



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0610343-0 B1



(22) Data do Depósito: 25/05/2006

(45) Data de Concessão: 10/03/2020

(54) Título: COMPOSTO DERIVADO DE MORFINAN SUBSTITUÍDO POR 7-CARBAMOÍLA 6,7-INSATURADA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO MESMO

(51) Int.Cl.: C07D 489/08; A61K 31/485; A61P 1/08; A61P 1/10; A61P 43/00.

(30) Prioridade Unionista: 10/03/2006 JP 2006-065762; 23/05/2006 JP PCT/JP2006/310231; 25/05/2005 JP 2005-151864.

(73) Titular(es): SHIONOGI & CO LTD..

(72) Inventor(es): MASANAO INAGAKI; SHIN-ICHIRO HARA; NOBUHIRO HAGA; YOSHINORI TAMURA; YOSHIHISA GOTO; TSUYOSHI HASEGAWA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2006310454 de 25/05/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/126637 de 30/11/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/11/2007

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um composto que é útil como um agente para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação. Um composto representado pela fórmula (I): [Fórmula química 1] em que R1 e R2 são cada qual independentemente hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, anta opcionalmente substituída etc., R3 é hidrogênio, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alquinila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído etc., R4 é hidrogênio ou alquila inferior, R5 é hidrogênio, alquila inferior, cicloalquil, alquila inferior ou alquenila inferior, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo é fornecido.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSTO DERIVADO DE MORFINAN SUBSTITUÍDO POR 7-CARBAMOÍLA 6,7-INSATURADA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO MESMO".

[Campo técnico]

[001] A presente invenção refere-se a derivados de *morfinan* substituído por 7-carbamoíla 6,7-insaturada, que são úteis como um agente para tratamento e/ou prevenção de náusea, êmese, vômito e/ou constipação, particularmente como um agente para aliviar e/ou prevenir um efeito colateral (êmese, vômito e/ou constipação etc.) induzido por um composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide (por exemplo receptor de opióide μ).

[Técnica Antecedente]

[002] Um agonista de receptor de opióide tal como morfina e similares que é empregado como um analgésico é muito eficaz em um paciente tendo dor de câncer, mas como um efeito colateral, induz náusea severa, êmese, vômito, constipação, anurese, e coceira. Vários antieméticos e agentes anticonstipação são clinicamente empregados, mas não pode ser dito que qualquer um deles exibem o efeito suficiente, e um excelente agente aliviador do efeito colateral é também exigido para melhorar QOL de um paciente.

[003] As Literaturas de Patentes 1 e 2, e Literatura de não-patente 1 descrevem no sentido de que um derivado de morfinan é eficaz no tratamento ou prevenção de êmese e vômito induzidos por um agonista de opióide μ , e a Literatura de não-patente 2 descreve que derivados de morfinan substituído por 7-carbamoíla 6,7-saturada têm o antagonismo de receptor de opióide δ . Entretanto, nenhuma delas descreve ou sugere o presente composto.

[004] Literatura de Patente 1 Publicação de Pedido de Patente Internacional WO 2004-007503.

[005] Literatura de Patente 2 Publicação de Pedido de Patente Internacional WO 95/13071.

[006] Literatura de Não-Patente 1 Journal of Medicinal Chemistry 41, 4177-4180 (1998).

[007] [Non Literatura de Patente 2] Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 52 (66) 747-750 (2004).

[Descrição da Invenção]

[Problemas a serem resolvidos pela invenção]

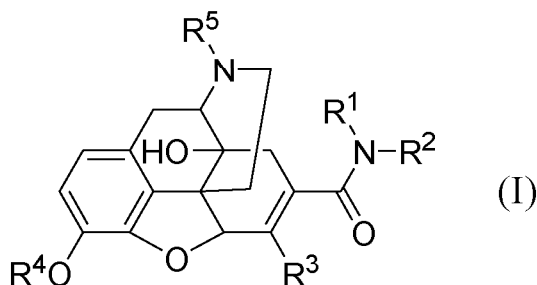
[008] Foram achados derivados de *morfinan* substituídos por 7-carbamoíla 6,7-insaturada úteis como uma composição para tratamento e/ou prevenção de êmese, vômito e/ou constipação.

[Métodos para Resolver os Problemas]

[009] A presente invenção fornece:

[0010] (1) um composto representado pela fórmula (I):

[Fórmula química 1]

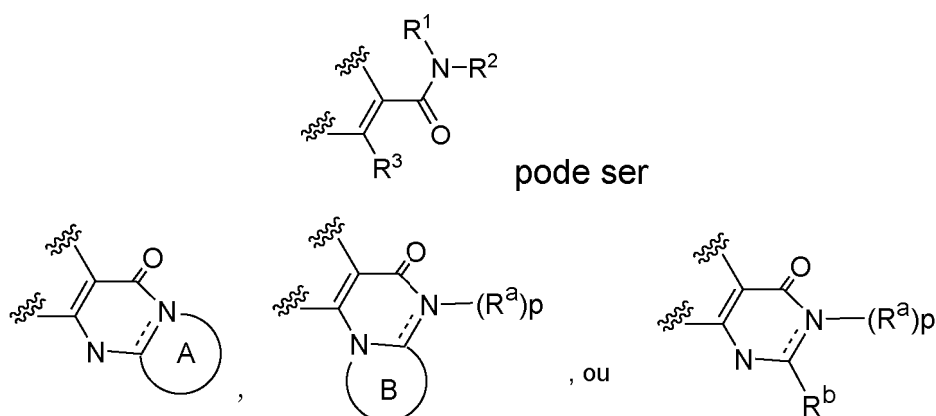


[0011] em que R^1 e R^2 são cada qual independentemente hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alquinila inferior opcionalmente substituída, alquilsulfonila inferior opcionalmente substituída, acila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, ou arilsulfonila opcionalmente substituída, ou R^1 e R^2 são considerados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar heterociclo opcionalmente substituído;

[0012] R^3 é hidrogênio, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alquinila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, mercapto, alquiltio inferior opcionalmente substituído, amino opcionalmente substituído, carbamoíla opcionalmente substituída, acila opcionalmente substituída, acilóxi opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído,

[0013] um grupo representado pela fórmula:

[Fórmula química 2]



[0014] em que anel A ou anel B são cada qual independentemente heterociclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído opcionalmente contendo átomo de nitrogênio adicional, um átomo de oxigênio, e/ou um átomo de enxofre no anel;

[0015] linha rompida indica a presença ou a ausência de uma ligação;

[0016] quando uma linha rompida indica a presença de uma ligação, p é 0;

[0017] quando uma linha rompida indica a ausência de uma ligação, p é 1;

[0018] R_a é hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, ou alquinila inferior opcionalmente substituída;

[0019] e R^b é hidrogênio ou oxo;

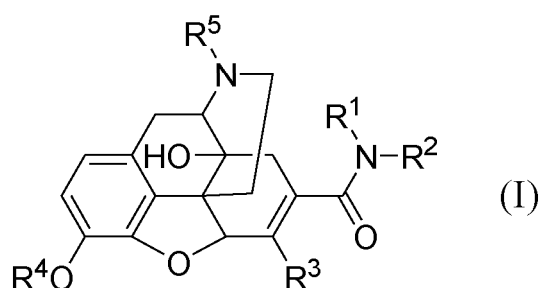
[0020] R⁴ é hidrogênio ou alquila inferior;

[0021] R⁵ é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior,

[0022] ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0023] (1') um composto representado pela fórmula (I):

[Fórmula química 3]



[0024] em que R¹ e R² são cada qual independentemente hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, ou R¹ e R² são considerados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar heterociclo opcionalmente substituído;

[0025] R³ é hidrogênio, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alquinila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, mercapto, alquiltio inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído;

[0026] R⁴ é hidrogênio ou alquila inferior;

[0027] e R⁵ é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior;

[0028] ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato

deste,

[0029] (2) o composto de acordo com (1) ou (1'), em que R^3 é hidróxi,

[0030] ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0031] (3) o composto de acordo com (1) ou (1'), em que R^3 é amino opcionalmente substituído,

[0032] ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0033] (4) o composto de acordo com (1) ou (1'), em que R^3 é amino substituído com arilsulfonila opcionalmente substituída,

[0034] ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0035] (5) o composto de acordo com qualquer um dentre (1) ao (4), e (1'), em que R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é alquila inferior opcionalmente substituída, fenila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, e R^5 é ciclopropilmetila;

[0036] ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0037] (6) o composto de acordo com qualquer um dentre (1) ao (5), e (1'), em que R^1 é hidrogênio, R^2 é alquila inferior opcionalmente substituída com um grupo heterocíclico ou alcóxi inferior opcionalmente substituído com arila, fenila opcionalmente substituída com alquila inferior ou alcóxi inferior, cicloalquila substituída com alquilcarbonila inferior, ou um grupo heterocíclico substituído com alcóxi inferior ou arila, R^4 é hidrogênio, e R^5 é ciclopropilmetila,

[0038] ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0039] (7) uma composição farmacêutica contendo o composto de

acordo com qualquer um dentre (1) ao (6), e (1'), ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0040] (8) uma composição tendo atividade antagonística de receptor de opióide contendo o composto de acordo com (1) ao (6), e (1'), ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0041] (9) uma composição para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação contendo o composto de acordo com qualquer um dentre (1) ao (6), e (1'), ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0042] (10) uma composição para aliviar e/ou prevenir um efeito colateral induzido por um composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide, contendo o composto de acordo com qualquer um dentre (1) ao (6), e (1'), ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0043] (11) uma composição para o tratamento e/ou prevenção de acordo com (10), em que o efeito colateral é êmese, vômito e/ou constipação,

[0044] (12) um agente para o tratamento e/ou prevenção de acordo com (10) ou (11), em que o composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide é morfina, oxicodona, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0045] (13) emprego do composto de acordo com qualquer um dentre (1) ao (6), e (1'), ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou solvato deste para produzir um medicamento para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação,

[0046] (14) emprego do composto de acordo com qualquer um dentre (1) ao (6), e (1'), ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou solvato deste, para produzir um medicamento para aliviar e/ou prevenir um efeito colateral induzido um composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide,

[0047] (15) um método para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação, compreendendo administração do composto de acordo com qualquer um dentre (1) ao (6) e (1'), ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0048] (16) um método para aliviar e/ou prevenir um efeito colateral induzido um composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide, compreendendo administrar o composto de acordo com qualquer um dentre (1) ao (6) e (1'), seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste,

[0049] (17) uma composição para analgésico contendo

[0050] um composto tendo uma atividade agonística de receptor de opióide,

[0051] e uma quantidade eficaz de composto de acordo com qualquer um dentre (1) ao (6) e (1'),

[0052] ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste, para aliviar e/ou prevenir um efeito colateral induzido por administração do composto tendo uma atividade agonística de receptor de opióide,

[0053] (18) uma composição para analgésico contendo

[0054] um composto tendo uma atividade agonística de receptor de opióide,

[0055] e uma quantidade eficaz de composto de acordo com qualquer um dentre (1) ao (6) e (1'), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato deste, por tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação induzida por administração do composto tendo uma atividade agonística de receptor de opióide,

[0056] (19) o analgésico de acordo com (17) ou (18), em que o composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide, é morfina, oxicodona, seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato deste.

