

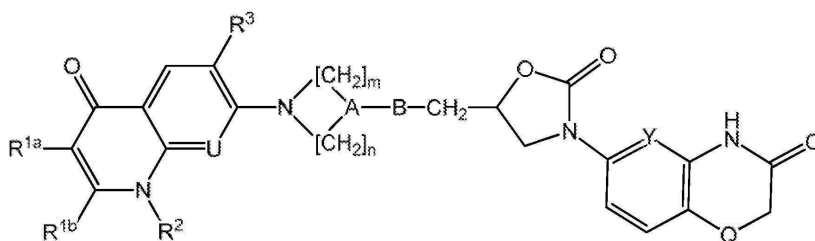
 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0096337 (43) 공개일자 2014년08월05일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 413/14</i> (2006.01) <i>C07D 417/14</i> (2006.01) <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>C07D 498/04</i> (2006.01) <i>C07D 497/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/421</i> (2006.01) <i>A61P 31/04</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2014-7014957 (22) 출원일자(국제) 2012년11월07일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2014년06월02일 (86) 국제출원번호 PCT/IB2012/056236 (87) 국제공개번호 WO 2013/068948 국제공개일자 2013년05월16일 (30) 우선권주장 PCT/IB2011/054968 2011년11월08일 국제사무국(IB)(IB)	(71) 출원인 엑테리온 파마슈티칼 리미티드 스위스 올슈빌 4123, 게버베스트라세 16 (72) 발명자 위브슈웨를랭 크리스띠앙 프랑스 에프-68480 뒤르메나끄 뤼 드 라 장다르메리 15 뤼에디 게오르크 스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 엑테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오 (뒷면에 계속) (74) 대리인 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 2-옥소-옥사졸리딘-3,5-디일 항생제 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I 의 항균성 화합물 및 상기 화합물의 염에 관한 것이다:



I

[식 중,

R^{1a} 는 H 또는 카르복시를 나타내고, R^{1b} 는 H 를 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 함께 $^*-C(O)-NH-S^{\#}$ 기 또는 $^*-C(OH)=N-S^{\#}$ 기 (여기서, "*" 는 R^{1a} 의 부착 지점을 나타내고, " $\#$ " 은 R^{1b} 의 부착 지점을 나타냄) 를 나타내고;

R^2 는 H, (C_1-C_3) 알킬, 히드록시- (C_1-C_3) 알킬, 벤질 또는 (C_3-C_5) 시클로알킬을 나타내고;

R^3 은 H 또는 할로젠을 나타내고;

U 는 N 또는 CR^4 를 나타내고; 여기서 R^4 는 H 또는 (C_1-C_3) 알콕시이고;

A 는 CH 를 나타내고, B 는 NH 를 나타내고, m 은 1 또는 2 를 나타내고, n 은 1 또는 2 를 나타내거나; 또는 A 는 N 을 나타내고, B 는 부재이고 (absent), m 은 2 를 나타내고, n 은 2 를 나타내고;

Y 는 CH 또는 N 을 나타내고; 및

Q 는 O 또는 S 를 나타냄].

(72) 발명자

쉬리베 장-필리쁘

스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액
테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오

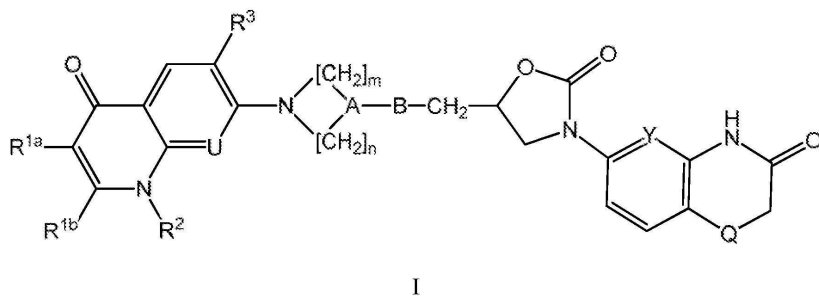
쑤브룬 악클린 코르넬리아

스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액
테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염:



[식 중,

R^{1a} 는 H 또는 카르복시를 나타내고, R^{1b} 는 H 를 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 함께 $^*-C(O)-NH-S^{\#}$ 기 또는 $^*-C(OH)=N-S^{\#}$ 기 (여기서, "*" 는 R^{1a} 의 부착 지점을 나타내고, "#" 은 R^{1b} 의 부착 지점을 나타냄) 를 나타내고;

R^2 는 H, (C_1-C_3) 알킬, 히드록시- (C_1-C_3) 알킬, 벤질 또는 (C_3-C_5) 시클로알킬을 나타내고;

R^3 은 H 또는 할로젠을 나타내고;

U 는 N 또는 CR^4 를 나타내고; 여기서 R^4 는 H 또는 (C_1-C_3) 알콕시이고;

A 는 CH 를 나타내고, B 는 NH 를 나타내고, m 은 1 또는 2 를 나타내고, n 은 1 또는 2 를 나타내거나; 또는 A 는 N 을 나타내고, B 는 부재이고 (absent), m 은 2 를 나타내고, n 은 2 를 나타내고;

Y 는 CH 또는 N 을 나타내고; 및

Q 는 O 또는 S 를 나타냄].

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^{1a} 는 H 또는 카르복시를 나타내고;

R^{1b} 는 H 를 나타내고;

R^2 는 H, (C_1-C_3) 알킬, 히드록시- (C_1-C_3) 알킬, 벤질 또는 (C_3-C_5) 시클로알킬을 나타내고;

R^3 은 H 또는 할로젠을 나타내고;

U 는 N 또는 CR^4 를 나타내고; 여기서 R^4 는 H 또는 (C_1-C_3) 알콕시이고;

A 는 CH 를 나타내고, B 는 NH 를 나타내고, m 은 1 을 나타내고, n 은 1 을 나타내거나 또는 m 은 2 를 나타내고, n 은 2 를 나타내거나; 또는 A 는 N 을 나타내고, B 는 부재이고, m 은 2 를 나타내고, n 은 2 를 나타내고;

Y 는 CH 또는 N 을 나타내고; 및

Q 는 O 또는 S 를 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R^1 은 카르복시를 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 (C_1-C_3) 알킬 또는 (C_3-C_5) 시클로알킬을 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 5

제 4 항에 있어서, R^2 는 시클로프로필을 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 할로젠을 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 7

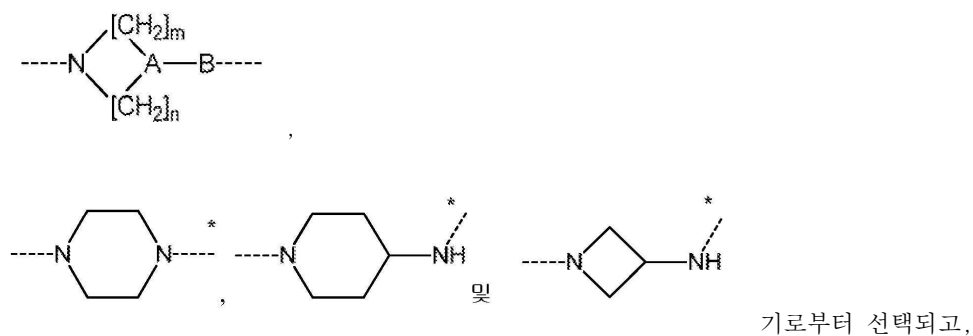
제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, U 는 N 을 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, U 는 CR^4 를 나타내고, 여기서 R^4 는 H 또는 (C_1-C_3) 알콕시인 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 기는



여기서, 별표는 상기 기와 옥사졸리디논 부분에 부착된 CH_2 기를 연결하는 결합을 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, Y 는 CH 또는 N 을 나타내고, Q 는 O 를 나타내거나, 또는 Y 는 CH 를 나타내고, Q 는 S 를 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

· R^{1a} 는 카르복시를 나타내고, R^{1b} 는 H 를 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 함께 $^*-C(O)-NH-S^{\#}$ 기 또는 $^*-C(OH)=N-S^{\#}$ 기 (여기서, "*" 는 R^{1a} 의 부착 지점을 나타내고, "#" 은 R^{1b} 의 부착 지점을 나타냄) 를 나타내고;

- R^2 는 시클로프로필을 나타내고;
- R^3 은 불소를 나타내고;
- U 는 N 을 나타내고;
- A 는 CH 를 나타내고, B 는 NH 를 나타내고, m 은 1 또는 2 를 나타내고, n 은 1 또는 2 를 나타내고;
- Y 는 N 을 나타내고; 및
- Q 는 0 를 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염:

- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산;
- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산;
- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- 6-((R)-5-{[1-(8-시클로프로필-3-플루오로-5-옥소-5,8-디히드로-[1,8]나프티리딘-2-일)-아제티딘-3-일아미노]-메틸}-2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-4H-벤조[1,4]티아진-3-온;
- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- 1-시클로프로필-8-메톡시-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산;
- 1-시클로프로필-8-메톡시-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산;
- 1-에틸-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- 1-시클로프로필-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- 1-메틸-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- 6-플루오로-1-메틸-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- 1-벤질-6-플루오로-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- 1-시클로프로필-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- 6-플루오로-1-(2-히드록시-에틸)-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-

b)[1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(4-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(4-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(3-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피롤리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

- 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-[(S)-3-({[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-메틸)-피롤리딘-1-일]-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

- 9-시클로프로필-6-플루오로-3-히드록시-7-(4-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-일)-9H-1-티아-2,8,9-트리아자-시클로펜타[b]나프탈렌-4-온;

- 9-시클로프로필-6-플루오로-3-히드록시-7-(3-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-9H-1-티아-2,8,9-트리아자-시클로펜타[b]나프탈렌-4-온; 및

- 9-시클로프로필-6-플루오로-3-히드록시-7-{4-[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-9H-1-티아-2,8,9-트리아자-시클로펜타[b]나프탈렌-4-온.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서의 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

활성 성분으로서 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약학적 조성물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

명세서

기술분야

본 발명은 2-옥소-옥사졸리딘-3,5-디일 항생제 유도체, 이를 함유하는 약학적 항균 조성물 및 감염 (예컨대, 세

[0001]

균 감염)의 치료를 위한 약제의 제조에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기 화합물은 기타 그람 양성 (Gram-positive) 및 그람 음성 (Gram-negative) 호기성 및 혐기성 세균 및 마이코박테리아 (mycobacteria)를 포함하는 각종 인간 및 수의학적 병원체에 대하여 효과적인 유용한 항미생물제이다.

배경 기술

항생제의 과도한 사용은 미생물에 선택적 진화 압력을 가하여, 유전적 기반의 내성 메커니즘을 생성시켰다. 현대의 의학 및 사회-경제적 행위는, 예컨대 인공 관절에서 병원성 미생물에 대한 저성장 환경을 형성시킴으로써, 및 예컨대 면역이 약화된 환자에서 장기간 숙주 보관소를 지지함으로써 내성 발달의 문제를 악화시킨다.

병원 설정에서, 감염의 주요 근원인, 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*), 폐렴구균 (*Streptococcus pneumoniae*), 장구균 종 (*Enterococcus spp.*) 및 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*)의 균주의 수의 증가는, 다중약물내성이 생기기 때문에, 치료가 불가능하지는 않더라도 치료가 어렵게 된다:

- 황색포도상구균 (*S. aureus*)은 β -락탐, 퀴놀린 및 현재는 심지어 반코마이신에 대한 내성이 있다;

- 폐렴구균 (*S. pneumoniae*)은 페니실린 또는 퀴놀린 항생제 및 심지어 새로운 마크로라이드에 대한 내성이 생긴다;

- 엔테로코치 (*Enterococci*)는 퀴놀린 및 반코마이신 내성이 있고, β -락탐 항생제는 이러한 균주에 대항하는 효력이 없다;

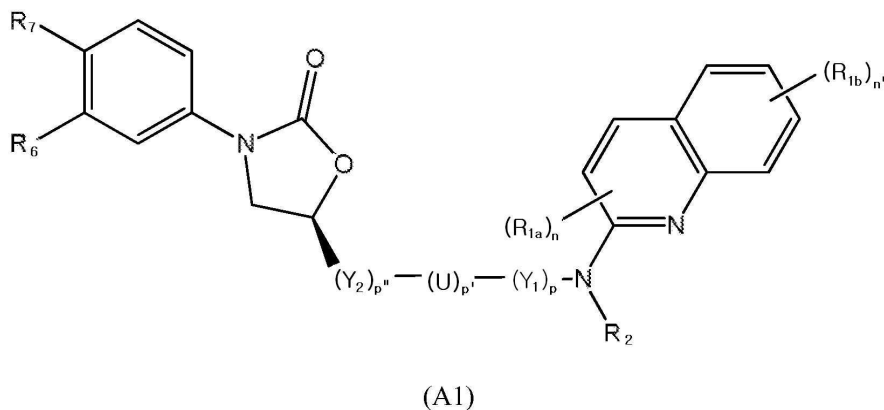
- 장내세균 (*Enterobacteriaceae*)은 세팔로스포린 및 퀴놀린 내성이 있다;

- 녹농균 (*P. aeruginosa*)은 β -락탐 및 퀴놀린 내성이 있다.

나아가, 다중약물내성 그람음성 균주, 예컨대 장내세균 (*Enterobacteriaceae*) 및 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*)의 발생은, 병원 설정에서 실질적인 문제가 되고 있는, 현재 사용되는 항생제를 이용한 치료 중 선택된, 아시네토박터 종 (*Acinetobacter spp.*) 또는 클로스트리디움 디피실레 (*Clostridium difficile*)와 같은 유기체를 지속적으로 증가 및 새롭게 발생시키고 있다. 따라서, 이러한 다중약물내성 바실러스를 극복하는 새로운 항균제에 대한 높은 의학적 요구가 존재한다.

또한, 지속적 감염을 야기하는 미생물은 점점 더 위궤양 또는 심장 질환과 같은 중증 만성 질환의 원인 인자 또는 보조인자로서 간주되고 있다.

WO 2006/024171 및 US 2007/0060558에는 화학식 (A1)의 항균성 화합물이 기재되어 있다:



[식 중,

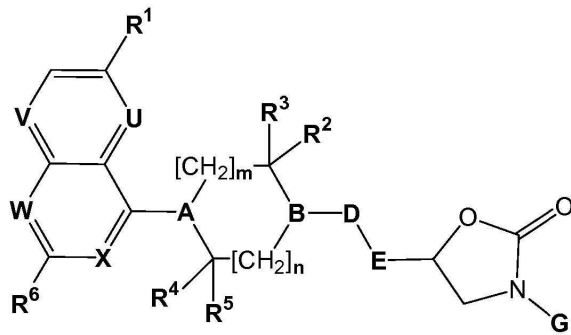
n 및 n' 는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3을 나타내고;

R_{1a} 및 R_{1b} 는 (특히) 각각 독립적으로 할로젠, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_1-C_6) 알콕시를 나타낼 수 있고;

R_2 는 특히 H를 나타낼 수 있고, $-(Y_1)_p-(U)_p-(Y_2)_p-$ 기는 특히 2-에틸아미노, 2-프로필아미노 또는 3-프로필아미노를 나타낼 수 있거나, 또는 R_2 는 또한 Y_1 , U 또는 Y_2 와 함께 시클릭 구조를 형성할 수 있고;

[0017] R_6 및 R_7 은 (다른 가능성 중에서) 시클릭 구조를 형성할 수 있음].

[0018] 그 외에, WO 2008/126034 에는 화학식 (A2) 의 항균성 화합물이 기재되어 있다:



(A2)

[0019]

[0020] [식 중,

[0021] R^1 은 수소, 알콕시, 할로젠 또는 시아노를 나타내고;

[0022] U, V, W 및 X 중 1 또는 2 개는 N 을 나타내고, 나머지는 각각 CH 를 나타내거나, 또는, X 의 경우, CR^a (여기서 R^a 는 H 또는 할로젠을 나타냄) 를 나타내고;

[0023] R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 특히 H 를 나타낼 수 있고;

[0024] R^6 은 H 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고;

[0025] A, B, m, n, D 및 E 는 특히 하기 각각의 의미를 가질 수 있고:

[0026] - A 는 N 을 나타내고, B 는 N 을 나타내고, D 는 결합을 나타내고, E 는 CH_2 또는 $^*-COCH_2-$ (여기서 별표는 B 에 부착된 결합을 나타냄) 를 나타내고, m 및 n 은 각각 1 을 나타내거나; 또는

[0027] - A 는 N 을 나타내고, B 는 C(OH) 를 나타내고, D 는 결합을 나타내고, E 는 CH_2 를 나타내고, m 및 n 은 각각 1 을 나타내거나; 또는

[0028] - A 는 N 을 나타내고, B 는 CH 를 나타내고, D 는 NR^b 를 나타내고, E 는 CH_2 를 나타내고, R^b 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, m 및 n 은 각각 1 을 나타내거나; 또는

[0029] - A 는 N 을 나타내고, B 는 CH 를 나타내고, D 는 NH 를 나타내고, E 는 CH_2 를 나타내고, m 은 정수 2 를 나타내고, n 은 0 을 나타내거나; 또는

[0030] - A 는 N 을 나타내고, B 는 CH 를 나타내고, D 는 NR^c 를 나타내고, E 는 CH_2 , CO 또는 CH_2CH_2 를 나타내고, R^c 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, m 은 1 을 나타내고, n 은 0 을 나타내거나; 또는

[0031] - A 는 N 을 나타내고, B 는 CH 를 나타내고, D 는 $^*-CH(R^d)-N(R^e)-$ (여기서 별표는 B 에 부착된 결합을 나타냄) 를 나타내고, E 는 CH_2 또는 CO 를 나타내고, R^d 는 H 를 나타내고, R^e 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, m 은 1 을 나타내고, n 은 0 을 나타내거나; 또는

[0032] - A 는 N 을 나타내고, B 는 CH 를 나타내고, D 는 $^*-CONH-$ (여기서 별표는 B 에 부착된 결합을 나타냄) 를 나타내고, E 는 CH_2 를 나타내고, m 은 1 을 나타내고, n 은 0 을 나타내거나; 또는

[0033] - A 는 N 을 나타내고, B 는 C(OH) 를 나타내고, D 는 $^*-CH_2-NH-$ (여기서 별표는 B 에 부착된 결합을 나

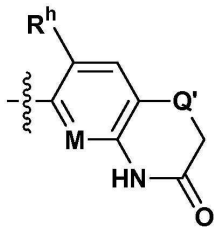
타냄) 를 나타내고, E 는 CH₂ 를 나타내고, m 은 1 을 나타내고, n 은 0 을 나타내거나; 또는

[0034] - A 는 N 을 나타내고, B 는 CH 를 나타내고, D 는 *-CO-NH- (여기서 별표는 B 에 부착된 결합을 나타냄) 를 나타내고, E 는 CH₂ 를 나타내고, m 및 n 은 각각 0 을 나타내거나; 또는

[0035] - A 는 N 을 나타내고, B 는 CH 를 나타내고, D 는 *-CH₂-N(R^f)- (여기서 별표는 B 에 부착된 결합을 나타냄) 를 나타내고, E 는 CH₂, CH₂CH₂ 또는 CO 를 나타내고, R^f 는 H 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내고, m 및 n 은 각각 0 을 나타내거나; 또는

[0036] - A 는 N 을 나타내고, B 는 CH 를 나타내고, D 는 NR^g 를 나타내고, E 는 CH₂, CH₂CH₂, CO 또는 *-COCH₂- (여기서 별표는 B 에 부착된 결합을 나타냄) 를 나타내고, R^g 는 H, (C₁-C₄)알킬 또는 (C₂-C₄)알킬 (이는 히드록시로 단일 또는 이중치환됨) 을 나타내고, m 및 n 은 각각 0 을 나타내고;

[0037] G 는 특히 하기 기를 나타낼 수 있음:



[0038]

[0039] (식 중, R^h 는 H 또는 불소를 나타내고, M 은 CH 또는 N 을 나타내고, Q' 는 O 또는 S 를 나타냄)].

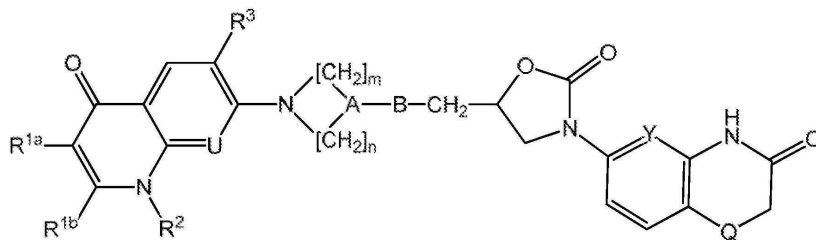
발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 본 발명은 나아가 2-옥소-옥사졸리딘-3,5-디일 모티프를 포함하는 항균성 화합물, 즉 본원에 기재된 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

[0041] 본 발명의 각종 구현예가 이하 제시된다:

[0042] 1) 본 발명은 하기 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다:



I

[0043]

[0044] [식 중,

[0045] R^{1a} 는 H 또는 카르복시를 나타내고, R^{1b} 는 H 를 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 함께 *-C(O)-NH-S-[#] 기 또는 *-C(OH)=N-S-[#] 기 (여기서, "*" 는 R^{1a} 의 부착 지점을 나타내고, "[#]" 은 R^{1b} 의 부착 지점을 나타냄) 를 나타내고;

[0046] R² 는 H, (C₁-C₃)알킬, 히드록시-(C₁-C₃)알킬, 벤질 또는 (C₃-C₅)시클로알킬을 나타내고;

[0047] R^3 은 H 또는 할로젠 (특히 불소) 을 나타내고;

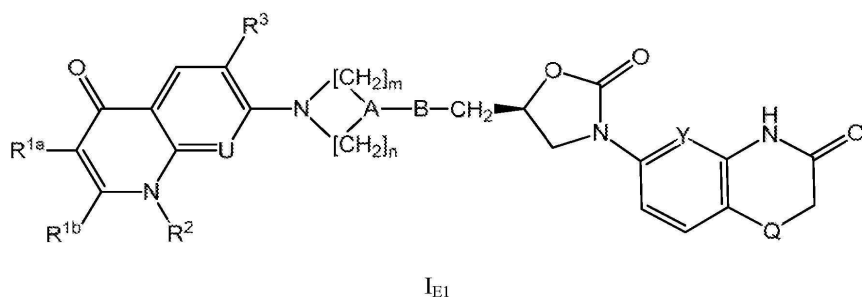
[0048] U 는 N 또는 CR^4 를 나타내고; 여기서 R^4 는 H 또는 (C_1-C_3) 알콕시를 나타내고;

[0049] A 는 CH 를 나타내고, B 는 NH 를 나타내고, m 은 1 또는 2 를 나타내고, n 은 1 또는 2 를 나타내거나; 또는 A 는 N 을 나타내고, B 는 부재이고 (absent) (즉, A 는 CH_2 기에 직접 결합됨), m 은 2 를 나타내고, n 은 2 를 나타내고;

[0050] Y 는 CH 또는 N 을 나타내고; 및

[0051] Q 는 O 또는 S 를 나타냄].

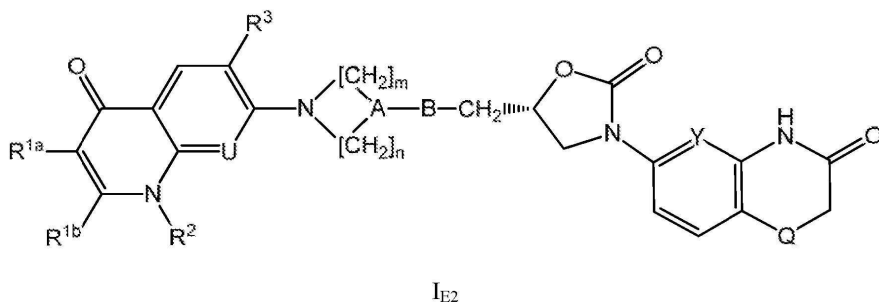
[0052] 2) 본 발명은 특히, 또한 화학식 I_{E1} 의 화합물인, 구현예 1) 에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다:



[0053]

[0054] (여기서, 옥사졸리디논 부분의 절대 배치는 화학식 I_{E1} 에 도시된 바와 같음[즉, 옥사졸리디논 부분의 절대 배치는 (R) 임]).

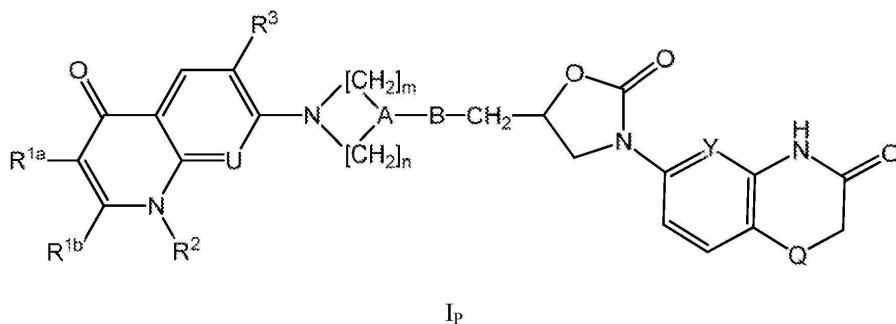
[0055] 3) 본 발명은 또한 특히, 또한 화학식 I_{E2} 의 화합물인, 구현예 1) 에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다:



[0056]

[0057] (여기서, 옥사졸리디논 부분의 절대 배치는 화학식 I_{E2} 에 도시된 바와 같음 [즉, 옥사졸리디논 부분의 절대 배치는 (S) 임]).

[0058] 4) 본 발명은 특히, 또한 화학식 I_p 의 화합물인, 구현예 1) 에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다:



[0059]

[0060] [식 중,

[0061] R^{1a} 는 H 또는 카르복시를 나타내고;

[0062] R^{1b} 는 H 를 나타내고;

[0063] R^2 는 H, (C₁-C₃)알킬, 히드록시-(C₁-C₃)알킬, 벤질 또는 (C₃-C₅)시클로알킬을 나타내고;

[0064] R^3 은 H 또는 할로젠 (특히 불소) 을 나타내고;

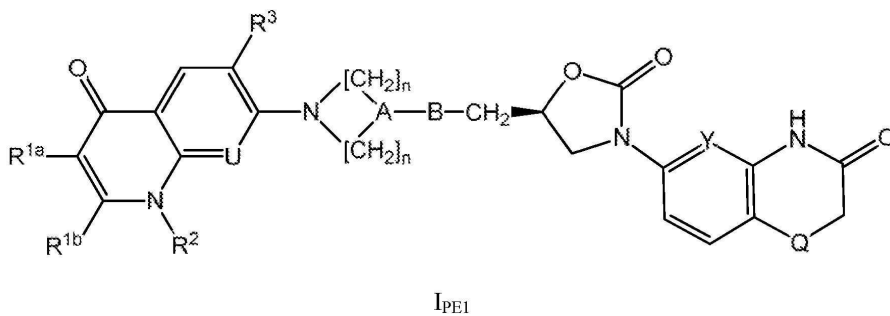
[0065] U 는 N 또는 CR⁴ 를 나타내고; 여기서 R^4 는 H 또는 (C₁-C₃)알콕시이고;

[0066] A 는 CH 를 나타내고, B 는 NH 를 나타내고, m 은 1 을 나타내고, n 은 1 을 나타내거나 또는 m 은 2 를 나타내고, n 은 2 를 나타내거나; 또는 A 는 N 을 나타내고, B 는 부제이고 (즉, A 는 CH₂ 기에 직접 결합됨), m 은 2 를 나타내고, n 은 2 를 나타내고;

[0067] Y 는 CH 또는 N 을 나타내고; 및

[0068] Q 는 O 또는 S 를 나타냄].

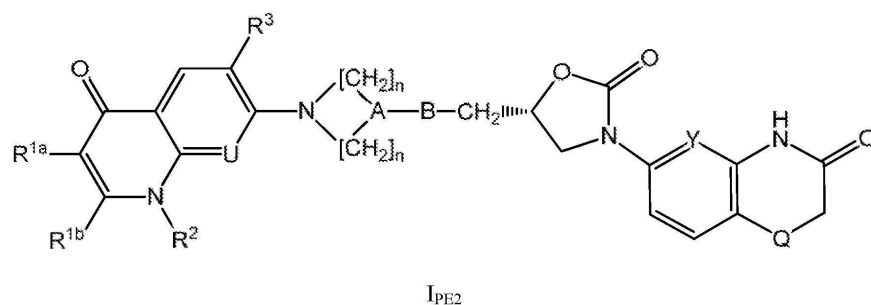
[0069] 5) 본 발명의 또 다른 구현에는, 또한 화학식 I_{PE1} 의 화합물인, 구현예 4) 에 따른 화학식 I_p 의 화합물에 관한 것이다:



[0070]

[0071] (여기서, 옥사졸리디논 부분의 절대 배치는 화학식 I_{PE1} 에 도시된 바와 같음 [즉, 옥사졸리디논 부분의 절대 배치는 (R) 임]).

[0072] 6) 본 발명의 다른 구현에는, 또한 화학식 I_{PE2} 의 화합물인, 구현예 4) 에 따른 화학식 I_p 의 화합물에 관한 것이다:



[0073]

[0074] (여기서, 옥사졸리디논 부분의 절대 배치는 화학식 I_{PE2} 에 도시된 바와 같음 [즉, 옥사졸리디논 부분의 절대 배치는 (S) 임]).

[0075] 하기 단락에는 본 발명에 따른 화합물에 대한 각종 화학적 부분의 정의가 제공되고, 이는 다르게 설정된 정의가 보다 넓거나 보다 좁은 정의를 제공하지 않는 한, 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐 동일하게 적용되는 것으로 의도된다:

[0076] ※ 용어 "알킬" 은, 단독으로 또는 조합으로 사용되며, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분

지쇄 알킬기를 의미한다. 용어 " (C_1-C_x) 알킬" (x 는 정수임) 은 1 내지 x 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 예를 들어, (C_1-C_3) 알킬기는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬기의 대표적인 예에는 메틸, 에틸, 프로필, *이소*-프로필, *n*-부틸, *이소*-부틸, *sec*-부틸 및 *tert*-부틸이 포함된다. 바람직한 것은 메틸 및 에틸이다.

[0077] ※ 용어 " (C_x-C_y) 히드록시알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은 알킬기가 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는, 히드록시알킬기를 의미한다. (C_1-C_3) 히드록시알킬기의 대표적인 예에는, 비제한적으로, 히드록시메틸, 2-히드록시-에틸, 1-히드록시-에틸 및 3-히드록시-프로필이 포함된다. 바람직한 (C_1-C_3) 히드록시알킬기는 2-히드록시-에틸 및 3-히드록시-프로필이다. (C_2-C_3) 히드록시알킬기의 대표적인 예에는, 비제한적으로, 2-히드록시-에틸, 1-히드록시-에틸, 2-히드록시-프로필 및 3-히드록시-프로필이 포함된다. 바람직한 (C_2-C_3) 히드록시알킬기는 2-히드록시-에틸 및 3-히드록시-프로필이다.

[0078] ※ 용어 "시클로알킬" 은 3 내지 6 개의 고리 원자를 갖는 포화 모노시클릭기, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실을 의미한다. 용어 " (C_3-C_x) 시클로알킬" (x 는 4 내지 6 의 정수임) 은 3 내지 x 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 모노시클릭기를 의미한다. 예를 들어, (C_3-C_5) 시클로알킬기는 3 내지 5 개의 탄소 원자를 함유한다. 본원에 정의된 바와 같은 임의의 시클로알킬기는 1, 2 개의 할로젠 치환기, 특히 불소로 치환될 수 있다. 용어 "시클로알킬" 은 바람직하게는 시클로프로필을 의미한다.

[0079] ※ 용어 "알콕시" 는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미한다. 용어 " (C_x-C_y) 알콕시" (x 및 y 는 각각 정수임) 는 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알콕시기를 의미한다. 예를 들어, (C_1-C_3) 알콕시기는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다. 알콕시기의 대표적인 예에는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시 및 *이소*-프로폭시가 포함된다. 바람직한 것은 메톡시 및 에톡시이다. 가장 바람직한 것은 메톡시이다. 치환기 R^4 에 대하여 바람직한 것은 메톡시이다.

[0080] ※ 용어 "할로젠" 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 및 바람직하게는 불소 또는 염소를 의미한다.

[0081] ※ 용어 "카르복시" 는 $-COOH$ 기를 의미한다.

[0082] 7) 본 발명의 추가의 구현에는, R^{1a} 가 카르복시를 나타내고, R^{1b} 가 H 를 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 가 함께 $*-C(O)-NH-S^{\#}$ 기 또는 $*-C(OH)=N-S^{\#}$ 기 (여기서 "*" 는 R^{1a} 의 부착 지점을 나타내고, " $\#$ " 는 R^{1b} 의 부착 지점을 나타냄) 를 나타내는, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.

[0083] 8) 구현예 7) 의 일 변형에 있어서, 구현예 7) 에 따른 화학식 I 의 화합물은 R^{1a} 가 카르복시를 나타내고, R^{1b} 가 H 를 나타내는 화합물일 수 있다.

[0084] 9) 구현예 7) 의 다른 변형에 있어서, 구현예 7) 에 따른 화학식 I 의 화합물은 R^{1a} 및 R^{1b} 가 함께 $*-C(O)-NH-S^{\#}$ 기 또는 $*-C(OH)=N-S^{\#}$ 기 (여기서 "*" 는 R^{1a} 의 부착 지점을 나타내고, " $\#$ " 는 R^{1b} 의 부착 지점을 나타냄) 를 나타내는 화합물일 수 있다.

[0085] 10) 본 발명의 추가의 구현에는, R^2 가 H, (C_1-C_3) 알킬, 히드록시- (C_2-C_3) 알킬, 벤질 또는 (C_3-C_5) 시클로알킬을 나타내는, 구현예 1) 내지 9) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.

[0086] 11) 구현예 10) 의 일 변형에 있어서, 구현예 10) 에 따른 화학식 I 의 화합물은 R^2 가 (C_1-C_3) 알킬 또는 (C_3-C_5) 시클로알킬 (특히 시클로프로필) 을 나타내는 화합물일 수 있다.

