIBK/Hept 혼합물 (400 mL, 1:1) 로 헹구고,

진공 하에 50°C에서 전조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (80 g; 75% 수율).

[0178] 생성물은 [Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861]에 보고된 것들과 같은 NMR 데이터를 가졌다. NMR 어세이를 기준으로 하는 생성물 순도는 99% w/w 였다. $[M+H]^+$ = 431 및 433. LC-MS: t_R = 1.46 분; 순도: 98.5% a/a. 잔류 에틸렌 글리콜 (GC-FID): 72 ppm.

[0179] 실시예 3: N-(5-(4-브로모페닐)-6-(2-히드록시에톡시)페리미딘-4-일)프로판-1-솔파미드 (MIBK 중에서 반응 및 이를 사용하는 워크-업):

[0180] EG (124 mL, 3.7 mol, 6.0 당량)를 MIBK (600 mL) 중의 제조 A의 화합물 (150 g, 0.37 mol)의 가온 (40-50°C) 혼탁물에 첨가하였다. 고체 K0tBu (114 g, 1.11 mol, 3.0 당량)를 IT < 60°C 이도록 적가하였다. 혼합물을 2-3 시간 동안 100-105°C에서 교반하였다. 반응의 완료 후에 (LC-MS 제어), 이를 50°C로 냉각하였다. 시트르산 1 수화물 (300 mL)의 40% 수용액을 pH 4에 도달할 때까지 첨가하였다. 층을 분리시켰다. 유기상을 물 (450 mL)로 세정하고, 층을 분리시켰다. 물 (450 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50°C로 가온하였다. 이를 50°C에서 5 분 동안 교반하였다. 층을 분리시켰다. 유기상을 200 mL의 MIBK 가 제거될 때까지 진공 하에 50°C에서 농축시켰다. Hept (800 mL)를 혼탁이 관찰될 때까지 70-75°C에서 적가하였다. 혼합물을 N-(5-(4-브로모페닐)-6-(2-히드록시에톡시)페리미딘-4-일)프로판-1-솔파미드의 분석적으로 순수한 샘플과 함께 시딩하고, 60-65°C에서 30 분 동안 교반하였다. 이를 5 시간 내에 5°C로 냉각시켰다. 이를 여과해내고, 냉 MIBK/Hept 혼합물 (300 mL, 1:1)로 헹구고, 진공 하에 50°C에서 전조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (121 g; 76% 수율).

[0181] 생성물은 [Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861]에 보고된 것들과 같은 NMR 데이터를 가졌다. $[M+H]^+$ = 430 및 432. LC-MS: t_R = 1.46 분; 순도: 98.4% a/a. 잔류 에틸렌 글리콜 (GC-FID): 530 ppm.