[Efeito da invenção]

[0057] O composto (I) da presente invenção tem a atividade de tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação, particularmente êmese, vômito e/ou constipação induzida por um composto tendo o atividade agonística de receptor de opióide (por exemplo receptor de opióide μ), e é útil como uma composição para aliviar um efeito colateral de um paciente a quem um composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide é administrado ou está no meio de administração.

[Melhor modo para realização da invenção]

[0058] Como empregado nisto, o "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo e iodo. Uma parte de halogênio da "alquila inferior de halogênio", o "alcóxi inferior de halogênio", e o "alquiltio inferior de halogênio" é o mesmo.

[0059] A "alquila inferior" inclui uma alquila linear ou ramificada de um número de carbono de 1 a 10, de preferência um número de carbono de 1 a 6, também preferivelmente 1 a 3, e exemplos incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, hexila, isoexila, n-heptila, isoeptila, n-octila, isooctila, n-nonila e n-decila. Preferíveis são metila, etila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, e 1-etilpropila.

[0060] Exemplos de um substituinte da "alquila inferior opcionalmente substituída" incluem halogênio, hidróxi, alcóxi inferior, alcóxi inferior de halogênio, alcóxi inferior de hidróxi, alquiltio inferior, alquilamino inferior, acilamino, acila, acilóxi, ciano, carbóxi, alcóxicarbonila inferior, carbamoíla, alquilcarbamoíla inferior, cianocarbamoíla, alquilsulfonilcarbamoíla inferior, arilsulfonilcarbamoíla, sulfamoíla, alquilsulfamoíla inferior, alquilsulfonila inferior, cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α (em que o

grupo substituinte α é halogênio, hidróxi, alquila inferior, alquila inferior de halogênio, alquila inferior de hidróxi, alquila inferior de alcóxi inferior, alquila inferior de carbóxi, alquila inferior de alcóxicarbonila inferior, alquila inferior de amino, alquila inferior de alquilamino inferior, alquila inferior de acilamino, alquila inferior de ciano, alcóxi inferior, alcóxi inferior de halogênio, alcóxi inferior de hidróxi, alquitio inferior, alquitio inferior de halogênio, acila, acilóxi, amino, alquilamino inferior, acilamino, ciano, carbóxi, alcóxicarbonila inferior, carbamoíla, alquilcarbamoíla inferior, arilcarbamoíla, cianocarbamoíla, alquilsulfonilcarbamoíla inferior, sulfamoíla, alquilsulfamoíla inferior, alquilsulfonila inferior, arila opcionalmente substituída com alquilenodióxi inferior, e um grupo heterocíclico), cicloalquenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , arilóxi opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , ariltio opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , um grupo heterocíclico opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , e óxi heterocíclico opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α .

[0061] Uma parte de alquila inferior da "alquila inferior de halogênio", da "alquila inferior de hidróxi", da "alquila inferior de amino", da "alquila inferior de acilamino", da "alquila inferior de acilóxi", da "alquila inferior de cicloalquila", da "alcóxi inferior", do "alcóxi inferior de halogênio", do "alcóxi inferior de hidróxi", da "alquila inferior de alcóxi inferior", da "alcóxicarbonila inferior", da "alquila inferior de carbóxi", da "alquila inferior de alcóxicarbonila inferior", do "alquitio inferior", do "alquitio inferior de halogênio", do "alquilamino inferior", da

"alquila inferior de alquilamino inferior", da "alquilcarbamoíla inferior", da "alquilsulfamoíla inferior", da "alquilsulfonila inferior", da "alquila inferior de arila", da "tri alquilsilila inferior", da "alquildiarilsilila inferior", da "alquilsilila inferior de triarila", da "alquila inferior de alcóxi inferior de alcóxi inferior", da "alquila inferior de alquiltio inferior", da "alquila inferior de alcóxi inferior de arila", da "alquilsulfonila inferior", da "alquilsulfonilcarbamoíla inferior", da "alquilcarbonila inferior", da "alquila inferior de ciano", do "alcoxicarbonilamino inferior", do "alquilenodióxi inferior", e da "alquila inferior heterocíclica" e o mesmo como aquela acima mencionada "alquila inferior".

[0062] Um substituinte do "alcóxi inferior opcionalmente substituído", do "alquitio inferior opcionalmente substituído", e da "alquilsulfonila inferior opcionalmente substituída" e o mesmo como substituinte acima mencionado da "alquila inferior opcionalmente substituída".

[0063] A "alquenila inferior" inclui uma alquenila linear ou ramificada de um número de carbono de 2 a 10, preferivelmente um número de carbono de 2 a 8, também preferível um número de carbono de 3 a 6 tendo um ou tendo uma ou mais ligações duplas em uma posição arbitrária. Especificamente, exemplos incluem vinila, alila, propenila, isopropenila, butenila, isobutenila, prenila, butadienila, pentenila, isopentenila, pentadienila, hexenila, isoexenila, hexadienila, heptenila, octenila, nonenila e decenila. A alquenila inferior em R⁵ é preferivelmente alila.

[0064] O substituinte da "alquenila inferior opcionalmente substituída" é o mesmo aquele da "alquila inferior opcionalmente substituída".

[0065] A "alquinila inferior" inclui alquinila linear ou ramificada de um número de carbono de 2 a 10, preferivelmente um número de carbono de 2 a 8, também preferível número de carbono de 3 a 6

tendo uma ou mais ligações triplas em uma posição arbitrária. Especificamente, exemplos incluem etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila, noninila, e decinila. Estes também podem ter uma dupla ligação em uma posição arbitrária.

[0066] O substituinte da "alquinila inferior opcionalmente substituída" e o mesmo como aquele da "alquila inferior opcionalmente substituída".

[0067] Exemplos do substituinte do "amino opcionalmente substituído" incluem alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , acila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , amino opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , sulfamoíla, alquilsulfamoíla inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , arilsulfamoíla opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , alquilsulfonila inferior opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , arilsulfonila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , arilamino opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α , e um grupo heterocíclico opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α .

[0068] O substituinte da "carbamoíla opcionalmente substituída" é o mesmo como aquele do "amino opcionalmente substituído".

[0069] A "cicloalquila" é um grupo carbocíclico de um número de

carbono de 3 a 10, preferivelmente um número de carbono de 3 a 8, mais preferivelmente um número de carbono de 4 a 8 e, por exemplo, inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclonoila e ciclodecila. Estes também podem ser condensados com "arila" descrita após ou "grupo heterocíclico" descrito após em uma posição arbitrária.

[0070] Como a "cicloalquila" em R^1 e R^2 , ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila são preferíveis.

[0071] Uma parte de cicloalquila da "alquila inferior de cicloalquila" e a "cicloalquilcarbonila" é a mesma a acima mencionada "cicloalquila".

[0072] Como a "alquila inferior de cicloalquila" em R^5 , ciclopropilmetila é preferível".

[0073] Exemplos do substituinte da "cicloalquila opcionalmente substituída" incluem um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α acima mencionado. O substituinte pode substituir em uma posição arbitrária, e pode substituir em um átomo de carbono tendo uma ligação de cicloalquila.

[0074] A "cicloalquenila" inclui cicloalquenila tendo uma ou mais ligações duplas em uma posição arbitrária em um anel da cicloalquila acima mencionada, e exemplos incluem ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptila, ciclooctinila e cicloexadienila.

[0075] Como a "cicloalquenila" em R^1 ou R^2 , ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, e cicloexenila são preferíveis.

[0076] Uma parte de cicloalquenila da "cicloalquenilcarbonila" é a mesma como a acima mencionada "cicloalquenila".

[0077] O substituinte da "cicloalquenila opcionalmente substituída" é o mesmo como aquele do acima mencionado "cicloalquila opcionalmente substituída".

[0078] A "arila" inclui fenila, naftila, antrila e fenantrila, e fenila é

particularmente preferível.

[0079] Uma parte de arila do "arilóxi", do "ariltio", da "alquila inferior de arila", da "alquildiarilsilila inferior", da "alquilsilila inferior de triarila", da "alquila inferior de alquilóxi inferior de arila", da "arilsulfonila", da "arilsofamoíla", do "arilamino", da "arilcarbamoíla", e da "arilsulfonilcarbamoíla" é a mesma como a acima mencionada "arila".

[0080] Exemplos do substituinte da "arila opcionalmente substituída", da "fenila opcionalmente substituída", e da "arilsulfonila opcionalmente substituído" incluem o grupo substituinte α , fenila substituída com um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte α , fenóxi substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte α , e alquilenodióxi inferior.

[0081] O "grupo heterocíclico" inclui um grupo heterocíclico tendo um ou mais heteroátomos arbitrariamente selecionados de O, S e N em um anel, e especificamente inclui uma heteroarila de 5 a 6 membros tal como pirrolila, imidazolila, pirazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazolila, triazinila, tetrazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, isotiazolila, tiazolila, tiadiazolila, furila e tienila; um grupo heterocíclico condensado bicíclico tal como indolila, isoindolila, indazolila, indolidinila, indolinila, isoindolinila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, naftiridinila, quinoxalinila, purinila, pteridinila, benzopiranila, benzimidazolila, benzisoxazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, benzoisotiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzofurila, isobenzofurila, benzotienila, benzotriazolila, imidazopiridila, triazolopiridila, imidazotiazolila, pirazinopiridazinila, quinazolinila, quinolila, isoquinolila, naftiridinila, diidropiridila, tetraidroquinolila, e tetraidrobenzotienila; um grupo heterocíclico condensado tricíclico tal como carbazolila, acridinila, xantenila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, e dibenzofurila; um

grupo heterocíclico não aromático tal como dioxanila, thiiranila, tioranila, tietanila, oxilanila, oxetanila, oxatioranila, azetidinila, tianila, pirrolidinila, pirrolinila, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolidinila, pirazolinila, piperidila, piperazinila, morfolinila, morfolino, tiomorfolinila, tiomorfolino, diidropiridila, diidrofurila, tetraidrofurila, tetraidropiranila, tetraidrotiazolila, e tetraidroisotiazolila. Preferível é uma heteroarila de 5 a 6 membros ou um grupo heterocíclico não aromático.

[0082] Como o "grupo heterocíclico" em R^1 e R^2 , pirazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, furila, tienila, indolila, indazolila, quinolila, isoquinolila, benzoxazolila, benzotiazolila, oxetanila, tetraidrofurila, e tetraidropiranila são preferíveis. Piridila, piridazinila, pirimidinila, e pirazinila são mais preferíveis. Piridila e pirimidinila são particularmente preferíveis.