[0087] 12) 구현예 10) 의 또 다른 변형에 있어서, 구현예 10) 에 따른 화학식 I 의 화합물은 R^2 가 벤질을 나타내는 화합물일 수 있다.

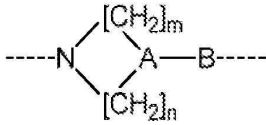
[0088] 13) 구현예 10) 의 다른 변형에 있어서, 구현예 10) 에 따른 화학식 I 의 화합물은 R^2 가 시클로프로필을 나타내는 화합물일 수 있다.

[0089] 14) 본 발명의 추가의 구현예는, R^3 이 할로젠 (특히 불소) 을 나타내는, 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.

[0090] 15) 본 발명의 추가의 구현예는, U 가 N 을 나타내는, 구현예 1) 내지 14) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.

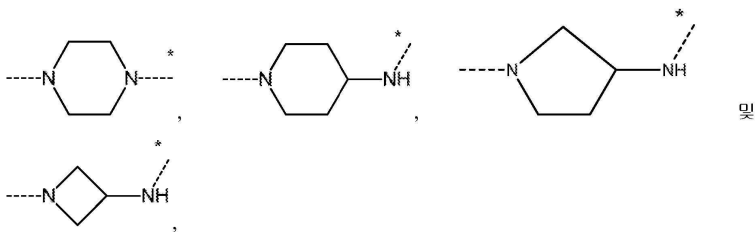
[0091] 16) 본 발명의 추가의 구현예는, U 가 CR^4 (여기서 R^4 는 H 또는 (C_1-C_3) 알콕시 (특히 H) 를 나타냄) 를 나타내는, 구현예 1) 내지 14) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.

[0092] 17) 본 발명의 추가의 구현예는, 하기 기가



[0093]

[0094] 하기 기로부터 선택되는,

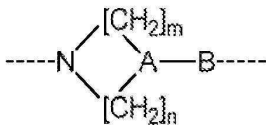


[0095]

[0096] (여기서 별표는 상기 기와 옥사졸리디논 부분에 부착된 CH_2 기를 연결하는 결합을 나타냄),

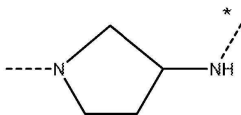
[0097] 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물, 또는 구현예 7) 내지 16) 중 어느 하나를 포함하여 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.

[0098] 18) 구현예 17) 의 특정 변형에 있어서, 구현예 17) 에 따른 화학식 I 의 화합물은, 하기 기가



[0099]

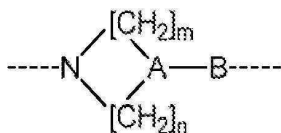
[0100] 하기 기인,



[0101]

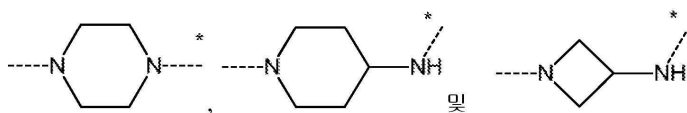
[0102] (여기서 별표는 상기 기와 옥사졸리디논 부분에 부착된 CH_2 기를 연결하는 결합을 나타냄) 화합물일 수 있다.

[0103] 19) 본 발명의 추가의 구현예는, 하기 기가

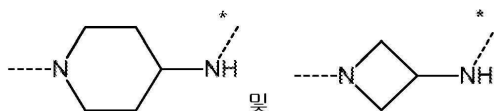


[0104]

[0105] 하기 기로부터 선택되는



[0106]



[0107] (및 특히 기로부터 선택되는),

[0108] (여기서 별표는 상기 기와 옥사졸리딘은 부분에 부착된 CH_2 기를 연결하는 결합을 나타냄),

[0109] 구현예 4) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 구현예 7) 내지 16) 중 어느 하나를 포함하여 구현예 4) 내지 6) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0110] 20) 본 발명의 추가의 구현예는, A가 CH를 나타내고, B가 NH를 나타내고, m이 1 또는 2를 나타내고, n이 1 또는 2를 나타내는, 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 구현예 7) 내지 16) 중 어느 하나를 포함하여 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0111] 21) 구현예 20)의 일 변형에 있어서, 구현예 20)에 따른 화학식 I의 화합물은 A가 CH를 나타내고, B가 NH를 나타내고, m이 1을 나타내고, n이 1을 나타내는 화합물일 수 있다.

[0112] 22) 구현예 20)의 또 다른 변형에 있어서, 구현예 20)에 따른 화학식 I의 화합물은 A가 CH를 나타내고, B가 NH를 나타내고, m이 1을 나타내고, n이 2를 나타내는 화합물일 수 있다.

[0113] 23) 구현예 20)의 다른 변형에 있어서, 구현예 20)에 따른 화학식 I의 화합물은 A가 CH를 나타내고, B가 NH를 나타내고, m이 2를 나타내고, n이 2를 나타내는 화합물일 수 있다.

[0114] 24) 본 발명의 추가의 구현예는, A가 CH를 나타내고, B가 NH를 나타내고, m 및 n이 각각 1을 나타내는, 구현예 4) 내지 6) 중 어느 하나에 따른, 또는 구현예 8) 및 11) 내지 16) 중 어느 하나를 포함하여 구현예 4) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0115] 25) 본 발명의 추가의 구현예는, A가 N을 나타내고, B가 부재이고, m 및 n이 각각 2를 나타내는, 구현예 4) 내지 6) 중 어느 하나에 따른, 또는 구현예 8) 및 11) 내지 16) 중 어느 하나를 포함하여 구현예 4) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0116] 26) 본 발명의 추가의 구현예는, A가 CH를 나타내고, B가 NH이고, m 및 n이 각각 2를 나타내는, 구현예 4) 내지 6) 중 어느 하나에 따른, 또는 구현예 8) 및 11) 내지 16) 중 어느 하나를 포함하여 구현예 4) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0117] 27) 본 발명의 추가의 구현예는, Y가 CH 또는 N을 나타내고, Q가 O를 나타내거나, 또는 Y가 CH를 나타내고, Q가 S를 나타내는, 구현예 1) 내지 26) 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0118] 28) 본 발명의 추가의 구현예는, Y가 N을 나타내고, Q가 O를 나타내거나, 또는 Y가 CH를 나타내고, Q가 S를 나타내는, 구현예 1) 내지 26) 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

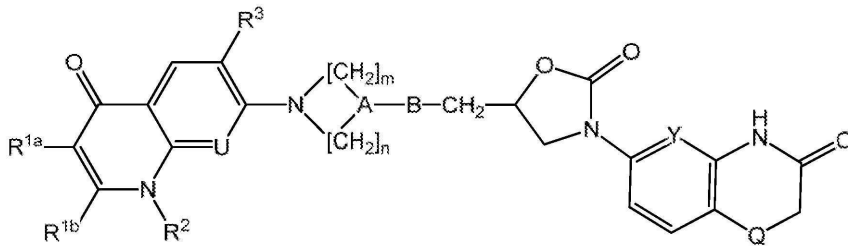
[0119] 29) 본 발명의 특정 구현예는,

[0120] · R^{1a} 가 카르복시를 나타내고, R^{1b} 가 H를 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 가 함께 $^*\text{-C(O)-NH-S}^{\#}$ 기 또는 $^*\text{-C(OH)=N-S}^{\#}$ 기 (여기서, "*"는 R^{1a} 의 부착 지점을 나타내고, "#"은 R^{1b} 의 부착 지점을 나타냄)를 나타내고;

[0121] · R^2 가 시클로프로필을 나타내고;

[0122] · R^3 이 불소를 나타내고;

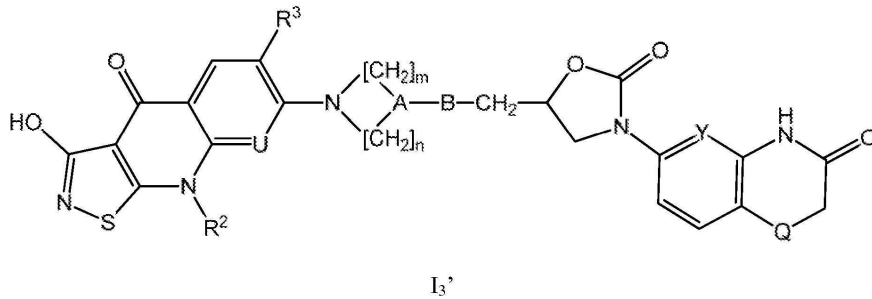
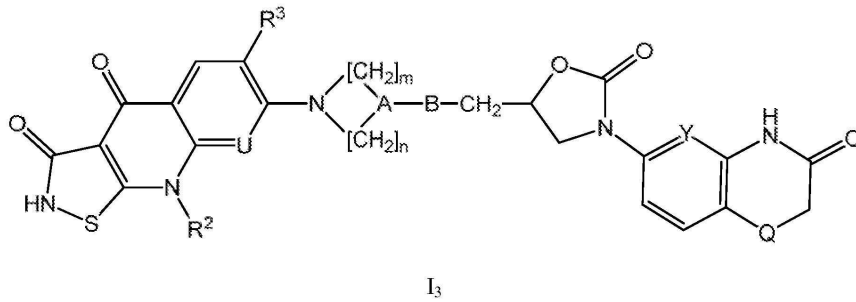
- [0123] · U 가 N 을 나타내고;
- [0124] · A 가 CH 를 나타내고, B 가 NH 를 나타내고, m 이 1 또는 2 를 나타내고, n 이 1 또는 2 를 나타내고;
- [0125] · Y 가 N 을 나타내고; 및
- [0126] · Q 가 O 를 나타내는,
- [0127] 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.
- [0128] 30) 본 발명의 주요 변형에 있어서, 구현예 1) 에서 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물은 또한 하기 화학식 I₂ 의 화합물일 수 있다:



I₂

- [0129]
- [0130] [식 중,
- [0131] R^{1a} 는 H 또는 카르복시를 나타내고, R^{1b} 는 H 를 나타내고;
- [0132] R² 는 H, (C₁-C₃)알킬, 히드록시-(C₁-C₃)알킬, 벤질 또는 (C₃-C₅)시클로알킬
- [0133] 을 나타내고;
- [0134] R³ 은 H 또는 할로젠 (특히 불소) 를 나타내고;
- [0135] U 는 N 또는 CR⁴ 를 나타내고, 여기서 R⁴ 는 H 또는 (C₁-C₃)알콕시이고;
- [0136] A 는 CH 를 나타내고, B 는 NH 를 나타내고, m 은 1 또는 2 를 나타내고, n 은 1 또는 2 를 나타내거나; 또는 A 는 N 을 나타내고, B 는 부제이고 (즉, A 는 CH₂ 기에 직접 결합됨), m 은 2 를 나타내고, n 은 2 를 나타내고;
- [0137] Y 는 CH 또는 N 을 나타내고; 및
- [0138] Q 는 O 또는 S 를 나타냄].
- [0139] 31) 본 발명의 특정 구현예는,
- [0140] · R^{1a} 가 카르복시를 나타내고, R^{1b} 가 H 를 나타내고;
- [0141] · R² 가 시클로프로필을 나타내고;
- [0142] · R³ 이 불소를 나타내고;
- [0143] · U 가 N 을 나타내고;
- [0144] · A 가 CH 를 나타내고, B 가 NH 를 나타내고, m 이 1 또는 2 를 나타내고, n 이 1 또는 2 를 나타내고;
- [0145] · Y 가 N 을 나타내고; 및
- [0146] · Q 가 O 를 나타내는,
- [0147] 구현예 30) 에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.
- [0148] 32) 본 발명의 또 다른 주요 변형에 있어서, 구현예 1) 에서 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물은 또한 하기

화학식 I₃ 또는 I₃' 의 화합물일 수 있다:



[0149]

[0150] [식 중,

[0151] R² 는 H, (C₁-C₃)알킬, 히드록시-(C₁-C₃)알킬, 벤질 또는 (C₃-C₅)시클로알킬을 나타내고;

[0152] R³ 은 H 또는 할로겐 (특히 불소) 을 나타내고;

[0153] U 는 N 또는 CR⁴ 를 나타내고, 여기서 R⁴ 는 H 또는 (C₁-C₃)알콕시이고;

[0154] A 는 CH 를 나타내고, B 는 NH 를 나타내고, m 은 1 또는 2 를 나타내고, n 은 1 또는 2 를 나타내거나; 또는 A 는 N 을 나타내고, B 는 부재이고 (즉, A 는 CH₂ 기에 직접 결합됨), m 은 2 를 나타내고, n 은 2 를 나타내고;

[0155] Y 는 CH 또는 N 을 나타내고; 및

[0156] Q 는 O 또는 S 를 나타냄].

[0157] 33) 본 발명의 특정 구현에는,

[0158] • R² 가 시클로프로필을 나타내고;

[0159] • R³ 이 불소를 나타내고;

[0160] • U 가 N 을 나타내고;

[0161] • A 가 CH 를 나타내고, B 가 NH 를 나타내고, m 이 1 또는 2 를 나타내고, n 이 1 또는 2 를 나타내고;

[0162] • Y 가 N 을 나타내고; 및

[0163] • Q 가 O 를 나타내는,

[0164] 구현예 32) 에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.

[0165] 34) 본 발명의 추가의 구현에는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 구현예 1) 또는 4) 에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다:

[0166] • 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산;

[0167] • 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-

일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

- [0168] · 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일)-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산;
- [0169] · 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0170] · 6-((R)-5-{[1-(8-시클로프로필-3-플루오로-5-옥소-5,8-디히드로-[1,8]나프티리딘-2-일)-아제티딘-3-일아미노]-메틸}-2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-4H-벤조[1,4]티아진-3-온;
- [0171] · 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0172] · 1-시클로프로필-8-메톡시-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산;
- [0173] · 1-시클로프로필-8-메톡시-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산;
- [0174] · 1-에틸-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0175] · 1-시클로프로필-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0176] · 1-메틸-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0177] · 6-플루오로-1-메틸-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0178] · 1-벤질-6-플루오로-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0179] · 1-시클로프로필-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0180] · 6-플루오로-1-(2-히드록시-에틸)-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0181] · 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0182] · 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(4-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산; 및
- [0183] · 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산.
- [0184] 35) 본 발명의 추가의 구현예는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 구현예 1)에 따른 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:
- [0185] · 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;
- [0186] · 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(4-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-

b)[1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

[0187] · 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(3-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피롤리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

[0188] · 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-[(S)-3-({[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-메틸)-피롤리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산;

[0189] · 9-시클로프로필-6-플루오로-3-히드록시-7-(4-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-일)-9H-1-티아-2,8,9-트리아자-시클로펜타[b]나프탈렌-4-온;

[0190] · 9-시클로프로필-6-플루오로-3-히드록시-7-(3-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-9H-1-티아-2,8,9-트리아자-시클로펜타[b]나프탈렌-4-온; 및

[0191] · 9-시클로프로필-6-플루오로-3-히드록시-7-{4-[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일)-9H-1-티아-2,8,9-트리아자-시클로펜타[b]나프탈렌-4-온.

[0192] 36) 본 발명은 나아가 구현예 34) 및 35)에 나열된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 군 (상기 화합물 군은 나아가 구현예 2) 내지 33) 중 어느 하나에 해당함), 뿐만 아니라 상기 화합물의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염)에 관한 것이다.

[0193] 37) 본 발명은 나아가 구현예 34) 및 35)에 나열된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 각각의 화학식 I의 화합물, 및 상기 각각의 화합물의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염)에 관한 것이다.

[0194] 화합물, 염, 약학적 조성물, 질환 등에 대하여 복수의 형태가 사용되는 경우, 이는 또한 단수의 화합물, 염, 질환 등을 의미하는 것으로 의도된다.

[0195] 화학식 I, I_{E1} , I_{E2} , I_P , I_{PE1} , I_{PE2} , I_2 , I_3 및 I_3' 의 화합물에 대한 임의의 언급은 적합하고 편리한 것으로서, 또한 상기 화합물의 염, 특히 약학적으로 허용가능한 염을 의미하는 것으로 이해된다.

[0196] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 비(非)독성, 무기 또는 유기산 및/또는 염기 부가 염을 의미한다. ["Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217]을 참조할 수 있다.

[0197] 또한, 본원에서 사용된 바, 용어 "실온"은 25°C의 온도를 의미한다.

[0198] 온도에 관하여 사용되지 않는 한, 수치 "X"의 앞에 위치한 용어 "약"은 본 출원에서, (X - X의 10%) 내지 (X + X의 10%) 범위의 간격, 및 바람직하게는 (X - X의 5%) 내지 (X + X의 5%) 범위의 간격을 의미한다. 온도의 특정한 경우, 온도 "Y" 앞에 위치한 용어 "약"은 본 출원에서, 온도 (Y - 10°C) 내지 (Y + 10°C) 범위의 간격, 및 바람직하게는 (Y - 5°C) 내지 (Y + 5°C) 범위의 간격을 의미한다.

[0199] 단어 "내지"가 수 범위를 기재하는 데 사용되는 경우, 제시된 범위의 양 끝점이 명백하게 상기 범위에 포함되는 것으로 이해된다. 예를 들어: 온도 범위가 40 °C 내지 80 °C로 기재되는 경우, 이는 양 끝점 40 °C 및 80 °C가 상기 범위에 포함된다는 것을 의미하거나; 또는 변수가 1 내지 4의 정수로서 정의되는 경우, 이는 상기 변수가 1, 2, 3 또는 4의 정수라는 것을 의미한다.

[0200] 본 발명은 또한 구현예 1) 내지 36) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은, 동위원소 라벨된, 특히 2H (듀테륨) 라벨된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물은 하나 이상의 원자가 각각, 원자 번호는 동일하지만, 자연에서 발견되는 원자 질량과는 상이한 원자 질량을 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고는, 화학식 I의 화합물과 동일하다. 동위원소 라벨된, 특히 2H (듀테륨) 라벨된 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 본 발명의 범위에 속한다. 수소의 보다 무거운 동위원소 2H (듀테륨)로의 치환은, 보다 큰 대사 안정성을 유도하여, 예컨대 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요구량을 야기할 수 있거나, 또는 시토크롬 P450 효소의 감소된 억제력을 유도하여, 예컨대 개선된 안전성 프로파일을 야기할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 화학식 I

의 화합물은 동위원소 라벨되지 않거나, 또는 단지 하나 이상의 듀테륨 원자로만 라벨된다. 하위-구현예에서, 화학식 I 의 화합물은 전혀 동위원소 라벨되지 않는다. 동위원소 라벨된 화학식 I 의 화합물은 적합한 시약 또는 출발 물질의 적절한 동위원소 변형을 사용하여, 이하 기재되는 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

- [0201] 화학식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약제로서, 예컨대 장내용 (예컨대, 특히 경구용) 또는 비경구용 (국소 적용 또는 흡입 포함) 투여를 위한 약학적 조성물의 형태로 사용될 수 있다.
- [0202] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 화학식 I 의 화합물의 투여량은 1일 1 mg 내지 1000 mg, 특히 1일 5 mg 내지 500 mg, 더욱 특히 1일 25 mg 내지 400 mg, 특히 1일 50 mg 내지 200 mg 으로 구성될 수 있다.
- [0203] 발명의 추가의 측면은 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제 / 담체 물질을 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0204] 약학적 조성물의 제조는 당업계의 기술자에게 익숙할 수 있는 방식으로 (참조, 예를 들어 Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science), 상기 기재된 화학식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 임의로 기타 치료적으로 유용한 물질과의 조합으로, 적합한, 비독성, 불활성, 치료적으로 상용가능한 고체 또는 액체 담체 물질 및 요구되는 경우, 통상의 약학적 보조제와 함께 생약 투여 형태로 제공함으로써 이루어질 수 있다
- [0205] 본 발명에 따른, 즉 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물은, 인간 및 수의학에서의 화학요법 활성 화합물로서 및 무기 및 유기 물질, 특히 모든 유형의 유기 물질, 예를 들어 중합체, 윤활제, 페인트, 섬유, 가죽, 종이 및 목재의 보존을 위한 물질로서 적합하다.
- [0206] 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물은 특히 세균 및 유사세균 유기체에 대항하는 활성이 있다. 따라서, 이는 특히 인간 및 수의학에서, 상기 병원체에 의해 야기되는 국소 및 전신 감염 뿐 아니라, 하기를 포함하는 세균 감염과 관련된 장애의 예방 및 화학요법을 위해 적합할 수 있다: 폐렴구균 (*Streptococcus pneumoniae*), 인플루엔자균 (*Haemophilus influenzae*), 모락셀라 카타르할리스 (*Moraxella catarrhalis*), 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*), 엔테로코커스 패칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 엔테로코커스 패시움 (*E. faecium*), 엔테로코커스 카셀리플라브스 (*E. casseliflavus*), 스태필로코커스 에피더미디스 (*S. epidermidis*), 스태필로코커스 해모리티커스 (*S. haemolyticus*) 또는 펩토스트렙토코커스 종 (*Peptostreptococcus spp.*) 에 의한 감염과 관련된 폐렴, 중이염, 부비동염, 기관지염, 편도염 및 유양돌기염 (mastoiditis); 화농연쇄구균 (*Streptococcus pyogenes*), C 및 G 군의 연쇄구균, 디프테리아균 (*Corynebacterium diphtheriae*) 또는 악티노바실러스 해모리티쿰 (*Actinobacillus haemolyticum*) 에 의한 감염과 관련된 인후염, 류머티스성 열 및 사구체신염; 마이코플라스마 폐렴 (*Mycoplasma pneumoniae*), 레지오넬라 뉴모필라 (*Legionella pneumophila*), 폐렴구균 (*Streptococcus pneumoniae*), 인플루엔자균 (*Haemophilus influenzae*) 또는 클라미디아 폐렴균 (*Chlamydia pneumoniae*) 에 의한 감염과 관련된 기도 감염; 비제한적으로, 베타-락탐, 반코마이신, 아미노글리코시드, 퀴놀론, 클로람페니콜 (chloramphenicol), 테트라시클린 및 마크로라이드와 같은 공지된 항균제에 대한 내성이 있는 균주를 포함하여, 황색포도상구균 (*S. aureus*), 스태필로코커스 해모리티커스 (*S. haemolyticus*), 엔테로코커스 패칼리스 (*E. faecalis*), 엔테로코커스 패시움 (*E. faecium*), 엔테로코커스 두란스 (*E. durans*) 에 의해 야기되는 심내막염 및 골수염을 포함하는 혈액 및 조직 감염; 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*), 응고효소-음성 포도상구균 (즉, 스태필로코커스 에피더미디스 (*S. epidermidis*), 스태필로코커스 해모리티커스 (*S. haemolyticus*), 등), 화농연쇄구균 (*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코커스 아갈락티아 (*Streptococcus agalactiae*), 연쇄구균 군 C-F (미세콜로니 연쇄구균), 비리단스 스트렙토코커스 (*viridans streptococci*), 코리네박테리움 미누티시뮴 (*Corynebacterium minutissimum*), 클로스트리디움 종 (*Clostridium spp.*) 또는 바르 토넬라 헨셀라에 (*Bartonella henselae*) 에 의한 감염과 관련된 합병증 비(非)수반 피부 및 연조직 감염 및 농양, 및 산욕 열 (puerperal fever); 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*), 응고효소-음성 포도상구균 종 또는 장구균 종에 의한 감염과 관련된 합병증 비수반 급성 요로 감염; 요도염 및 자궁경부염; 클라미디아 트라코마티스 (*Chlamydia trachomatis*), 해모필러스 두크레이 (*Haemophilus ducreyi*), 트레포네마 팔리둠 (*Treponema pallidum*), 우레아플라스마 우레아리티쿰 (*Ureaplasma urealyticum*) 또는 네이세리아 고노레아에 (*Neisseria gonorrhoeae*) 에 의한 감염과 관련된 성병; 황색포도상구균 (*S. aureus*) (식중독 및 독성 쇼크 증후군) 또는 A, B 및 C 군의 연쇄구균에 의한 감염과 관련된 독성 질환; 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*) 에 의한 감염과 관련된 궤양; 보렐리아 레커런티스 (*Borrelia recurrentis*) 에 의한 감염과 관련된 전신 열성 증후군

(systemic febrile syndrome); 보렐리아 부르그도르페리 (*Borrelia burgdorferi*) 에 의한 감염과 관련된 라임 병 (Lyme disease); 클라미디아 트라코마티스 (*Chlamydia trachomatis*), 네이세리아 고노레아에 (*Neisseria gonorrhoeae*), 황색포도상구균 (*S. aureus*), 폐렴구균 (*S. pneumoniae*), 스트렙토코커스 피오제네스 (*S. pyogenes*), 에이치. 인플루엔자에 (*H. influenzae*) 또는 리스테리아 종 (*Listeria spp.*) 에 의한 감염과 관련된 결막염, 각막염 및 누낭염; 마이코박테리움 아비움 (*Mycobacterium avium*) 또는 마이코박테리움 인트라셀룰라레 (*Mycobacterium intracellulare*) 에 의한 감염과 관련된 파종성 (disseminated) 마이코박테리움 아비움 복합체 (*Mycobacterium avium complex*) (MAC) 질환; 결핵균 (*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 레프라에 (*M. leprae*), 마이코박테리움 파라투베르쿨로시스 (*M. paratuberculosis*), 마이코박테리움 칸사시 (*M. kansasii*) 또는 마이코박테리움 켈로네이 (*M. chelonae*) 에 의해 야기되는 감염; 캄필로박터 제주니 (*Campylobacter jejuni*) 에 의한 감염과 관련된 위장염; 크립토스포리디움 종 (*Cryptosporidium spp.*) 에 의한 감염과 관련된 소화관 기생원충 (intestinal protozoa); 비리단스 스트렙토코커스 (*viridans streptococci*) 에 의한 감염과 관련된 치성 (odontogenic) 감염; 백일해균 (*Bordetella pertussis*) 에 의한 감염과 관련된 지속성 기침; 클로스트리디움 퍼프린겐스 (*Clostridium perfringens*) 또는 박테로이데스 종 (*Bacteroides spp.*) 에 의한 감염과 관련된 가스 괴저병; 및 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*) 또는 클라미디아 폐렴균 (*Chlamydia pneumoniae*) 에 의한 감염과 관련된 동맥경화증 또는 심혈관계 질환.

- [0207] 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있고, 이에 적합하다.
- [0208] 따라서, 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 기도 감염, 중이염, 뇌수막염, 피부 및 연조직 감염 (합병증 수반 또는 합병증 비수반), 폐렴 (병원 감염 폐렴 포함), 균혈증, 심내막염, 복강내 감염, 위장 감염, 클로스트리디움 디피실레 (*Clostridium difficile*) 감염, 요로 감염, 성 전염성 감염, 이물질 감염, 골수염, 라임병, 국소적 감염, 결핵 및 열대병 (예컨대, 말라리아) 로 이루어진 군으로부터 선택되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한, 및 특히 기도 감염, 중이염, 뇌수막염, 피부 및 연조직 감염 (합병증 수반 또는 합병증 비수반), 폐렴 (병원 감염 폐렴 포함) 및 균혈증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있고, 이에 적합하다.
- [0209] 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물은 나아가, 그람 음성 세균, 예컨대 대장균 (*E. coli*), 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*) 및 기타 장내세균, 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*), 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*), 스테노트로포모나스 말토피리아 (*Stenotrophomonas maltophilia*), 네이세리아 메닝지티디스 (*Neisseria meningitidis*) 및 박테로이데스 종 (*Bacteroides spp.*) 을 포함하는 아시네토박터 종 (*Acinetobacter spp.*) 에 의해 매개되는 감염의 치료를 위한 약제의 제조에 유용할 수 있고, 이에 적합하다.
- [0210] 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물은 나아가, 그람 양성 세균, 예컨대 바실러스 세레우스 (*Bacillus cereus*), 탄저균 (*Bacillus anthracis*), 아시네토박터 종 (*Acinetobacter spp.*), 코리네박테리움 종 (*Corynebacterium spp.*) 및 여드름균 (*Propionibacterium acnes*) 에 의해 매개되는 감염의 치료를 위한 약제의 제조에 유용할 수 있고, 이에 적합하다.
- [0211] 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물은 나아가, 말라리아 원충 (*Plasmodium malariae*), 열대말라리아 원충 (*Plasmodium falciparum*), 톡소포자충 (*Toxoplasma gondii*), 폐포자충 (*Pneumocystis carinii*), 트리파노소마 브루세이 (*Trypanosoma brucei*) 및 레이쉬마니아 종 (*Leishmania spp.*) 에 의해 야기되는 원충 감염의 치료를 위한 약제의 제조에 유용할 수 있고, 이에 적합하다.
- [0212] 상기 병원체의 목록은 단지 예시로서 이해되며, 이에 제한되는 것으로 이해되어서는 안된다.
- [0213] 따라서 본 발명의 일 측면은 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 측면은 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 (특히 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*) 또는 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) 세균에 의해 야기되는, 및 특히 퀴놀린-내성 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*) 또는 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) 세균에 의해 야기되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한), 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

- [0214] 본 발명의 또 다른 측면은 환자에서, 상기 상세하게 기재된 바와 같은 감염의 예방 또는 치료를 위한 (및 특히 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*) 또는 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) 세균에 의해 야기되는, 및 특히 퀴놀린-내성 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*) 또는 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) 세균에 의해 야기되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한) 방법으로서, 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적 활성량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0215] 인간에서 뿐 아니라, 세균 감염은 또한 돼지, 반추류, 말, 개, 고양이 및 가금류와 같은 기타 종에서, 화학식 I 의 화합물 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 을 사용하여 치료될 수 있다.
- [0216] 따라서, 본 발명은 구현예 1) 에 정의된 바와 같은, 또는 구현예 2) 내지 37) 중 어느 하나의 특징에 의한 이의 각각의 종속의 고려 하에서 추가로 한정되는, 화학식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 이는 나아가, 특히 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한, 특히 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*) 또는 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) 세균에 의해 야기되는, 및 특히 퀴놀린-내성 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*) 또는 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) 세균에 의해 야기되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한, 약제로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 따라서, 구현예 1) 에 따른 화학식 I 의 화합물과 관련된 하기 구현예가 가능한 것으로 의도되고, 이하 개별적인 형태로 구체적으로 개시된다:

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

[0217]

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

[0218]

15+14+10+8+7+2, 15+14+10+8+7+3, 15+14+10+8+7+4, 15+14+10+8+7+5,
 15+14+10+8+7+6, 15+14+10+9+7+1, 15+14+10+9+7+2, 15+14+10+9+7+3,
 15+14+10+9+7+4, 15+14+10+9+7+5, 15+14+10+9+7+6, 15+14+11+10+1,
 15+14+11+10+2, 15+14+11+10+3, 15+14+11+10+4, 15+14+11+10+5, 15+14+11+10+6,
 15+14+11+10+7+1, 15+14+11+10+7+2, 15+14+11+10+7+3, 15+14+11+10+7+4,
 15+14+11+10+7+5, 15+14+11+10+7+6, 15+14+11+10+8+7+1, 15+14+11+10+8+7+2,
 15+14+11+10+8+7+3, 15+14+11+10+8+7+4, 15+14+11+10+8+7+5,
 15+14+11+10+8+7+6, 15+14+11+10+9+7+1, 15+14+11+10+9+7+2,
 15+14+11+10+9+7+3, 15+14+11+10+9+7+4, 15+14+11+10+9+7+5,
 15+14+11+10+9+7+6, 15+14+12+10+1, 15+14+12+10+2, 15+14+12+10+3,
 15+14+12+10+4, 15+14+12+10+5, 15+14+12+10+6, 15+14+12+10+7+1,
 15+14+12+10+7+2, 15+14+12+10+7+3, 15+14+12+10+7+4, 15+14+12+10+7+5,
 15+14+12+10+7+6, 15+14+12+10+8+7+1, 15+14+12+10+8+7+2, 15+14+12+10+8+7+3,
 15+14+12+10+8+7+4, 15+14+12+10+8+7+5, 15+14+12+10+8+7+6,
 15+14+12+10+9+7+1, 15+14+12+10+9+7+2, 15+14+12+10+9+7+3,
 15+14+12+10+9+7+4, 15+14+12+10+9+7+5, 15+14+12+10+9+7+6, 15+14+13+10+1,
 15+14+13+10+2, 15+14+13+10+3, 15+14+13+10+4, 15+14+13+10+5, 15+14+13+10+6,
 15+14+13+10+7+1, 15+14+13+10+7+2, 15+14+13+10+7+3, 15+14+13+10+7+4,
 15+14+13+10+7+5, 15+14+13+10+7+6, 15+14+13+10+8+7+1, 15+14+13+10+8+7+2,
 15+14+13+10+8+7+3, 15+14+13+10+8+7+4, 15+14+13+10+8+7+5,
 15+14+13+10+8+7+6, 15+14+13+10+9+7+1, 15+14+13+10+9+7+2,
 15+14+13+10+9+7+3, 15+14+13+10+9+7+4, 15+14+13+10+9+7+5,
 15+14+13+10+9+7+6, 16+1, 16+2, 16+3, 16+4, 16+5, 16+6, 16+7+1, 16+7+2, 16+7+3,
 16+7+4, 16+7+5, 16+7+6, 16+8+7+1, 16+8+7+2, 16+8+7+3, 16+8+7+4, 16+8+7+5,
 16+8+7+6, 16+9+7+1, 16+9+7+2, 16+9+7+3, 16+9+7+4, 16+9+7+5, 16+9+7+6, 16+10+1,
 16+10+2, 16+10+3, 16+10+4, 16+10+5, 16+10+6, 16+10+7+1, 16+10+7+2, 16+10+7+3,
 16+10+7+4, 16+10+7+5, 16+10+7+6, 16+10+8+7+1, 16+10+8+7+2, 16+10+8+7+3,
 16+10+8+7+4, 16+10+8+7+5, 16+10+8+7+6, 16+10+9+7+1, 16+10+9+7+2,
 16+10+9+7+3, 16+10+9+7+4, 16+10+9+7+5, 16+10+9+7+6, 16+11+10+1, 16+11+10+2,
 16+11+10+3, 16+11+10+4, 16+11+10+5, 16+11+10+6, 16+11+10+7+1, 16+11+10+7+2,
 16+11+10+7+3, 16+11+10+7+4, 16+11+10+7+5, 16+11+10+7+6, 16+11+10+8+7+1,
 16+11+10+8+7+2, 16+11+10+8+7+3, 16+11+10+8+7+4, 16+11+10+8+7+5,
 16+11+10+8+7+6, 16+11+10+9+7+1, 16+11+10+9+7+2, 16+11+10+9+7+3,