[0083] Como o grupo heterocíclico da "alquila inferior opcionalmente substituída" em R^1 e R^2 , isoxazolila, oxazolila, e oxadiazolila são preferíveis. Oxadiazolila é particularmente preferível.

[0084] Uma parte heterocíclica do "óxi heterocíclico" e a "alquila inferior heterocíclica" é a mesma como a acima mencionada "grupo heterocíclico".

[0085] Exemplos do substituinte do "grupo heterocíclico opcionalmente substituído" incluem um ou mais grupos selecionados do grupo que consiste no grupo substituinte α e oxo. O substituinte pode substituir em uma posição arbitrária, ou pode substituir em um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio tendo uma ligação do grupo heterocíclico.

[0086] A "acila" inclui acila alifática do tipo cadeia linear ou ramificada de um número de carbono de 1 a 10, de preferência um número de carbono de 1 a 6, também preferível um número de carbono de 1 a 4, acila alifática cíclica de um número de carbono de 4 a 9, preferivelmente um número de carbono de 4 a 7, aroila e carbonila

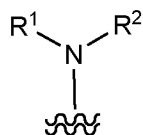
heterocíclica. Aqui, o "alifático do tipo cadeia" inclui a acima mencionada "alquila inferior", a acima mencionada "alquenila inferior", e a acima mencionada "alquinila inferior". O "alifático cíclico" inclui a acima mencionada "cicloalquila" e a acima mencionada "cicloalquenila". Uma parte heterocíclica da carbonila heterocíclica é a mesma como o acima mencionado "grupo heterocíclico". Exemplos da acila incluem formila, acetila, propionila, butirila, isobutirila, valerila, pivaloíla, hexanoíla, acrilóila, propioloíla, metacrilóila, crotonoíla, ciclopropilcarbonila, cicloexilcarbonila, ciclooctilcarbonila, benzoíla, piridinacarbonila, piperidinacarbonila, piperazinacarbonila, morfolinocarbonila, e similares.

[0087] Uma parte de acila do "acilóxi", do "acilamino", da "alquila inferior de acilamino" e da "alquila inferior de acilóxi" é a mesma como a acima mencionada "acila".

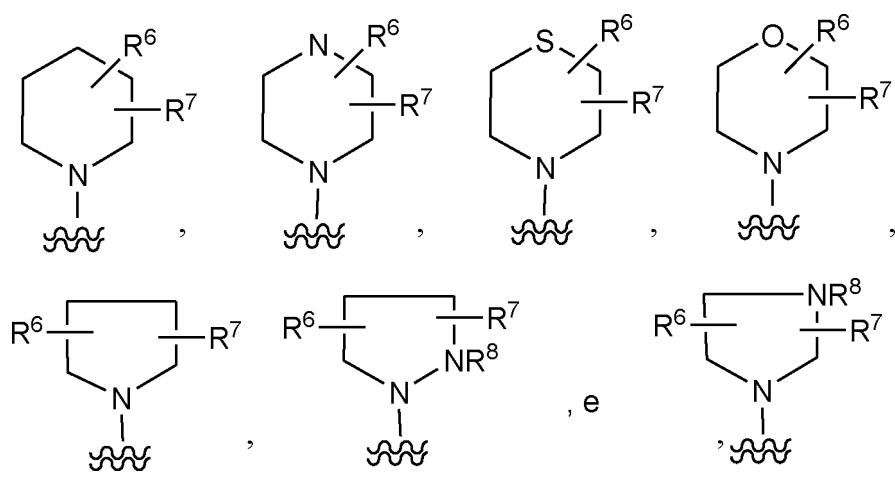
[0088] O substituinte da "acila opcionalmente substituída" ou o "opcionalmente substituído" é o mesmo como o substituinte da acima mencionada "alquila inferior opcionalmente substituída" quando a "acila" é acila alifática do tipo cadeia, e inclui um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte α quando a "acila" é acila alifática cíclica, aroíla ou carbonila heterocíclica.

[0089] O "heterociclo opcionalmente substituído" formado quando R^1 e R^2 são considerados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, inclui um heterociclo de 5 membros ou 6 membros contendo o átomo de nitrogênio ao qual R^1 e R^2 estão ligados e, além disso, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos selecionados de N, S e O. Por exemplo, o caso onde

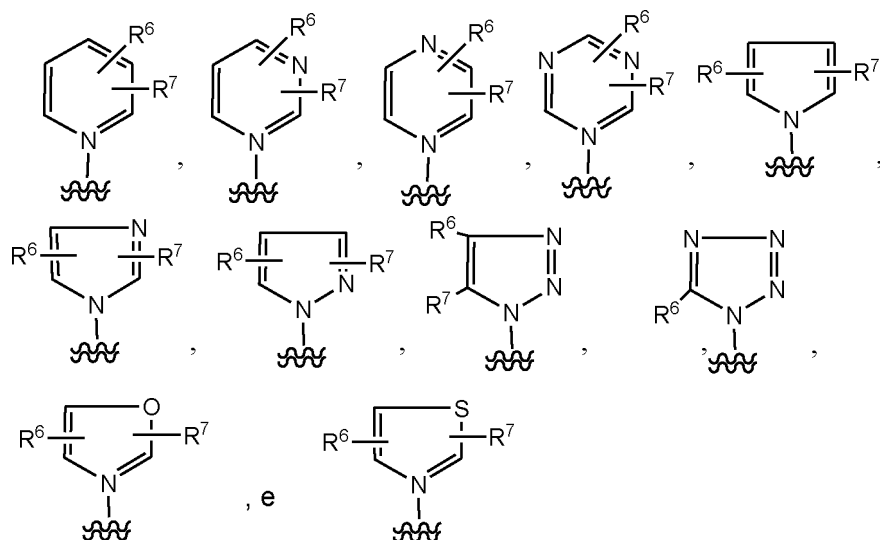
[Fórmula química 4]



é um grupo heterociclo saturado tal como



ou um grupo heterociclo não saturado tal como

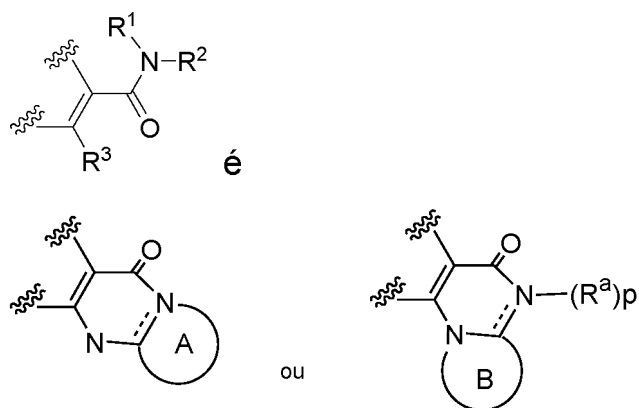


em que R^6 , R^7 e R^8 são cada qual independentemente hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior, alquitio inferior, acila, acilóxi, amino, alquilamino inferior, acilamino, alcoxycarbonilamino inferior, carbóxi ou alcoxycarbonila inferior, está incluído e o preferível é um grupo heterociclo saturado tal como anel de morfolina, anel de pirrolidina, anel de piperidina, anel de piperazina, e similares opcionalmente substituídos com hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila inferior.

[0090] O substituinte do "heterociclo opcionalmente substituído, que é formado quando R^1 e R^2 são considerados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados" é o mesmo como o

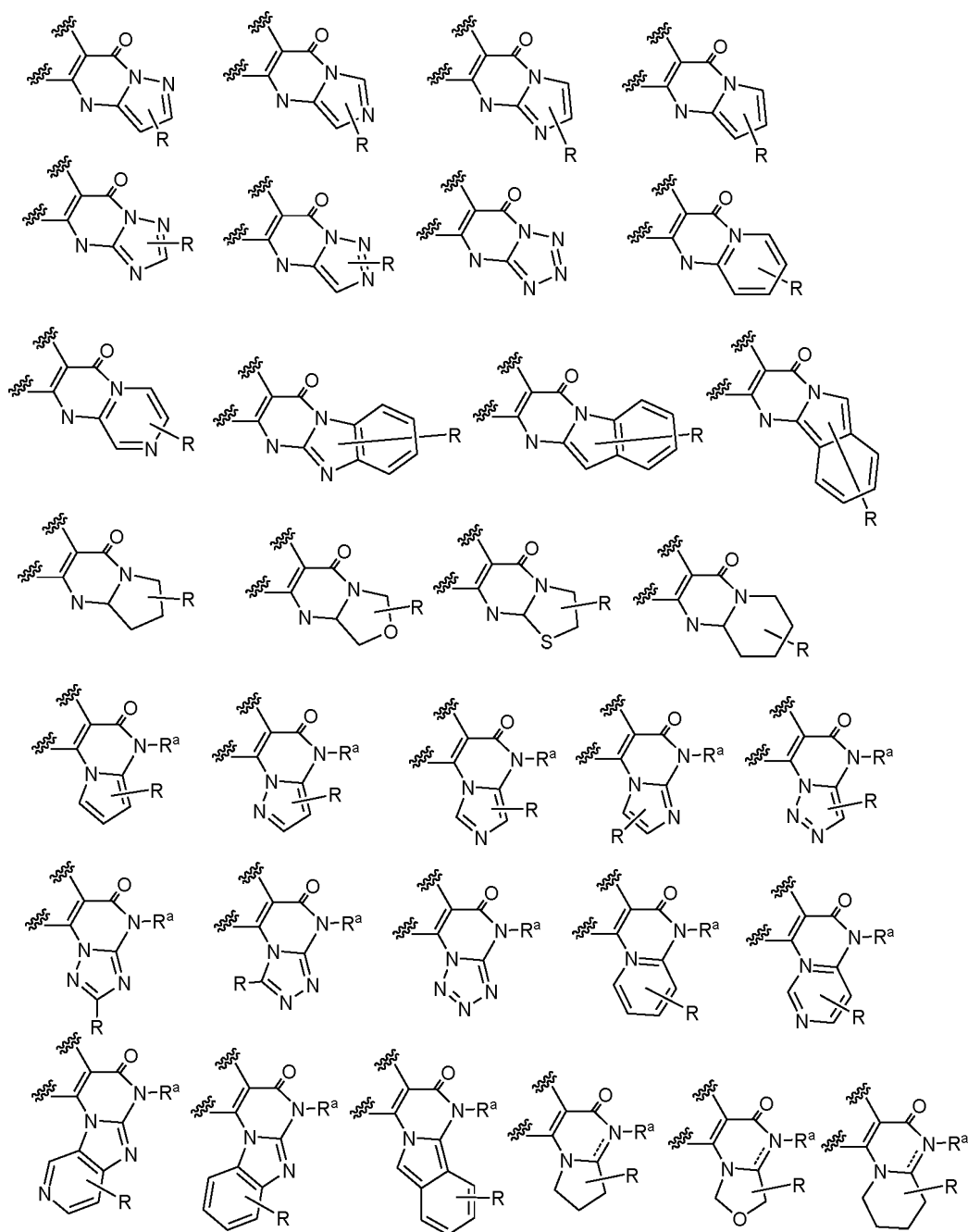
substituinte do "grupo heterocíclico opcionalmente substituído".

[Fórmula química 5]



inclui, por exemplo, o seguinte:

[Fórmula química 6]



em que Ra é tal como definido acima, e R é hidrogênio ou um grupo selecionado do grupo substituinte α .

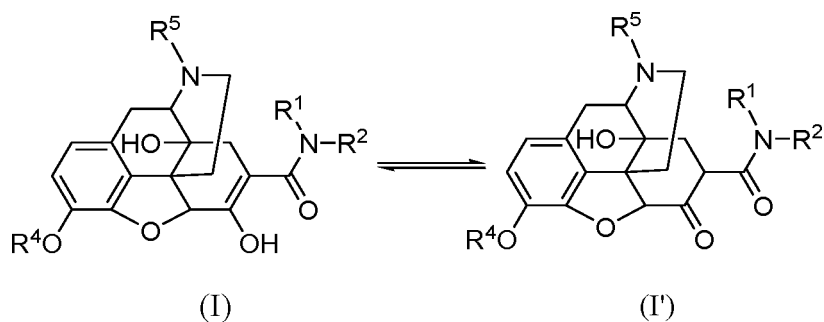
[0091] Aqui, o "solvato" inclui, por exemplo, um solvato com um solvente orgânico, um hidrato e similares. Quando um hidrato é formado, qualquer número de moléculas de água pode ser coordenado.

[0092] O composto (I) inclui um sal farmaceuticamente aceitável. Exemplos incluem sais com metais de álcali (lítio, sódio ou potássio),

metais alcalinos-terroso (magnésio ou cálcio), amônio, bases orgânicas ou aminoácidos, e sais com ácidos inorgânicos (ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico e ácido iodídrico), ou ácidos orgânicos (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzóico, ácido ftálico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ou ácido etanossulfônico). Particularmente, ácido clorídrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ou ácido metanossulfônico é preferível. Estes sais podem ser formados por um método convencional.

[0093] Além disso, o composto (I) não é limitado a um isômero específico, mas inclui todos os possíveis isômeros e racematos. Por exemplo, quando R^3 do composto (I) é hidróxi, o composto (I) inclui outro tautômero, que é, o seguinte composto (I').

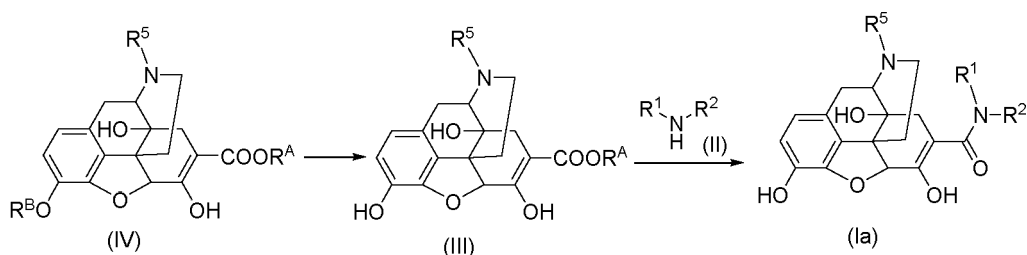
[Fórmula química 7]



[0094] O presente composto (I) pode ser produzido pelo processo seguinte.

(processo A)

[Fórmula química 8]



em que RA é um resíduo de éster, RB é hidrogênio ou grupo de proteção de hidróxi, e outros símbolos são como acima definidos.

[0095] Aqui, o resíduo de éster inclui alquila inferior tal como metila, etila e similares, alquila inferior de arila tal como benzila, fenetila e similares, alquila inferior de acilóxi tal como acetiloximetila e similares, etc..

[0096] O grupo de proteção de hidróxi não é limitado a, mas inclui alquila inferior (metila, terc-butila etc.), alquila inferior de arila (trifenilmetila, benzila etc.), trialkilsilila inferior (trimetilsilila, terc-butildimetilsilila, trietilsilila, triisopropilsilila etc.), alquildiarilsilila inferior (terc-butildifenilsilila etc.), alkilsilila inferior de triarila (tribenzilsilila etc.), alquila inferior de alcóxi inferior (metoximetila, 1-etoxietila, 1-metil-1-metoxietila etc.), alquila inferior de alcóxi inferior de alcóxi inferior (metoxietoximetila etc.), alquila inferior de alquiltio inferior (metiltiometila etc.), tetraidropiranila opcionalmente substituída (tetraidropiran-2-ila, 4-metoxitetraidropiran-4-ila etc.), tetraidrotiopiranila (tetraidrotiopiran-2-ila etc.), tetraidrofuranila (tetraidrofuran-2-ila etc.), tetraidrotiofuranila (tetraidrotiofuran-2-ila etc.), alquila inferior de alkilóxi inferior de arila (benziloximetila etc.), alkilsulfonila inferior (metanossulfonila, etanossulfonila etc.), acila (acetila etc.) e arilsulfonila (p-toluenossulfonila etc.).

(Primeira etapa)

[0097] Primeiro, o composto conhecido ou compostos (IV) derivado a partir deste é desprotegido por um método convencional.

[0098] Por exemplo, quando um grupo de proteção é benzila, o composto é dissolvido ou suspenso em um solvente adequado (acetato de etila, metanol, etanol, tetraidrofurano, dioxano, dimetilformamida, ácido acético, ácido clorídrico diluído, ou uma mistura destes), e uma reação de hidrogenação empregando um catalisador de paládio (hidróxido de paládio, paládio-carbono, sulfato

de paládio-bário, óxido de paládio-alumínio, paládio negro etc.) produz o composto (III). Uma reação pode ser realizada em cerca de 0°C a cerca de 100°C, de preferência cerca de 20°C a cerca de 50°C durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas, de preferência cerca de 1 hora a cerca de 5 horas.

(Segunda etapa)

[0099] Em seguida, o composto resultante (III) é diretamente amidado para obter o composto (Ia).

[00100] Por exemplo, composto (III) e composto (II) pode ser reagido por aquecimento em um solvente adequado (metanol, etanol, tetraidrofurano, dimetilformamida, éter de dietila, diclorometano, dicloroetano, tolueno, xileno, clorobenzeno, ortodichlorobenzeno, 2-metoxietanol ou éter de dimetila de dietileno glicol ou uma mistura destes) ou sem um solvente a cerca de 0°C a cerca de 250°C, de preferência cerca de 80°C a cerca de 200°C durante cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas, de preferência cerca de 1 a 12 horas na presença ou na ausência de um composto de amina (amônia, dimetilamina, trietilamina, piridina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina, lutidina etc.).

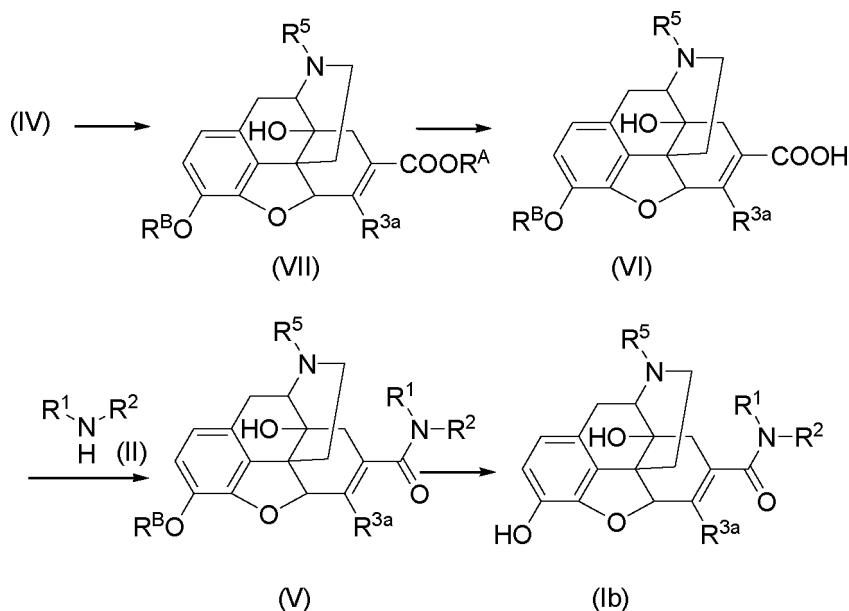
[00101] Afim de conduzir eficazmente uma reação adiante, a reação pode ser realizada por irradiação de microonda. Uma temperatura de reação, e um tempo de irradiação não são particularmente limitados, mas são aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C e cerca de 5 minutos a cerca de 5 horas, de preferência cerca de 10 minutos a cerca de 1 hora. É preferível empregar, como um solvente, um solvente polar tal como metanol, etanol, 1-propanol, etileno glicol, glicerina, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, N,N-dimetilformamida, éter de dimetila de dietileno glicol e similares.

[00102] Quando R⁴ do composto objeto (I) é alquila inferior, um composto de objeto pode ser obtido pela reação de eterização

convencional em uma fase arbitrária.

(processo B)

[Fórmula química 9]



em que R^{3a} é hidróxi, ou alcóxi inferior opcionalmente substituído, e outros símbolos são tais como definidos acima.

(Primeira etapa)

[00103] Quando R³ do composto objeto (I) é alcóxi inferior opcionalmente substituído, primeiro, o composto conhecido (IV) é eterizado por um método convencional.

[00104] Por exemplo, o composto é reagido com um agente de alquilação ou um álcool tendo um grupo R^{3a} correspondente a um composto objeto na presença de uma base (hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de bário, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de cézio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de potássio, bicarbonato de sódio ou sódio de metal), ou sob a condição de reação de Mitsunobu em um solvente adequado (N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, tolueno, benzeno, xileno, uma mistura destes, ou similares) cicloexano, hexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetraidrofurano, dioxano,

acetona, metil etil cetona, acetonitrila, água ou uma mistura deste) para obter composto (VII). A reação pode ser realizada a -70 a 180°C, de preferência cerca de 0 a 150°C durante aproximadamente 15 minutos a cerca de 24 horas, de preferência cerca de 1 hora a cerca de 5 horas.

(Segunda etapa)

[00105] Em seguida, composto (VII) é hidrolisado para obter o composto (VI). A reação pode ser realizada sob resfriamento a uma temperatura de refluxo de um solvente durante aproximadamente 15 minutos a cerca de 24 horas, de preferência, 1 hora a aproximadamente 5 horas empregando uma base inorgânica (hidróxido de sódio, hidróxido de lítio ou hidróxido de potássio) em um solvente adequado (metanol, etanol, tetraidrofurano, dioxano, dimetilformamida ou uma mistura destes).