[0219]

16+11+10+9+7+4, 16+11+10+9+7+5, 16+11+10+9+7+6, 16+12+10+1, 16+12+10+2,
 16+12+10+3, 16+12+10+4, 16+12+10+5, 16+12+10+6, 16+12+10+7+1, 16+12+10+7+2,
 16+12+10+7+3, 16+12+10+7+4, 16+12+10+7+5, 16+12+10+7+6, 16+12+10+8+7+1,
 16+12+10+8+7+2, 16+12+10+8+7+3, 16+12+10+8+7+4, 16+12+10+8+7+5,
 16+12+10+8+7+6, 16+12+10+9+7+1, 16+12+10+9+7+2, 16+12+10+9+7+3,
 16+12+10+9+7+4, 16+12+10+9+7+5, 16+12+10+9+7+6, 16+13+10+1, 16+13+10+2,
 16+13+10+3, 16+13+10+4, 16+13+10+5, 16+13+10+6, 16+13+10+7+1, 16+13+10+7+2,
 16+13+10+7+3, 16+13+10+7+4, 16+13+10+7+5, 16+13+10+7+6, 16+13+10+8+7+1,
 16+13+10+8+7+2, 16+13+10+8+7+3, 16+13+10+8+7+4, 16+13+10+8+7+5,
 16+13+10+8+7+6, 16+13+10+9+7+1, 16+13+10+9+7+2, 16+13+10+9+7+3,
 16+13+10+9+7+4, 16+13+10+9+7+5, 16+13+10+9+7+6, 16+14+1, 16+14+2, 16+14+3,
 16+14+4, 16+14+5, 16+14+6, 16+14+7+1, 16+14+7+2, 16+14+7+3, 16+14+7+4,
 16+14+7+5, 16+14+7+6, 16+14+8+7+1, 16+14+8+7+2, 16+14+8+7+3, 16+14+8+7+4,
 16+14+8+7+5, 16+14+8+7+6, 16+14+9+7+1, 16+14+9+7+2, 16+14+9+7+3,
 16+14+9+7+4, 16+14+9+7+5, 16+14+9+7+6, 16+14+10+1, 16+14+10+2, 16+14+10+3,
 16+14+10+4, 16+14+10+5, 16+14+10+6, 16+14+10+7+1, 16+14+10+7+2,
 16+14+10+7+3, 16+14+10+7+4, 16+14+10+7+5, 16+14+10+7+6, 16+14+10+8+7+1,
 16+14+10+8+7+2, 16+14+10+8+7+3, 16+14+10+8+7+4, 16+14+10+8+7+5,
 16+14+10+8+7+6, 16+14+10+9+7+1, 16+14+10+9+7+2, 16+14+10+9+7+3,
 16+14+10+9+7+4, 16+14+10+9+7+5, 16+14+10+9+7+6, 16+14+11+10+1,
 16+14+11+10+2, 16+14+11+10+3, 16+14+11+10+4, 16+14+11+10+5, 16+14+11+10+6,
 16+14+11+10+7+1, 16+14+11+10+7+2, 16+14+11+10+7+3, 16+14+11+10+7+4,
 16+14+11+10+7+5, 16+14+11+10+7+6, 16+14+11+10+8+7+1, 16+14+11+10+8+7+2,
 16+14+11+10+8+7+3, 16+14+11+10+8+7+4, 16+14+11+10+8+7+5,
 16+14+11+10+8+7+6, 16+14+11+10+9+7+1, 16+14+11+10+9+7+2,
 16+14+11+10+9+7+3, 16+14+11+10+9+7+4, 16+14+11+10+9+7+5,
 16+14+11+10+9+7+6, 16+14+12+10+1, 16+14+12+10+2, 16+14+12+10+3,
 16+14+12+10+4, 16+14+12+10+5, 16+14+12+10+6, 16+14+12+10+7+1,
 16+14+12+10+7+2, 16+14+12+10+7+3, 16+14+12+10+7+4, 16+14+12+10+7+5,
 16+14+12+10+7+6, 16+14+12+10+8+7+1, 16+14+12+10+8+7+2, 16+14+12+10+8+7+3,
 16+14+12+10+8+7+4, 16+14+12+10+8+7+5, 16+14+12+10+8+7+6,
 16+14+12+10+9+7+1, 16+14+12+10+9+7+2, 16+14+12+10+9+7+3,
 16+14+12+10+9+7+4, 16+14+12+10+9+7+5, 16+14+12+10+9+7+6, 16+14+13+10+1,

[0220]

16+14+13+10+2, 16+14+13+10+3, 16+14+13+10+4, 16+14+13+10+5, 16+14+13+10+6,
 16+14+13+10+7+1, 16+14+13+10+7+2, 16+14+13+10+7+3, 16+14+13+10+7+4,
 16+14+13+10+7+5, 16+14+13+10+7+6, 16+14+13+10+8+7+1, 16+14+13+10+8+7+2,
 16+14+13+10+8+7+3, 16+14+13+10+8+7+4, 16+14+13+10+8+7+5,
 16+14+13+10+8+7+6, 16+14+13+10+9+7+1, 16+14+13+10+9+7+2,
 16+14+13+10+9+7+3, 16+14+13+10+9+7+4, 16+14+13+10+9+7+5,
 16+14+13+10+9+7+6, 17+1, 17+2, 17+3, 18+17+1, 18+17+2, 18+17+3, 19+4, 19+5,
 19+6, 20+1, 20+2, 20+3, 21+20+1, 21+20+2, 21+20+3, 22+20+1, 22+20+2, 22+20+3,
 23+20+1, 23+20+2, 23+20+3, 24+4, 24+5, 24+6, 25+4, 25+5, 25+6, 26+4, 26+5, 26+6,
 27+1, 27+2, 27+3, 27+4, 27+5, 27+6, 27+7+1, 27+7+2, 27+7+3, 27+7+4, 27+7+5,
 27+7+6, 27+8+7+1, 27+8+7+2, 27+8+7+3, 27+8+7+4, 27+8+7+5, 27+8+7+6, 27+9+7+1,
 27+9+7+2, 27+9+7+3, 27+9+7+4, 27+9+7+5, 27+9+7+6, 27+10+1, 27+10+2, 27+10+3,
 27+10+4, 27+10+5, 27+10+6, 27+10+7+1, 27+10+7+2, 27+10+7+3, 27+10+7+4,
 27+10+7+5, 27+10+7+6, 27+10+8+7+1, 27+10+8+7+2, 27+10+8+7+3, 27+10+8+7+4,
 27+10+8+7+5, 27+10+8+7+6, 27+10+9+7+1, 27+10+9+7+2, 27+10+9+7+3,
 27+10+9+7+4, 27+10+9+7+5, 27+10+9+7+6, 27+11+10+1, 27+11+10+2, 27+11+10+3,
 27+11+10+4, 27+11+10+5, 27+11+10+6, 27+11+10+7+1, 27+11+10+7+2,
 27+11+10+7+3, 27+11+10+7+4, 27+11+10+7+5, 27+11+10+7+6, 27+11+10+8+7+1,
 27+11+10+8+7+2, 27+11+10+8+7+3, 27+11+10+8+7+4, 27+11+10+8+7+5,
 27+11+10+8+7+6, 27+11+10+9+7+1, 27+11+10+9+7+2, 27+11+10+9+7+3,
 27+11+10+9+7+4, 27+11+10+9+7+5, 27+11+10+9+7+6, 27+12+10+1, 27+12+10+2,
 27+12+10+3, 27+12+10+4, 27+12+10+5, 27+12+10+6, 27+12+10+7+1, 27+12+10+7+2,
 27+12+10+7+3, 27+12+10+7+4, 27+12+10+7+5, 27+12+10+7+6, 27+12+10+8+7+1,
 27+12+10+8+7+2, 27+12+10+8+7+3, 27+12+10+8+7+4, 27+12+10+8+7+5,
 27+12+10+8+7+6, 27+12+10+9+7+1, 27+12+10+9+7+2, 27+12+10+9+7+3,
 27+12+10+9+7+4, 27+12+10+9+7+5, 27+12+10+9+7+6, 27+13+10+1, 27+13+10+2,
 27+13+10+3, 27+13+10+4, 27+13+10+5, 27+13+10+6, 27+13+10+7+1, 27+13+10+7+2,
 27+13+10+7+3, 27+13+10+7+4, 27+13+10+7+5, 27+13+10+7+6, 27+13+10+8+7+1,
 27+13+10+8+7+2, 27+13+10+8+7+3, 27+13+10+8+7+4, 27+13+10+8+7+5,
 27+13+10+8+7+6, 27+13+10+9+7+1, 27+13+10+9+7+2, 27+13+10+9+7+3,
 27+13+10+9+7+4, 27+13+10+9+7+5, 27+13+10+9+7+6, 27+14+1, 27+14+2, 27+14+3,
 27+14+4, 27+14+5, 27+14+6, 27+14+7+1, 27+14+7+2, 27+14+7+3, 27+14+7+4,
 27+14+7+5, 27+14+7+6, 27+14+8+7+1, 27+14+8+7+2, 27+14+8+7+3, 27+14+8+7+4,

[0221]

27+14+8+7+5, 27+14+8+7+6, 27+14+9+7+1, 27+14+9+7+2, 27+14+9+7+3,
 27+14+9+7+4, 27+14+9+7+5, 27+14+9+7+6, 27+14+10+1, 27+14+10+2, 27+14+10+3,
 27+14+10+4, 27+14+10+5, 27+14+10+6, 27+14+10+7+1, 27+14+10+7+2,
 27+14+10+7+3, 27+14+10+7+4, 27+14+10+7+5, 27+14+10+7+6, 27+14+10+8+7+1,
 27+14+10+8+7+2, 27+14+10+8+7+3, 27+14+10+8+7+4, 27+14+10+8+7+5,
 27+14+10+8+7+6, 27+14+10+9+7+1, 27+14+10+9+7+2, 27+14+10+9+7+3,
 27+14+10+9+7+4, 27+14+10+9+7+5, 27+14+10+9+7+6, 27+14+11+10+1,
 27+14+11+10+2, 27+14+11+10+3, 27+14+11+10+4, 27+14+11+10+5, 27+14+11+10+6,
 27+14+11+10+7+1, 27+14+11+10+7+2, 27+14+11+10+7+3, 27+14+11+10+7+4,
 27+14+11+10+7+5, 27+14+11+10+7+6, 27+14+11+10+8+7+1, 27+14+11+10+8+7+2,
 27+14+11+10+8+7+3, 27+14+11+10+8+7+4, 27+14+11+10+8+7+5,
 27+14+11+10+8+7+6, 27+14+11+10+9+7+1, 27+14+11+10+9+7+2,
 27+14+11+10+9+7+3, 27+14+11+10+9+7+4, 27+14+11+10+9+7+5,
 27+14+11+10+9+7+6, 27+14+12+10+1, 27+14+12+10+2, 27+14+12+10+3,
 27+14+12+10+4, 27+14+12+10+5, 27+14+12+10+6, 27+14+12+10+7+1,
 27+14+12+10+7+2, 27+14+12+10+7+3, 27+14+12+10+7+4, 27+14+12+10+7+5,
 27+14+12+10+7+6, 27+14+12+10+8+7+1, 27+14+12+10+8+7+2, 27+14+12+10+8+7+3,
 27+14+12+10+8+7+4, 27+14+12+10+8+7+5, 27+14+12+10+8+7+6,
 27+14+12+10+9+7+1, 27+14+12+10+9+7+2, 27+14+12+10+9+7+3,
 27+14+12+10+9+7+4, 27+14+12+10+9+7+5, 27+14+12+10+9+7+6, 27+14+13+10+1,
 27+14+13+10+2, 27+14+13+10+3, 27+14+13+10+4, 27+14+13+10+5, 27+14+13+10+6,
 27+14+13+10+7+1, 27+14+13+10+7+2, 27+14+13+10+7+3, 27+14+13+10+7+4,
 27+14+13+10+7+5, 27+14+13+10+7+6, 27+14+13+10+8+7+1, 27+14+13+10+8+7+2,
 27+14+13+10+8+7+3, 27+14+13+10+8+7+4, 27+14+13+10+8+7+5,
 27+14+13+10+8+7+6, 27+14+13+10+9+7+1, 27+14+13+10+9+7+2,
 27+14+13+10+9+7+3, 27+14+13+10+9+7+4, 27+14+13+10+9+7+5,
 27+14+13+10+9+7+6, 27+15+1, 27+15+2, 27+15+3, 27+15+4, 27+15+5, 27+15+6,
 27+15+7+1, 27+15+7+2, 27+15+7+3, 27+15+7+4, 27+15+7+5, 27+15+7+6,
 27+15+8+7+1, 27+15+8+7+2, 27+15+8+7+3, 27+15+8+7+4, 27+15+8+7+5,
 27+15+8+7+6, 27+15+9+7+1, 27+15+9+7+2, 27+15+9+7+3, 27+15+9+7+4,
 27+15+9+7+5, 27+15+9+7+6, 27+15+10+1, 27+15+10+2, 27+15+10+3, 27+15+10+4,
 27+15+10+5, 27+15+10+6, 27+15+10+7+1, 27+15+10+7+2, 27+15+10+7+3,
 27+15+10+7+4, 27+15+10+7+5, 27+15+10+7+6, 27+15+10+8+7+1, 27+15+10+8+7+2,

[0222]

27+15+10+8+7+3, 27+15+10+8+7+4, 27+15+10+8+7+5, 27+15+10+8+7+6,
 27+15+10+9+7+1, 27+15+10+9+7+2, 27+15+10+9+7+3, 27+15+10+9+7+4,
 27+15+10+9+7+5, 27+15+10+9+7+6, 27+15+11+10+1, 27+15+11+10+2,
 27+15+11+10+3, 27+15+11+10+4, 27+15+11+10+5, 27+15+11+10+6,
 27+15+11+10+7+1, 27+15+11+10+7+2, 27+15+11+10+7+3, 27+15+11+10+7+4,
 27+15+11+10+7+5, 27+15+11+10+7+6, 27+15+11+10+8+7+1, 27+15+11+10+8+7+2,
 27+15+11+10+8+7+3, 27+15+11+10+8+7+4, 27+15+11+10+8+7+5,
 27+15+11+10+8+7+6, 27+15+11+10+9+7+1, 27+15+11+10+9+7+2,
 27+15+11+10+9+7+3, 27+15+11+10+9+7+4, 27+15+11+10+9+7+5,
 27+15+11+10+9+7+6, 27+15+12+10+1, 27+15+12+10+2, 27+15+12+10+3,
 27+15+12+10+4, 27+15+12+10+5, 27+15+12+10+6, 27+15+12+10+7+1,
 27+15+12+10+7+2, 27+15+12+10+7+3, 27+15+12+10+7+4, 27+15+12+10+7+5,
 27+15+12+10+7+6, 27+15+12+10+8+7+1, 27+15+12+10+8+7+2, 27+15+12+10+8+7+3,
 27+15+12+10+8+7+4, 27+15+12+10+8+7+5, 27+15+12+10+8+7+6,
 27+15+12+10+9+7+1, 27+15+12+10+9+7+2, 27+15+12+10+9+7+3,
 27+15+12+10+9+7+4, 27+15+12+10+9+7+5, 27+15+12+10+9+7+6, 27+15+13+10+1,
 27+15+13+10+2, 27+15+13+10+3, 27+15+13+10+4, 27+15+13+10+5, 27+15+13+10+6,
 27+15+13+10+7+1, 27+15+13+10+7+2, 27+15+13+10+7+3, 27+15+13+10+7+4,
 27+15+13+10+7+5, 27+15+13+10+7+6, 27+15+13+10+8+7+1, 27+15+13+10+8+7+2,
 27+15+13+10+8+7+3, 27+15+13+10+8+7+4, 27+15+13+10+8+7+5,
 27+15+13+10+8+7+6, 27+15+13+10+9+7+1, 27+15+13+10+9+7+2,
 27+15+13+10+9+7+3, 27+15+13+10+9+7+4, 27+15+13+10+9+7+5,
 27+15+13+10+9+7+6, 27+15+14+1, 27+15+14+2, 27+15+14+3, 27+15+14+4,
 27+15+14+5, 27+15+14+6, 27+15+14+7+1, 27+15+14+7+2, 27+15+14+7+3,
 27+15+14+7+4, 27+15+14+7+5, 27+15+14+7+6, 27+15+14+8+7+1, 27+15+14+8+7+2,
 27+15+14+8+7+3, 27+15+14+8+7+4, 27+15+14+8+7+5, 27+15+14+8+7+6,
 27+15+14+9+7+1, 27+15+14+9+7+2, 27+15+14+9+7+3, 27+15+14+9+7+4,
 27+15+14+9+7+5, 27+15+14+9+7+6, 27+15+14+10+1, 27+15+14+10+2,
 27+15+14+10+3, 27+15+14+10+4, 27+15+14+10+5, 27+15+14+10+6,
 27+15+14+10+7+1, 27+15+14+10+7+2, 27+15+14+10+7+3, 27+15+14+10+7+4,
 27+15+14+10+7+5, 27+15+14+10+7+6, 27+15+14+10+8+7+1, 27+15+14+10+8+7+2,
 27+15+14+10+8+7+3, 27+15+14+10+8+7+4, 27+15+14+10+8+7+5,
 27+15+14+10+8+7+6, 27+15+14+10+9+7+1, 27+15+14+10+9+7+2,

[0223]

27+15+14+10+9+7+3, 27+15+14+10+9+7+4, 27+15+14+10+9+7+5,
 27+15+14+10+9+7+6, 27+15+14+11+10+1, 27+15+14+11+10+2, 27+15+14+11+10+3,
 27+15+14+11+10+4, 27+15+14+11+10+5, 27+15+14+11+10+6, 27+15+14+11+10+7+1,
 27+15+14+11+10+7+2, 27+15+14+11+10+7+3, 27+15+14+11+10+7+4,
 27+15+14+11+10+7+5, 27+15+14+11+10+7+6, 27+15+14+11+10+8+7+1,
 27+15+14+11+10+8+7+2, 27+15+14+11+10+8+7+3, 27+15+14+11+10+8+7+4,
 27+15+14+11+10+8+7+5, 27+15+14+11+10+8+7+6, 27+15+14+11+10+9+7+1,
 27+15+14+11+10+9+7+2, 27+15+14+11+10+9+7+3, 27+15+14+11+10+9+7+4,
 27+15+14+11+10+9+7+5, 27+15+14+11+10+9+7+6, 27+15+14+12+10+1,
 27+15+14+12+10+2, 27+15+14+12+10+3, 27+15+14+12+10+4, 27+15+14+12+10+5,
 27+15+14+12+10+6, 27+15+14+12+10+7+1, 27+15+14+12+10+7+2,
 27+15+14+12+10+7+3, 27+15+14+12+10+7+4, 27+15+14+12+10+7+5,
 27+15+14+12+10+7+6, 27+15+14+12+10+8+7+1, 27+15+14+12+10+8+7+2,
 27+15+14+12+10+8+7+3, 27+15+14+12+10+8+7+4, 27+15+14+12+10+8+7+5,
 27+15+14+12+10+8+7+6, 27+15+14+12+10+9+7+1, 27+15+14+12+10+9+7+2,
 27+15+14+12+10+9+7+3, 27+15+14+12+10+9+7+4, 27+15+14+12+10+9+7+5,
 27+15+14+12+10+9+7+6, 27+15+14+13+10+1, 27+15+14+13+10+2,
 27+15+14+13+10+3, 27+15+14+13+10+4, 27+15+14+13+10+5, 27+15+14+13+10+6,
 27+15+14+13+10+7+1, 27+15+14+13+10+7+2, 27+15+14+13+10+7+3,
 27+15+14+13+10+7+4, 27+15+14+13+10+7+5, 27+15+14+13+10+7+6,
 27+15+14+13+10+8+7+1, 27+15+14+13+10+8+7+2, 27+15+14+13+10+8+7+3,
 27+15+14+13+10+8+7+4, 27+15+14+13+10+8+7+5, 27+15+14+13+10+8+7+6,
 27+15+14+13+10+9+7+1, 27+15+14+13+10+9+7+2, 27+15+14+13+10+9+7+3,
 27+15+14+13+10+9+7+4, 27+15+14+13+10+9+7+5, 27+15+14+13+10+9+7+6, 27+16+1,
 27+16+2, 27+16+3, 27+16+4, 27+16+5, 27+16+6, 27+16+7+1, 27+16+7+2, 27+16+7+3,
 27+16+7+4, 27+16+7+5, 27+16+7+6, 27+16+8+7+1, 27+16+8+7+2, 27+16+8+7+3,
 27+16+8+7+4, 27+16+8+7+5, 27+16+8+7+6, 27+16+9+7+1, 27+16+9+7+2,
 27+16+9+7+3, 27+16+9+7+4, 27+16+9+7+5, 27+16+9+7+6, 27+16+10+1, 27+16+10+2,
 27+16+10+3, 27+16+10+4, 27+16+10+5, 27+16+10+6, 27+16+10+7+1, 27+16+10+7+2,
 27+16+10+7+3, 27+16+10+7+4, 27+16+10+7+5, 27+16+10+7+6, 27+16+10+8+7+1,
 27+16+10+8+7+2, 27+16+10+8+7+3, 27+16+10+8+7+4, 27+16+10+8+7+5,
 27+16+10+8+7+6, 27+16+10+9+7+1, 27+16+10+9+7+2, 27+16+10+9+7+3,
 27+16+10+9+7+4, 27+16+10+9+7+5, 27+16+10+9+7+6, 27+16+11+10+1,

[0224]

27+16+11+10+2, 27+16+11+10+3, 27+16+11+10+4, 27+16+11+10+5, 27+16+11+10+6,
 27+16+11+10+7+1, 27+16+11+10+7+2, 27+16+11+10+7+3, 27+16+11+10+7+4,
 27+16+11+10+7+5, 27+16+11+10+7+6, 27+16+11+10+8+7+1, 27+16+11+10+8+7+2,
 27+16+11+10+8+7+3, 27+16+11+10+8+7+4, 27+16+11+10+8+7+5,
 27+16+11+10+8+7+6, 27+16+11+10+9+7+1, 27+16+11+10+9+7+2,
 27+16+11+10+9+7+3, 27+16+11+10+9+7+4, 27+16+11+10+9+7+5,
 27+16+11+10+9+7+6, 27+16+12+10+1, 27+16+12+10+2, 27+16+12+10+3,
 27+16+12+10+4, 27+16+12+10+5, 27+16+12+10+6, 27+16+12+10+7+1,
 27+16+12+10+7+2, 27+16+12+10+7+3, 27+16+12+10+7+4, 27+16+12+10+7+5,
 27+16+12+10+7+6, 27+16+12+10+8+7+1, 27+16+12+10+8+7+2, 27+16+12+10+8+7+3,
 27+16+12+10+8+7+4, 27+16+12+10+8+7+5, 27+16+12+10+8+7+6,
 27+16+12+10+9+7+1, 27+16+12+10+9+7+2, 27+16+12+10+9+7+3,
 27+16+12+10+9+7+4, 27+16+12+10+9+7+5, 27+16+12+10+9+7+6, 27+16+13+10+1,
 27+16+13+10+2, 27+16+13+10+3, 27+16+13+10+4, 27+16+13+10+5, 27+16+13+10+6,
 27+16+13+10+7+1, 27+16+13+10+7+2, 27+16+13+10+7+3, 27+16+13+10+7+4,
 27+16+13+10+7+5, 27+16+13+10+7+6, 27+16+13+10+8+7+1, 27+16+13+10+8+7+2,
 27+16+13+10+8+7+3, 27+16+13+10+8+7+4, 27+16+13+10+8+7+5,
 27+16+13+10+8+7+6, 27+16+13+10+9+7+1, 27+16+13+10+9+7+2,
 27+16+13+10+9+7+3, 27+16+13+10+9+7+4, 27+16+13+10+9+7+5,
 27+16+13+10+9+7+6, 27+16+14+1, 27+16+14+2, 27+16+14+3, 27+16+14+4,
 27+16+14+5, 27+16+14+6, 27+16+14+7+1, 27+16+14+7+2, 27+16+14+7+3,
 27+16+14+7+4, 27+16+14+7+5, 27+16+14+7+6, 27+16+14+8+7+1, 27+16+14+8+7+2,
 27+16+14+8+7+3, 27+16+14+8+7+4, 27+16+14+8+7+5, 27+16+14+8+7+6,
 27+16+14+9+7+1, 27+16+14+9+7+2, 27+16+14+9+7+3, 27+16+14+9+7+4,
 27+16+14+9+7+5, 27+16+14+9+7+6, 27+16+14+10+1, 27+16+14+10+2,
 27+16+14+10+3, 27+16+14+10+4, 27+16+14+10+5, 27+16+14+10+6,
 27+16+14+10+7+1, 27+16+14+10+7+2, 27+16+14+10+7+3, 27+16+14+10+7+4,
 27+16+14+10+7+5, 27+16+14+10+7+6, 27+16+14+10+8+7+1, 27+16+14+10+8+7+2,
 27+16+14+10+8+7+3, 27+16+14+10+8+7+4, 27+16+14+10+8+7+5,
 27+16+14+10+8+7+6, 27+16+14+10+9+7+1, 27+16+14+10+9+7+2,
 27+16+14+10+9+7+3, 27+16+14+10+9+7+4, 27+16+14+10+9+7+5,
 27+16+14+10+9+7+6, 27+16+14+11+10+1, 27+16+14+11+10+2, 27+16+14+11+10+3,
 27+16+14+11+10+4, 27+16+14+11+10+5, 27+16+14+11+10+6, 27+16+14+11+10+7+1,

[0225]

27+16+14+11+10+7+2, 27+16+14+11+10+7+3, 27+16+14+11+10+7+4,
 27+16+14+11+10+7+5, 27+16+14+11+10+7+6, 27+16+14+11+10+8+7+1,
 27+16+14+11+10+8+7+2, 27+16+14+11+10+8+7+3, 27+16+14+11+10+8+7+4,
 27+16+14+11+10+8+7+5, 27+16+14+11+10+8+7+6, 27+16+14+11+10+9+7+1,
 27+16+14+11+10+9+7+2, 27+16+14+11+10+9+7+3, 27+16+14+11+10+9+7+4,
 27+16+14+11+10+9+7+5, 27+16+14+11+10+9+7+6, 27+16+14+12+10+1,
 27+16+14+12+10+2, 27+16+14+12+10+3, 27+16+14+12+10+4, 27+16+14+12+10+5,
 27+16+14+12+10+6, 27+16+14+12+10+7+1, 27+16+14+12+10+7+2,
 27+16+14+12+10+7+3, 27+16+14+12+10+7+4, 27+16+14+12+10+7+5,
 27+16+14+12+10+7+6, 27+16+14+12+10+8+7+1, 27+16+14+12+10+8+7+2,
 27+16+14+12+10+8+7+3, 27+16+14+12+10+8+7+4, 27+16+14+12+10+8+7+5,
 27+16+14+12+10+8+7+6, 27+16+14+12+10+9+7+1, 27+16+14+12+10+9+7+2,
 27+16+14+12+10+9+7+3, 27+16+14+12+10+9+7+4, 27+16+14+12+10+9+7+5,
 27+16+14+12+10+9+7+6, 27+16+14+13+10+1, 27+16+14+13+10+2,
 27+16+14+13+10+3, 27+16+14+13+10+4, 27+16+14+13+10+5, 27+16+14+13+10+6,
 27+16+14+13+10+7+1, 27+16+14+13+10+7+2, 27+16+14+13+10+7+3,
 27+16+14+13+10+7+4, 27+16+14+13+10+7+5, 27+16+14+13+10+7+6,
 27+16+14+13+10+8+7+1, 27+16+14+13+10+8+7+2, 27+16+14+13+10+8+7+3,
 27+16+14+13+10+8+7+4, 27+16+14+13+10+8+7+5, 27+16+14+13+10+8+7+6,
 27+16+14+13+10+9+7+1, 27+16+14+13+10+9+7+2, 27+16+14+13+10+9+7+3,
 27+16+14+13+10+9+7+4, 27+16+14+13+10+9+7+5, 27+16+14+13+10+9+7+6, 27+17+1,
 27+17+2, 27+17+3, 27+18+17+1, 27+18+17+2, 27+18+17+3, 27+19+4, 27+19+5,
 27+19+6, 27+20+1, 27+20+2, 27+20+3, 27+21+20+1, 27+21+20+2, 27+21+20+3,
 27+22+20+1, 27+22+20+2, 27+22+20+3, 27+23+20+1, 27+23+20+2, 27+23+20+3,
 27+24+4, 27+24+5, 27+24+6, 27+25+4, 27+25+5, 27+25+6, 27+26+4, 27+26+5,
 27+26+6, 28+1, 28+2, 28+3, 28+4, 28+5, 28+6, 28+7+1, 28+7+2, 28+7+3, 28+7+4,
 28+7+5, 28+7+6, 28+8+7+1, 28+8+7+2, 28+8+7+3, 28+8+7+4, 28+8+7+5, 28+8+7+6,
 28+9+7+1, 28+9+7+2, 28+9+7+3, 28+9+7+4, 28+9+7+5, 28+9+7+6, 28+10+1, 28+10+2,
 28+10+3, 28+10+4, 28+10+5, 28+10+6, 28+10+7+1, 28+10+7+2, 28+10+7+3,
 28+10+7+4, 28+10+7+5, 28+10+7+6, 28+10+8+7+1, 28+10+8+7+2, 28+10+8+7+3,
 28+10+8+7+4, 28+10+8+7+5, 28+10+8+7+6, 28+10+9+7+1, 28+10+9+7+2,
 28+10+9+7+3, 28+10+9+7+4, 28+10+9+7+5, 28+10+9+7+6, 28+11+10+1, 28+11+10+2,
 28+11+10+3, 28+11+10+4, 28+11+10+5, 28+11+10+6, 28+11+10+7+1, 28+11+10+7+2,

[0226]

28+11+10+7+3, 28+11+10+7+4, 28+11+10+7+5, 28+11+10+7+6, 28+11+10+8+7+1,
 28+11+10+8+7+2, 28+11+10+8+7+3, 28+11+10+8+7+4, 28+11+10+8+7+5,
 28+11+10+8+7+6, 28+11+10+9+7+1, 28+11+10+9+7+2, 28+11+10+9+7+3,
 28+11+10+9+7+4, 28+11+10+9+7+5, 28+11+10+9+7+6, 28+12+10+1, 28+12+10+2,
 28+12+10+3, 28+12+10+4, 28+12+10+5, 28+12+10+6, 28+12+10+7+1, 28+12+10+7+2,
 28+12+10+7+3, 28+12+10+7+4, 28+12+10+7+5, 28+12+10+7+6, 28+12+10+8+7+1,
 28+12+10+8+7+2, 28+12+10+8+7+3, 28+12+10+8+7+4, 28+12+10+8+7+5,
 28+12+10+8+7+6, 28+12+10+9+7+1, 28+12+10+9+7+2, 28+12+10+9+7+3,
 28+12+10+9+7+4, 28+12+10+9+7+5, 28+12+10+9+7+6, 28+13+10+1, 28+13+10+2,
 28+13+10+3, 28+13+10+4, 28+13+10+5, 28+13+10+6, 28+13+10+7+1, 28+13+10+7+2,
 28+13+10+7+3, 28+13+10+7+4, 28+13+10+7+5, 28+13+10+7+6, 28+13+10+8+7+1,
 28+13+10+8+7+2, 28+13+10+8+7+3, 28+13+10+8+7+4, 28+13+10+8+7+5,
 28+13+10+8+7+6, 28+13+10+9+7+1, 28+13+10+9+7+2, 28+13+10+9+7+3,
 28+13+10+9+7+4, 28+13+10+9+7+5, 28+13+10+9+7+6, 28+14+1, 28+14+2, 28+14+3,
 28+14+4, 28+14+5, 28+14+6, 28+14+7+1, 28+14+7+2, 28+14+7+3, 28+14+7+4,
 28+14+7+5, 28+14+7+6, 28+14+8+7+1, 28+14+8+7+2, 28+14+8+7+3, 28+14+8+7+4,
 28+14+8+7+5, 28+14+8+7+6, 28+14+9+7+1, 28+14+9+7+2, 28+14+9+7+3,
 28+14+9+7+4, 28+14+9+7+5, 28+14+9+7+6, 28+14+10+1, 28+14+10+2, 28+14+10+3,
 28+14+10+4, 28+14+10+5, 28+14+10+6, 28+14+10+7+1, 28+14+10+7+2,
 28+14+10+7+3, 28+14+10+7+4, 28+14+10+7+5, 28+14+10+7+6, 28+14+10+8+7+1,
 28+14+10+8+7+2, 28+14+10+8+7+3, 28+14+10+8+7+4, 28+14+10+8+7+5,
 28+14+10+8+7+6, 28+14+10+9+7+1, 28+14+10+9+7+2, 28+14+10+9+7+3,
 28+14+10+9+7+4, 28+14+10+9+7+5, 28+14+10+9+7+6, 28+14+11+10+1,
 28+14+11+10+2, 28+14+11+10+3, 28+14+11+10+4, 28+14+11+10+5, 28+14+11+10+6,
 28+14+11+10+7+1, 28+14+11+10+7+2, 28+14+11+10+7+3, 28+14+11+10+7+4,
 28+14+11+10+7+5, 28+14+11+10+7+6, 28+14+11+10+8+7+1, 28+14+11+10+8+7+2,
 28+14+11+10+8+7+3, 28+14+11+10+8+7+4, 28+14+11+10+8+7+5,
 28+14+11+10+8+7+6, 28+14+11+10+9+7+1, 28+14+11+10+9+7+2,
 28+14+11+10+9+7+3, 28+14+11+10+9+7+4, 28+14+11+10+9+7+5,
 28+14+11+10+9+7+6, 28+14+12+10+1, 28+14+12+10+2, 28+14+12+10+3,
 28+14+12+10+4, 28+14+12+10+5, 28+14+12+10+6, 28+14+12+10+7+1,
 28+14+12+10+7+2, 28+14+12+10+7+3, 28+14+12+10+7+4, 28+14+12+10+7+5,
 28+14+12+10+7+6, 28+14+12+10+8+7+1, 28+14+12+10+8+7+2, 28+14+12+10+8+7+3,