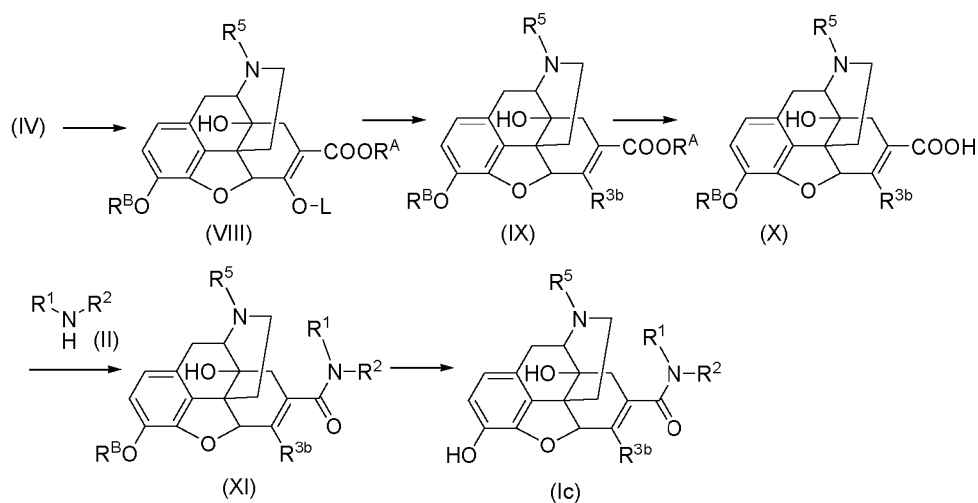
(Terceira etapa e Quarta etapa)

[00106] Em seguida, o composto (VI) é amidado, e o composto resultante (V) é desprotegido para obter o composto objetivo (Ib). Estas reações podem ser realizadas pelos mesmos métodos como aqueles da segunda etapa e a primeira etapa da primeira no processo A, respectivamente. Em uma etapa de amidação, a reação pode ser realizada, se necessário, na presença de um agente condensação (N,N'-dicicloexilcarbodiimida, N-dimetilaminopro-pil-N'-etilcarbodiimida, cianeto de fosforila de dietila, azida de fosforila de difenila etc.).

[00107] Além disso, quando R⁴ do composto objeto (I) é alquila inferior, uma reação de eterização pode ser realizada em uma fase arbitrária como descrita acima.

(Processo C)

[Fórmula química 10]



em que L é um grupo de partida, R^{3b} é hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alquinila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, mercapto, alquiltio inferior opcionalmente substituído, amino opcionalmente substituído, carbamoila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou grupo heterocíclico opcionalmente substituído, e outros símbolos são como definidos acima.

(Primeira etapa)

[00108] Quando R³ do composto objeto (I) é o R^{3b}, um grupo de partida L (por exemplo trifluorometanossulfonila, metanossulfonila, éster de ácido fosfórico etc.) é introduzido no composto conhecido (IV). Por exemplo, o composto é reagido com anidrido trifluorometanossulfônico, cloreto de trifluorometanossulfonila, cloreto de metanossulfonila, anidrido metanossulfônico, cloreto de p-toluenossulfonila, N-feniltrifluorometanossulfonimida ou vários reagentes de esterificação de ácido fosfórico na presença de uma base (piridina, trietilamina, amônio, dimetilamina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina, 2,6-lutidina ou 2,6-di-terc-butilpiridina) empregando diclorometano, clorofórmio, tetraidrofurano, benzeno, tolueno, dimetilformamida, acetato de etila ou uma mistura destes como um solvente.

(Segunda etapa)

[00109] O composto desse modo obtido (VIII) é submetido ao substituinte conhecido introduzindo a reação para obter o composto (IX).

(Terceira etapa, Quarta etapa e Quinta etapa)

[00110] O composto (IX) é hidrolisado, amidado, e desprotegido pelos mesmos métodos como aqueles da segunda etapa no processo B, a segunda etapa no processo A e a primeira etapa na etapa A, respectivamente, para obter o composto objetivo (Ic).

[00111] Além disso, quando R^4 do composto objetivo (I) é alquila inferior, uma reação de eterização pode ser realizada em uma fase arbitrária como descrita acima.

(processo D)

[00112] Composto (VIII) é obtido pela primeira etapa no processo C, amidada de acordo com o método da quarta etapa no processo C, e submetida à introdução de um substituinte R^{3b} , desproteção, e uma reação de hidrólise de acordo com os métodos da segunda etapa, terceira etapa e quinta etapa no processo C, respectivamente, desse modo, o composto objetivo (I) também pode ser obtido.

[00113] Todos os compostos presentes desse modo obtidos têm a atividade antagonística de receptor de opióide, e são úteis como um fármaco, e entre compostos representados pela fórmula (I), os compostos seguintes são particularmente preferíveis.

[00114] a) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior,

[00115] b) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou C_1 - C_3 alquila,

[00116] c) um composto no qual R^2 é:

[00117] (c-i) alquila inferior opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte β (aqui, grupo substituinte β é cicloalquila opcionalmente substituída com hidróxi, halogênio, hidróxi, alcóxi inferior, alcóxi inferior de halogênio, alquitio

inferior, amino, alquilamino inferior, carbóxi, alcoxicarbonila inferior, ciano, alquilsulfonila inferior, arila, arilóxi e alquilenodióxi inferior),

[00118] (c-ii) fenila opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados do grupo que consiste em grupo substituinte β , alquila inferior e alquila inferior de halogênio,

[00119] (c-iii) alquila inferior de arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte β ,

[00120] (c-iv) cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte β ,

[00121] (c-v) grupo heterocíclico opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte β , ou

[00122] (c-vi) alquila inferior heterocíclica opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte β ,

[00123] d) um composto no qual R^2 é:

[00124] (d-i) alquila inferior opcionalmente substituída com hidróxi, cicloalquila opcionalmente substituída com hidróxi, alcóxi inferior, alquitio inferior, alquilamino inferior ou arilóxi,

[00125] (d-ii) fenila opcionalmente substituída com halogênio, alquila inferior, alquila inferior de halogênio, alcóxi inferior, alcóxi inferior de halogênio, alquitio inferior, amino, alquilamino inferior, ciano, alquilsulfonila inferior ou alquilenodióxi inferior,

[00126] (d-iii) alquila inferior de arila opcionalmente substituída com alcóxi inferior ou alquitio inferior,

[00127] (d-iv) cicloalquila opcionalmente substituída com alquila inferior, carbóxi ou alcoxicarbonila inferior,

[00128] (d-v) um grupo heterocíclico opcionalmente substituído com alquila inferior, alcóxi inferior ou fenila, ou

[00129] (d-vi) alquila inferior heterocíclica opcionalmente substituída com alquila inferior ou arila,

[00130] e) um composto no qual R^1 e R^2 são considerados juntos

com um átomo de N ao qual eles ligam para formar um heterociclo saturado de 5 membros ou 6 membros,

[00131] f) um composto no qual R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior,

[00132] g) um composto no qual R^3 é hidróxi,

[00133] h) um composto no qual R^3 é amino opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte α ,

[00134] i) um composto no qual R^3 é halogênio, alquila inferior, ou amino substituído com arilsulfonila opcionalmente substituída com alcóxi inferior,

[00135] j) um composto no qual R^4 é hidrogênio ou metóxi,

[00136] k) um composto no qual R^5 é alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior,

[00137] l) um composto no qual R^5 é ciclopropilmetila ou alila,

[00138] m) um composto no qual R^5 é ciclopropilmetila,

[00139] n) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-i), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior,

[00140] o) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-i), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é ciclopropilmetila,

[00141] p) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-i), R^3 é halogênio, alquila inferior, ou amino substituído com arilsulfonila opcionalmente substituída com alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior,

[00142] q) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-i), R^3 é halogênio, alquila inferior, ou amino substituído com arilsulfonila opcionalmente substituída com alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é ciclopropilmetila,

[00143] r) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior,

R^2 é o (d-ii), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior,

[00144] s) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-ii), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é ciclopropilmetila,

[00145] t) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-iii), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior,

[00146] u) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-iii), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é ciclopropilmetila,

[00147] v) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-iv), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior,

[00148] w) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-iv), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é ciclopropilmetila,

[00149] x) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-v), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior,

[00150] y) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-v), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é ciclopropilmetila,

[00151] z) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-vi), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior,

[00152] aa) um composto no qual R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, R^2 é o (d-vi), R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é ciclopropilmetila,

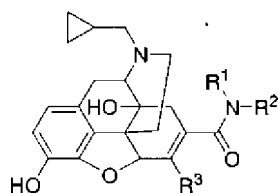
[00153] ab) um composto no qual R^1 e R^2 são considerados juntos

com um átomo de N ao qual eles ligam para formar um heterociclo saturado de 5 membros ou 6 membros, R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é grupo alquila inferior de cicloalquila ou alquenila inferior,

[00154] ac) um composto no qual R^1 e R^2 são considerados juntos com um átomo de N ao qual eles ligam para formar um heterociclo saturado de 5 membros ou 6 membros, R^3 é hidróxi ou alcóxi inferior, R^4 é hidrogênio, e R^5 é ciclopropilmetila, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato destes.

[00155] Em um composto representado pela fórmula (I), um composto no qual R^4 é hidrogênio, R^5 é ciclopropilmetila, e uma combinação de NR^1R^2 e R^3 (NR^1R^2 , R^3) é o seguinte.

[Tabela 1]



	NR1R2	CR9R10
AA	-NHPr	—
AB		—
AC		—
AD		—
AE		—
AF		—
AG	-NHCR9R10CONH2	Ra
AH	-NHCR9R10CONH2	Rb
AI	-NHCR9R10CONH2	Rc
AJ	-NHCR9R10CONH2	Rd
AK	-NHCR9R10CONH2	Re
AL	-NHCR9R10CONH2	Rf
AM	-NHCR9R10CONH2	Rg
AN	-NHCR9R10CONH2	Rh
AO	-NHCR9R10CONH2	Ri
AP	-NHCR9R10CONH2	Rj
AQ	-NHCR9R10CONH2	Rk
AR	-NHCR9R10CONH2	RI
AS	-NHCR9R10CONH2	Rm
AT	-NHCR9R10CONH2	Rn
AU	-NHCR9R10CONH2	Ro
AV	-NHCR9R10CONH2	Rp
AW	-NHCR9R10CONH2	Rq
AX	-NHCR9R10CONH2	Rr
AY	-NHCR9R10CONH2	Rs
AZ	-NHCR9R10CONH2	Rt
BA	-NHCR9R10CONMe2	Ra
BB	-NHCR9R10CONMe2	Rb
BC	-NHCR9R10CONMe2	Rc
BD	-NHCR9R10CONMe2	Rd
BE	-NHCR9R10CONMe2	Re
BF	-NHCR9R10CONMe2	Rf
BG	-NHCR9R10CONMe2	Rg
BH	-NHCR9R10CONMe2	Rh
BI	-NHCR9R10CONMe2	Ri

	NR1R2	CR9R10
BJ	-NHCR9R10CONMe2	Rj
BK	-NHCR9R10CONMe2	Rk
BL	-NHCR9R10CONMe2	RI
BM	-NHCR9R10CONMe2	Rm
BN	-NHCR9R10CONMe2	Rn
BO	-NHCR9R10CONMe2	Ro
BP	-NHCR9R10CONMe2	Rp
BQ	-NHCR9R10CONMe2	Rq
BR	-NHCR9R10CONMe2	Rr
BS	-NHCR9R10CONMe2	Rs
BT	-NHCR9R10CONMe2	Rt
BU	-NHCR9R10COOH	Ra
BV	-NHCR9R10COOH	Rb
BW	-NHCR9R10COOH	Rc
BX	-NHCR9R10COOH	Rd
BY	-NHCR9R10COOH	Re
BZ	-NHCR9R10COOH	Rf
CA	-NHCR9R10COOH	Rg
CB	-NHCR9R10COOH	Rh
CC	-NHCR9R10COOH	Ri
CD	-NHCR9R10COOH	Rj
CE	-NHCR9R10COOH	Rk
CF	-NHCR9R10COOH	RI
CG	-NHCR9R10COOH	Rm
CH	-NHCR9R10COOH	Rn
CI	-NHCR9R10COOH	Ro
CJ	-NHCR9R10COOH	Rp
CK	-NHCR9R10COOH	Rq
CL	-NHCR9R10COOH	Rr
CM	-NHCR9R10COOH	Rs
CN	-NHCR9R10COOH	Rt
CO	-NHCR9R10COOMe	Ra
CP	-NHCR9R10COOMe	Rb
CQ	-NHCR9R10COOMe	Rc
CR	-NHCR9R10COOMe	Rd

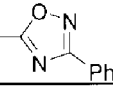
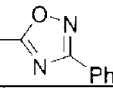
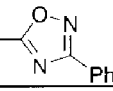
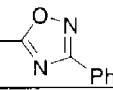
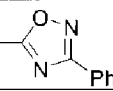
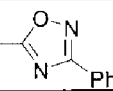
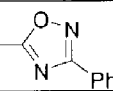
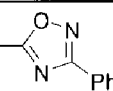
[Tabela 2]

	NR1R2	CR9R10
CS	-NHCR9R10COOMe	Re
CT	-NHCR9R10COOMe	Rf
CU	-NHCR9R10COOMe	Rg
CV	-NHCR9R10COOMe	Rh
CW	-NHCR9R10COOMe	Ri
CX	-NHCR9R10COOMe	Rj
CY	-NHCR9R10COOMe	Rk
CZ	-NHCR9R10COOMe	RI
DA	-NHCR9R10COOMe	Rm
DB	-NHCR9R10COOMe	Rn
DC	-NHCR9R10COOMe	Ro
DD	-NHCR9R10COOMe	Rp
DE	-NHCR9R10COOMe	Rq
DF	-NHCR9R10COOMe	Rr
DG	-NHCR9R10COOMe	Rs
DH	-NHCR9R10COOMe	Rt
DI	-NHCR9R10COOEt	Ra
DJ	-NHCR9R10COOEt	Rb
DK	-NHCR9R10COOEt	Rc
DL	-NHCR9R10COOEt	Rd
DM	-NHCR9R10COOEt	Re
DN	-NHCR9R10COOEt	Rf
DO	-NHCR9R10COOEt	Rg
DP	-NHCR9R10COOEt	Rh
DQ	-NHCR9R10COOEt	Ri
DR	-NHCR9R10COOEt	Rj
DS	-NHCR9R10COOEt	Rk
DT	-NHCR9R10COOEt	RI
DU	-NHCR9R10COOEt	Rm
DV	-NHCR9R10COOEt	Rn
DW	-NHCR9R10COOEt	Ro
DX	-NHCR9R10COOEt	Rp
DY	-NHCR9R10COOEt	Rq
DZ	-NHCR9R10COOEt	Rr
EA	-NHCR9R10COOEt	Rs
EB	-NHCR9R10COOEt	Rt
EC	-NHCR9R10COOiPr	Ra
ED	-NHCR9R10COOiPr	Rb
EE	-NHCR9R10COOiPr	Rc
EF	-NHCR9R10COOiPr	Rd
EG	-NHCR9R10COOiPr	Re
EH	-NHCR9R10COOiPr	Rf
EI	-NHCR9R10COOiPr	Rg
EJ	-NHCR9R10COOiPr	Rh
EK	-NHCR9R10COOiPr	Ri
EL	-NHCR9R10COOiPr	Rj
EM	-NHCR9R10COOiPr	Rk
EN	-NHCR9R10COOiPr	RI
EO	-NHCR9R10COOiPr	Rm
EP	-NHCR9R10COOiPr	Rn
EQ	-NHCR9R10COOiPr	Ro
ER	-NHCR9R10COOiPr	Rp
ES	-NHCR9R10COOiPr	Rq
ET	-NHCR9R10COOiPr	Rr
EU	-NHCR9R10COOiPr	Rs
EV	-NHCR9R10COOiPr	Rt
EW	-NHCR9R10CONHMe	Ra
EX	-NHCR9R10CONHMe	Rb

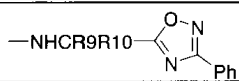
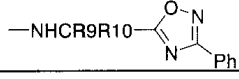
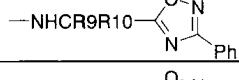
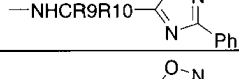
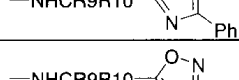
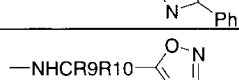
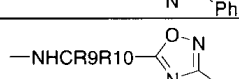
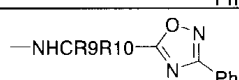
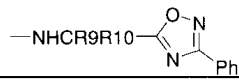
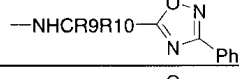
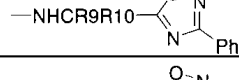
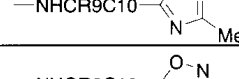
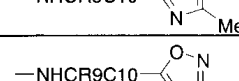
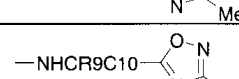
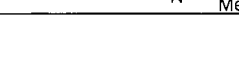
	NR1R2	CR9R10
EY	-NHCR9R10CONHMe	Rc
EZ	-NHCR9R10CONHMe	Rd
FA	-NHCR9R10CONHMe	Re
FB	-NHCR9R10CONHMe	Rf
FC	-NHCR9R10CONHMe	Rg
FD	-NHCR9R10CONHMe	Rh
FE	-NHCR9R10CONHMe	Ri
FF	-NHCR9R10CONHMe	Rj
FG	-NHCR9R10CONHMe	Rk
FH	-NHCR9R10CONHMe	RI
FI	-NHCR9R10CONHMe	Rm
FJ	-NHCR9R10CONHMe	Rn
FK	-NHCR9R10CONHMe	Ro
FL	-NHCR9R10CONHMe	Rp
FM	-NHCR9R10CONHMe	Rq
FN	-NHCR9R10CONHMe	Rr
FO	-NHCR9R10CONHMe	Rs
FP	-NHCR9R10CONHMe	Rt
FQ	-NHCR9R10CONHiPr	Ra
FR	-NHCR9R10CONHiPr	Rb
FS	-NHCR9R10CONHiPr	Rc
FT	-NHCR9R10CONHiPr	Rd
FU	-NHCR9R10CONHiPr	Re
FV	-NHCR9R10CONHiPr	Rf
FW	-NHCR9R10CONHiPr	Rg
FX	-NHCR9R10CONHiPr	Rh
FY	-NHCR9R10CONHiPr	Ri
FZ	-NHCR9R10CONHiPr	Rj
GA	-NHCR9R10CONHiPr	Rk
GB	-NHCR9R10CONHiPr	RI
GC	-NHCR9R10CONHiPr	Rm
GD	-NHCR9R10CONHiPr	Rn
GE	-NHCR9R10CONHiPr	Ro
GF	-NHCR9R10CONHiPr	Rp
GG	-NHCR9R10CONHiPr	Rq
GH	-NHCR9R10CONHiPr	Rr
GI	-NHCR9R10CONHiPr	Rs
GJ	-NHCR9R10CONHiPr	Rt
GK	-NHCR9R10CONHPh	Ra
GL	-NHCR9R10CONHPh	Rb
GM	-NHCR9R10CONHPh	Rc
GN	-NHCR9R10CONHPh	Rd
GO	-NHCR9R10CONHPh	Re
GP	-NHCR9R10CONHPh	Rf
GQ	-NHCR9R10CONHPh	Rg
GR	-NHCR9R10CONHPh	Rh
GS	-NHCR9R10CONHPh	Ri
GT	-NHCR9R10CONHPh	Rj
GU	-NHCR9R10CONHPh	Rk
GV	-NHCR9R10CONHPh	RI
GW	-NHCR9R10CONHPh	Rm
GX	-NHCR9R10CONHPh	Rn
GY	-NHCR9R10CONHPh	Ro
GZ	-NHCR9R10CONHPh	Rp
HA	-NHCR9R10CONHPh	Rq
HB	-NHCR9R10CONHPh	Rr
HC	-NHCR9R10CONHPh	Rs
HD	-NHCR9R10CONHPh	Rt

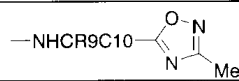
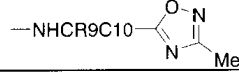
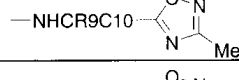
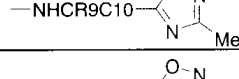
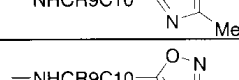
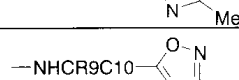
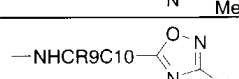
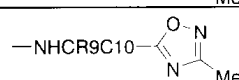
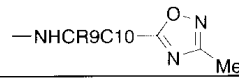
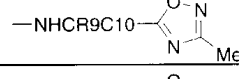
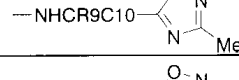
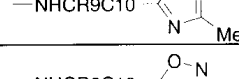
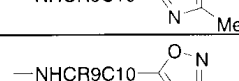
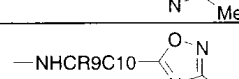
[Tabela 3]

	NR1R2	CR9R10
HE	-NHCR9R10CONHCN	Ra
HF	-NHCR9R10CONHCN	Rb
HG	-NHCR9R10CONHCN	Rc
HH	-NHCR9R10CONHCN	Rd
HI	-NHCR9R10CONHCN	Re
HJ	-NHCR9R10CONHCN	Rf
HK	-NHCR9R10CONHCN	Rg
HL	-NHCR9R10CONHCN	Rh
HM	-NHCR9R10CONHCN	Ri
HN	-NHCR9R10CONHCN	Rj
HO	-NHCR9R10CONHCN	Rk
HP	-NHCR9R10CONHCN	RI
HQ	-NHCR9R10CONHCN	Rm
HR	-NHCR9R10CONHCN	Rn
HS	-NHCR9R10CONHCN	Ro
HT	-NHCR9R10CONHCN	Rp
HU	-NHCR9R10CONHCN	Rq
HV	-NHCR9R10CONHCN	Rr
HW	-NHCR9R10CONHCN	Rs
HX	-NHCR9R10CONHCN	Rt
HY	-NHCR9R10CONHSO2Me	Ra
HZ	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rb
IA	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rc
IB	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rd
IC	-NHCR9R10CONHSO2Me	Re
ID	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rf
IE	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rg
IF	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rh
IG	-NHCR9R10CONHSO2Me	Ri
IH	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rj
II	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rk
IJ	-NHCR9R10CONHSO2Me	RI
IK	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rm
IL	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rn