[0227]

28+14+12+10+8+7+4, 28+14+12+10+8+7+5, 28+14+12+10+8+7+6,
 28+14+12+10+9+7+1, 28+14+12+10+9+7+2, 28+14+12+10+9+7+3,
 28+14+12+10+9+7+4, 28+14+12+10+9+7+5, 28+14+12+10+9+7+6, 28+14+13+10+1,
 28+14+13+10+2, 28+14+13+10+3, 28+14+13+10+4, 28+14+13+10+5, 28+14+13+10+6,
 28+14+13+10+7+1, 28+14+13+10+7+2, 28+14+13+10+7+3, 28+14+13+10+7+4,
 28+14+13+10+7+5, 28+14+13+10+7+6, 28+14+13+10+8+7+1, 28+14+13+10+8+7+2,
 28+14+13+10+8+7+3, 28+14+13+10+8+7+4, 28+14+13+10+8+7+5,
 28+14+13+10+8+7+6, 28+14+13+10+9+7+1, 28+14+13+10+9+7+2,
 28+14+13+10+9+7+3, 28+14+13+10+9+7+4, 28+14+13+10+9+7+5,
 28+14+13+10+9+7+6, 28+15+1, 28+15+2, 28+15+3, 28+15+4, 28+15+5, 28+15+6,
 28+15+7+1, 28+15+7+2, 28+15+7+3, 28+15+7+4, 28+15+7+5, 28+15+7+6,
 28+15+8+7+1, 28+15+8+7+2, 28+15+8+7+3, 28+15+8+7+4, 28+15+8+7+5,
 28+15+8+7+6, 28+15+9+7+1, 28+15+9+7+2, 28+15+9+7+3, 28+15+9+7+4,
 28+15+9+7+5, 28+15+9+7+6, 28+15+10+1, 28+15+10+2, 28+15+10+3, 28+15+10+4,
 28+15+10+5, 28+15+10+6, 28+15+10+7+1, 28+15+10+7+2, 28+15+10+7+3,
 28+15+10+7+4, 28+15+10+7+5, 28+15+10+7+6, 28+15+10+8+7+1, 28+15+10+8+7+2,
 28+15+10+8+7+3, 28+15+10+8+7+4, 28+15+10+8+7+5, 28+15+10+8+7+6,
 28+15+10+9+7+1, 28+15+10+9+7+2, 28+15+10+9+7+3, 28+15+10+9+7+4,
 28+15+10+9+7+5, 28+15+10+9+7+6, 28+15+11+10+1, 28+15+11+10+2,
 28+15+11+10+3, 28+15+11+10+4, 28+15+11+10+5, 28+15+11+10+6,
 28+15+11+10+7+1, 28+15+11+10+7+2, 28+15+11+10+7+3, 28+15+11+10+7+4,
 28+15+11+10+7+5, 28+15+11+10+7+6, 28+15+11+10+8+7+1, 28+15+11+10+8+7+2,
 28+15+11+10+8+7+3, 28+15+11+10+8+7+4, 28+15+11+10+8+7+5,
 28+15+11+10+8+7+6, 28+15+11+10+9+7+1, 28+15+11+10+9+7+2,
 28+15+11+10+9+7+3, 28+15+11+10+9+7+4, 28+15+11+10+9+7+5,
 28+15+11+10+9+7+6, 28+15+12+10+1, 28+15+12+10+2, 28+15+12+10+3,
 28+15+12+10+4, 28+15+12+10+5, 28+15+12+10+6, 28+15+12+10+7+1,
 28+15+12+10+7+2, 28+15+12+10+7+3, 28+15+12+10+7+4, 28+15+12+10+7+5,
 28+15+12+10+7+6, 28+15+12+10+8+7+1, 28+15+12+10+8+7+2, 28+15+12+10+8+7+3,
 28+15+12+10+8+7+4, 28+15+12+10+8+7+5, 28+15+12+10+8+7+6,
 28+15+12+10+9+7+1, 28+15+12+10+9+7+2, 28+15+12+10+9+7+3,
 28+15+12+10+9+7+4, 28+15+12+10+9+7+5, 28+15+12+10+9+7+6, 28+15+13+10+1,
 28+15+13+10+2, 28+15+13+10+3, 28+15+13+10+4, 28+15+13+10+5, 28+15+13+10+6,

[0228]

28+15+13+10+7+1, 28+15+13+10+7+2, 28+15+13+10+7+3, 28+15+13+10+7+4,
 28+15+13+10+7+5, 28+15+13+10+7+6, 28+15+13+10+8+7+1, 28+15+13+10+8+7+2,
 28+15+13+10+8+7+3, 28+15+13+10+8+7+4, 28+15+13+10+8+7+5,
 28+15+13+10+8+7+6, 28+15+13+10+9+7+1, 28+15+13+10+9+7+2,
 28+15+13+10+9+7+3, 28+15+13+10+9+7+4, 28+15+13+10+9+7+5,
 28+15+13+10+9+7+6, 28+15+14+1, 28+15+14+2, 28+15+14+3, 28+15+14+4,
 28+15+14+5, 28+15+14+6, 28+15+14+7+1, 28+15+14+7+2, 28+15+14+7+3,
 28+15+14+7+4, 28+15+14+7+5, 28+15+14+7+6, 28+15+14+8+7+1, 28+15+14+8+7+2,
 28+15+14+8+7+3, 28+15+14+8+7+4, 28+15+14+8+7+5, 28+15+14+8+7+6,
 28+15+14+9+7+1, 28+15+14+9+7+2, 28+15+14+9+7+3, 28+15+14+9+7+4,
 28+15+14+9+7+5, 28+15+14+9+7+6, 28+15+14+10+1, 28+15+14+10+2,
 28+15+14+10+3, 28+15+14+10+4, 28+15+14+10+5, 28+15+14+10+6,
 28+15+14+10+7+1, 28+15+14+10+7+2, 28+15+14+10+7+3, 28+15+14+10+7+4,
 28+15+14+10+7+5, 28+15+14+10+7+6, 28+15+14+10+8+7+1, 28+15+14+10+8+7+2,
 28+15+14+10+8+7+3, 28+15+14+10+8+7+4, 28+15+14+10+8+7+5,
 28+15+14+10+8+7+6, 28+15+14+10+9+7+1, 28+15+14+10+9+7+2,
 28+15+14+10+9+7+3, 28+15+14+10+9+7+4, 28+15+14+10+9+7+5,
 28+15+14+10+9+7+6, 28+15+14+11+10+1, 28+15+14+11+10+2, 28+15+14+11+10+3,
 28+15+14+11+10+4, 28+15+14+11+10+5, 28+15+14+11+10+6, 28+15+14+11+10+7+1,
 28+15+14+11+10+7+2, 28+15+14+11+10+7+3, 28+15+14+11+10+7+4,
 28+15+14+11+10+7+5, 28+15+14+11+10+7+6, 28+15+14+11+10+8+7+1,
 28+15+14+11+10+8+7+2, 28+15+14+11+10+8+7+3, 28+15+14+11+10+8+7+4,
 28+15+14+11+10+8+7+5, 28+15+14+11+10+8+7+6, 28+15+14+11+10+9+7+1,
 28+15+14+11+10+9+7+2, 28+15+14+11+10+9+7+3, 28+15+14+11+10+9+7+4,
 28+15+14+11+10+9+7+5, 28+15+14+11+10+9+7+6, 28+15+14+12+10+1,
 28+15+14+12+10+2, 28+15+14+12+10+3, 28+15+14+12+10+4, 28+15+14+12+10+5,
 28+15+14+12+10+6, 28+15+14+12+10+7+1, 28+15+14+12+10+7+2,
 28+15+14+12+10+7+3, 28+15+14+12+10+7+4, 28+15+14+12+10+7+5,
 28+15+14+12+10+7+6, 28+15+14+12+10+8+7+1, 28+15+14+12+10+8+7+2,
 28+15+14+12+10+8+7+3, 28+15+14+12+10+8+7+4, 28+15+14+12+10+8+7+5,
 28+15+14+12+10+8+7+6, 28+15+14+12+10+9+7+1, 28+15+14+12+10+9+7+2,
 28+15+14+12+10+9+7+3, 28+15+14+12+10+9+7+4, 28+15+14+12+10+9+7+5,
 28+15+14+12+10+9+7+6, 28+15+14+13+10+1, 28+15+14+13+10+2,

[0229]

28+15+14+13+10+3, 28+15+14+13+10+4, 28+15+14+13+10+5, 28+15+14+13+10+6,
 28+15+14+13+10+7+1, 28+15+14+13+10+7+2, 28+15+14+13+10+7+3,
 28+15+14+13+10+7+4, 28+15+14+13+10+7+5, 28+15+14+13+10+7+6,
 28+15+14+13+10+8+7+1, 28+15+14+13+10+8+7+2, 28+15+14+13+10+8+7+3,
 28+15+14+13+10+8+7+4, 28+15+14+13+10+8+7+5, 28+15+14+13+10+8+7+6,
 28+15+14+13+10+9+7+1, 28+15+14+13+10+9+7+2, 28+15+14+13+10+9+7+3,
 28+15+14+13+10+9+7+4, 28+15+14+13+10+9+7+5, 28+15+14+13+10+9+7+6, 28+16+1,
 28+16+2, 28+16+3, 28+16+4, 28+16+5, 28+16+6, 28+16+7+1, 28+16+7+2, 28+16+7+3,
 28+16+7+4, 28+16+7+5, 28+16+7+6, 28+16+8+7+1, 28+16+8+7+2, 28+16+8+7+3,
 28+16+8+7+4, 28+16+8+7+5, 28+16+8+7+6, 28+16+9+7+1, 28+16+9+7+2,
 28+16+9+7+3, 28+16+9+7+4, 28+16+9+7+5, 28+16+9+7+6, 28+16+10+1, 28+16+10+2,
 28+16+10+3, 28+16+10+4, 28+16+10+5, 28+16+10+6, 28+16+10+7+1, 28+16+10+7+2,
 28+16+10+7+3, 28+16+10+7+4, 28+16+10+7+5, 28+16+10+7+6, 28+16+10+8+7+1,
 28+16+10+8+7+2, 28+16+10+8+7+3, 28+16+10+8+7+4, 28+16+10+8+7+5,
 28+16+10+8+7+6, 28+16+10+9+7+1, 28+16+10+9+7+2, 28+16+10+9+7+3,
 28+16+10+9+7+4, 28+16+10+9+7+5, 28+16+10+9+7+6, 28+16+11+10+1,
 28+16+11+10+2, 28+16+11+10+3, 28+16+11+10+4, 28+16+11+10+5, 28+16+11+10+6,
 28+16+11+10+7+1, 28+16+11+10+7+2, 28+16+11+10+7+3, 28+16+11+10+7+4,
 28+16+11+10+7+5, 28+16+11+10+7+6, 28+16+11+10+8+7+1, 28+16+11+10+8+7+2,
 28+16+11+10+8+7+3, 28+16+11+10+8+7+4, 28+16+11+10+8+7+5,
 28+16+11+10+8+7+6, 28+16+11+10+9+7+1, 28+16+11+10+9+7+2,
 28+16+11+10+9+7+3, 28+16+11+10+9+7+4, 28+16+11+10+9+7+5,
 28+16+11+10+9+7+6, 28+16+12+10+1, 28+16+12+10+2, 28+16+12+10+3,
 28+16+12+10+4, 28+16+12+10+5, 28+16+12+10+6, 28+16+12+10+7+1,
 28+16+12+10+7+2, 28+16+12+10+7+3, 28+16+12+10+7+4, 28+16+12+10+7+5,
 28+16+12+10+7+6, 28+16+12+10+8+7+1, 28+16+12+10+8+7+2, 28+16+12+10+8+7+3,
 28+16+12+10+8+7+4, 28+16+12+10+8+7+5, 28+16+12+10+8+7+6,
 28+16+12+10+9+7+1, 28+16+12+10+9+7+2, 28+16+12+10+9+7+3,
 28+16+12+10+9+7+4, 28+16+12+10+9+7+5, 28+16+12+10+9+7+6, 28+16+13+10+1,
 28+16+13+10+2, 28+16+13+10+3, 28+16+13+10+4, 28+16+13+10+5, 28+16+13+10+6,
 28+16+13+10+7+1, 28+16+13+10+7+2, 28+16+13+10+7+3, 28+16+13+10+7+4,
 28+16+13+10+7+5, 28+16+13+10+7+6, 28+16+13+10+8+7+1, 28+16+13+10+8+7+2,
 28+16+13+10+8+7+3, 28+16+13+10+8+7+4, 28+16+13+10+8+7+5,

[0230]

28+16+13+10+8+7+6, 28+16+13+10+9+7+1, 28+16+13+10+9+7+2,
 28+16+13+10+9+7+3, 28+16+13+10+9+7+4, 28+16+13+10+9+7+5,
 28+16+13+10+9+7+6, 28+16+14+1, 28+16+14+2, 28+16+14+3, 28+16+14+4,
 28+16+14+5, 28+16+14+6, 28+16+14+7+1, 28+16+14+7+2, 28+16+14+7+3,
 28+16+14+7+4, 28+16+14+7+5, 28+16+14+7+6, 28+16+14+8+7+1, 28+16+14+8+7+2,
 28+16+14+8+7+3, 28+16+14+8+7+4, 28+16+14+8+7+5, 28+16+14+8+7+6,
 28+16+14+9+7+1, 28+16+14+9+7+2, 28+16+14+9+7+3, 28+16+14+9+7+4,
 28+16+14+9+7+5, 28+16+14+9+7+6, 28+16+14+10+1, 28+16+14+10+2,
 28+16+14+10+3, 28+16+14+10+4, 28+16+14+10+5, 28+16+14+10+6,
 28+16+14+10+7+1, 28+16+14+10+7+2, 28+16+14+10+7+3, 28+16+14+10+7+4,
 28+16+14+10+7+5, 28+16+14+10+7+6, 28+16+14+10+8+7+1, 28+16+14+10+8+7+2,
 28+16+14+10+8+7+3, 28+16+14+10+8+7+4, 28+16+14+10+8+7+5,
 28+16+14+10+8+7+6, 28+16+14+10+9+7+1, 28+16+14+10+9+7+2,
 28+16+14+10+9+7+3, 28+16+14+10+9+7+4, 28+16+14+10+9+7+5,
 28+16+14+10+9+7+6, 28+16+14+11+10+1, 28+16+14+11+10+2, 28+16+14+11+10+3,
 28+16+14+11+10+4, 28+16+14+11+10+5, 28+16+14+11+10+6, 28+16+14+11+10+7+1,
 28+16+14+11+10+7+2, 28+16+14+11+10+7+3, 28+16+14+11+10+7+4,
 28+16+14+11+10+7+5, 28+16+14+11+10+7+6, 28+16+14+11+10+8+7+1,
 28+16+14+11+10+8+7+2, 28+16+14+11+10+8+7+3, 28+16+14+11+10+8+7+4,
 28+16+14+11+10+8+7+5, 28+16+14+11+10+8+7+6, 28+16+14+11+10+9+7+1,
 28+16+14+11+10+9+7+2, 28+16+14+11+10+9+7+3, 28+16+14+11+10+9+7+4,
 28+16+14+11+10+9+7+5, 28+16+14+11+10+9+7+6, 28+16+14+12+10+1,
 28+16+14+12+10+2, 28+16+14+12+10+3, 28+16+14+12+10+4, 28+16+14+12+10+5,
 28+16+14+12+10+6, 28+16+14+12+10+7+1, 28+16+14+12+10+7+2,
 28+16+14+12+10+7+3, 28+16+14+12+10+7+4, 28+16+14+12+10+7+5,
 28+16+14+12+10+7+6, 28+16+14+12+10+8+7+1, 28+16+14+12+10+8+7+2,
 28+16+14+12+10+8+7+3, 28+16+14+12+10+8+7+4, 28+16+14+12+10+8+7+5,
 28+16+14+12+10+8+7+6, 28+16+14+12+10+9+7+1, 28+16+14+12+10+9+7+2,
 28+16+14+12+10+9+7+3, 28+16+14+12+10+9+7+4, 28+16+14+12+10+9+7+5,
 28+16+14+12+10+9+7+6, 28+16+14+13+10+1, 28+16+14+13+10+2,
 28+16+14+13+10+3, 28+16+14+13+10+4, 28+16+14+13+10+5, 28+16+14+13+10+6,
 28+16+14+13+10+7+1, 28+16+14+13+10+7+2, 28+16+14+13+10+7+3,
 28+16+14+13+10+7+4, 28+16+14+13+10+7+5, 28+16+14+13+10+7+6,

[0231]

28+16+14+13+10+8+7+1, 28+16+14+13+10+8+7+2, 28+16+14+13+10+8+7+3,
 28+16+14+13+10+8+7+4, 28+16+14+13+10+8+7+5, 28+16+14+13+10+8+7+6,
 28+16+14+13+10+9+7+1, 28+16+14+13+10+9+7+2, 28+16+14+13+10+9+7+3,
 28+16+14+13+10+9+7+4, 28+16+14+13+10+9+7+5, 28+16+14+13+10+9+7+6, 28+17+1,
 28+17+2, 28+17+3, 28+18+17+1, 28+18+17+2, 28+18+17+3, 28+19+4, 28+19+5,
 28+19+6, 28+20+1, 28+20+2, 28+20+3, 28+21+20+1, 28+21+20+2, 28+21+20+3,
 28+22+20+1, 28+22+20+2, 28+22+20+3, 28+23+20+1, 28+23+20+2, 28+23+20+3,
 28+24+4, 28+24+5, 28+24+6, 28+25+4, 28+25+5, 28+25+6, 28+26+4, 28+26+5,
 28+26+6, 29+1, 29+2, 29+3, 36+2, 36+3, 36+4, 36+5, 36+6, 36+7+1, 36+7+2, 36+7+3,
 36+7+4, 36+7+5, 36+7+6, 36+8+7+1, 36+8+7+2, 36+8+7+3, 36+8+7+4, 36+8+7+5,
 36+8+7+6, 36+9+7+1, 36+9+7+2, 36+9+7+3, 36+9+7+4, 36+9+7+5, 36+9+7+6, 36+10+1,
 36+10+2, 36+10+3, 36+10+4, 36+10+5, 36+10+6, 36+10+7+1, 36+10+7+2, 36+10+7+3,
 36+10+7+4, 36+10+7+5, 36+10+7+6, 36+10+8+7+1, 36+10+8+7+2, 36+10+8+7+3,
 36+10+8+7+4, 36+10+8+7+5, 36+10+8+7+6, 36+10+9+7+1, 36+10+9+7+2,
 36+10+9+7+3, 36+10+9+7+4, 36+10+9+7+5, 36+10+9+7+6, 36+11+10+1, 36+11+10+2,
 36+11+10+3, 36+11+10+4, 36+11+10+5, 36+11+10+6, 36+11+10+7+1, 36+11+10+7+2,
 36+11+10+7+3, 36+11+10+7+4, 36+11+10+7+5, 36+11+10+7+6, 36+11+10+8+7+1,
 36+11+10+8+7+2, 36+11+10+8+7+3, 36+11+10+8+7+4, 36+11+10+8+7+5,
 36+11+10+8+7+6, 36+11+10+9+7+1, 36+11+10+9+7+2, 36+11+10+9+7+3,
 36+11+10+9+7+4, 36+11+10+9+7+5, 36+11+10+9+7+6, 36+12+10+1, 36+12+10+2,
 36+12+10+3, 36+12+10+4, 36+12+10+5, 36+12+10+6, 36+12+10+7+1, 36+12+10+7+2,
 36+12+10+7+3, 36+12+10+7+4, 36+12+10+7+5, 36+12+10+7+6, 36+12+10+8+7+1,
 36+12+10+8+7+2, 36+12+10+8+7+3, 36+12+10+8+7+4, 36+12+10+8+7+5,
 36+12+10+8+7+6, 36+12+10+9+7+1, 36+12+10+9+7+2, 36+12+10+9+7+3,
 36+12+10+9+7+4, 36+12+10+9+7+5, 36+12+10+9+7+6, 36+13+10+1, 36+13+10+2,
 36+13+10+3, 36+13+10+4, 36+13+10+5, 36+13+10+6, 36+13+10+7+1, 36+13+10+7+2,
 36+13+10+7+3, 36+13+10+7+4, 36+13+10+7+5, 36+13+10+7+6, 36+13+10+8+7+1,
 36+13+10+8+7+2, 36+13+10+8+7+3, 36+13+10+8+7+4, 36+13+10+8+7+5,
 36+13+10+8+7+6, 36+13+10+9+7+1, 36+13+10+9+7+2, 36+13+10+9+7+3,
 36+13+10+9+7+4, 36+13+10+9+7+5, 36+13+10+9+7+6, 36+14+1, 36+14+2, 36+14+3,
 36+14+4, 36+14+5, 36+14+6, 36+14+7+1, 36+14+7+2, 36+14+7+3, 36+14+7+4,
 36+14+7+5, 36+14+7+6, 36+14+8+7+1, 36+14+8+7+2, 36+14+8+7+3, 36+14+8+7+4,
 36+14+8+7+5, 36+14+8+7+6, 36+14+9+7+1, 36+14+9+7+2, 36+14+9+7+3,

[0232]

36+14+9+7+4, 36+14+9+7+5, 36+14+9+7+6, 36+14+10+1, 36+14+10+2, 36+14+10+3,
 36+14+10+4, 36+14+10+5, 36+14+10+6, 36+14+10+7+1, 36+14+10+7+2,
 36+14+10+7+3, 36+14+10+7+4, 36+14+10+7+5, 36+14+10+7+6, 36+14+10+8+7+1,
 36+14+10+8+7+2, 36+14+10+8+7+3, 36+14+10+8+7+4, 36+14+10+8+7+5,
 36+14+10+8+7+6, 36+14+10+9+7+1, 36+14+10+9+7+2, 36+14+10+9+7+3,
 36+14+10+9+7+4, 36+14+10+9+7+5, 36+14+10+9+7+6, 36+14+11+10+1,
 36+14+11+10+2, 36+14+11+10+3, 36+14+11+10+4, 36+14+11+10+5, 36+14+11+10+6,
 36+14+11+10+7+1, 36+14+11+10+7+2, 36+14+11+10+7+3, 36+14+11+10+7+4,
 36+14+11+10+7+5, 36+14+11+10+7+6, 36+14+11+10+8+7+1, 36+14+11+10+8+7+2,
 36+14+11+10+8+7+3, 36+14+11+10+8+7+4, 36+14+11+10+8+7+5,
 36+14+11+10+8+7+6, 36+14+11+10+9+7+1, 36+14+11+10+9+7+2,
 36+14+11+10+9+7+3, 36+14+11+10+9+7+4, 36+14+11+10+9+7+5,
 36+14+11+10+9+7+6, 36+14+12+10+1, 36+14+12+10+2, 36+14+12+10+3,
 36+14+12+10+4, 36+14+12+10+5, 36+14+12+10+6, 36+14+12+10+7+1,
 36+14+12+10+7+2, 36+14+12+10+7+3, 36+14+12+10+7+4, 36+14+12+10+7+5,
 36+14+12+10+7+6, 36+14+12+10+8+7+1, 36+14+12+10+8+7+2, 36+14+12+10+8+7+3,
 36+14+12+10+8+7+4, 36+14+12+10+8+7+5, 36+14+12+10+8+7+6,
 36+14+12+10+9+7+1, 36+14+12+10+9+7+2, 36+14+12+10+9+7+3,
 36+14+12+10+9+7+4, 36+14+12+10+9+7+5, 36+14+12+10+9+7+6, 36+14+13+10+1,
 36+14+13+10+2, 36+14+13+10+3, 36+14+13+10+4, 36+14+13+10+5, 36+14+13+10+6,
 36+14+13+10+7+1, 36+14+13+10+7+2, 36+14+13+10+7+3, 36+14+13+10+7+4,
 36+14+13+10+7+5, 36+14+13+10+7+6, 36+14+13+10+8+7+1, 36+14+13+10+8+7+2,
 36+14+13+10+8+7+3, 36+14+13+10+8+7+4, 36+14+13+10+8+7+5,
 36+14+13+10+8+7+6, 36+14+13+10+9+7+1, 36+14+13+10+9+7+2,
 36+14+13+10+9+7+3, 36+14+13+10+9+7+4, 36+14+13+10+9+7+5,
 36+14+13+10+9+7+6, 36+15+1, 36+15+2, 36+15+3, 36+15+4, 36+15+5, 36+15+6,
 36+15+7+1, 36+15+7+2, 36+15+7+3, 36+15+7+4, 36+15+7+5, 36+15+7+6,
 36+15+8+7+1, 36+15+8+7+2, 36+15+8+7+3, 36+15+8+7+4, 36+15+8+7+5,
 36+15+8+7+6, 36+15+9+7+1, 36+15+9+7+2, 36+15+9+7+3, 36+15+9+7+4,
 36+15+9+7+5, 36+15+9+7+6, 36+15+10+1, 36+15+10+2, 36+15+10+3, 36+15+10+4,
 36+15+10+5, 36+15+10+6, 36+15+10+7+1, 36+15+10+7+2, 36+15+10+7+3,
 36+15+10+7+4, 36+15+10+7+5, 36+15+10+7+6, 36+15+10+8+7+1, 36+15+10+8+7+2,
 36+15+10+8+7+3, 36+15+10+8+7+4, 36+15+10+8+7+5, 36+15+10+8+7+6,

[0233]

36+15+10+9+7+1, 36+15+10+9+7+2, 36+15+10+9+7+3, 36+15+10+9+7+4,
 36+15+10+9+7+5, 36+15+10+9+7+6, 36+15+11+10+1, 36+15+11+10+2,
 36+15+11+10+3, 36+15+11+10+4, 36+15+11+10+5, 36+15+11+10+6,
 36+15+11+10+7+1, 36+15+11+10+7+2, 36+15+11+10+7+3, 36+15+11+10+7+4,
 36+15+11+10+7+5, 36+15+11+10+7+6, 36+15+11+10+8+7+1, 36+15+11+10+8+7+2,
 36+15+11+10+8+7+3, 36+15+11+10+8+7+4, 36+15+11+10+8+7+5,
 36+15+11+10+8+7+6, 36+15+11+10+9+7+1, 36+15+11+10+9+7+2,
 36+15+11+10+9+7+3, 36+15+11+10+9+7+4, 36+15+11+10+9+7+5,
 36+15+11+10+9+7+6, 36+15+12+10+1, 36+15+12+10+2, 36+15+12+10+3,
 36+15+12+10+4, 36+15+12+10+5, 36+15+12+10+6, 36+15+12+10+7+1,
 36+15+12+10+7+2, 36+15+12+10+7+3, 36+15+12+10+7+4, 36+15+12+10+7+5,
 36+15+12+10+7+6, 36+15+12+10+8+7+1, 36+15+12+10+8+7+2, 36+15+12+10+8+7+3,
 36+15+12+10+8+7+4, 36+15+12+10+8+7+5, 36+15+12+10+8+7+6,
 36+15+12+10+9+7+1, 36+15+12+10+9+7+2, 36+15+12+10+9+7+3,
 36+15+12+10+9+7+4, 36+15+12+10+9+7+5, 36+15+12+10+9+7+6, 36+15+13+10+1,
 36+15+13+10+2, 36+15+13+10+3, 36+15+13+10+4, 36+15+13+10+5, 36+15+13+10+6,
 36+15+13+10+7+1, 36+15+13+10+7+2, 36+15+13+10+7+3, 36+15+13+10+7+4,
 36+15+13+10+7+5, 36+15+13+10+7+6, 36+15+13+10+8+7+1, 36+15+13+10+8+7+2,
 36+15+13+10+8+7+3, 36+15+13+10+8+7+4, 36+15+13+10+8+7+5,
 36+15+13+10+8+7+6, 36+15+13+10+9+7+1, 36+15+13+10+9+7+2,
 36+15+13+10+9+7+3, 36+15+13+10+9+7+4, 36+15+13+10+9+7+5,
 36+15+13+10+9+7+6, 36+15+14+1, 36+15+14+2, 36+15+14+3, 36+15+14+4,
 36+15+14+5, 36+15+14+6, 36+15+14+7+1, 36+15+14+7+2, 36+15+14+7+3,
 36+15+14+7+4, 36+15+14+7+5, 36+15+14+7+6, 36+15+14+8+7+1, 36+15+14+8+7+2,
 36+15+14+8+7+3, 36+15+14+8+7+4, 36+15+14+8+7+5, 36+15+14+8+7+6,
 36+15+14+9+7+1, 36+15+14+9+7+2, 36+15+14+9+7+3, 36+15+14+9+7+4,
 36+15+14+9+7+5, 36+15+14+9+7+6, 36+15+14+10+1, 36+15+14+10+2,
 36+15+14+10+3, 36+15+14+10+4, 36+15+14+10+5, 36+15+14+10+6,
 36+15+14+10+7+1, 36+15+14+10+7+2, 36+15+14+10+7+3, 36+15+14+10+7+4,
 36+15+14+10+7+5, 36+15+14+10+7+6, 36+15+14+10+8+7+1, 36+15+14+10+8+7+2,
 36+15+14+10+8+7+3, 36+15+14+10+8+7+4, 36+15+14+10+8+7+5,
 36+15+14+10+8+7+6, 36+15+14+10+9+7+1, 36+15+14+10+9+7+2,
 36+15+14+10+9+7+3, 36+15+14+10+9+7+4, 36+15+14+10+9+7+5,

[0234]

36+15+14+10+9+7+6, 36+15+14+11+10+1, 36+15+14+11+10+2, 36+15+14+11+10+3,
 36+15+14+11+10+4, 36+15+14+11+10+5, 36+15+14+11+10+6, 36+15+14+11+10+7+1,
 36+15+14+11+10+7+2, 36+15+14+11+10+7+3, 36+15+14+11+10+7+4,
 36+15+14+11+10+7+5, 36+15+14+11+10+7+6, 36+15+14+11+10+8+7+1,
 36+15+14+11+10+8+7+2, 36+15+14+11+10+8+7+3, 36+15+14+11+10+8+7+4,
 36+15+14+11+10+8+7+5, 36+15+14+11+10+8+7+6, 36+15+14+11+10+9+7+1,
 36+15+14+11+10+9+7+2, 36+15+14+11+10+9+7+3, 36+15+14+11+10+9+7+4,
 36+15+14+11+10+9+7+5, 36+15+14+11+10+9+7+6, 36+15+14+12+10+1,
 36+15+14+12+10+2, 36+15+14+12+10+3, 36+15+14+12+10+4, 36+15+14+12+10+5,
 36+15+14+12+10+6, 36+15+14+12+10+7+1, 36+15+14+12+10+7+2,
 36+15+14+12+10+7+3, 36+15+14+12+10+7+4, 36+15+14+12+10+7+5,
 36+15+14+12+10+7+6, 36+15+14+12+10+8+7+1, 36+15+14+12+10+8+7+2,
 36+15+14+12+10+8+7+3, 36+15+14+12+10+8+7+4, 36+15+14+12+10+8+7+5,
 36+15+14+12+10+8+7+6, 36+15+14+12+10+9+7+1, 36+15+14+12+10+9+7+2,
 36+15+14+12+10+9+7+3, 36+15+14+12+10+9+7+4, 36+15+14+12+10+9+7+5,
 36+15+14+12+10+9+7+6, 36+15+14+13+10+1, 36+15+14+13+10+2,
 36+15+14+13+10+3, 36+15+14+13+10+4, 36+15+14+13+10+5, 36+15+14+13+10+6,
 36+15+14+13+10+7+1, 36+15+14+13+10+7+2, 36+15+14+13+10+7+3,
 36+15+14+13+10+7+4, 36+15+14+13+10+7+5, 36+15+14+13+10+7+6,
 36+15+14+13+10+8+7+1, 36+15+14+13+10+8+7+2, 36+15+14+13+10+8+7+3,
 36+15+14+13+10+8+7+4, 36+15+14+13+10+8+7+5, 36+15+14+13+10+8+7+6,
 36+15+14+13+10+9+7+1, 36+15+14+13+10+9+7+2, 36+15+14+13+10+9+7+3,
 36+15+14+13+10+9+7+4, 36+15+14+13+10+9+7+5, 36+15+14+13+10+9+7+6, 36+16+1,
 36+16+2, 36+16+3, 36+16+4, 36+16+5, 36+16+6, 36+16+7+1, 36+16+7+2, 36+16+7+3,
 36+16+7+4, 36+16+7+5, 36+16+7+6, 36+16+8+7+1, 36+16+8+7+2, 36+16+8+7+3,
 36+16+8+7+4, 36+16+8+7+5, 36+16+8+7+6, 36+16+9+7+1, 36+16+9+7+2,
 36+16+9+7+3, 36+16+9+7+4, 36+16+9+7+5, 36+16+9+7+6, 36+16+10+1, 36+16+10+2,
 36+16+10+3, 36+16+10+4, 36+16+10+5, 36+16+10+6, 36+16+10+7+1, 36+16+10+7+2,
 36+16+10+7+3, 36+16+10+7+4, 36+16+10+7+5, 36+16+10+7+6, 36+16+10+8+7+1,
 36+16+10+8+7+2, 36+16+10+8+7+3, 36+16+10+8+7+4, 36+16+10+8+7+5,
 36+16+10+8+7+6, 36+16+10+9+7+1, 36+16+10+9+7+2, 36+16+10+9+7+3,
 36+16+10+9+7+4, 36+16+10+9+7+5, 36+16+10+9+7+6, 36+16+11+10+1,
 36+16+11+10+2, 36+16+11+10+3, 36+16+11+10+4, 36+16+11+10+5, 36+16+11+10+6,

[0235]