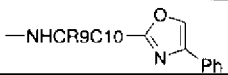
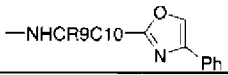
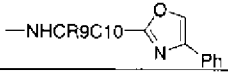
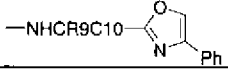
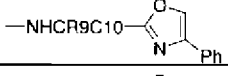
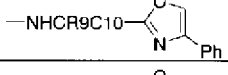
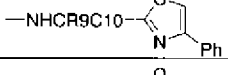
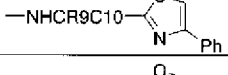
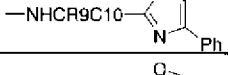
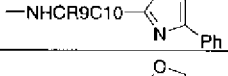
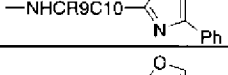
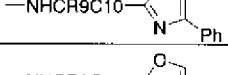
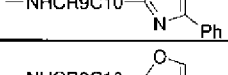
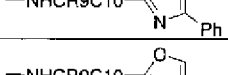
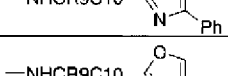
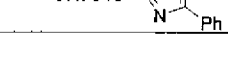
	NR1R2	CR9R10
IM	-NHCR9R10CONHSO2Me	Ro
IN	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rp
IO	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rq
IP	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rr
IQ	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rs
IR	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rt
IS	-NHCR9R10CH2OMe	Ra
IT	-NHCR9R10CH2OMe	Rb
IU	-NHCR9R10CH2OMe	Rc
IV	-NHCR9R10CH2OMe	Rd
IW	-NHCR9R10CH2OMe	Re
IX	-NHCR9R10CH2OMe	Rf
IY	-NHCR9R10CH2OMe	Rg
IZ	-NHCR9R10CH2OMe	Rh
JA	-NHCR9R10CH2OMe	Ri
JB	-NHCR9R10CH2OMe	Rj
JC	-NHCR9R10CH2OMe	Rk
JD	-NHCR9R10CH2OMe	RI
JE	-NHCR9R10CH2OMe	Rm
JF	-NHCR9R10CH2OMe	Rn
JG	-NHCR9R10CH2OMe	Ro
JH	-NHCR9R10CH2OMe	Rp
JI	-NHCR9R10CH2OMe	Rq
JJ	-NHCR9R10CH2OMe	Rr
JK	-NHCR9R10CH2OMe	Rs
JL	-NHCR9R10CH2OMe	Rt
JM	-NHCR9R10- 	Ra
JN	-NHCR9R10- 	Rb
JO	-NHCR9R10- 	Rc
JP	-NHCR9R10- 	Rd
JQ	-NHCR9R10- 	Re
JR	-NHCR9R10- 	Rf
JS	-NHCR9R10- 	Rg
JT	-NHCR9R10- 	Rh

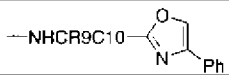
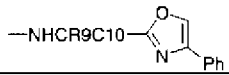
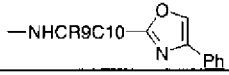
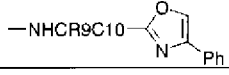
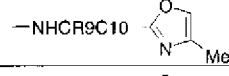
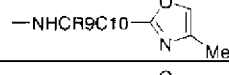
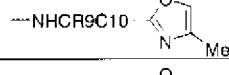
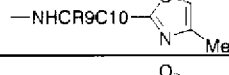
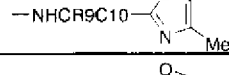
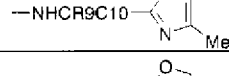
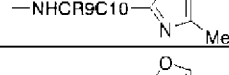
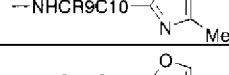
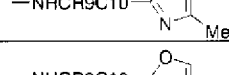
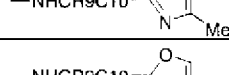
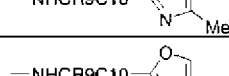
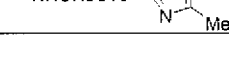
[Tabela 4]

	NR1R2	CR9R10
JU		Ri
JV		Rj
JW		Rk
JX		RI
JY		Rm
JZ		Rn
KA		Ro
KB		Rp
KC		Rq
KD		Rr
KE		Rs
KF		Rt
KG		Ra
KH		Rb
KI		Rc
KJ		Rd

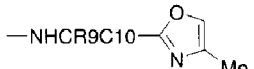
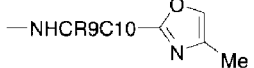
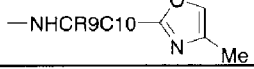
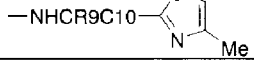
	NR1R2	CR9R10
KK		Re
KL		Rf
KM		Rg
KN		Rh
KO		Ri
KP		Rj
KQ		Rk
KR		RI
KS		Rm
KT		Rn
KU		Ro
KV		Rp
KW		Rq
KX		Rr
KY		Rs
KZ		Rt

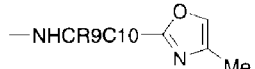
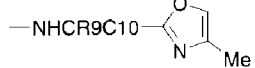
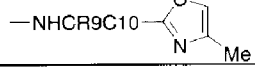
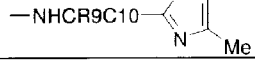
[Tabela 5]

	NR1R2	CR9R10
LA		Ra
LB		Rb
LC		Rc
LD		Rd
LE		Re
LF		Rf
LG		Rg
LH		Rh
LI		Ri
LJ		Rj
LK		Rk
LL		RI
LM		Rm
LN		Rn
LO		Ro
LP		Rp

	NR1R2	CR9R10
LQ		Rq
LR		Rr
LS		Rs
LT		Rt
LU		Ra
LV		Rb
LW		Rc
LX		Rd
LY		Re
LZ		Rf
MA		Rg
MB		Rh
MC		Ri
MD		Rj
ME		Rk
MF		RI

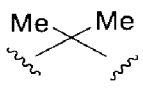
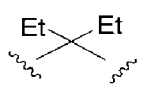
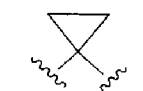
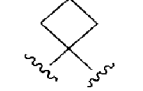
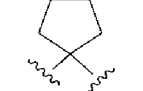
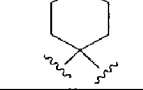
[Tabela 6]

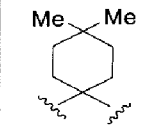
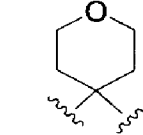
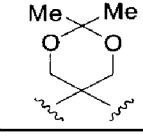
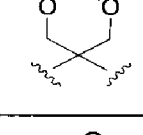
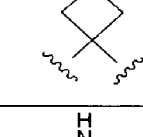
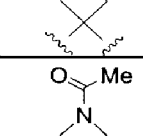
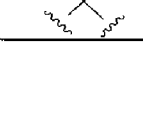
	NR1R2	CR9R10
MG		Rm
MH		Rn
MI		Ro
MJ		Rp

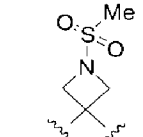
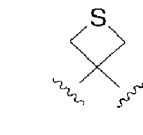
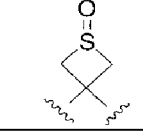
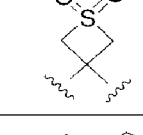
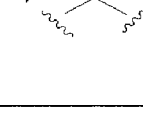
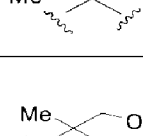
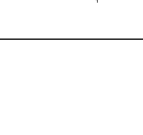
	NR1R2	CR9R10
MK		Rq
ML		Rr
MM		Rs
MN		Rt

Nas Tabelas anteriores, CR^9CR^{10} é representado pelo seguinte símbolo.

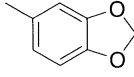
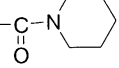
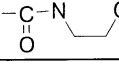
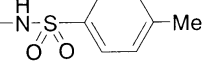
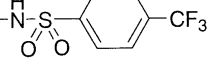
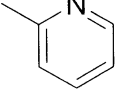
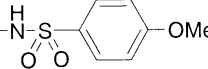
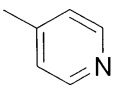
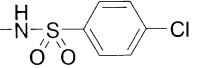
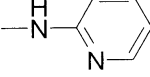
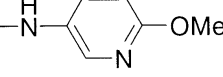
[Tabela 7]

	CR9R10
Ra	
Rb	
Rc	
Rd	
Re	
Rf	

	CR9R10
Rg	
Rh	
Ri	
Rj	
Rk	
RI	
Rm	

	CR9R10
Rn	
Ro	
Rp	
Rq	
Rr	
Rs	
Rt	

[Tabela 8]

	R3		R3		R3
VA	H	VJ	Ph	VT	NHCOPh
VB	Me	VK		VU	CONHMe
VC	OH	VL		VV	CONMe2
VD	OMe	VM		VW	NHMe
VE	CONH2	VN		VX	NHiPr
VF	CONHiPr	VO		VY	NHPh
VG	NH2	VP		VZ	
VH	NHAc	VQ		WA	
VI	NHSO2Me	VR		WB	
		VS	NHSO2Ph	WC	

(AA,VA), (AA,VB), (AA,VC), (AA,VD), (AA,VE), (AA,VF), (AA,VG),
 (AA,VH), (AA,VI), (AA,VJ), (AA,VK), (AA,VL), (AA,VM), (AA,VN),
 (AA,VO), (AA,VP), (AA,VQ), (AA,VR), (AA,VS), (AA,VT), (AA,VU),
 (AA,VV), (AA,VW), (AA,VX), (AA,VY), (AA,VZ), (AA,WA), (AA,WB),
 (AA,WC), (AB,VA), (AB,VB), (AB,VC), (AB,VD), (AB,VE), (AB,VF),
 (AB,VG), (AB,VH), (AB,VI), (AB,VJ), (AB,VK), (AB,VL), (AB,VM),
 (AB,VN), (AB,VO), (AB,VP), (AB,VQ), (AB,VR), (AB,VS), (AB,VT),
 (AB,VU), (AB,VV), (AB,VW), (AB,VX), (AB,VY), (AB,VZ), (AB,WA),
 (AB,WB), (AB,WC), (AC,VA), (AC,VB), (AC,VC), (AC,VD), (AC,VE),
 (AC,VF), (AC,VG), (AC,VH), (AC,VI), (AC,VJ), (AC,VK), (AC,VL),
 (AC,VM), (AC,VN), (AC,VO), (AC,VP), (AC,VQ), (AC,VR), (AC,VS),