36+16+11+10+7+1, 36+16+11+10+7+2, 36+16+11+10+7+3, 36+16+11+10+7+4,
 36+16+11+10+7+5, 36+16+11+10+7+6, 36+16+11+10+8+7+1, 36+16+11+10+8+7+2,
 36+16+11+10+8+7+3, 36+16+11+10+8+7+4, 36+16+11+10+8+7+5,
 36+16+11+10+8+7+6, 36+16+11+10+9+7+1, 36+16+11+10+9+7+2,
 36+16+11+10+9+7+3, 36+16+11+10+9+7+4, 36+16+11+10+9+7+5,
 36+16+11+10+9+7+6, 36+16+12+10+1, 36+16+12+10+2, 36+16+12+10+3,
 36+16+12+10+4, 36+16+12+10+5, 36+16+12+10+6, 36+16+12+10+7+1,
 36+16+12+10+7+2, 36+16+12+10+7+3, 36+16+12+10+7+4, 36+16+12+10+7+5,
 36+16+12+10+7+6, 36+16+12+10+8+7+1, 36+16+12+10+8+7+2, 36+16+12+10+8+7+3,
 36+16+12+10+8+7+4, 36+16+12+10+8+7+5, 36+16+12+10+8+7+6,
 36+16+12+10+9+7+1, 36+16+12+10+9+7+2, 36+16+12+10+9+7+3,
 36+16+12+10+9+7+4, 36+16+12+10+9+7+5, 36+16+12+10+9+7+6, 36+16+13+10+1,
 36+16+13+10+2, 36+16+13+10+3, 36+16+13+10+4, 36+16+13+10+5, 36+16+13+10+6,
 36+16+13+10+7+1, 36+16+13+10+7+2, 36+16+13+10+7+3, 36+16+13+10+7+4,
 36+16+13+10+7+5, 36+16+13+10+7+6, 36+16+13+10+8+7+1, 36+16+13+10+8+7+2,
 36+16+13+10+8+7+3, 36+16+13+10+8+7+4, 36+16+13+10+8+7+5,
 36+16+13+10+8+7+6, 36+16+13+10+9+7+1, 36+16+13+10+9+7+2,
 36+16+13+10+9+7+3, 36+16+13+10+9+7+4, 36+16+13+10+9+7+5,
 36+16+13+10+9+7+6, 36+16+14+1, 36+16+14+2, 36+16+14+3, 36+16+14+4,
 36+16+14+5, 36+16+14+6, 36+16+14+7+1, 36+16+14+7+2, 36+16+14+7+3,
 36+16+14+7+4, 36+16+14+7+5, 36+16+14+7+6, 36+16+14+8+7+1, 36+16+14+8+7+2,
 36+16+14+8+7+3, 36+16+14+8+7+4, 36+16+14+8+7+5, 36+16+14+8+7+6,
 36+16+14+9+7+1, 36+16+14+9+7+2, 36+16+14+9+7+3, 36+16+14+9+7+4,
 36+16+14+9+7+5, 36+16+14+9+7+6, 36+16+14+10+1, 36+16+14+10+2,
 36+16+14+10+3, 36+16+14+10+4, 36+16+14+10+5, 36+16+14+10+6,
 36+16+14+10+7+1, 36+16+14+10+7+2, 36+16+14+10+7+3, 36+16+14+10+7+4,
 36+16+14+10+7+5, 36+16+14+10+7+6, 36+16+14+10+8+7+1, 36+16+14+10+8+7+2,
 36+16+14+10+8+7+3, 36+16+14+10+8+7+4, 36+16+14+10+8+7+5,
 36+16+14+10+8+7+6, 36+16+14+10+9+7+1, 36+16+14+10+9+7+2,
 36+16+14+10+9+7+3, 36+16+14+10+9+7+4, 36+16+14+10+9+7+5,
 36+16+14+10+9+7+6, 36+16+14+11+10+1, 36+16+14+11+10+2, 36+16+14+11+10+3,
 36+16+14+11+10+4, 36+16+14+11+10+5, 36+16+14+11+10+6, 36+16+14+11+10+7+1,
 36+16+14+11+10+7+2, 36+16+14+11+10+7+3, 36+16+14+11+10+7+4,

[0236]

36+16+14+11+10+7+5, 36+16+14+11+10+7+6, 36+16+14+11+10+8+7+1,
 36+16+14+11+10+8+7+2, 36+16+14+11+10+8+7+3, 36+16+14+11+10+8+7+4,
 36+16+14+11+10+8+7+5, 36+16+14+11+10+8+7+6, 36+16+14+11+10+9+7+1,
 36+16+14+11+10+9+7+2, 36+16+14+11+10+9+7+3, 36+16+14+11+10+9+7+4,
 36+16+14+11+10+9+7+5, 36+16+14+11+10+9+7+6, 36+16+14+12+10+1,
 36+16+14+12+10+2, 36+16+14+12+10+3, 36+16+14+12+10+4, 36+16+14+12+10+5,
 36+16+14+12+10+6, 36+16+14+12+10+7+1, 36+16+14+12+10+7+2,
 36+16+14+12+10+7+3, 36+16+14+12+10+7+4, 36+16+14+12+10+7+5,
 36+16+14+12+10+7+6, 36+16+14+12+10+8+7+1, 36+16+14+12+10+8+7+2,
 36+16+14+12+10+8+7+3, 36+16+14+12+10+8+7+4, 36+16+14+12+10+8+7+5,
 36+16+14+12+10+8+7+6, 36+16+14+12+10+9+7+1, 36+16+14+12+10+9+7+2,
 36+16+14+12+10+9+7+3, 36+16+14+12+10+9+7+4, 36+16+14+12+10+9+7+5,
 36+16+14+12+10+9+7+6, 36+16+14+13+10+1, 36+16+14+13+10+2,
 36+16+14+13+10+3, 36+16+14+13+10+4, 36+16+14+13+10+5, 36+16+14+13+10+6,
 36+16+14+13+10+7+1, 36+16+14+13+10+7+2, 36+16+14+13+10+7+3,
 36+16+14+13+10+7+4, 36+16+14+13+10+7+5, 36+16+14+13+10+7+6,
 36+16+14+13+10+8+7+1, 36+16+14+13+10+8+7+2, 36+16+14+13+10+8+7+3,
 36+16+14+13+10+8+7+4, 36+16+14+13+10+8+7+5, 36+16+14+13+10+8+7+6,
 36+16+14+13+10+9+7+1, 36+16+14+13+10+9+7+2, 36+16+14+13+10+9+7+3,
 36+16+14+13+10+9+7+4, 36+16+14+13+10+9+7+5, 36+16+14+13+10+9+7+6, 36+17+1,
 36+17+2, 36+17+3, 36+18+17+1, 36+18+17+2, 36+18+17+3, 36+19+4, 36+19+5,
 36+19+6, 36+20+1, 36+20+2, 36+20+3, 36+21+20+1, 36+21+20+2, 36+21+20+3,
 36+22+20+1, 36+22+20+2, 36+22+20+3, 36+23+20+1, 36+23+20+2, 36+23+20+3,
 36+24+4, 36+24+5, 36+24+6, 36+25+4, 36+25+5, 36+25+6, 36+26+4, 36+26+5,
 36+26+6, 36+27+1, 36+27+2, 36+27+3, 36+27+4, 36+27+5, 36+27+6, 36+27+7+1,
 36+27+7+2, 36+27+7+3, 36+27+7+4, 36+27+7+5, 36+27+7+6, 36+27+8+7+1,
 36+27+8+7+2, 36+27+8+7+3, 36+27+8+7+4, 36+27+8+7+5, 36+27+8+7+6,
 36+27+9+7+1, 36+27+9+7+2, 36+27+9+7+3, 36+27+9+7+4, 36+27+9+7+5,
 36+27+9+7+6, 36+27+10+1, 36+27+10+2, 36+27+10+3, 36+27+10+4, 36+27+10+5,
 36+27+10+6, 36+27+10+7+1, 36+27+10+7+2, 36+27+10+7+3, 36+27+10+7+4,
 36+27+10+7+5, 36+27+10+7+6, 36+27+10+8+7+1, 36+27+10+8+7+2, 36+27+10+8+7+3,
 36+27+10+8+7+4, 36+27+10+8+7+5, 36+27+10+8+7+6, 36+27+10+9+7+1,
 36+27+10+9+7+2, 36+27+10+9+7+3, 36+27+10+9+7+4, 36+27+10+9+7+5,

[0237]

36+27+10+9+7+6, 36+27+11+10+1, 36+27+11+10+2, 36+27+11+10+3, 36+27+11+10+4,
 36+27+11+10+5, 36+27+11+10+6, 36+27+11+10+7+1, 36+27+11+10+7+2,
 36+27+11+10+7+3, 36+27+11+10+7+4, 36+27+11+10+7+5, 36+27+11+10+7+6,
 36+27+11+10+8+7+1, 36+27+11+10+8+7+2, 36+27+11+10+8+7+3,
 36+27+11+10+8+7+4, 36+27+11+10+8+7+5, 36+27+11+10+8+7+6,
 36+27+11+10+9+7+1, 36+27+11+10+9+7+2, 36+27+11+10+9+7+3,
 36+27+11+10+9+7+4, 36+27+11+10+9+7+5, 36+27+11+10+9+7+6, 36+27+12+10+1,
 36+27+12+10+2, 36+27+12+10+3, 36+27+12+10+4, 36+27+12+10+5, 36+27+12+10+6,
 36+27+12+10+7+1, 36+27+12+10+7+2, 36+27+12+10+7+3, 36+27+12+10+7+4,
 36+27+12+10+7+5, 36+27+12+10+7+6, 36+27+12+10+8+7+1, 36+27+12+10+8+7+2,
 36+27+12+10+8+7+3, 36+27+12+10+8+7+4, 36+27+12+10+8+7+5,
 36+27+12+10+8+7+6, 36+27+12+10+9+7+1, 36+27+12+10+9+7+2,
 36+27+12+10+9+7+3, 36+27+12+10+9+7+4, 36+27+12+10+9+7+5,
 36+27+12+10+9+7+6, 36+27+13+10+1, 36+27+13+10+2, 36+27+13+10+3,
 36+27+13+10+4, 36+27+13+10+5, 36+27+13+10+6, 36+27+13+10+7+1,
 36+27+13+10+7+2, 36+27+13+10+7+3, 36+27+13+10+7+4, 36+27+13+10+7+5,
 36+27+13+10+7+6, 36+27+13+10+8+7+1, 36+27+13+10+8+7+2, 36+27+13+10+8+7+3,
 36+27+13+10+8+7+4, 36+27+13+10+8+7+5, 36+27+13+10+8+7+6,
 36+27+13+10+9+7+1, 36+27+13+10+9+7+2, 36+27+13+10+9+7+3,
 36+27+13+10+9+7+4, 36+27+13+10+9+7+5, 36+27+13+10+9+7+6, 36+27+14+1,
 36+27+14+2, 36+27+14+3, 36+27+14+4, 36+27+14+5, 36+27+14+6, 36+27+14+7+1,
 36+27+14+7+2, 36+27+14+7+3, 36+27+14+7+4, 36+27+14+7+5, 36+27+14+7+6,
 36+27+14+8+7+1, 36+27+14+8+7+2, 36+27+14+8+7+3, 36+27+14+8+7+4,
 36+27+14+8+7+5, 36+27+14+8+7+6, 36+27+14+9+7+1, 36+27+14+9+7+2,
 36+27+14+9+7+3, 36+27+14+9+7+4, 36+27+14+9+7+5, 36+27+14+9+7+6,
 36+27+14+10+1, 36+27+14+10+2, 36+27+14+10+3, 36+27+14+10+4, 36+27+14+10+5,
 36+27+14+10+6, 36+27+14+10+7+1, 36+27+14+10+7+2, 36+27+14+10+7+3,
 36+27+14+10+7+4, 36+27+14+10+7+5, 36+27+14+10+7+6, 36+27+14+10+8+7+1,
 36+27+14+10+8+7+2, 36+27+14+10+8+7+3, 36+27+14+10+8+7+4,
 36+27+14+10+8+7+5, 36+27+14+10+8+7+6, 36+27+14+10+9+7+1,
 36+27+14+10+9+7+2, 36+27+14+10+9+7+3, 36+27+14+10+9+7+4,
 36+27+14+10+9+7+5, 36+27+14+10+9+7+6, 36+27+14+11+10+1, 36+27+14+11+10+2,
 36+27+14+11+10+3, 36+27+14+11+10+4, 36+27+14+11+10+5, 36+27+14+11+10+6,

[0238]

36+27+14+11+10+7+1, 36+27+14+11+10+7+2, 36+27+14+11+10+7+3,
 36+27+14+11+10+7+4, 36+27+14+11+10+7+5, 36+27+14+11+10+7+6,
 36+27+14+11+10+8+7+1, 36+27+14+11+10+8+7+2, 36+27+14+11+10+8+7+3,
 36+27+14+11+10+8+7+4, 36+27+14+11+10+8+7+5, 36+27+14+11+10+8+7+6,
 36+27+14+11+10+9+7+1, 36+27+14+11+10+9+7+2, 36+27+14+11+10+9+7+3,
 36+27+14+11+10+9+7+4, 36+27+14+11+10+9+7+5, 36+27+14+11+10+9+7+6,
 36+27+14+12+10+1, 36+27+14+12+10+2, 36+27+14+12+10+3, 36+27+14+12+10+4,
 36+27+14+12+10+5, 36+27+14+12+10+6, 36+27+14+12+10+7+1,
 36+27+14+12+10+7+2, 36+27+14+12+10+7+3, 36+27+14+12+10+7+4,
 36+27+14+12+10+7+5, 36+27+14+12+10+7+6, 36+27+14+12+10+8+7+1,
 36+27+14+12+10+8+7+2, 36+27+14+12+10+8+7+3, 36+27+14+12+10+8+7+4,
 36+27+14+12+10+8+7+5, 36+27+14+12+10+8+7+6, 36+27+14+12+10+9+7+1,
 36+27+14+12+10+9+7+2, 36+27+14+12+10+9+7+3, 36+27+14+12+10+9+7+4,
 36+27+14+12+10+9+7+5, 36+27+14+12+10+9+7+6, 36+27+14+13+10+1,
 36+27+14+13+10+2, 36+27+14+13+10+3, 36+27+14+13+10+4, 36+27+14+13+10+5,
 36+27+14+13+10+6, 36+27+14+13+10+7+1, 36+27+14+13+10+7+2,
 36+27+14+13+10+7+3, 36+27+14+13+10+7+4, 36+27+14+13+10+7+5,
 36+27+14+13+10+7+6, 36+27+14+13+10+8+7+1, 36+27+14+13+10+8+7+2,
 36+27+14+13+10+8+7+3, 36+27+14+13+10+8+7+4, 36+27+14+13+10+8+7+5,
 36+27+14+13+10+8+7+6, 36+27+14+13+10+9+7+1, 36+27+14+13+10+9+7+2,
 36+27+14+13+10+9+7+3, 36+27+14+13+10+9+7+4, 36+27+14+13+10+9+7+5,
 36+27+14+13+10+9+7+6, 36+27+15+1, 36+27+15+2, 36+27+15+3, 36+27+15+4,
 36+27+15+5, 36+27+15+6, 36+27+15+7+1, 36+27+15+7+2, 36+27+15+7+3,
 36+27+15+7+4, 36+27+15+7+5, 36+27+15+7+6, 36+27+15+8+7+1, 36+27+15+8+7+2,
 36+27+15+8+7+3, 36+27+15+8+7+4, 36+27+15+8+7+5, 36+27+15+8+7+6,
 36+27+15+9+7+1, 36+27+15+9+7+2, 36+27+15+9+7+3, 36+27+15+9+7+4,
 36+27+15+9+7+5, 36+27+15+9+7+6, 36+27+15+10+1, 36+27+15+10+2,
 36+27+15+10+3, 36+27+15+10+4, 36+27+15+10+5, 36+27+15+10+6,
 36+27+15+10+7+1, 36+27+15+10+7+2, 36+27+15+10+7+3, 36+27+15+10+7+4,
 36+27+15+10+7+5, 36+27+15+10+7+6, 36+27+15+10+8+7+1, 36+27+15+10+8+7+2,
 36+27+15+10+8+7+3, 36+27+15+10+8+7+4, 36+27+15+10+8+7+5,
 36+27+15+10+8+7+6, 36+27+15+10+9+7+1, 36+27+15+10+9+7+2,
 36+27+15+10+9+7+3, 36+27+15+10+9+7+4, 36+27+15+10+9+7+5,

[0239]

36+27+15+10+9+7+6, 36+27+15+11+10+1, 36+27+15+11+10+2, 36+27+15+11+10+3,
 36+27+15+11+10+4, 36+27+15+11+10+5, 36+27+15+11+10+6, 36+27+15+11+10+7+1,
 36+27+15+11+10+7+2, 36+27+15+11+10+7+3, 36+27+15+11+10+7+4,
 36+27+15+11+10+7+5, 36+27+15+11+10+7+6, 36+27+15+11+10+8+7+1,
 36+27+15+11+10+8+7+2, 36+27+15+11+10+8+7+3, 36+27+15+11+10+8+7+4,
 36+27+15+11+10+8+7+5, 36+27+15+11+10+8+7+6, 36+27+15+11+10+9+7+1,
 36+27+15+11+10+9+7+2, 36+27+15+11+10+9+7+3, 36+27+15+11+10+9+7+4,
 36+27+15+11+10+9+7+5, 36+27+15+11+10+9+7+6, 36+27+15+12+10+1,
 36+27+15+12+10+2, 36+27+15+12+10+3, 36+27+15+12+10+4, 36+27+15+12+10+5,
 36+27+15+12+10+6, 36+27+15+12+10+7+1, 36+27+15+12+10+7+2,
 36+27+15+12+10+7+3, 36+27+15+12+10+7+4, 36+27+15+12+10+7+5,
 36+27+15+12+10+7+6, 36+27+15+12+10+8+7+1, 36+27+15+12+10+8+7+2,
 36+27+15+12+10+8+7+3, 36+27+15+12+10+8+7+4, 36+27+15+12+10+8+7+5,
 36+27+15+12+10+8+7+6, 36+27+15+12+10+9+7+1, 36+27+15+12+10+9+7+2,
 36+27+15+12+10+9+7+3, 36+27+15+12+10+9+7+4, 36+27+15+12+10+9+7+5,
 36+27+15+12+10+9+7+6, 36+27+15+13+10+1, 36+27+15+13+10+2,
 36+27+15+13+10+3, 36+27+15+13+10+4, 36+27+15+13+10+5, 36+27+15+13+10+6,
 36+27+15+13+10+7+1, 36+27+15+13+10+7+2, 36+27+15+13+10+7+3,
 36+27+15+13+10+7+4, 36+27+15+13+10+7+5, 36+27+15+13+10+7+6,
 36+27+15+13+10+8+7+1, 36+27+15+13+10+8+7+2, 36+27+15+13+10+8+7+3,
 36+27+15+13+10+8+7+4, 36+27+15+13+10+8+7+5, 36+27+15+13+10+8+7+6,
 36+27+15+13+10+9+7+1, 36+27+15+13+10+9+7+2, 36+27+15+13+10+9+7+3,
 36+27+15+13+10+9+7+4, 36+27+15+13+10+9+7+5, 36+27+15+13+10+9+7+6,
 36+27+15+14+1, 36+27+15+14+2, 36+27+15+14+3, 36+27+15+14+4, 36+27+15+14+5,
 36+27+15+14+6, 36+27+15+14+7+1, 36+27+15+14+7+2, 36+27+15+14+7+3,
 36+27+15+14+7+4, 36+27+15+14+7+5, 36+27+15+14+7+6, 36+27+15+14+8+7+1,
 36+27+15+14+8+7+2, 36+27+15+14+8+7+3, 36+27+15+14+8+7+4,
 36+27+15+14+8+7+5, 36+27+15+14+8+7+6, 36+27+15+14+9+7+1,
 36+27+15+14+9+7+2, 36+27+15+14+9+7+3, 36+27+15+14+9+7+4,
 36+27+15+14+9+7+5, 36+27+15+14+9+7+6, 36+27+15+14+10+1, 36+27+15+14+10+2,
 36+27+15+14+10+3, 36+27+15+14+10+4, 36+27+15+14+10+5, 36+27+15+14+10+6,
 36+27+15+14+10+7+1, 36+27+15+14+10+7+2, 36+27+15+14+10+7+3,
 36+27+15+14+10+7+4, 36+27+15+14+10+7+5, 36+27+15+14+10+7+6,

[0240]

$36+27+15+14+10+8+7+1,$	$36+27+15+14+10+8+7+2,$	$36+27+15+14+10+8+7+3,$
$36+27+15+14+10+8+7+4,$	$36+27+15+14+10+8+7+5,$	$36+27+15+14+10+8+7+6,$
$36+27+15+14+10+9+7+1,$	$36+27+15+14+10+9+7+2,$	$36+27+15+14+10+9+7+3,$
$36+27+15+14+10+9+7+4,$	$36+27+15+14+10+9+7+5,$	$36+27+15+14+10+9+7+6,$
$36+27+15+14+11+10+1,$	$36+27+15+14+11+10+2,$	$36+27+15+14+11+10+3,$
$36+27+15+14+11+10+4,$	$36+27+15+14+11+10+5,$	$36+27+15+14+11+10+6,$
$36+27+15+14+11+10+7+1,$	$36+27+15+14+11+10+7+2,$	$36+27+15+14+11+10+7+3,$
$36+27+15+14+11+10+7+4,$	$36+27+15+14+11+10+7+5,$	$36+27+15+14+11+10+7+6,$
$36+27+15+14+11+10+8+7+1,$		$36+27+15+14+11+10+8+7+2,$
$36+27+15+14+11+10+8+7+3,$		$36+27+15+14+11+10+8+7+4,$
$36+27+15+14+11+10+8+7+5,$		$36+27+15+14+11+10+8+7+6,$
$36+27+15+14+11+10+9+7+1,$		$36+27+15+14+11+10+9+7+2,$
$36+27+15+14+11+10+9+7+3,$		$36+27+15+14+11+10+9+7+4,$
$36+27+15+14+11+10+9+7+5,$	$36+27+15+14+11+10+9+7+6,$	$36+27+15+14+12+10+1,$
$36+27+15+14+12+10+2,$	$36+27+15+14+12+10+3,$	$36+27+15+14+12+10+4,$
$36+27+15+14+12+10+5,$	$36+27+15+14+12+10+6,$	$36+27+15+14+12+10+7+1,$
$36+27+15+14+12+10+7+2,$	$36+27+15+14+12+10+7+3,$	$36+27+15+14+12+10+7+4,$
$36+27+15+14+12+10+7+5,$	$36+27+15+14+12+10+7+6,$	$36+27+15+14+12+10+8+7+1,$
$36+27+15+14+12+10+8+7+2,$		$36+27+15+14+12+10+8+7+3,$
$36+27+15+14+12+10+8+7+4,$		$36+27+15+14+12+10+8+7+5,$
$36+27+15+14+12+10+8+7+6,$		$36+27+15+14+12+10+9+7+1,$
$36+27+15+14+12+10+9+7+2,$		$36+27+15+14+12+10+9+7+3,$
$36+27+15+14+12+10+9+7+4,$		$36+27+15+14+12+10+9+7+5,$
$36+27+15+14+12+10+9+7+6,$	$36+27+15+14+13+10+1,$	$36+27+15+14+13+10+2,$
$36+27+15+14+13+10+3,$	$36+27+15+14+13+10+4,$	$36+27+15+14+13+10+5,$
$36+27+15+14+13+10+6,$	$36+27+15+14+13+10+7+1,$	$36+27+15+14+13+10+7+2,$
$36+27+15+14+13+10+7+3,$	$36+27+15+14+13+10+7+4,$	$36+27+15+14+13+10+7+5,$
$36+27+15+14+13+10+7+6,$	$36+27+15+14+13+10+8+7+1,$	$36+27+15+14+13+10+8+7+2,$
$36+27+15+14+13+10+8+7+3,$		$36+27+15+14+13+10+8+7+4,$
$36+27+15+14+13+10+8+7+5,$		$36+27+15+14+13+10+8+7+6,$
$36+27+15+14+13+10+9+7+1,$		$36+27+15+14+13+10+9+7+2,$
$36+27+15+14+13+10+9+7+3,$		$36+27+15+14+13+10+9+7+4,$
$36+27+15+14+13+10+9+7+5,$	$36+27+15+14+13+10+9+7+6,$	$36+27+16+1,$
		$36+27+16+2,$

36+27+16+3, 36+27+16+4, 36+27+16+5, 36+27+16+6, 36+27+16+7+1, 36+27+16+7+2,
 36+27+16+7+3, 36+27+16+7+4, 36+27+16+7+5, 36+27+16+7+6, 36+27+16+8+7+1,
 36+27+16+8+7+2, 36+27+16+8+7+3, 36+27+16+8+7+4, 36+27+16+8+7+5,
 36+27+16+8+7+6, 36+27+16+9+7+1, 36+27+16+9+7+2, 36+27+16+9+7+3,
 36+27+16+9+7+4, 36+27+16+9+7+5, 36+27+16+9+7+6, 36+27+16+10+1,
 36+27+16+10+2, 36+27+16+10+3, 36+27+16+10+4, 36+27+16+10+5, 36+27+16+10+6,
 36+27+16+10+7+1, 36+27+16+10+7+2, 36+27+16+10+7+3, 36+27+16+10+7+4,
 36+27+16+10+7+5, 36+27+16+10+7+6, 36+27+16+10+8+7+1, 36+27+16+10+8+7+2,
 36+27+16+10+8+7+3, 36+27+16+10+8+7+4, 36+27+16+10+8+7+5,
 36+27+16+10+8+7+6, 36+27+16+10+9+7+1, 36+27+16+10+9+7+2,
 36+27+16+10+9+7+3, 36+27+16+10+9+7+4, 36+27+16+10+9+7+5,
 36+27+16+10+9+7+6, 36+27+16+11+10+1, 36+27+16+11+10+2, 36+27+16+11+10+3,
 36+27+16+11+10+4, 36+27+16+11+10+5, 36+27+16+11+10+6, 36+27+16+11+10+7+1,
 36+27+16+11+10+7+2, 36+27+16+11+10+7+3, 36+27+16+11+10+7+4,
 36+27+16+11+10+7+5, 36+27+16+11+10+7+6, 36+27+16+11+10+8+7+1,
 36+27+16+11+10+8+7+2, 36+27+16+11+10+8+7+3, 36+27+16+11+10+8+7+4,
 36+27+16+11+10+8+7+5, 36+27+16+11+10+8+7+6, 36+27+16+11+10+9+7+1,
 36+27+16+11+10+9+7+2, 36+27+16+11+10+9+7+3, 36+27+16+11+10+9+7+4,
 36+27+16+11+10+9+7+5, 36+27+16+11+10+9+7+6, 36+27+16+12+10+1,
 36+27+16+12+10+2, 36+27+16+12+10+3, 36+27+16+12+10+4, 36+27+16+12+10+5,
 36+27+16+12+10+6, 36+27+16+12+10+7+1, 36+27+16+12+10+7+2,
 36+27+16+12+10+7+3, 36+27+16+12+10+7+4, 36+27+16+12+10+7+5,
 36+27+16+12+10+7+6, 36+27+16+12+10+8+7+1, 36+27+16+12+10+8+7+2,
 36+27+16+12+10+8+7+3, 36+27+16+12+10+8+7+4, 36+27+16+12+10+8+7+5,
 36+27+16+12+10+8+7+6, 36+27+16+12+10+9+7+1, 36+27+16+12+10+9+7+2,
 36+27+16+12+10+9+7+3, 36+27+16+12+10+9+7+4, 36+27+16+12+10+9+7+5,
 36+27+16+12+10+9+7+6, 36+27+16+13+10+1, 36+27+16+13+10+2,
 36+27+16+13+10+3, 36+27+16+13+10+4, 36+27+16+13+10+5, 36+27+16+13+10+6,
 36+27+16+13+10+7+1, 36+27+16+13+10+7+2, 36+27+16+13+10+7+3,
 36+27+16+13+10+7+4, 36+27+16+13+10+7+5, 36+27+16+13+10+7+6,
 36+27+16+13+10+8+7+1, 36+27+16+13+10+8+7+2, 36+27+16+13+10+8+7+3,
 36+27+16+13+10+8+7+4, 36+27+16+13+10+8+7+5, 36+27+16+13+10+8+7+6,
 36+27+16+13+10+9+7+1, 36+27+16+13+10+9+7+2, 36+27+16+13+10+9+7+3,

[0242]

36+27+16+13+10+9+7+4, 36+27+16+13+10+9+7+5, 36+27+16+13+10+9+7+6,
 36+27+16+14+1, 36+27+16+14+2, 36+27+16+14+3, 36+27+16+14+4, 36+27+16+14+5,
 36+27+16+14+6, 36+27+16+14+7+1, 36+27+16+14+7+2, 36+27+16+14+7+3,
 36+27+16+14+7+4, 36+27+16+14+7+5, 36+27+16+14+7+6, 36+27+16+14+8+7+1,
 36+27+16+14+8+7+2, 36+27+16+14+8+7+3, 36+27+16+14+8+7+4,
 36+27+16+14+8+7+5, 36+27+16+14+8+7+6, 36+27+16+14+9+7+1,
 36+27+16+14+9+7+2, 36+27+16+14+9+7+3, 36+27+16+14+9+7+4,
 36+27+16+14+9+7+5, 36+27+16+14+9+7+6, 36+27+16+14+10+1, 36+27+16+14+10+2,
 36+27+16+14+10+3, 36+27+16+14+10+4, 36+27+16+14+10+5, 36+27+16+14+10+6,
 36+27+16+14+10+7+1, 36+27+16+14+10+7+2, 36+27+16+14+10+7+3,
 36+27+16+14+10+7+4, 36+27+16+14+10+7+5, 36+27+16+14+10+7+6,
 36+27+16+14+10+8+7+1, 36+27+16+14+10+8+7+2, 36+27+16+14+10+8+7+3,
 36+27+16+14+10+8+7+4, 36+27+16+14+10+8+7+5, 36+27+16+14+10+8+7+6,
 36+27+16+14+10+9+7+1, 36+27+16+14+10+9+7+2, 36+27+16+14+10+9+7+3,
 36+27+16+14+10+9+7+4, 36+27+16+14+10+9+7+5, 36+27+16+14+10+9+7+6,
 36+27+16+14+11+10+1, 36+27+16+14+11+10+2, 36+27+16+14+11+10+3,
 36+27+16+14+11+10+4, 36+27+16+14+11+10+5, 36+27+16+14+11+10+6,
 36+27+16+14+11+10+7+1, 36+27+16+14+11+10+7+2, 36+27+16+14+11+10+7+3,
 36+27+16+14+11+10+7+4, 36+27+16+14+11+10+7+5, 36+27+16+14+11+10+7+6,
 36+27+16+14+11+10+8+7+1, 36+27+16+14+11+10+8+7+2,
 36+27+16+14+11+10+8+7+3, 36+27+16+14+11+10+8+7+4,
 36+27+16+14+11+10+8+7+5, 36+27+16+14+11+10+8+7+6,
 36+27+16+14+11+10+9+7+1, 36+27+16+14+11+10+9+7+2,
 36+27+16+14+11+10+9+7+3, 36+27+16+14+11+10+9+7+4,
 36+27+16+14+11+10+9+7+5, 36+27+16+14+11+10+9+7+6, 36+27+16+14+12+10+1,
 36+27+16+14+12+10+2, 36+27+16+14+12+10+3, 36+27+16+14+12+10+4,
 36+27+16+14+12+10+5, 36+27+16+14+12+10+6, 36+27+16+14+12+10+7+1,
 36+27+16+14+12+10+7+2, 36+27+16+14+12+10+7+3, 36+27+16+14+12+10+7+4,
 36+27+16+14+12+10+7+5, 36+27+16+14+12+10+7+6, 36+27+16+14+12+10+8+7+1,
 36+27+16+14+12+10+8+7+2, 36+27+16+14+12+10+8+7+3,
 36+27+16+14+12+10+8+7+4, 36+27+16+14+12+10+8+7+5,
 36+27+16+14+12+10+8+7+6, 36+27+16+14+12+10+9+7+1,
 36+27+16+14+12+10+9+7+2, 36+27+16+14+12+10+9+7+3,

[0243]

36+27+16+14+12+10+9+7+4, 36+27+16+14+12+10+9+7+5,
 36+27+16+14+12+10+9+7+6, 36+27+16+14+13+10+1, 36+27+16+14+13+10+2,
 36+27+16+14+13+10+3, 36+27+16+14+13+10+4, 36+27+16+14+13+10+5,
 36+27+16+14+13+10+6, 36+27+16+14+13+10+7+1, 36+27+16+14+13+10+7+2,
 36+27+16+14+13+10+7+3, 36+27+16+14+13+10+7+4, 36+27+16+14+13+10+7+5,
 36+27+16+14+13+10+7+6, 36+27+16+14+13+10+8+7+1, 36+27+16+14+13+10+8+7+2,
 36+27+16+14+13+10+8+7+3, 36+27+16+14+13+10+8+7+4,
 36+27+16+14+13+10+8+7+5, 36+27+16+14+13+10+8+7+6,
 36+27+16+14+13+10+9+7+1, 36+27+16+14+13+10+9+7+2,
 36+27+16+14+13+10+9+7+3, 36+27+16+14+13+10+9+7+4,
 36+27+16+14+13+10+9+7+5, 36+27+16+14+13+10+9+7+6, 36+27+17+1, 36+27+17+2,
 36+27+17+3, 36+27+18+17+1, 36+27+18+17+2, 36+27+18+17+3, 36+27+19+4,
 36+27+19+5, 36+27+19+6, 36+27+20+1, 36+27+20+2, 36+27+20+3, 36+27+21+20+1,
 36+27+21+20+2, 36+27+21+20+3, 36+27+22+20+1, 36+27+22+20+2, 36+27+22+20+3,
 36+27+23+20+1, 36+27+23+20+2, 36+27+23+20+3, 36+27+24+4, 36+27+24+5,
 36+27+24+6, 36+27+25+4, 36+27+25+5, 36+27+25+6, 36+27+26+4, 36+27+26+5,
 36+27+26+6, 36+28+1, 36+28+2, 36+28+3, 36+28+4, 36+28+5, 36+28+6, 36+28+7+1,
 36+28+7+2, 36+28+7+3, 36+28+7+4, 36+28+7+5, 36+28+7+6, 36+28+8+7+1,
 36+28+8+7+2, 36+28+8+7+3, 36+28+8+7+4, 36+28+8+7+5, 36+28+8+7+6,
 36+28+9+7+1, 36+28+9+7+2, 36+28+9+7+3, 36+28+9+7+4, 36+28+9+7+5,
 36+28+9+7+6, 36+28+10+1, 36+28+10+2, 36+28+10+3, 36+28+10+4, 36+28+10+5,
 36+28+10+6, 36+28+10+7+1, 36+28+10+7+2, 36+28+10+7+3, 36+28+10+7+4,
 36+28+10+7+5, 36+28+10+7+6, 36+28+10+8+7+1, 36+28+10+8+7+2, 36+28+10+8+7+3,
 36+28+10+8+7+4, 36+28+10+8+7+5, 36+28+10+8+7+6, 36+28+10+9+7+1,
 36+28+10+9+7+2, 36+28+10+9+7+3, 36+28+10+9+7+4, 36+28+10+9+7+5,
 36+28+10+9+7+6, 36+28+11+10+1, 36+28+11+10+2, 36+28+11+10+3, 36+28+11+10+4,
 36+28+11+10+5, 36+28+11+10+6, 36+28+11+10+7+1, 36+28+11+10+7+2,
 36+28+11+10+7+3, 36+28+11+10+7+4, 36+28+11+10+7+5, 36+28+11+10+7+6,
 36+28+11+10+8+7+1, 36+28+11+10+8+7+2, 36+28+11+10+8+7+3,
 36+28+11+10+8+7+4, 36+28+11+10+8+7+5, 36+28+11+10+8+7+6,
 36+28+11+10+9+7+1, 36+28+11+10+9+7+2, 36+28+11+10+9+7+3,
 36+28+11+10+9+7+4, 36+28+11+10+9+7+5, 36+28+11+10+9+7+6, 36+28+12+10+1,
 36+28+12+10+2, 36+28+12+10+3, 36+28+12+10+4, 36+28+12+10+5, 36+28+12+10+6,

[0244]

36+28+12+10+7+1, 36+28+12+10+7+2, 36+28+12+10+7+3, 36+28+12+10+7+4,
 36+28+12+10+7+5, 36+28+12+10+7+6, 36+28+12+10+8+7+1, 36+28+12+10+8+7+2,
 36+28+12+10+8+7+3, 36+28+12+10+8+7+4, 36+28+12+10+8+7+5,
 36+28+12+10+8+7+6, 36+28+12+10+9+7+1, 36+28+12+10+9+7+2,
 36+28+12+10+9+7+3, 36+28+12+10+9+7+4, 36+28+12+10+9+7+5,
 36+28+12+10+9+7+6, 36+28+13+10+1, 36+28+13+10+2, 36+28+13+10+3,
 36+28+13+10+4, 36+28+13+10+5, 36+28+13+10+6, 36+28+13+10+7+1,
 36+28+13+10+7+2, 36+28+13+10+7+3, 36+28+13+10+7+4, 36+28+13+10+7+5,
 36+28+13+10+7+6, 36+28+13+10+8+7+1, 36+28+13+10+8+7+2, 36+28+13+10+8+7+3,
 36+28+13+10+8+7+4, 36+28+13+10+8+7+5, 36+28+13+10+8+7+6,
 36+28+13+10+9+7+1, 36+28+13+10+9+7+2, 36+28+13+10+9+7+3,
 36+28+13+10+9+7+4, 36+28+13+10+9+7+5, 36+28+13+10+9+7+6, 36+28+14+1,
 36+28+14+2, 36+28+14+3, 36+28+14+4, 36+28+14+5, 36+28+14+6, 36+28+14+7+1,
 36+28+14+7+2, 36+28+14+7+3, 36+28+14+7+4, 36+28+14+7+5, 36+28+14+7+6,
 36+28+14+8+7+1, 36+28+14+8+7+2, 36+28+14+8+7+3, 36+28+14+8+7+4,
 36+28+14+8+7+5, 36+28+14+8+7+6, 36+28+14+9+7+1, 36+28+14+9+7+2,
 36+28+14+9+7+3, 36+28+14+9+7+4, 36+28+14+9+7+5, 36+28+14+9+7+6,
 36+28+14+10+1, 36+28+14+10+2, 36+28+14+10+3, 36+28+14+10+4, 36+28+14+10+5,
 36+28+14+10+6, 36+28+14+10+7+1, 36+28+14+10+7+2, 36+28+14+10+7+3,
 36+28+14+10+7+4, 36+28+14+10+7+5, 36+28+14+10+7+6, 36+28+14+10+8+7+1,
 36+28+14+10+8+7+2, 36+28+14+10+8+7+3, 36+28+14+10+8+7+4,
 36+28+14+10+8+7+5, 36+28+14+10+8+7+6, 36+28+14+10+9+7+1,
 36+28+14+10+9+7+2, 36+28+14+10+9+7+3, 36+28+14+10+9+7+4,
 36+28+14+10+9+7+5, 36+28+14+10+9+7+6, 36+28+14+11+10+1, 36+28+14+11+10+2,
 36+28+14+11+10+3, 36+28+14+11+10+4, 36+28+14+11+10+5, 36+28+14+11+10+6,
 36+28+14+11+10+7+1, 36+28+14+11+10+7+2, 36+28+14+11+10+7+3,
 36+28+14+11+10+7+4, 36+28+14+11+10+7+5, 36+28+14+11+10+7+6,
 36+28+14+11+10+8+7+1, 36+28+14+11+10+8+7+2, 36+28+14+11+10+8+7+3,
 36+28+14+11+10+8+7+4, 36+28+14+11+10+8+7+5, 36+28+14+11+10+8+7+6,
 36+28+14+11+10+9+7+1, 36+28+14+11+10+9+7+2, 36+28+14+11+10+9+7+3,
 36+28+14+11+10+9+7+4, 36+28+14+11+10+9+7+5, 36+28+14+11+10+9+7+6,
 36+28+14+12+10+1, 36+28+14+12+10+2, 36+28+14+12+10+3, 36+28+14+12+10+4,
 36+28+14+12+10+5, 36+28+14+12+10+6, 36+28+14+12+10+7+1,

[0245]

36+28+14+12+10+7+2, 36+28+14+12+10+7+3, 36+28+14+12+10+7+4,
 36+28+14+12+10+7+5, 36+28+14+12+10+7+6, 36+28+14+12+10+8+7+1,
 36+28+14+12+10+8+7+2, 36+28+14+12+10+8+7+3, 36+28+14+12+10+8+7+4,
 36+28+14+12+10+8+7+5, 36+28+14+12+10+8+7+6, 36+28+14+12+10+9+7+1,
 36+28+14+12+10+9+7+2, 36+28+14+12+10+9+7+3, 36+28+14+12+10+9+7+4,
 36+28+14+12+10+9+7+5, 36+28+14+12+10+9+7+6, 36+28+14+13+10+1,
 36+28+14+13+10+2, 36+28+14+13+10+3, 36+28+14+13+10+4, 36+28+14+13+10+5,
 36+28+14+13+10+6, 36+28+14+13+10+7+1, 36+28+14+13+10+7+2,
 36+28+14+13+10+7+3, 36+28+14+13+10+7+4, 36+28+14+13+10+7+5,
 36+28+14+13+10+7+6, 36+28+14+13+10+8+7+1, 36+28+14+13+10+8+7+2,
 36+28+14+13+10+8+7+3, 36+28+14+13+10+8+7+4, 36+28+14+13+10+8+7+5,
 36+28+14+13+10+8+7+6, 36+28+14+13+10+9+7+1, 36+28+14+13+10+9+7+2,
 36+28+14+13+10+9+7+3, 36+28+14+13+10+9+7+4, 36+28+14+13+10+9+7+5,
 36+28+14+13+10+9+7+6, 36+28+15+1, 36+28+15+2, 36+28+15+3, 36+28+15+4,
 36+28+15+5, 36+28+15+6, 36+28+15+7+1, 36+28+15+7+2, 36+28+15+7+3,
 36+28+15+7+4, 36+28+15+7+5, 36+28+15+7+6, 36+28+15+8+7+1, 36+28+15+8+7+2,
 36+28+15+8+7+3, 36+28+15+8+7+4, 36+28+15+8+7+5, 36+28+15+8+7+6,
 36+28+15+9+7+1, 36+28+15+9+7+2, 36+28+15+9+7+3, 36+28+15+9+7+4,
 36+28+15+9+7+5, 36+28+15+9+7+6, 36+28+15+10+1, 36+28+15+10+2,
 36+28+15+10+3, 36+28+15+10+4, 36+28+15+10+5, 36+28+15+10+6,
 36+28+15+10+7+1, 36+28+15+10+7+2, 36+28+15+10+7+3, 36+28+15+10+7+4,
 36+28+15+10+7+5, 36+28+15+10+7+6, 36+28+15+10+8+7+1, 36+28+15+10+8+7+2,
 36+28+15+10+8+7+3, 36+28+15+10+8+7+4, 36+28+15+10+8+7+5,
 36+28+15+10+8+7+6, 36+28+15+10+9+7+1, 36+28+15+10+9+7+2,
 36+28+15+10+9+7+3, 36+28+15+10+9+7+4, 36+28+15+10+9+7+5,
 36+28+15+10+9+7+6, 36+28+15+11+10+1, 36+28+15+11+10+2, 36+28+15+11+10+3,
 36+28+15+11+10+4, 36+28+15+11+10+5, 36+28+15+11+10+6, 36+28+15+11+10+7+1,
 36+28+15+11+10+7+2, 36+28+15+11+10+7+3, 36+28+15+11+10+7+4,
 36+28+15+11+10+7+5, 36+28+15+11+10+7+6, 36+28+15+11+10+8+7+1,
 36+28+15+11+10+8+7+2, 36+28+15+11+10+8+7+3, 36+28+15+11+10+8+7+4,
 36+28+15+11+10+8+7+5, 36+28+15+11+10+8+7+6, 36+28+15+11+10+9+7+1,
 36+28+15+11+10+9+7+2, 36+28+15+11+10+9+7+3, 36+28+15+11+10+9+7+4,
 36+28+15+11+10+9+7+5, 36+28+15+11+10+9+7+6, 36+28+15+12+10+1,

[0246]

36+28+15+12+10+2, 36+28+15+12+10+3, 36+28+15+12+10+4, 36+28+15+12+10+5,
 36+28+15+12+10+6, 36+28+15+12+10+7+1, 36+28+15+12+10+7+2,
 36+28+15+12+10+7+3, 36+28+15+12+10+7+4, 36+28+15+12+10+7+5,
 36+28+15+12+10+7+6, 36+28+15+12+10+8+7+1, 36+28+15+12+10+8+7+2,
 36+28+15+12+10+8+7+3, 36+28+15+
 2+10+8+7+4, 36+28+15+12+10+8+7+5, 36+28+15+12+10+8+7+6,
 36+28+15+12+10+9+7+1, 36+28+15+12+10+9+7+2, 36+28+15+12+10+9+7+3,
 36+28+15+12+10+9+7+4, 36+28+15+12+10+9+7+5, 36+28+15+12+10+9+7+6,
 36+28+15+13+10+1, 36+28+15+13+10+2, 36+28+15+13+10+3, 36+28+15+13+10+4,
 36+28+15+13+10+5, 36+28+15+13+10+6, 36+28+15+13+10+7+1,
 36+28+15+13+10+7+2, 36+28+15+13+10+7+3, 36+28+15+13+10+7+4,
 36+28+15+13+10+7+5, 36+28+15+13+10+7+6, 36+28+15+13+10+8+7+1,
 36+28+15+13+10+8+7+2, 36+28+15+13+10+8+7+3, 36+28+15+13+10+8+7+4,
 36+28+15+13+10+8+7+5, 36+28+15+13+10+8+7+6, 36+28+15+13+10+9+7+1,
 36+28+15+13+10+9+7+2, 36+28+15+13+10+9+7+3, 36+28+15+13+10+9+7+4,
 36+28+15+13+10+9+7+5, 36+28+15+13+10+9+7+6, 36+28+15+14+1, 36+28+15+14+2,
 36+28+15+14+3, 36+28+15+14+4, 36+28+15+14+5, 36+28+15+14+6,
 36+28+15+14+7+1, 36+28+15+14+7+2, 36+28+15+14+7+3, 36+28+15+14+7+4,
 36+28+15+14+7+5, 36+28+15+14+7+6, 36+28+15+14+8+7+1, 36+28+15+14+8+7+2,
 36+28+15+14+8+7+3, 36+28+15+14+8+7+4, 36+28+15+14+8+7+5,
 36+28+15+14+8+7+6, 36+28+15+14+9+7+1, 36+28+15+14+9+7+2,
 36+28+15+14+9+7+3, 36+28+15+14+9+7+4, 36+28+15+14+9+7+5,
 36+28+15+14+9+7+6, 36+28+15+14+10+1, 36+28+15+14+10+2, 36+28+15+14+10+3,
 36+28+15+14+10+4, 36+28+15+14+10+5, 36+28+15+14+10+6, 36+28+15+14+10+7+1,
 36+28+15+14+10+7+2, 36+28+15+14+10+7+3, 36+28+15+14+10+7+4,
 36+28+15+14+10+7+5, 36+28+15+14+10+7+6, 36+28+15+14+10+8+7+1,
 36+28+15+14+10+8+7+2, 36+28+15+14+10+8+7+3, 36+28+15+14+10+8+7+4,
 36+28+15+14+10+8+7+5, 36+28+15+14+10+8+7+6, 36+28+15+14+10+9+7+1,
 36+28+15+14+10+9+7+2, 36+28+15+14+10+9+7+3, 36+28+15+14+10+9+7+4,
 36+28+15+14+10+9+7+5, 36+28+15+14+10+9+7+6, 36+28+15+14+11+10+1,
 36+28+15+14+11+10+2, 36+28+15+14+11+10+3, 36+28+15+14+11+10+4,
 36+28+15+14+11+10+5, 36+28+15+14+11+10+6, 36+28+15+14+11+10+7+1,
 36+28+15+14+11+10+7+2, 36+28+15+14+11+10+7+3, 36+28+15+14+11+10+7+4,

[0247]

36+28+15+14+11+10+7+5, 36+28+15+14+11+10+7+6, 36+28+15+14+11+10+8+7+1,
 36+28+15+14+11+10+8+7+2, 36+28+15+14+11+10+8+7+3,
 36+28+15+14+11+10+8+7+4, 36+28+15+14+11+10+8+7+5,
 36+28+15+14+11+10+8+7+6, 36+28+15+14+11+10+9+7+1,
 36+28+15+14+11+10+9+7+2, 36+28+15+14+11+10+9+7+3,
 36+28+15+14+11+10+9+7+4, 36+28+15+14+11+10+9+7+5,
 36+28+15+14+11+10+9+7+6, 36+28+15+14+12+10+1, 36+28+15+14+12+10+2,
 36+28+15+14+12+10+3, 36+28+15+14+12+10+4, 36+28+15+14+12+10+5,
 36+28+15+14+12+10+6, 36+28+15+14+12+10+7+1, 36+28+15+14+12+10+7+2,
 36+28+15+14+12+10+7+3, 36+28+15+14+12+10+7+4, 36+28+15+14+12+10+7+5,
 36+28+15+14+12+10+7+6, 36+28+15+14+12+10+8+7+1, 36+28+15+14+12+10+8+7+2,
 36+28+15+14+12+10+8+7+3, 36+28+15+14+12+10+8+7+4,
 36+28+15+14+12+10+8+7+5, 36+28+15+14+12+10+8+7+6,
 36+28+15+14+12+10+9+7+1, 36+28+15+14+12+10+9+7+2,
 36+28+15+14+12+10+9+7+3, 36+28+15+14+12+10+9+7+4,
 36+28+15+14+12+10+9+7+5, 36+28+15+14+12+10+9+7+6, 36+28+15+14+13+10+1,
 36+28+15+14+13+10+2, 36+28+15+14+13+10+3, 36+28+15+14+13+10+4,
 36+28+15+14+13+10+5, 36+28+15+14+13+10+6, 36+28+15+14+13+10+7+1,
 36+28+15+14+13+10+7+2, 36+28+15+14+13+10+7+3, 36+28+15+14+13+10+7+4,
 36+28+15+14+13+10+7+5, 36+28+15+14+13+10+7+6, 36+28+15+14+13+10+8+7+1,
 36+28+15+14+13+10+8+7+2, 36+28+15+14+13+10+8+7+3,
 36+28+15+14+13+10+8+7+4, 36+28+15+14+13+10+8+7+5,
 36+28+15+14+13+10+8+7+6, 36+28+15+14+13+10+9+7+1,
 36+28+15+14+13+10+9+7+2, 36+28+15+14+13+10+9+7+3,
 36+28+15+14+13+10+9+7+4, 36+28+15+14+13+10+9+7+5,
 36+28+15+14+13+10+9+7+6, 36+28+16+1, 36+28+16+2, 36+28+16+3, 36+28+16+4,
 36+28+16+5, 36+28+16+6, 36+28+16+7+1, 36+28+16+7+2, 36+28+16+7+3,
 36+28+16+7+4, 36+28+16+7+5, 36+28+16+7+6, 36+28+16+8+7+1, 36+28+16+8+7+2,
 36+28+16+8+7+3, 36+28+16+8+7+4, 36+28+16+8+7+5, 36+28+16+8+7+6,
 36+28+16+9+7+1, 36+28+16+9+7+2, 36+28+16+9+7+3, 36+28+16+9+7+4,
 36+28+16+9+7+5, 36+28+16+9+7+6, 36+28+16+10+1, 36+28+16+10+2,
 36+28+16+10+3, 36+28+16+10+4, 36+28+16+10+5, 36+28+16+10+6,
 36+28+16+10+7+1, 36+28+16+10+7+2, 36+28+16+10+7+3, 36+28+16+10+7+4,

[0248]

36+28+16+10+7+5, 36+28+16+10+7+6, 36+28+16+10+8+7+1, 36+28+16+10+8+7+2,
 36+28+16+10+8+7+3, 36+28+16+10+8+7+4, 36+28+16+10+8+7+5,
 36+28+16+10+8+7+6, 36+28+16+10+9+7+1, 36+28+16+10+9+7+2,
 36+28+16+10+9+7+3, 36+28+16+10+9+7+4, 36+28+16+10+9+7+5,
 36+28+16+10+9+7+6, 36+28+16+11+10+1, 36+28+16+11+10+2, 36+28+16+11+10+3,
 36+28+16+11+10+4, 36+28+16+11+10+5, 36+28+16+11+10+6, 36+28+16+11+10+7+1,
 36+28+16+11+10+7+2, 36+28+16+11+10+7+3, 36+28+16+11+10+7+4,
 36+28+16+11+10+7+5, 36+28+16+11+10+7+6, 36+28+16+11+10+8+7+1,
 36+28+16+11+10+8+7+2, 36+28+16+11+10+8+7+3, 36+28+16+11+10+8+7+4,
 36+28+16+11+10+8+7+5, 36+28+16+11+10+8+7+6, 36+28+16+11+10+9+7+1,
 36+28+16+11+10+9+7+2, 36+28+16+11+10+9+7+3, 36+28+16+11+10+9+7+4,
 36+28+16+11+10+9+7+5, 36+28+16+11+10+9+7+6, 36+28+16+12+10+1,
 36+28+16+12+10+2, 36+28+16+12+10+3, 36+28+16+12+10+4, 36+28+16+12+10+5,
 36+28+16+12+10+6, 36+28+16+12+10+7+1, 36+28+16+12+10+7+2,
 36+28+16+12+10+7+3, 36+28+16+12+10+7+4, 36+28+16+12+10+7+5,
 36+28+16+12+10+7+6, 36+28+16+12+10+8+7+1, 36+28+16+12+10+8+7+2,
 36+28+16+12+10+8+7+3, 36+28+16+12+10+8+7+4, 36+28+16+12+10+8+7+5,
 36+28+16+12+10+8+7+6, 36+28+16+12+10+9+7+1, 36+28+16+12+10+9+7+2,
 36+28+16+12+10+9+7+3, 36+28+16+12+10+9+7+4, 36+28+16+12+10+9+7+5,
 36+28+16+12+10+9+7+6, 36+28+16+13+10+1, 36+28+16+13+10+2,
 36+28+16+13+10+3, 36+28+16+13+10+4, 36+28+16+13+10+5, 36+28+16+13+10+6,
 36+28+16+13+10+7+1, 36+28+16+13+10+7+2, 36+28+16+13+10+7+3,
 36+28+16+13+10+7+4, 36+28+16+13+10+7+5, 36+28+16+13+10+7+6,
 36+28+16+13+10+8+7+1, 36+28+16+13+10+8+7+2, 36+28+16+13+10+8+7+3,
 36+28+16+13+10+8+7+4, 36+28+16+13+10+8+7+5, 36+28+16+13+10+8+7+6,
 36+28+16+13+10+9+7+1, 36+28+16+13+10+9+7+2, 36+28+16+13+10+9+7+3,
 36+28+16+13+10+9+7+4, 36+28+16+13+10+9+7+5, 36+28+16+13+10+9+7+6,
 36+28+16+14+1, 36+28+16+14+2, 36+28+16+14+3, 36+28+16+14+4, 36+28+16+14+5,
 36+28+16+14+6, 36+28+16+14+7+1, 36+28+16+14+7+2, 36+28+16+14+7+3,
 36+28+16+14+7+4, 36+28+16+14+7+5, 36+28+16+14+7+6, 36+28+16+14+8+7+1,
 36+28+16+14+8+7+2, 36+28+16+14+8+7+3, 36+28+16+14+8+7+4,
 36+28+16+14+8+7+5, 36+28+16+14+8+7+6, 36+28+16+14+9+7+1,
 36+28+16+14+9+7+2, 36+28+16+14+9+7+3, 36+28+16+14+9+7+4,

[0249]

$36+28+16+14+9+7+5$, $36+28+16+14+9+7+6$, $36+28+16+14+10+1$, $36+28+16+14+10+2$,
 $36+28+16+14+10+3$, $36+28+16+14+10+4$, $36+28+16+14+10+5$, $36+28+16+14+10+6$,
 $36+28+16+14+10+7+1$, $36+28+16+14+10+7+2$, $36+28+16+14+10+7+3$,
 $36+28+16+14+10+7+4$, $36+28+16+14+10+7+5$, $36+28+16+14+10+7+6$,
 $36+28+16+14+10+8+7+1$, $36+28+16+14+10+8+7+2$, $36+28+16+14+10+8+7+3$,
 $36+28+16+14+10+8+7+4$, $36+28+16+14+10+8+7+5$, $36+28+16+14+10+8+7+6$,
 $36+28+16+14+10+9+7+1$, $36+28+16+14+10+9+7+2$, $36+28+16+14+10+9+7+3$,
 $36+28+16+14+10+9+7+4$, $36+28+16+14+10+9+7+5$, $36+28+16+14+10+9+7+6$,
 $36+28+16+14+11+10+1$, $36+28+16+14+11+10+2$, $36+28+16+14+11+10+3$,
 $36+28+16+14+11+10+4$, $36+28+16+14+11+10+5$, $36+28+16+14+11+10+6$,
 $36+28+16+14+11+10+7+1$, $36+28+16+14+11+10+7+2$, $36+28+16+14+11+10+7+3$,
 $36+28+16+14+11+10+7+4$, $36+28+16+14+11+10+7+5$, $36+28+16+14+11+10+7+6$,
 $36+28+16+14+11+10+8+7+1$, $36+28+16+14+11+10+8+7+2$,
 $36+28+16+14+11+10+8+7+3$, $36+28+16+14+11+10+8+7+4$,
 $36+28+16+14+11+10+8+7+5$, $36+28+16+14+11+10+8+7+6$,
 $36+28+16+14+11+10+9+7+1$, $36+28+16+14+11+10+9+7+2$,
 $36+28+16+14+11+10+9+7+3$, $36+28+16+14+11+10+9+7+4$,
 $36+28+16+14+11+10+9+7+5$, $36+28+16+14+11+10+9+7+6$, $36+28+16+14+12+10+1$,
 $36+28+16+14+12+10+2$, $36+28+16+14+12+10+3$, $36+28+16+14+12+10+4$,
 $36+28+16+14+12+10+5$, $36+28+16+14+12+10+6$, $36+28+16+14+12+10+7+1$,
 $36+28+16+14+12+10+7+2$, $36+28+16+14+12+10+7+3$, $36+28+16+14+12+10+7+4$,
 $36+28+16+14+12+10+7+5$, $36+28+16+14+12+10+7+6$, $36+28+16+14+12+10+8+7+1$,
 $36+28+16+14+12+10+8+7+2$, $36+28+16+14+12+10+8+7+3$,
 $36+28+16+14+12+10+8+7+4$, $36+28+16+14+12+10+8+7+5$,
 $36+28+16+14+12+10+8+7+6$, $36+28+16+14+12+10+9+7+1$,
 $36+28+16+14+12+10+9+7+2$, $36+28+16+14+12+10+9+7+3$,
 $36+28+16+14+12+10+9+7+4$, $36+28+16+14+12+10+9+7+5$,
 $36+28+16+14+12+10+9+7+6$, $36+28+16+14+13+10+1$, $36+28+16+14+13+10+2$,
 $36+28+16+14+13+10+3$, $36+28+16+14+13+10+4$, $36+28+16+14+13+10+5$,
 $36+28+16+14+13+10+6$, $36+28+16+14+13+10+7+1$, $36+28+16+14+13+10+7+2$,
 $36+28+16+14+13+10+7+3$, $36+28+16+14+13+10+7+4$, $36+28+16+14+13+10+7+5$,
 $36+28+16+14+13+10+7+6$, $36+28+16+14+13+10+8+7+1$, $36+28+16+14+13+10+8+7+2$,
 $36+28+16+14+13+10+8+7+3$, $36+28+16+14+13+10+8+7+4$,

[0250]

$36+28+16+14+13+10+8+7+5$, $36+28+16+14+13+10+8+7+6$,
 $36+28+16+14+13+10+9+7+1$, $36+28+16+14+13+10+9+7+2$,
 $36+28+16+14+13+10+9+7+3$, $36+28+16+14+13+10+9+7+4$,
 $36+28+16+14+13+10+9+7+5$, $36+28+16+14+13+10+9+7+6$, $36+28+17+1$, $36+28+17+2$,
 $36+28+17+3$, $36+28+18+17+1$, $36+28+18+17+2$, $36+28+18+17+3$, $36+28+19+4$,
 $36+28+19+5$, $36+28+19+6$, $36+28+20+1$, $36+28+20+2$, $36+28+20+3$, $36+28+21+20+1$,
 $36+28+21+20+2$, $36+28+21+20+3$, $36+28+22+20+1$, $36+28+22+20+2$, $36+28+22+20+3$,
 $36+28+23+20+1$, $36+28+23+20+2$, $36+28+23+20+3$, $36+28+24+4$, $36+28+24+5$,
 $36+28+24+6$, $36+28+25+4$, $36+28+25+5$, $36+28+25+6$, $36+28+26+4$, $36+28+26+5$,
 $36+28+26+6$, $36+29+1$, $36+29+2$, $36+29+3$, $36+30$, $36+31$, $36+32$ 및 $36+33$.

[0251]

[0252]

상기 목록에서, 숫자는 상기 제시된 이의 숫자에 따른 구현예를 의미하고, "+" 는 또 다른 구현예로부터의 종속을 의미한다. 상이한 개별적인 구현예는 콤마에 의해 구분된다. 즉, 예를 들어 "4+3+1" 은 구현예 1) 에 종속하는, 구현예 3) 에 종속하는, 구현예 4) 를 의미하고, 즉 구현예 "4+3+1" 은 구현예 3) 및 4) 의 특징

에 의해 추가로 한정된 구현예 1)에 해당한다. 마찬가지로, "28+18+17+1"은 구현예 1)에 종속하는, 구현예 17) 및 18)에 준용하여 종속하는, 구현예 28)을 의미하고, 즉 구현예 "28+18+17+1"은 구현예 28)의 특징에 의해 추가로 한정되는, 구현예 17) 및 18)의 특징에 의해 추가로 한정되는, 구현예 1)에 해당한다.

[0253] 또한, 화학식 I의 화합물에 대하여 본 발명에 기재된 임의의 특징(화합물 그 자체, 이의 염, 화합물 또는 이의 염을 함유하는 조성물, 화합물 또는 이의 염의 용도 등)은, 화학식 I_{E1}, 화학식 I_{E2}, 화학식 I_P, 화학식 I_{PE1}, 화학식 I_{PE2}, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 및 화학식 I_{3'}의 화합물에 준용하여 적용된다.

[0254] 화학식 I의 화합물은 하기 기재되는 절차를 사용하여 본 발명에 따라 제조될 수 있다.

[0255] **화학식 I의 화합물의 제조**

[0256] 일반적인 제조 방법:

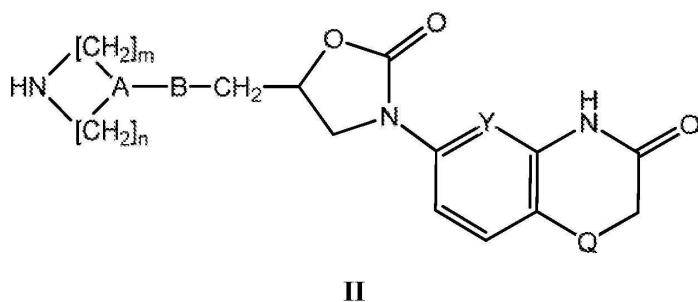
[0257] 화학식 I의 화합물의 제조:

[0258] 화학식 I의 화합물은 하기 제시되는 방법에 의해, 실시예에 제시되는 방법에 의해 또는 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정한 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 상기과 같은 조건은 통상의 최적화 절차에 따라, 당업계의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0259] 이하 섹션 a) 및 b)에는 화학식 I의 화합물의 일반적인 제조 방법이 기재되어 있다. 달리 언급되지 않는 한, 일반기 R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, A, B, Q, U 및 Y 및, 정수 m 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다. 하기 본문에 걸쳐 반복적으로 사용되는 일반적인 합성 방법은 "일반 반응 기법 (General reaction technique)"의 제목으로 상기 섹션에 언급 및 기재되어 있다. 사용된 기타 약어는 실험부에 정의되어 있다. 일부 예에서, 일반기 B는 하기 반응식 및 절차에 예시된 조합과 상용가능하지 않을 수 있기 때문에, 보호기의 사용이 요구될 수 있다. 보호기의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다 (참조, 예를 들어 "Protective Groups in organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

[0260] 화학식 I의 화합물은 하기 a) 또는 b)의 방법에 의해 수득될 수 있다:

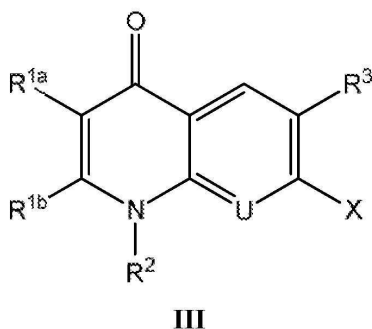
[0261] a) 화학식 II의 화합물과



[0262]

[0263] [식 중, A, B, Y, Q, m 및 n은 화학식 I에서와 동일한 의미를 가짐],

[0264] 화학식 III의 화합물을,



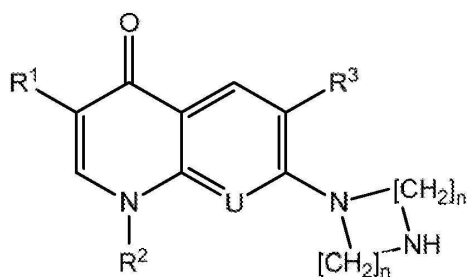
[0265]

[0266] [식 중, R^{1a} 및 R^{1b} 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖거나, 또는

[0267] R^{1a} 는 COOR^a 기 (여기서, R^a 는 알킬, 벤질, 알릴 또는 B(OAc)_2 기를 나타냄) 를 나타내고, R^{1b} 는 H 를 나타내고, X 는 할로젠, 예컨대 Br, Cl 또는 I 를 나타냄],

[0268] TEA 또는 DIPEA 와 같은 유기 염기의 존재 하에서 반응시킴. R^a 가 알킬, 벤질 또는 알릴을 나타내는 경우, R^a 기는 각각 NaOH 와 같은 무기 염기로의 처리, Pd/C 와 같은 귀금속 촉매 상에서의 수소화 또는 트리에틸 포스파이트 및 나트륨 2-메틸헥사노에이트의 존재 하에서 Pd(OAc)_2 로의 처리에 의해 제거될 수 있다. R^a 가 B(OAc)_2 를 나타내는 특정한 경우, 상기 반응은 정제 전, HCl 과 같은 수성 무기산으로의 처리가 이어진다.

[0269] b) 화학식 IV 의 화합물과

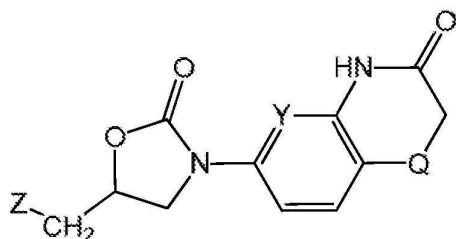


IV

[0270]

[0271] [식 중, 각각의 m 및 n 은 2 를 나타냄],

[0272] 화학식 V 의 화합물을,



V

[0273]

[0274] [식 중, Z 는 할로젠, 예컨대 요오드 또는 술포네이트, 예컨대 MsO, TsO 또는 TfO 를 나타냄],

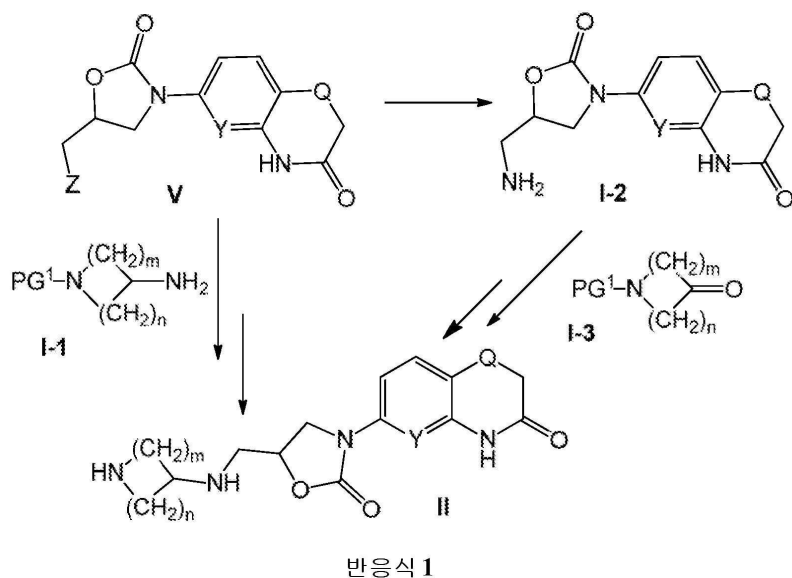
[0275] TEA 또는 DIPEA 와 같은 유기 염기의 존재 하에서, 일반 반응 기법 1 을 사용하여 반응시킴.

[0276] 화학식 I 의 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 제조:

[0277] 화학식 II 및 V 의 화합물:

[0278] 화학식 V 의 화합물은 문헌 (WO 2008/126034 또는 WO 2010/041194) 에 기재된 절차 또는 이와 유사하게 제조될 수 있다.

[0279] 화학식 II 의 화합물은 WO 2008/126034 (m = n = 1) 에 따라 또는 하기 반응식 1 및 2 에 기재된 일반적인 경로 중 하나에 의해 제조될 수 있다.



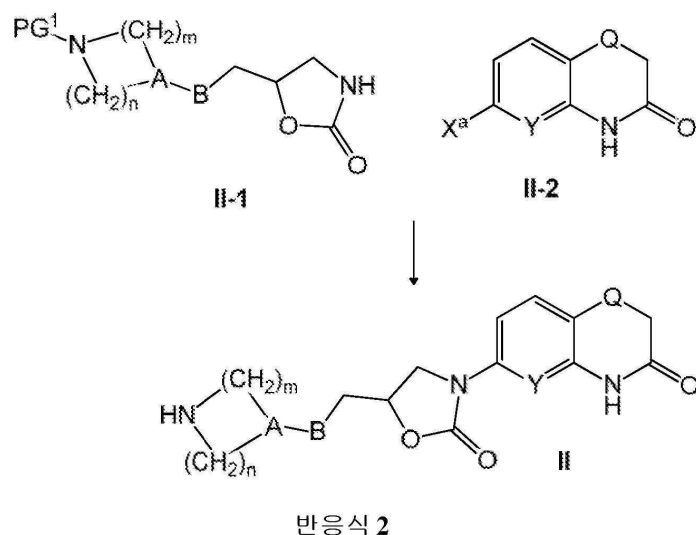
[0280]

[0281]

반응식 1 에서, Z 는 요오드 또는 OM 또는 OT 와 같은 술포네이트를 나타내고, PG¹ 은 Cbz 또는 Boc 과 같은 아민 보호기를 나타낸다.

[0282]

화학식 V 의 화합물은 일반 반응 기법 1 을 사용하여 TEA 와 같은 염기의 존재 하에서 화학식 I-1 의 아민 (시판용) 과 반응시킨 후 (반응식 1), 일반 반응 기법 2 를 사용하여 아민 보호기를 제거할 수 있다. 대안적으로, 화학식 V 의 화합물을 일반 반응 기법(들) 3 또는 4 및 5 를 사용하여 화학식 I-2 의 해당 아민으로 전환시키고, 일반 반응 기법 6 을 사용하여 화학식 I-3 의 케톤 (시판용) 과 반응시킨 후, 일반 반응 기법 2 를 사용하여 아민 보호기를 제거할 수 있다.



[0283]

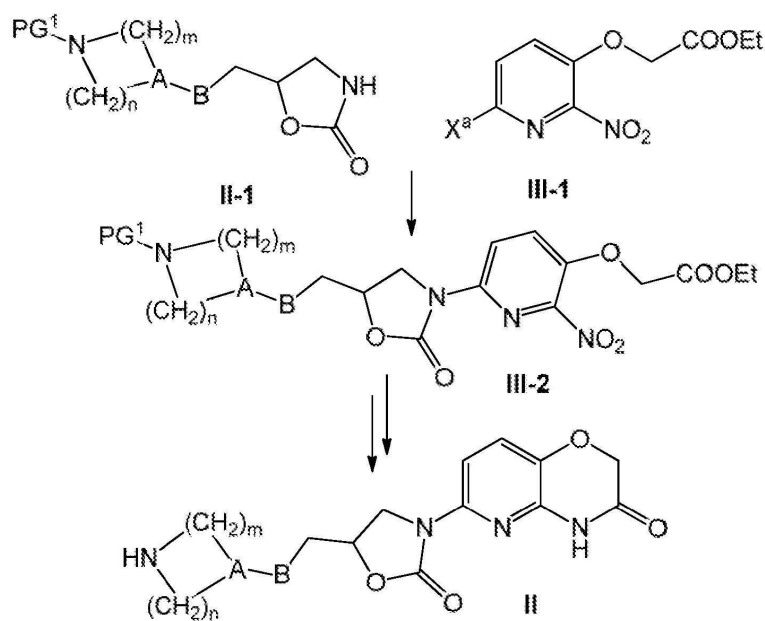
[0284]

반응식 2 에서, X^a 는 염소 또는 브롬과 같은 할로젠을 나타내고, PG¹ 는 Alloc 또는 Boc 과 같은 아민 보호기를 나타내고, m, n, A, B, Y 및 Q 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖는다.

[0285]

화학식 II 의 화합물은 화학식 II-1 의 화합물을 화학식 II-2 의 화합물과 반응시킴으로써 수득될 수 있다 (WO 2010/041194 에 기재됨). 상기 반응은 Y = N 인 경우, NaH 의 존재 하에서 수행될 수 있고; Y = CH 인 경우, 이는 2-옥사졸리딘 또는 아미드의 금속 촉매 N-아릴화에 대하여 기재된 조건 하에서, 특히 Cs₂CO₃ 의 존재 하에서 CuI 및 1,1,1-트리스(히드록시메틸)에탄올을 사용함으로써 (Chen *et al.*, *Org. Lett.* (2006), **8**, 5609), 또는 K₃PO₄ 의 존재 하에서 Pd(OAc)₂ 및 DPEphos 를 사용함으로써 수행될 수 있다.

[0286] Y = N 및 Q = 0 인 특정한 경우, 화학식 II 의 화합물은 나아가 하기 반응식 3 에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.



[0287]

[0288] 반응식 3 에서, X_a 는 염소 또는 브롬과 같은 할로젠을 나타내고, PG¹ 은 Alloc 또는 Boc 과 같은 아민 보호기를 나타내고, m, n, A 및 B 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖는다.

[0289] 화학식 II-1 의 옥사졸리디논을 K₂CO₃, Pd(OAc)₂ 및 DPEphos 와 같은 염기의 존재 하에서 III-1 의 니트로피리딘 유도체 (WO 2007/118130 에 기재된 바와 같이 제조됨) 와 반응시킬 수 있다 (반응식 3). 화학식 III-2 의 수득한 옥사졸리디논을 염화암모늄 및 분말 철로 처리한 후, 일반 반응 기법 2 를 사용하여 질소 보호기를 제거 하여, Y = N 및 Q = 0 인 화학식 II 의 화합물을 수득할 수 있다.

[0290] 화학식 III 의 화합물:

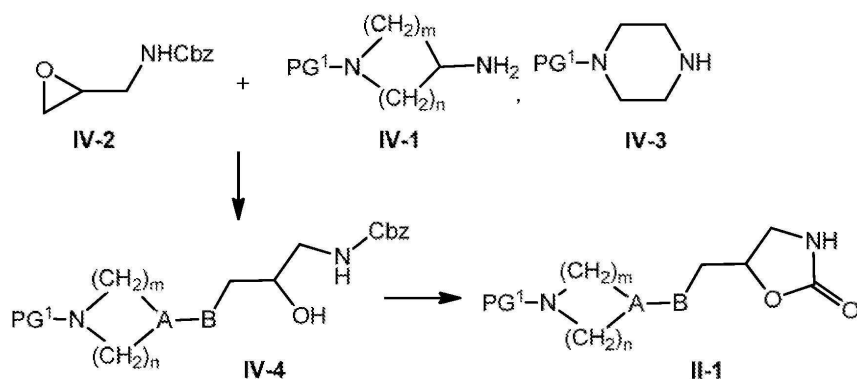
[0291] R^{1a} 는 카르복시를 나타내고, R^{1b} 는 H 를 나타내는 화학식 III 의 화합물은, 시판되거나 또는 농축 수성 HCl 의 존재 하에서 이의 해당 공지된 알킬 에스테르 (예컨대, U = N, R² = 시클로프로필 및 R³ = H 인 III: EP 607825) 의 가수분해에 의해 제조될 수 있다. R^{1a} 및 R^{1b} 가 각각 H 를 나타내는 화학식 III 의 화합물은, R^{1a} 가 카르복실을 나타내는 해당 화학식 III 의 화합물의 열적 조건 (150℃ 내지 250℃) 하에서의 탈카르복실화에 의해 제조될 수 있다. R^{1a} 및 R^{1b} 가 함께 *-C(O)-NH-S-[#] 기 또는 *-C(OH)=N-S-[#] 기 (여기서, "*" 는 R^{1a} 의 부착 지점을 나타내고, "[#]" 은 R^{1b} 의 부착 지점을 나타냄) 를 나타내는 화학식 III 의 화합물은, [J. Heterocycl. Chem. (1990), 27(5), 1191-1195] 에 따라 또는 이와 유사하게 제조될 수 있다.

[0292] 화학식 IV 의 화합물:

[0293] 화학식 IV 의 화합물은 시판되거나 또는 EP 235762, DE 2362553, DE 2840910, EP 241206 또는 [Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1988), 36(3), 1223-8] 에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0294] 화학식 II-1 의 화합물:

[0295] 화학식 II-1 의 화합물은 하기 반응식 4 에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.



[0296]

[0297] 반응식 4 에서, PG¹ 는 Alloc 또는 Boc 과 같은 아민 보호기를 나타내고, m, n, A 및 B 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖는다.

[0298] 화학식 IV-1 또는 IV-3 의 시판용 피페리딘 유도체를 MgSO₄ 의 존재 하에서 시판용 화학식 IV-2 의 에폭시드와 반응시킬 수 있다. 화학식 IV-4 의 수득한 아미노알코올 유도체를 K₂CO₃ 와 반응시켜, 화학식 II-1 의 옥사졸리딘은 유도체를 수득할 수 있다.

[0299] **일반 반응 기법:**

[0300] 일반 반응 기법 1 (메실레이트 또는 요오다이드를 이용한 아민의 알킬화):

[0301] 아민 유도체를 K₂CO₃ 과 같은 무기 염기 또는 TEA 또는 DIPEA 와 같은 유기 염기의 존재 하에서, THF, DMF 또는 DMSO 와 같은 용매 중에서, 0℃ 내지 +80℃ 에서, 요구되는 술포네이트 (OMs, ONf, ONs, OBs, OTf, OTs) 로서 활성화된 알코올 유도체 또는 요오다이드 유도체와 반응시킨다. 보다 상세한 설명은 [Comprehensive Organic Transformations, A guide to Functional Group Preparations; 2nd Edition, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, (1999) Section Amines p.779] 을 참조할 수 있다.

[0302] 일반 반응 기법 2 (아미노 보호기의 제거):

[0303] Cbz 보호기는 귀금속 촉매 (예컨대, Pd/C 또는 Pd(OH)₂/C) 상에서 가수분해에 의해 제거한다. Boc 기는 MeOH 또는 디옥산과 같은 유기 용매 중의 HCl, 또는 DCM 과 같은 용매 중의 순수한 또는 희석된 TFA 와 같은 산성 조건 하에서 제거한다. Alloc 기는 THF 와 같은 용매 중에서, 0℃ 내지 50℃ 에서, 모르폴린, 디메돈 또는 트리부틸주석 히드라이드와 같은 알릴 양이온 제거제 존재 하의 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) 의 존재 하에서 제거한다. 아민 보호기를 제거하는 추가적인 일반 방법은 [Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)] 에 기재되어 있다.

[0304] 일반 반응 기법 3 (아자이드의 형성):

[0305] 활성화된 알코올 (술포네이트 또는 요오다이드 유도체로서 활성화됨) 을 DMSO 또는 DMF 와 같은 용매 중에서, 20 내지 100℃ 에서, DIPEA 또는 TEA 와 같은 유기 염기 또는 Na₂CO₃ 와 같은 무기 염기의 존재 하에서, 나트륨 아자이드와 반응시킨다. 대안적으로, 아자이드는 또한 [Synthesis (1981), 1-28] 에서 검토된 바와 같이, THF, DMF, DCM 또는 DME 와 같은 용매 중에서, -20 내지 +60℃ 에서, PPh₃ 및 DEAD 또는 DIAD 존재 하의 미츠노부 (Mitsunobu) 조건 하에서 알코올의 활성화에 의해 수득할 수 있다. 대안적으로, 알코올을 [J. Org. Chem. (1993), 58, 5886-5888] 에 기재된 바와 같이, THF 와 같은 용매 중에서, -20 내지 +60℃ 에서, TEA 또는 DBU 와 같은 염기의 존재 하에서, DPPA 와 직접 반응시킨다.

- [0306] 일반 반응 기법 4 (프탈리미드의 형성):
- [0307] 활성화된 알코올 (술포네이트 또는 요오다이드 유도체로서 활성화됨) 을 DMSO 또는 DMF 와 같은 용매 중에서, 20 내지 100℃ 에서, 칼륨 프탈리미드와 반응시킨다.
- [0308] 일반 반응 기법 5 (아민의 형성):
- [0309] 아자이드를 MeOH 또는 EA 와 같은 용매 중에서, Pd/C 와 같은 귀금속 촉매 상에서 수소화시킨다. 분자가 불포화 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 경우, 환원을 [*J. Med. Chem.* (1993), **36**, 2558-68] 에 기재된 바와 같이 물의 존재 하에서 PPh₃ 를 사용하여 수행할 수 있다. 또한, 프탈리미드 유도체를 MeOH 또는 EtOH 와 같은 용매 중에서, 50 내지 120℃ 에서, 히드라진 수화물, 메틸히드라진과 같은 히드라진 유도체 또는 *N,N*-디메틸프로판-1,3-디아민과 같은 아민으로 처리한다. 추가적인 일반 방법은 [*Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed (1999), 564-566; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., New York)] 에 기재되어 있다.
- [0310] 일반 반응 기법 6 (환원성 아민화):
- [0311] 아민과 알데히드 또는 케톤 사이의 반응은 물리적 또는 화학적 수단 (예컨대, 용매-물 공비혼합물의 증류 또는 분자체, MgSO₄ 또는 Na₂SO₄ 와 같은 건조제의 존재 하에서) 을 통해 형성된 물의 제거가 가능한 용매 시스템에서 수행한다. 상기와 같은 용매는 통상적으로 톨루엔, Hex, THF, DCM 또는 DCE 또는 DCE/MeOH 와 같은 용매의 혼합물이다. 상기 반응을 미량의 산 (통상적으로 AcOH) 에 의해 촉매화시킬 수 있다. 중간체 이민을 적합한 환원제 (예컨대, NaBH₄, NaBH₃CN 또는 NaBH(OAc)₃) 를 이용하여 또는 Pd/C 와 같은 귀금속 촉매 상에서 수소화를 통해 환원시킨다. 상기 반응은 -10℃ 내지 110℃, 바람직하게는 0℃ 내지 60℃ 에서 수행한다. 상기 반응은 또한 원-포트 (one pot) 로 수행할 수 있다. 이를 또한 피콜린-보란 착물의 존재 하에서, MeOH 또는 물과 같은 양성자성 용매 중에서 수행할 수 있다 (*Tetrahedron* (2004), **60**, 7899-7906).
- [0312] 본 발명의 특정한 구현예를 하기 실시예에 기재하며, 이는 본 발명을 보다 상세하게 예시하는 것으로, 어떤 방식이든 이의 범위를 제한하려는 것은 아니다.
- [0313] **실시예**
- [0314] 약어 (본원 및 상기 명세서에 사용된 바):
- | | | |
|--------|-------|----------------------------|
| [0315] | Ac | 아세틸 |
| [0316] | Alloc | 알릴옥시카르보닐 |
| [0317] | aq. | 수성 |
| [0318] | Boc | <i>tert</i> -부톡시카르보닐 |
| [0319] | Bs | 4-브로모벤젠술포닐 (브로실레이트) |
| [0320] | Bu | 부틸 |
| [0321] | Cbz | 벤질옥시카르보닐 |
| [0322] | CC | 실리카겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피 |
| [0323] | Cipro | 시프로플록사신 (ciprofloxacin) |
| [0324] | DAD | 다이오드 어레이 검출 |
| [0325] | DBU | 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔 |
| [0326] | DCE | 1,2-디클로로에탄 |
| [0327] | DCM | 디클로로메탄 |
| [0328] | DEAD | 디에틸 아조디카르복실레이트 |
| [0329] | dil. | 희석된 |

[0330]	DPEphos	비스(2-디페닐포스포노페닐)에테르
[0331]	DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
[0332]	DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
[0333]	DME	1,2-디메톡시에탄
[0334]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[0335]	DMSO	디메틸설폭시드
[0336]	DPPA	디페닐 포스포릴 아자이드
[0337]	EA	에틸 아세테이트
[0338]	ELSD	증기화 광산란 검출기 (evaporative light scattering detector)
[0339]	ESI	전자 분무 이온화 (electron spray ionisation)
[0340]	eq.	당량
[0341]	Et	에틸
[0342]	Hept	헵탄
[0343]	Hex	헥산
[0344]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0345]	LC	액체 크로마토그래피
[0346]	Me	메틸
[0347]	MS	질량 분석기
[0348]	Ms	메탄설폰닐 (메실)
[0349]	Nf	노나플루오로부탄설폰닐
[0350]	Ns	4-니트로벤젠설폰닐 (노실레이트)
[0351]	org.	유기
[0352]	Pd/C	탄소 상 팔라듐
[0353]	Pd(OH) ₂ /C	탄소 상 수산화팔라듐
[0354]	Ph	페닐
[0355]	PPh ₃	트리페닐포스핀
[0356]	Pyr	피리딘
[0357]	rac	라세미체
[0358]	rt	실온
[0359]	sat.	포화
[0360]	TBME	<i>tert</i> -부틸메틸에테르
[0361]	tBu	<i>tert</i> -부틸
[0362]	TEA	트리에틸아민
[0363]	Tf	트리플루오로메탄설폰닐 (트리플릴)
[0364]	TFA	트리플루오로아세트산

- [0365] THF 테트라히드로푸란
- [0366] TLC 박층 크로마토그래피
- [0367] Ts *p*-톨루엔설포닐
- [0368] wt% 중량%
- [0369] 모든 온도는 °C 로 표시한다. 달리 언급되지 않는 한, 반응은 실온에서 일어난다.
- [0370] 분석용 TLC 특징화는 0.2 mm 플레이트: Merck, Silica gel 60 F₂₅₄ 를 이용하여 수행하였다. 용리는 EA, Hept, DCM, MeOH 또는 이의 혼합물을 이용하여 수행하였다. 검출은 UV 또는 KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), 5% NaOH (3 mL) 및 H₂O (300 mL) 의 용액과 수반되는 가열을 이용하여 수행하였다.
- [0371] CC 는 Brunswick 60A 실리카겔 (0.032-0.63 mm) 를 이용하여 수행하였고; 용리는 EA, Hept, DCM, MeOH 또는 이의 혼합물을 이용하여 수행하였다. 산 관능기를 함유하는 화합물의 경우, 1% 의 AcOH 를 용리액(들)에 첨가하였다.
- [0372] 화합물을 ¹H-NMR (300 MHz) (Varian Oxford); 또는 ¹H-NMR (400 MHz) (Bruker Advance 400) 에 의해 특징화하였다. 화학적 이동 δ 은 사용된 용매에 비례하여 ppm 으로 제시하였다; 다중도: s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, p = 오중항, hex = 육중항, hep = 칠중항, m = 다중항, br. = 브로드 (넓은), 결합 상수는 Hz 로 제시하였다. 대안적으로, 화합물을 LC-MS (DAD 및 ELSD 를 갖는 Agilent 1100 Binary Pump 가 장착된 Sciex API 2000 또는 Agilent 1200 Binary Pump, DAD 및 ELSD 가 장착된 Agilent quadrupole MS 6140); TLC (Merck 사의 TLC 플레이트, Silica gel 60 F₂₅₄); 또는 용융점에 의해 특징화하였다. 화합물을 Silica gel 60A 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. CC 에 사용된 NH₄OH 는 25% 수성이었다.
- [0373] LC-MS 데이터를 하기 3 가지 각각의 방법을 사용하여 수행하였다:
- [0374] 방법 1 (MS1):
- [0375] - 펌프: Waters Acquity Binary, Solvent Manager; MS: Waters SQ Detector; DAD: Acquity UPLC PDA Detector; ELSD: Acquity UPLC ELSD.
- [0376] - 컬럼: Water 사의 Acquity UPLC CSH C18 1.7 μm, 2.1 x 50 mm, Acquity UPLC Column Manager 에서 60 °C 로 온도 조절됨.
- [0377] - 용리액: A: H₂O + 0.05% 포름산; B: MeCN + 0.045% 포름산. 구배: 3.0 분에 걸쳐 2% B → 98% B. 유량: 0.6 mL/분.
- [0378] - 검출: UV 214 nm, ELSD 및 MS; 체류 시간 t_R 은 분으로 제시됨.
- [0379] 방법 2 (MS2):
- [0380] - Dionex GHP 3200 Binary Pump, DAD 및 ELSD 가 장착된 Thermo MSQ Plus.
- [0381] - 용리액: A: H₂O + 0.04% TFA; B: MeCN; 구배: 3 분에 걸쳐 2% B → 98% B 3.0. 유량: 0.6 mL/분.
- [0382] - 컬럼: ZorbaxSB-Aq, 3.7 μm, 4.6 x 50 mm/USXA001358.
- [0383] 방법 3 (MS3):
- [0384] - 하기를 제외하고는, MS2 와 동일한 방법.
- [0385] - 컬럼: Waters Atlantis T3, 5 μm, 4.6 x 30mm/01273031412503.
- [0386] 각각의 시험된 화합물의 해당 [M+H]⁺ 피크(들)에 대하여 제시된 소수점은 실질적으로 사용된 LC-MS 장치의 정확성에 따라 달라진다.
- [0387] HPLC 는 신속 분해능 Zorbax SB C18 (1.8 μm) 컬럼, 또는 신속 분해능 Zorbax Eclipse Plus C18 (1.8 μm) 컬럼과 같은 고정상에서 수행하였다. 통상의 HPLC 조건은 0.8 내지 5 mL/분의 유량으로의, 용리액 A (5 mmol/L 암모늄 포르메이트의 존재 또는 부재 하의, 0.1% 의 포름산 함유, 물:MeCN 95:5) 및 용리액 B (5 mmol/L 암모늄

포르메이트의 존재 또는 부재 하의, 0.1% 의 포름산 함유, MeCN:물 95:5) 의 구배였다.

[0388] **실시예 1:** 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산:

[0389] DMSO (6 ml) 중의 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-7-(1-피페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린 카르복실산 (시판용; 331 mg), 6-((S)-5-요오도메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-4H-벤조[1,4]티아진-3-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 395 mg) 및 DIPEA (0.5 ml) 의 혼합물을 80℃ 에서 24 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에 이르도록 하고, 0.1N HCl (50 ml) 상에 붓고, 여과하였다. 수득한 고체를 CC (DCM/MeOH 19:1 에서 9:1 에서 4:1, 이어서 DCM/MeOH 19:1+1%AcOH) 로 정제하여, 감압 하에서 농축시키고, 이어서 MeOH/EA 중 에서 교반한 후, 베이지색 고체를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H); 10.55 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 7.95-7.80 (m, 1H); 7.59-7.45 (m, 1H); 7.36-7.25 (m, 2H); 7.15-7.06 (m, 1H); 4.99-4.79 (m, 1H); 4.18-4.01 (m, 1H); 3.81-3.62 (m, 2H); 3.41 (s, 2H); 3.34-3.18 (m, 4H); 2.83-2.62 (m, 6H); 1.37-1.21 (m, 2H); 1.13-0.97 (m, 2H). C₂₉H₂₈N₅O₆FS 에 대한 MS (ESI, m/z): 594.4 [M+H⁺]; t_R = 0.65 분 (MS2).

[0390]

[0391] **실시예 2:** 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0392] MeCN (4 ml) 중의 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (시판용; 141 mg), 6-[(5R)-5-[(3-아제티딘아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2H-1,4-벤조티아진-3(4H)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 167 mg) 및 TEA (0.15 ml) 의 혼합물을 75℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에 이르도록 하고, 물로 희석하고, 여과하고, 상기 고체를 MeOH 및 EA 로 세정하여, 베이지색 고체를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.54 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 7.94 (d, J = 11.5 Hz, 1H); 7.32-7.26 (m, 2H); 7.11 (dd, J = 2.3 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 4.79-4.62 (m, 1H); 4.59-4.36 (m, 2H); 4.17-3.92 (m, 3H); 3.89-3.70 (m, 2H); 3.70-3.56 (m, 1H); 3.41 (s, 2H); 2.95-2.75 (m, 3H); 1.21-0.98 (m, 4H). C₂₇H₂₅N₆O₆FS 에 대한 MS (ESI, m/z): 582.2 [M+H⁺]; t_R = 0.64 분 (MS2).

[0393]

[0394] **실시예 3:** 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산:

[0395] 실시예 1 과 유사하게, 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-7-(1-피페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린 카르복실산 (시판용; 166 mg) 및 6-[(5R)-5-[(메틸술폰닐)옥시]메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2H-피리도[3,2-b]-1,4-티아진-3(4H)-온 (WO 2010/041194 에 기재된 이의 (S) 거울상이성질체와 유사하게 제조됨; 180 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 CC (DCM/MeOH 9:1) 및 EtOH 로부터 결정화 후, 베이지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H), 10.84 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 7.89 (d, J = 13.3 Hz, 1H); 7.81-7.74 (m, 1H); 7.70-7.64 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 4.97-4.81 (m, 1H); 4.26-4.13 (m, 1H); 3.89-3.74 (m, 2H); 3.51 (s, 2H); 3.36-3.22 (m, 4H); 2.82-2.65 (m, 6H); 1.37-1.22 (m, 2H); 1.22-1.11 (m, 2H). C₂₈H₂₇N₆O₆FS 에 대한 MS (ESI, m/z): 595.18 [M+H⁺]; t_R = 1.13 분 (MS1).

[0396]

[0397] **실시예 4:** 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0398] 4.1. 4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0399] DMF (10 ml) 중의 6-((S)-5-요오도메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-4H-벤조[1,4]티아진-3-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 1.0 g) 및 Boc-피페라진 (1.43 g) 의 용액을 실온에서 밤새 및 60℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에 이르도록 하고, 물로 희석하고, EA (2x) 로 추출하였다. 조합

한 유기층을 물 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켜, TBME 중에서 잔류물을 교반한 후, 무색 고체를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.15 (s, 1H); 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.95 (dd, J = 2.3 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 4.88-4.67 (m, 1H); 4.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H); 3.79 (dd, J = 7.0 Hz, J = 8.8 Hz, 1H); 3.47-3.36 (m, 4H); 3.41 (s, 2H); 2.80-2.67 (m, 2H); 2.64-2.43 (m, 4H); 1.46 (s, 9H). MS (ESI, m/z): 449.1 [M+H⁺].

4.2. 6-((R)-2-옥소-5-피페라진-1-일메틸-옥사졸리딘-3-일)-4H-벤조[1,4]티아진-3-온:

DCM (10 ml) 중의 중간체 4.1 (730 mg) 의 용액을 트리에틸실란 (0.28 ml) 및 TFA (3.12 ml) 로 처리하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 상기 용액을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, NH₄OH 희석 용액으로 세정하였다. 상기 수성층을 DCM/MeOH (9:1) 으로 추출하고, 조합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켜, 무색 발포체를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.52 (s, 1H); 7.35-7.24 (m, 2H); 7.11 (dd, J = 2.2 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 4.88-4.72 (m, 1H); 4.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H); 3.68 (dd, J = 7.1 Hz, J = 8.5 Hz, 1H); 3.42 (s, 2H); 2.72-2.61 (m, 4H); 2.61-2.56 (m, 2H); 2.43-2.31 (m, 4H). C₁₆H₂₀N₄O₃S 에 대한 MS (ESI, m/z): 349.0 [M+H⁺].

4.3. 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

실시예 2 와 유사하게, 중간체 4.2 (174 mg) 및 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (시판용; 141 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H), 10.54 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.06 (d, J = 13.5 Hz, 1H); 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.11 (dd, J = 2.3 Hz, J = 8.7 Hz, 1H); 4.95-4.78 (m, 1H); 4.14-4.02 (m, 1H); 3.92-3.80 (m, 4H); 3.78-3.62 (m, 2H); 3.42 (s, 2H); 2.79-2.60 (m, 6H); 1.25-1.11 (m, 2H); 1.11-1.02 (m, 2H). C₂₈H₂₇N₆O₆FS 에 대한 MS (ESI, m/z): 595.18 [M+H⁺]; t_R = 1.12 분 (MS1).

실시예 5: 6-((R)-5-{[1-(8-시클로프로필-3-플루오로-5-옥소-5,8-디히드로-[1,8]나프티리딘-2-일)-아제티딘-3-일아미노]-메틸}-2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-4H-벤조[1,4]티아진-3-온:

5.1. 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1H-[1,8]나프티리딘-4-온:

7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (2.0 g) 을 다우섬 (Dowtherm) 의 비등 용액 (250℃ 로 가열된 50 ml) 에 분할하여 첨가하고, 상기 온도에서 1 시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에 이르도록 하고, 1N NaOH (100 ml) 로 희석하고, EA 로 추출하였다.

유기상을 제거하였다. 수성상을 3N HCl 로 산성화하고, 에테르/EA 로 추출하였다. 수성층을 여과하고, 상기 여과액을 에테르/EA 로 추출하였다. 상기 조합한 유기층을 물 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켜, 고체를 수득하고, 이를 Hept/EA 중에서 교반하고, 여과하였다.

상기 여과액을 감압 하에서 농축시키고, CC (EA 에서 EA/MeOH 9:1) 로 정제하여, 베이지색 고체를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 3.62-3.51 (m, 1H); 1.33-1.20 (m, 2H); 1.03-0.93 (m, 2H). C₁₁H₈N₂OCIF 에 대한 MS (ESI, m/z): 239.16 [M+H⁺]; t_R = 0.67 분 (MS3).

5.2. 6-((R)-5-{[1-(8-시클로프로필-3-플루오로-5-옥소-5,8-디히드로-[1,8]나프티리딘-2-일)-아제티딘-3-일아미노]-메틸}-2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-4H-벤조[1,4]티아진-3-온:

[0412] 실시예 2 와 유사하게, 중간체 5.1 (30 mg) 및 6-[(5*R*)-5-[(3-아제티디닐아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2*H*-1,4-벤조티아진-3(4*H*)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 42 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10.54 (s, 1H); 7.77 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H); 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.36-7.25 (m, 3H); 7.14-7.07 (m, 1H); 4.76-4.63 (m, 1H); 4.44-4.30 (m, 1H); 4.09-3.89 (m, 3H); 3.85-3.69 (m, 2H); 3.47-3.42 (m, 1H); 3.41 (s, 2H); 2.90-2.76 (m, 4H); 1.07-0.85 (m, 4H). C₂₆H₂₅N₆O₄FS 에 대한 MS (ESI, *m/z*): 537.17 [M+H⁺]; *t*_R = 0.95 분 (MS1).

[0413]

[0414] 실시예 6: 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(3-[(*R*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노)-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0415]

실시예 2 와 유사하게, 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (70 mg) 및 6-[(5*R*)-5-[(3-아제티디닐아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2*H*-1,4-벤조옥사진-3(4*H*)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 89 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11.40 (s, 1H); 11.16 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 7.94 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H); 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 4.78-4.62 (m, 1H); 4.59 (s, 2H); 4.54-4.38 (m, 2H); 4.21-3.95 (m, 3H); 3.91-3.74 (m, 2H); 3.71-3.56 (m, 1H); 2.91-2.81 (m, 2H); 1.21-0.99 (m, 4H). C₂₆H₂₄N₇O₇F 에 대한 MS (ESI, *m/z*): 566.18 [M+H⁺];

[0416]

*t*_R = 1.00 분 (MS1).

[0417]

실시예 7: 1-시클로프로필-8-메톡시-4-옥소-7-(3-[(*R*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노)-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산:

[0418]

상기 표제 화합물을 실시예 2 와 유사하게, 붕산 (1:1) 및 아세트산 (1:2) 을 포함하는 1-시클로프로필-7-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 무수물 (101 mg; WO 2010/056633 에 따라 제조됨) 및 6-[(5*R*)-5-[(3-아제티디닐아미노)-메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2*H*-1,4-벤조티아진-3(4*H*)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 167 mg) 에서 출발하여 제조하였다. 반응의 말기에, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, MeOH (3 ml) 중에서 1*N* HCl 로 15 분 동안 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 물 (2 ml) 로 희석하고, 고체를 여과해냈다. 유기상을 감압 하에서 농축시키고, CC (DCM/MeOH 9:1, 이어서 DCM/MeOH 9:1+1% AcOH) 로 정제하여, 상기 잔류물을 MeOH/TBME 와 교반 및 증발시킨 후, 베이지색 고체를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11.40 (s, 1H), 10.56 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 7.99-7.83 (m, 1H); 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); 7.10 (dd, *J* = 2.3 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H); 6.84-6.68 (m, 1H); 4.78-4.61 (m, 1H); 4.33-4.18 (m, 2H); 4.11-3.98 (m, 2H); 3.83-3.67 (m, 4H); 3.55 (s, 3H); 3.41 (s, 2H); 2.85 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H); 1.80 (br. s, 1H); 1.13-0.99 (m, 2H); 0.99-0.86 (m, 2H). C₂₉H₂₉N₅O₇S 에 대한 MS (ESI, *m/z*): 592.19 [M+H⁺];

[0419]

*t*_R = 1.01 분 (MS1).

[0420]

실시예 8: 1-시클로프로필-8-메톡시-4-옥소-7-(3-[(*R*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노)-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산:

[0421]

실시예 2 와 유사하게, 붕산 (1:1) 및 아세트산 (1:2) 을 포함하는 1-시클로프로필-7-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 무수물 (101 mg; WO 2010/056633 에 따라 제조됨) 및 6-[(5*R*)-5-[(3-아제티디닐아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리디닐]-2*H*-1,4-벤조옥사진-3(4*H*)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 89 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H), 11.16 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 7.98-7.86 (m, 1H); 7.62-7.55 (m, 1H); 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 6.86-6.69 (m, 1H); 4.78-4.63 (m, 1H); 4.59 (s, 2H); 4.34-4.18 (m, 2H); 4.18-4.03 (m, 2H); 3.91-3.80 (m, 1H); 3.80-3.65 (m, 3H); 3.55 (s, 3H); 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H); 1.86 (s, 1H); 1.15-1.01 (m, 2H); 1.01-0.90 (m, 2H).

C₂₈H₂₈N₆O₈ 에 대한 MS (ESI, m/z): 577.21 [M+H⁺]; t_R = 0.94 분 (MS1).

실시예 9: 1-에틸-4-옥소-7-(3-([*(R)*-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노)-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

실시예 2 와 유사하게, 7-클로로-1-에틸-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (US 3149104 에 따라 제조됨; 63 mg) 및 6-[(*(5R)*-5-[(3-아제티딘닐아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2*H*-1,4-벤즈옥사진-3(4*H*)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 89 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H); 11.22 (s, 1H); 8.93 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.62-7.56 (m, 1H); 7.46-7.39 (m, 1H); 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 4.60 (s, 2H); 4.53-4.36 (m, 4H); 4.32-4.15 (m, 4H); 3.83 (dd, J = 6.9 Hz, J = 10.5 Hz, 1H); 3.48-3.24 (m, 4H); 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H). C₂₅H₂₅N₇O₇ 에 대한 MS (ESI, m/z): 536.19 [M+H⁺]; t_R = 0.92 분 (MS1).

실시예 10: 1-시클로프로필-4-옥소-7-(3-([*(R)*-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노)-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

10.1. 7-클로로-1-시클로프로필-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

6*N* HCl (6 ml) 중의 7-클로로-1-시클로프로필-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (EP 607825 에 따라 제조됨; 500 mg) 의 현탁액을 100°C 에서 30 분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에 이르도록 하고, 수득한 결정을 여과에 의해 수집하고, 물 및 MeOH 로 연속적으로 세정하여, 베이지색 고체를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H), 8.81 (s, 1H); 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 3.85-3.74 (m, 1H); 1.27-1.07 (m, 4H). C₁₂H₉N₂O₃Cl 에 대한 MS (ESI, m/z): 265.1 [M+H⁺]; t_R = 0.7 분 (MS3).

10.2. 1-시클로프로필-4-옥소-7-(3-([*(R)*-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노)-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

실시예 2 와 유사하게, 중간체 10.1 (66 mg) 및 6-[(*(5R)*-5-[(3-아제티딘닐아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2*H*-1,4-벤조티아진-3(4*H*)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 84 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H), 10.54 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 7.32-7.26 (m, 1H); 7.10 (dd, J = 2.3 Hz, J = 8.5 Hz, 1H); 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 4.77-4.63 (m, 1H); 4.37-4.27 (m, 2H); 4.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H); 3.93-3.72 (m, 4H); 3.70-3.58 (m, 1H); 3.42 (s, 2H); 2.91-2.80 (m, 2H); 1.18-0.93 (m, 4H).

C₂₇H₂₆N₆O₆S 에 대한 MS (ESI, m/z): 563.17 [M+H⁺]; t_R = 1.01 분 (MS1).

실시예 11: 1-메틸-4-옥소-7-(3-([*(R)*-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노)-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

실시예 2 와 유사하게, 7-클로로-1,4-디히드로-1-메틸-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (60 mg; JP 01165584 에 따라 제조됨) 및 6-[(*(5R)*-5-[(3-아제티딘닐아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2*H*-1,4-벤즈옥사진-3(4*H*)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 89 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H), 11.23 (s, 1H); 8.92 (s, 1H); 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.62-7.56 (m, 1H); 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 5.09-5.97 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.52-4.39 (m, 1H); 4.38-4.21 (m, 4H); 3.91 (s, 3H); 3.88-3.78 (m, 1H); 3.55-3.33 (m, 4H). C₂₄H₂₃N₇O₇ 에 대한 MS (ESI, m/z): 522.16 [M+H⁺]; t_R = 0.47 분 (MS3).

[0435]

실시예 12: 6-플루오로-1-메틸-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0436]

실시예 2 와 유사하게, 7-클로로-6-플루오로-1,4-디히드로-1-메틸-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (64 mg; WO 2011/037433 에 따라 제조됨) 및 6-[(5R)-5-[(3-아제티딘닐아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2H-1,4-벤즈옥사진-3(4H)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 89 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0437]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H), 11.16 (s, 1H); 8.87 (s, 1H); 7.93 (d, J = 11.5 Hz, 1H); 7.62-7.55 (m, 1H); 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 4.78-4.61 (m, 1H); 4.58 (s, 2H); 4.55-4.34 (m, 2H); 4.19-3.92 (m, 3H); 3.87 (s, 3H); 3.86-3.74 (m, 2H), 2.93-2.77 (m, 2H).

[0438]

C₂₄H₂₂N₇O₇F 에 대한 MS (ESI, m/z): 540.16 [M+H⁺]; t_R = 0.91 분 (MS1).

[0439]

실시예 13: 1-벤질-6-플루오로-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0440]

실시예 2 와 유사하게, 1-벤질-7-클로로-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (83 mg; 시판용 또는 CN 101792443 에 따라 수득된 해당 에스테르의 6M HCl 의 존재 하 가수분해에 의해 제조됨) 및 6-[(5R)-5-[(3-아제티딘닐아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2H-1,4-벤즈옥사진-3(4H)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 89 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H), 11.16 (s, 1H); 8.87 (s, 1H); 7.93 = 11.5 Hz, 1H); 7.63-7.56 (m, 1H); 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.41-7.20 (m, 5H); 5.62 (s, 2H); 4.78-4.61 (m, 1H); 4.59 (s, 2H); 4.55-4.31 (m, 2H); 4.20-4.08 (m, 1H); 4.07-3.91 (m, 2H); 3.90-3.70 (m, 2H); 2.91-2.76 (m, 2H). C₃₀H₂₆N₇O₇F 에 대한 MS (ESI, m/z): 616.20 [M+H⁺];

[0441]

t_R = 1.19 분 (MS1).

[0442]

실시예 14: 1-시클로프로필-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0443]

실시예 2 와 유사하게, 중간체 10.1 (66 mg) 및 6-[(5R)-5-[(3-아제티딘닐아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2H-1,4-벤즈옥사진-3(4H)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 89 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H), 11.15 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.62-7.55 (m, 1H); 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 4.78-4.62 (m, 1H); 4.59 (s, 2H); 4.37-4.25 (m, 2H); 4.20-4.07 (m, 1H); 3.93-3.72 (m, 4H); 3.71-3.58 (m, 1H); 2.91-2.81 (m, 2H); 1.21-1.08 (m, 2H); 1.08-0.97 (m, 2H).

[0444]

C₂₆H₂₅N₇O₇F 에 대한 MS (ESI, m/z): 548.19 [M+H⁺]; t_R = 0.93 분 (MS1).

[0445]

실시예 15: 6-플루오로-1-(2-히드록시-에틸)-4-옥소-7-(3-{[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0446]

15.1. (Z)-에틸 2-(2,6-디클로로-5-플루오로니코티노일)-3-((2-히드록시에틸)아미노)아크릴레이트:

[0447]

2,6-디클로로-α-(에톡시메틸렌)-5-플루오로-β-옥소-3-피리딘프로판산 에틸 에스테르 (1.00 g; EP 132845 에 따라 제조됨) 의 용액을 에탄올아민 (0.18 mL) 으로 처리하였다. 몇 분 후, 상기 반응 혼합물은 점성이 생겼고, 이를 Hept/에테르 (1:1; 10 mL) 로 희석하였다. 추가로 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 용매를

감압 하에서 증발시키고, 미정제 황색 오일을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.22 (s, 1H); 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 3.61-3.45 (m, 4H); 3.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 350.94 [M+H⁺] (MS3).

15.2. 에틸 7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시에틸)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트:

THF (15 mL) 중의 중간체 15.1 (1.04 g) 의 용액을 0°C 에서 LiHMDS (3.11 mL) 로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 추가로 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 여과하고, 고체를 THF 로 세정하였다. 수득한 고체를 CC (DCM/MeOH 9:1 에서 4:1) 로 정제하여, 황색 고체를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.73 (s, 1H); 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 4.98-4.90 (m, 1H); 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H); 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 3.78-3.67 (m, 2H); 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 314.94 [M+H⁺] (MS3).

15.3. 7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시-에틸)-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

6M HCl (40 mL) 중의 중간체 15.2 (330 mg) 의 현탁액을 100°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에 이르도록 하고, 수득한 고체를 여과에 의해 수집하여, 베이지색 고체를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H); 9.05 (s, 1H); 8.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 4.66-4.55 (m, 2H); 3.76 (t, J = 5.2 Hz, 2H). MS (ESI, m/z): 286.91 [M+H⁺] (MS3).

15.4. 6-플루오로-1-(2-히드록시-에틸)-4-옥소-7-(3-((R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸)-아미노)-아제티딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

실시예 2 와 유사하게, 중간체 15.3 (72 mg) 6-[(5R)-5-[(3-아제티딘아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2H-1,4-벤즈옥사진-3(4H)-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨; 89 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.40 (s, 1H); 11.15 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H); 7.63-7.53 (m, 1H); 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 4.97-4.83 (m, 1H); 4.78-4.61 (m, 1H); 4.59 (s, 2H); 4.54-4.29 (m, 4 H); 4.20-3.90 (m, 3H); 3.89-3.65 (m, 4H); 2.93-2.73 (m, 2H).

C₂₅H₂₄N₇O₈F 에 대한 MS (ESI, m/z): 570.18 [M+H⁺]; t_R = 0.87 분 (MS1).

실시예 16: 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(4-((S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸)-피페라진-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

상기 표제 화합물을 첫 번째 단계에서 6-((R)-5-요오도메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-4H-벤조[1,4]티아진-3-온 (WO 2008/126034 에 따라 제조됨) 을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4 와 유사하게 제조하여, 베이지색 고체로서 수득하였다. 실시예 4 와 비교하여, 중간체 및 최종 화합물에 있어서, 제조 수율은 동일한 범위 내에 있었고, 동일한 분광학적 데이터 (MS, NMR) 를 수집하였다.

실시예 17: 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(4-((R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸)-아미노)-피페리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

17.1. (4-((R)-3-벤질옥리카르보닐아미노-2-히드록시-프로필아미노)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

MeOH (100 mL) 중의 [(2S)-옥시라닐메틸]-카르복산 벤질 에스테르 (15.6 g; WO 2004/002973 에 따라 제조됨) 및 4-(N-Boc-아미노)피페리딘 (15.1 g) 의 용액을 MgSO₄ (12.3 g) 로 처리하고, 백색 현탁액을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물 증발시키고, DCM 중에 현탁시키고, 물 (1 l) 과 DCM (1 l) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성층을 DCM 으로 재추출하였다. 조합한 유기층을 증발시키고, CC (EE 에서 EE/MeOH 9:1) 로 정제하여, 황색 오일을 수득하였다.

- [0463] $C_{21}H_{33}N_3O_5$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 408.12 $[M+H]^+$; t_R = 0.66 분 (MS2).
- [0464] 17.2. 4-[(*R*)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:
- [0465] MeOH (36 ml) 중의 중간체 17.1 (3.2 g) 의 용액을 K_2CO_3 (1.24 g) 으로 처리하고, 60°C 에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 EA / 물에 용해시켰다. 수성층을 EA 로 2 회 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, CC (EA/MeOH 9:1) 로 정제하여, 황색 오일을 수득하였다.
- [0466] $C_{14}H_{23}N_3O_4$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 300.06 $[M+H]^+$; t_R = 0.49 분 (MS2).
- [0467] 17.3. 4-[(*R*)-3-(5-에톡시카르보닐메톡시-6-니트로-피리딘-2-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:
- [0468] 50 ml 플라스크에 에틸 (6-브로모-2-니트로피리딘-3-일옥시)아세테이트 (1.1 g; WO 2007/118130 에 기재된 바와 같이 제조됨), 중간체 17.2 (1.2 g) 을 충전하고, 디옥산 (18 ml) 중에서 회석시켰다. $Pd(OAc)_2$ (41.2 mg), DPEphos (198 mg) 및 분말화 K_2CO_3 (621 mg) 를 첨가하고, 상기 현탁액을 아르곤을 이용하여 탈기하였다. 상기 혼합물을 밀봉된 플라스크 내에서 85°C 에서 2 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EA 와 물 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, CC (EA 에서 EA/MeOH 9:1) 로 정제하여, 회백색 발포체를 수득하였다.
- [0469] $C_{23}H_{33}N_3O_9$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 524.14 $[M+H]^+$; t_R = 0.72 분 (MS2).
- [0470] 17.4. 4-[(*R*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:
- [0471] 철 분말 (720 mg) 을 H_2O /MeOH (1:1; 18 ml) 중의 염화암모늄 (1.15 g) 의 용액에 첨가하였다. 상기 현탁액을 40°C 까지 가열하고, MeOH (28.7 ml) 중의 중간체 17.3 (1.5 g) 의 용액을 적가하여 처리하였다. 상기 반응액을 추가로 70°C 에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀리트의 패트 상에서 여과하고, MeOH 로 세정하였다. 상기 여과액을 AcOH (9 ml) 로 산성화하고, 황색 용액을 85°C 에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에서 농축시키고, 상기 현탁액을 H_2O 로 분쇄하고, 0°C 까지 냉각시키고, 여과하였다. 그 후, 여과 케이크를 물 및 에테르로 세정하여, 회백색 고체를 수득하였다.
- [0472] $C_{21}H_{29}N_5O_6$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 448.04 $[M+H]^+$; t_R = 0.61 분 (MS2).
- [0473] 17.5. 6-[(*R*)-2-옥소-5-(피페리딘-4-일아미노메틸)-옥사졸리딘-3-일]-4*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-3-온 히드로클로라이드:
- [0474] 디옥산/MeOH (1:1; 20 ml) 중의 중간체 17.4 (900 mg) 의 현탁액을 실온에서 디옥산 (5.2 ml) 중의 4*M* HCl 로 처리하고, 6 시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에테르로 회석하고, 베이지색 결정을 여과에 의해 수집하고, 에테르 및 MeOH 로 세정하여, 회백색 결정을 수득하였다.
- [0475] $C_{15}H_{22}N_5O_4$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 348.07 $[M+H]^+$; t_R = 0.38 분 (MS2).
- [0476] 17.6. 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(4-[(*R*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:
- [0477] 실시예 2 와 유사하게, 중간체 17.5 (166 mg) 및 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (시판용; 100 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (br, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.12 (m, 4H). C₂₈H₂₈N₇O₇F 에 대한 MS (ESI, m/z): 594.09 [M+H⁺]; t_R = 0.64 분 (MS2).

[0478]

[0479] 실시예 18: 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0480] 18.1. 4-((S)-3-벤질옥시카르보닐아미노-2-히드록시-프로필)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0481] 상기 화합물을 실시예 17, 단계 17.1 과 유사하게, 1-Boc-피페라진 (20.41 g) 및 [(2S)-옥시라닐메틸]-카르밤산 벤질 에스테르 (22.75 g) 에서 출발하여 제조하였다. 황색빛 오일 (16.0 g; 37% 수율) 을 수득하였다.

[0482] C₂₀H₃₁N₃O₅ 에 대한 MS (ESI, m/z): 394.12 [M+H⁺]; t_R = 0.67 분 (MS2).

[0483] 18.2. 4-((S)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0484] 상기 화합물을 실시예 17, 단계 17.2 와 유사하게, 중간체 18.1 (16.0 g) 에서 출발하여 제조하였다. 무색 고체 (5.11 g; 44% 수율) 를 수득하였다.

[0485] C₁₃H₂₃N₃O₄ 에 대한 MS (ESI, m/z): 259.22 [M-CO]; t_R = 0.68 분 (MS2).

[0486] 18.3. 4-[(R)-3-(5-에톡시카르보닐메톡시-6-니트로-피리딘-2-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0487] 상기 화합물을 실시예 17, 단계 17.3 과 유사하게, 중간체 18.2 (6.44 g) 및 에틸 (6-브로모-2-니트로피리딘-3-일옥시)아세테이트 (6.22 g; WO 2007/118130 에 기재된 바와 같이 제조됨) 에서 출발하여 제조하였다. 베이지색 발포체 (9.71 g; 93.5% 수율) 를 수득하였다.

[0488] C₂₂H₃₁N₅O₉ 에 대한 MS (ESI, m/z): 510.15 [M+H⁺]; t_R = 0.70 분 (MS2).

[0489] 18.4. 4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르:

[0490] 상기 화합물을 실시예 17, 단계 17.4 와 유사하게, 중간체 18.3 (9.71 g) 에서 출발하여 제조하였다. 베이지색 고체 (6.27 g; 75.9% 수율) 를 수득하였다.

[0491] C₂₀H₂₇N₅O₆ 에 대한 MS (ESI, m/z): 434.03 [M+H⁺]; t_R = 0.59 분 (MS2).

[0492] 18.5. 6-((R)-2-옥소-5-피페라진-1-일메틸-옥사졸리딘-3-일)-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3-온:

[0493] 상기 화합물을 실시예 17, 단계 17.5 와 유사하게, 중간체 18.4 (579 mg) 에서 출발하여 제조하였다. 황색 고체 (130 mg; 29% 수율) 를 수득하였다.

[0494] C₁₅H₁₉N₅O₄ 에 대한 MS (ESI, m/z): 334.04 [M+H⁺]; t_R = 0.45 분 (MS2).

[0495] 18.6. 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(R)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0496] 실시예 2 와 유사하게, 중간체 18.5 (117 mg) 및 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (시판용; 90 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 회백색 고체 (80 mg; 43.3% 수율) 로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (m, 5H), 3.69 (m, 1H), 2.70 (m, 6H), 1.13 (m, 4H). C₂₇H₂₆N₇O₇F 에 대한 MS (ESI, m/z): 580.07 [M+H⁺]; t_R = 0.62 분 (MS2).

[0497]

실시예 19: 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0498]

19.1. 6-((S)-2-옥소-5-피페라진-1-일메틸-옥사졸리딘-3-일)-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3-온:

[0499]

상기 화합물을 실시예 18 의 단계 18.1 에서 18.5 와 유사하게, [(2R)-옥시라닐메틸]-카르바미산 벤질 에스테르에서 출발하여 제조하였다. 5 단계에 대한 각각의 수율은 하기와 같았다: 59% (황색빛 오일; 예폭시드 개환), 28% (무색 고체; 옥사졸리딘 형성), 23% (갈색 오일; 아틸화), 59% (베이지색 고체; 옥사지논 형성) 및 99% (베이지색 고체; HCl 처리).

[0500]

C₁₅H₁₉N₅O₄ 에 대한 MS (ESI, m/z): 334.04 [M+H⁺]; t_R = 0.45 분 (MS2).

[0501]

19.2. 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-{4-[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0502]

실시예 18, 단계 18.6 과 유사하게, 중간체 19.1 (101 mg) 및 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (시판용; 77 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체 (130 mg; 82% 수율) 로서 수득하였다.

[0503]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.17 (s, 1H); 8.59 (s, 1H) ; 8.06 (d, J = 13.8 Hz, 1H) ; 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 4.87 (m, 1H); 4.59 (s, 2H); 4.20 (m, 1H); 3.82 (m, 5H); 3.69 (m, 1H); 2.70 (m, 6H); 1.13 (m, 4H). C₂₇H₂₆N₇O₇F 에 대한 MS (ESI, m/z): 580.07 [M+H⁺]; t_R = 0.62 분 (MS2).

[0504]

실시예 20: 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(4-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0505]

20.1. 6-[(S)-2-옥소-5-(피페리딘-4-일아미노메틸)-옥사졸리딘-3-일]-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3-온 디히드로클로라이드:

[0506]

상기 화합물을 실시예 17 의 단계 17.1 에서 17.5 와 유사하게, [(2S)-옥시라닐메틸]-카르바미산 벤질 에스테르에서 출발하여 제조하였다. 5 단계에 대한 각각의 수율은 하기와 같았다: 71% (무색 오일; 예폭시드 개환), 96% (황색빛 오일; 카르바메이트 형성), 93% (황색 발포체; 아틸화), 81% (베이지색 고체; 고리화) 및 81% (황색 발포체; HCl 처리).

[0507]

C₁₅H₁₉N₅O₄ 에 대한 MS (ESI, m/z): 348.27 [M+H⁺]; t_R = 0.61 분 (MS2).

[0508]

20.2. 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(4-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0509]

실시예 17, 단계 17.6 과 유사하게, 중간체 20.1 (1.76 g) 및 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (시판용; 1.13 g) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체 (1.05 g; 44% 수율) 로서 수득하였다.

[0510]

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.27 (br., 1H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.12 (m, 4H). $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_7\text{F}$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 594.09 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.63$ 분 (MS2).

[0511]

[0512] 실시예 21: 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-((*RS*)-3-[(*S*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2 β -피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노)-피롤리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

[0513] 21.1. (*RS*)-3-((*S*)-3-벤질옥시카르보닐아미노-2-히드록시-프로필아미노)-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:

[0514] 상기 표제 화합물을 실시예 17, 단계 17.1 과 유사하게, MeCN (300 mL) 중의 [(2*R*)-옥시라닐메틸]-카르복산 벤질 에스테르 (8.23 g; WO 2004/002973 에 따라 제조됨) 및 *rac*-3-아미노-1-Boc-피롤리딘 (7.40 g; 시판용) 에서 출발하여 제조하여, 무색 오일 (10.7 g; 68% 수율) 을 수득하였다.

[0515] $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 394.19 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.64$ 분 (MS2).

[0516] 21.2. (*RS*)-3-[(*S*)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:

[0517] THF (175 mL) 중의 중간체 21.1 (10.7 g) 의 용액을 0°C 에서 KOtBu (3.05 g) 로 처리하고, 실온에서 1 시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 반응 혼합물 진공에서 농축시키고, 잔류물을 EA / 물 중에 용해시켰다. 수성층을 EA 로 2 회 추출하였다. 조합한 유기층 염수로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, CC (EA/MeOH 19:1 에서 9:1 +1% NH_4OH) 로 정제하여, 무색 유리 (6.90 g; 89% 수율) 를 수득하였다.

[0518] $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 331.20 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.50$ 분 (MS2).

[0519] 21.3. (*RS*)-3-[(*S*)-3-(5-에톡시카르보닐메톡시-6-니트로-피리딘-2-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:

[0520] 상기 표제 화합물을 실시예 17, 단계 17.1 과 유사하게, 에틸 (6-브로모-2-니트로피리딘-3-일옥시)아세테이트 (6.84 g; WO 2007/118130 에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 중간체 21.2 (6.4 g) 에서 출발하여 제조하여, 황색 빛 발포체 (11.34 g; 99% 수율) 를 수득하였다.

[0521] $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_9$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 454.08 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.70$ 분 (MS2).

[0522] 21.4. (*RS*)-3-[(*S*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:

[0523] 실시예 17, 단계 17.4 와 유사하게, 상기 표제 화합물을 중간체 21.3 (11.34 g) 으로부터 제조하여, 황색빛 발포체 (7.13 g; 74% 수율) 를 수득하였다.

[0524] $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 434.16 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.57$ 분 (MS2).

[0525] 21.5. 6-((*S*)-2-옥소-5-((*RS*)-피롤리딘-3-일아미노)메틸)옥사졸리딘-3-일)-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-3(4*H*)-온 디히드로클로라이드:

[0526] 실시예 17, 단계 17.5 와 유사하게, 상기 표제 화합물을 중간체 21.4 (7.0 g) 로부터 제조하여, 황색빛 고체 (6.7 g, 100% 수율) 를 수득하였다.

[0527] $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}_2$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 334.22 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.40$ 분 (MS2).

[0528] 21.6. 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-((*RS*)-3-[(*S*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노)-피롤리딘-1-일)-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:

- [0529] 실시예 2 와 유사하게, 중간체 21.5 (406 mg) 및 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (시판용; 283 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체 (부분입체 이성질체의 혼합물; 398 mg; 68% 수율) 로서 수득하였다.
- [0530] $C_{27}H_{26}N_7O_7F$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 580.07 $[M+H]^+$; t_R = 0.62 분 (MS2).
- [0531] 실시예 22: 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-[(*S*)-3-({[(*S*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-메틸)-피롤리딘-1-일]-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산:
- [0532] 22.1. (*S*)-3-[(*S*)-3-벤질옥시카르보닐아미노-2-히드록시-프로필아미노]-메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:
- [0533] 상기 표제 화합물을 실시예 17, 단계 17.1 과 유사하게, MeCN (120 mL) 중의 [(2*R*)-옥시라닐메틸]-카르밤산 벤질 에스테르 (5.17 g; WO 2004/002973 에 따라 제조됨) 및 (*S*)-3-아미노메틸피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (5.00 g; 시판용) 에서 출발하여 제조하여, 무색 오일 (6.4 g; 63% 수율) 을 수득하였다.
- [0534] $C_{21}H_{33}N_3O_5$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 408.21 $[M+H]^+$; t_R = 0.66 분 (MS2).
- [0535] 22.2. (*S*)-3-[(*S*)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노]-메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:
- [0536] THF (100 mL) 중의 중간체 22.1 (6.4 g) 의 용액을 0°C 에서 KOtBu (1.76 g) 로 처리하고, 실온에서 1 시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 EA / 물 중에 용해시켰다. 수성층을 EA 로 2 회 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, CC (EA/MeOH 19:1 에서 9:1 +1% NH₄OH) 로 정제하여, 무색 오일 (4.34 g; 92% 수율) 을 수득하였다.
- [0537] $C_{14}H_{25}N_3O_4$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 300.17 $[M+H]^+$; t_R = 0.50 분 (MS2).
- [0538] 22.3. (*S*)-3-[(*S*)-3-(5-에톡시카르보닐메톡시-6-니트로-피리딘-2-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노]-메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:
- [0539] 상기 표제 화합물을 실시예 17, 단계 17.3 과 유사하게, 에틸 (6-브로모-2-니트로피리딘-3-일옥시)아세테이트 (4.01 g; WO 2007/118130 에 따라 제조됨) 및 중간체 22.2 (3.94 g) 에서 출발하여 제조하여, 황색빛 발포체 (7.01 g; 100% 수율) 를 수득하였다.
- [0540] $C_{23}H_{33}N_5O_9$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 524.22 $[M+H]^+$; t_R = 0.71 분 (MS2).
- [0541] 22.4. (*S*)-3-[(*S*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노]-메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르:
- [0542] 실시예 17, 단계 17.4 와 유사하게, 상기 표제 화합물을 중간체 22.3 (7.01 g) 으로부터 제조하여, 황색빛 발포체 (4.1 g; 68% 수율) 를 수득하였다.
- [0543] $C_{21}H_{29}N_5O_6$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 448.18 $[M+H]^+$; t_R = 0.61 분 (MS2).
- [0544] 22.5. 6-((*S*)-2-옥소-5-[(*R*)-1-피롤리딘-3-일메틸]-아미노]-메틸]-옥사졸리딘-3-일)-4*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-3-온 디히드로클로라이드:
- [0545] 실시예 17, 단계 17.5 와 유사하게, 상기 표제 화합물을 중간체 22.4 (4.0 g) 로부터 제조하여, 무색 고체 (3.87 g; 100% 수율) 를 수득하였다.
- [0546] $C_{16}H_{23}N_5O_4Cl_2$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 348.26 $[M+H]^+$; t_R = 0.40 분 (MS2).
- [0547] 22.6. 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-[(*S*)-3-({[(*S*)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-메틸)-피롤리딘-1-일]-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카

르복실산:

[0548] 실시예 2 와 유사하게, 중간체 22.5 (420 mg) 및 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (시판용; 283 mg) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체 (440 mg; 74% 수율) 로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.91 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.77 (br., 1H), 4.59 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.77 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.09 (m, 4H). C₂₈H₂₈N₇O₇F 에 대한 MS (ESI, m/z): 594.06 [M+H⁺]; t_R = 0.64 분 (MS2).

[0549]

[0550] 실시예 23: 9-시클로프로필-6-플루오로-3-히드록시-7-(4-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-피페리딘-1-일)-9H-티아-2,8,9-트리아자-시클로펜타[b]나프탈렌-4-온:

[0551]

실시예 2 와 유사하게, 중간체 20.1 (151 mg) 및 7-클로로-9-시클로프로필-6-플루오로-이소티아졸로[5,4-b][1,8]나프티리딘-3,4(2H,9H)-디온 (93 mg; [Chu et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1990), **27**(5), 1191-1195] 에 따라 제조됨) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체 (110 mg; 59% 수율) 로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.16 (s, 1H), 7.89 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.27 (m, 5H), 2.88 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.17 (m, 4H). C₂₈H₂₇N₈O₆FS 에 대한 MS (ESI, m/z): 622.98 [M+H⁺]; t_R = 0.61 분 (MS2).

[0552]

[0553] 실시예 24: 9-시클로프로필-6-플루오로-3-히드록시-7-(3-{[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-아미노}-아제티딘-1-일)-9H-티아-2,8,9-트리아자-시클로펜타[b]나프탈렌-4-온:

[0554]

실시예 2 와 유사하게, 6-[(5S)-5-[(3-아제티딘아미노)메틸]-2-옥소-3-옥사졸리딘]-2H-1,4-벤즈옥사진-3(4H)-온 (WO 2008/126034 와 유사하게 제조됨; 128 mg) 및 7-클로로-9-시클로프로필-6-플루오로-이소티아졸로[5,4-b][1,8]나프티리딘-3,4(2H,9H)-디온 (93 mg; [Chu et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1990), **27**(5), 1191-1195] 에 따라 제조됨) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체 (100 mg; 56% 수율) 로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.83 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.32 (m, 8H), 2.87 (m, 2H), 1.16 (m, 4H). C₂₆H₂₃N₈O₆FS 에 대한 MS (ESI, m/z): 594.88 [M+H⁺]; t_R = 0.58 분 (MS2).

[0555]

[0556] 실시예 25: 9-시클로프로필-6-플루오로-3-히드록시-7-{4-[(S)-2-옥소-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-옥사졸리딘-5-일메틸]-피페라진-1-일}-9H-티아-2,8,9-트리아자-시클로펜타[b]나프탈렌-4-온:

[0557]

실시예 2 와 유사하게, 6-((S)-2-옥소-5-피페라진-1-일메틸-옥사졸리딘-3-일)-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3-온 (중간체 19.1; 133 mg) 및 7-클로로-9-시클로프로필-6-플루오로-이소티아졸로[5,4-b][1,8]나프티리딘-3,4(2H,9H)-디온 (93 mg; [Chu et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1990), **27**(5), 1191-1195] 에 따라 제조됨) 에서 출발하여, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체 (90 mg; 49% 수율) 로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.23 (s, 1H), 8.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.54 (m, 10H), 1.21 (m, 4H). C₂₇H₂₅N₈O₆FS 에 대한 MS (ESI, m/z): 608.97 [M+H⁺]; t_R = 0.59 분 (MS2).

[0558]

[0559] 본 발명의 화합물의 약리학적 특성

[0560] **시험관내 검증**

[0561] 세균 성장 최소 억제 농도:

[0562] 실험 방법:

[0563] 최소 억제 농도 (MIC; mg/l) 를 양이온-조절된 뮐러-힌톤 브로쓰 (Mueller-Hinton Broth) 중에서, ["Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA, 2006] 에 제시된 설명에 따른 미량 희석법에 따라 측정하였다.

[0564] 모든 실시예 화합물을 몇몇의 그람 양성 및 그람 음성 세균에 대하여 시험하였다. 대표적인 항균성 시험 결과를 하기 표에 제시하였다 (mg/l 로의 MIC). 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*) A798 및 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) T6474 는 특히 퀴놀린 내성인, 다중-내성 균주였다.

실시예 번호	황색포도상구균 (<i>S. aureus</i>) A798 에 대한 MIC	아시네토박터 바우마니 (<i>A. baumannii</i>) T6474 에 대한 MIC	실시예 번호	황색포도상구균 (<i>S. aureus</i>) A798 에 대한 MIC	아시네토박터 바우마니 (<i>A. baumannii</i>) T6474 에 대한 MIC
1	≤0.016	0.125	2	≤0.016	0.125
3	≤0.016	0.063	4	≤0.016	0.125
5	≤0.016	1	6	≤0.016	0.031
7	0.063	0.25	8	0.063	0.25
9	0.063	0.06	10	0.063	0.25
11	0.063	0.063	12	≤0.016	≤0.016
13	≤0.016	1	14	0.031	0.06
15	0.25	4	16	≤0.016	0.125
17	≤0.016	≤0.016	18	0.031	0.25
19	≤0.016	0.063	20	≤0.016	≤0.016
21	0.125	0.25	22	0.125	0.031
23	≤0.016	≤0.016	24	≤0.016	0.063
25	≤0.016	0.125	Cipro	>32	>32

[0565]