(AC,VT), (AC,VU), (AC,VV), (AC,VW), (AC,VX), (AC,VY), (AC,VZ),
(AC,WA), (AC,WB), (AC,WC), (AD,VA), (AD,VB), (AD,VC), (AD,VD),
(AD,VE), (AD,VF), (AD,VG), (AD,VH), (AD,VI), (AD,VJ), (AD,VK),
(AD,VL), (AD,VM), (AD,VN), (AD,VO), (AD,VP), (AD,VQ), (AD,VR),
(AD,VS), (AD,VT), (AD,VU), (AD,VV), (AD,VW), (AD,VX), (AD,VY),
(AD,VZ), (AD,WA), (AD,WB), (AD,WC), (AE,VA), (AE,VB), (AE,VC),
(AE,VD), (AE,VE), (AE,VF), (AE,VG), (AE,VH), (AE,VI), (AE,VJ),
(AE,VK), (AE,VL), (AE,VM), (AE,VN), (AE,VO), (AE,VP), (AE,VQ),
(AE,VR), (AE,VS), (AE,VT), (AE,VU), (AE,VV), (AE,VW), (AE,VX),
(AE,VY), (AE,VZ), (AE,WA), (AE,WB), (AE,WC), (AF,VA), (AF,VB),
(AF,VC), (AF,VD), (AF,VE), (AF,VF), (AF,VG), (AF,VH), (AF,VI),
(AF,VJ), (AF,VK), (AF,VL), (AF,VM), (AF,VN), (AF,VO), (AF,VP),
(AF,VQ), (AF,VR), (AF,VS), (AF,VT), (AF,VU), (AF,VV), (AF,VW),
(AF,VX), (AF,VY), (AF,VZ), (AF,WA), (AF,WB), (AF,WC), (AG,VA),
(AG,VB), (AG,VC), (AG,VD), (AG,VE), (AG,VF), (AG,VG), (AG,VH),
(AG,VI), (AG,VJ), (AG,VK), (AG,VL), (AG,VM), (AG,VN), (AG,VO),
(AG,VP), (AG,VQ), (AG,VR), (AG,VS), (AG,VT), (AG,VU), (AG,VV),
(AG,VW), (AG,VX), (AG,VY), (AG,VZ), (AG,WA), (AG,WB), (AG,WC),
(AH,VA), (AH,VB), (AH,VC), (AH,VD), (AH,VE), (AH,VF), (AH,VG),
(AH,VH), (AH,VI), (AH,VJ), (AH,VK), (AH,VL), (AH,VM), (AH,VN),
(AH,VO), (AH,VP), (AH,VQ), (AH,VR), (AH,VS), (AH,VT), (AH,VU),
(AH,VV), (AH,VW), (AH,VX), (AH,VY), (AH,VZ), (AH,WA), (AH,WB),
(AH,WC), (AI,VA), (AI,VB), (AI,VC), (AI,VD), (AI,VE), (AI,VF), (AI,VG),
(AI,VH), (AI,VI), (AI,VJ), (AI,VK), (AI,VL), (AI,VM), (AI,VN), (AI,VO),
(AI,VP), (AI,VQ), (AI,VR), (AI,VS), (AI,VT), (AI,VU), (AI,VV), (AI,VW),
(AI,VX), (AI,VY), (AI,VZ), (AI,WA), (AI,WB), (AI,WC), (AJ,VA), (AJ,VB),
(AJ,VC), (AJ,VD), (AJ,VE), (AJ,VF), (AJ,VG), (AJ,VH), (AJ,VI), (AJ,VJ),
(AJ,VK), (AJ,VL), (AJ,VM), (AJ,VN), (AJ,VO), (AJ,VP), (AJ,VQ),
(AJ,VR), (AJ,VS), (AJ,VT), (AJ,VU), (AJ,VV), (AJ,VW), (AJ,VX),
(AJ,VY), (AJ,VZ), (AJ,WA), (AJ,WB), (AJ,WC), (AK,VA), (AK,VB),

(AK,VC), (AK,VD), (AK,VE), (AK,VF), (AK,VG), (AK,VH), (AK,VI),
(AK,VJ), (AK,VK), (AK,VL), (AK,VM), (AK,VN), (AK,VO), (AK,VP),
(AK,VQ), (AK,VR), (AK,VS), (AK,VT), (AK,VU), (AK,VV), (AK,VW),
(AK,VX), (AK,VY), (AK,VZ), (AK,WA), (AK,WB), (AK,WC), (AL,VA),
(AL,VB), (AL,VC), (AL,VD), (AL,VE), (AL,VF), (AL,VG), (AL,VH),
(AL,VI), (AL,VJ), (AL,VK), (AL,VL), (AL,VM), (AL,VN), (AL,VO),
(AL,VP), (AL,VQ), (AL,VR), (AL,VS), (AL,VT), (AL,VU), (AL,VV),
(AL,VW), (AL,VX), (AL,VY), (AL,VZ), (AL,WA), (AL,WB), (AL,WC),
(AM,VA), (AM,VB), (AM,VC), (AM,VD), (AM,VE), (AM,VF), (AM,VG),
(AM,VH), (AM,VI), (AM,VJ), (AM,VK), (AM,VL), (AM,VM), (AM,VN),
(AM,VO), (AM,VP), (AM,VQ), (AM,VR), (AM,VS), (AM,VT), (AM,VU),
(AM,VV), (AM,VW), (AM,VX), (AM,VY), (AM,VZ), (AM,WA), (AM,WB),
(AM,WC), (AN,VA), (AN,VB), (AN,VC), (AN,VD), (AN,VE), (AN,VF),
(AN,VG), (AN,VH), (AN,VI), (AN,VJ), (AN,VK), (AN,VL), (AN,VM),
(AN,VN), (AN,VO), (AN,VP), (AN,VQ), (AN,VR), (AN,VS), (AN,VT),
(AN,VU), (AN,VV), (AN,VW), (AN,VX), (AN,VY), (AN,VZ), (AN,WA),
(AN,WB), (AN,WC), (AO,VA), (AO,VB), (AO,VC), (AO,VD), (AO,VE),
(AO,VF), (AO,VG), (AO,VH), (AO,VI), (AO,VJ), (AO,VK), (AO,VL),
(AO,VM), (AO,VN), (AO,VO), (AO,VP), (AO,VQ), (AO,VR), (AO,VS),
(AO,VT), (AO,VU), (AO,VV), (AO,VW), (AO,VX), (AO,VY), (AO,VZ),
(AO,WA), (AO,WB), (AO,WC), (AP,VA), (AP,VB), (AP,VC), (AP,VD),
(AP,VE), (AP,VF), (AP,VG), (AP,VH), (AP,VI), (AP,VJ), (AP,VK),
(AP,VL), (AP,VM), (AP,VN), (AP,VO), (AP,VP), (AP,VQ), (AP,VR),
(AP,VS), (AP,VT), (AP,VU), (AP,VV), (AP,VW), (AP,VX), (AP,VY),
(AP,VZ), (AP,WA), (AP,WB), (AP,WC), (AQ,VA), (AQ,VB), (AQ,VC),
(AQ,VD), (AQ,VE), (AQ,VF), (AQ,VG), (AQ,VH), (AQ,VI), (AQ,VJ),
(AQ,VK), (AQ,VL), (AQ,VM), (AQ,VN), (AQ,VO), (AQ,VP), (AQ,VQ),
(AQ,VR), (AQ,VS), (AQ,VT), (AQ,VU), (AQ,VV), (AQ,VW), (AQ,VX),
(AQ,VY), (AQ,VZ), (AQ,WA), (AQ,WB), (AQ,WC), (AR,VA), (AR,VB),
(AR,VC), (AR,VD), (AR,VE), (AR,VF), (AR,VG), (AR,VH), (AR,VI),

(AR,VJ), (AR,VK), (AR,VL), (AR,VM), (AR,VN), (AR,VO), (AR,VP),
(AR,VQ), (AR,VR), (AR,VS), (AR,VT), (AR,VU), (AR,VV), (AR,VW),
(AR,VX), (AR,VY), (AR,VZ), (AR,WA), (AR,WB), (AR,WC), (AS,VA),
(AS,VB), (AS,VC), (AS,VD), (AS,VE), (AS,VF), (AS,VG), (AS,VH),
(AS,VI), (AS,VJ), (AS,VK), (AS,VL), (AS,VM), (AS,VN), (AS,VO),
(AS,VP), (AS,VQ), (AS,VR), (AS,VS), (AS,VT), (AS,VU), (AS,VV),
(AS,VW), (AS,VX), (AS,VY), (AS,VZ), (AS,WA), (AS,WB), (AS,WC),
(AT,VA), (AT,VB), (AT,VC), (AT,VD), (AT,VE), (AT,VF), (AT,VG),
(AT,VH), (AT,VI), (AT,VJ), (AT,VK), (AT,VL), (AT,VM), (AT,VN),
(AT,VO), (AT,VP), (AT,VQ), (AT,VR), (AT,VS), (AT,VT), (AT,VU),
(AT,VV), (AT,VW), (AT,VX), (AT,VY), (AT,VZ), (AT,WA), (AT,WB),
(AT,WC), (AU,VA), (AU,VB), (AU,VC), (AU,VD), (AU,VE), (AU,VF),
(AU,VG), (AU,VH), (AU,VI), (AU,VJ), (AU,VK), (AU,VL), (AU,VM),
(AU,VN), (AU,VO), (AU,VP), (AU,VQ), (AU,VR), (AU,VS), (AU,VT),
(AU,VU), (AU,VV), (AU,VW), (AU,VX), (AU,VY), (AU,VZ), (AU,WA),
(AU,WB), (AU,WC), (AV,VA), (AV,VB), (AV,VC), (AV,VD), (AV,VE),
(AV,VF), (AV,VG), (AV,VH), (AV,VI), (AV,VJ), (AV,VK), (AV,VL),
(AV,VM), (AV,VN), (AV,VO), (AV,VP), (AV,VQ), (AV,VR), (AV,VS),
(AV,VT), (AV,VU), (AV,VV), (AV,VW), (AV,VX), (AV,VY), (AV,VZ),
(AV,WA), (AV,WB), (AV,WC), (AW,VA), (AW,VB), (AW,VC), (AW,VD),
(AW,VE), (AW,VF), (AW,VG), (AW,VH), (AW,VI), (AW,VJ), (AW,VK),
(AW,VL), (AW,VM), (AW,VN), (AW,VO), (AW,VP), (AW,VQ), (AW,VR),
(AW,VS), (AW,VT), (AW,VU), (AW,VV), (AW,VW), (AW,VX), (AW,VY),
(AW,VZ), (AW,WA), (AW,WB), (AW,WC), (AX,VA), (AX,VB), (AX,VC),
(AX,VD), (AX,VE), (AX,VF), (AX,VG), (AX,VH), (AX,VI), (AX,VJ),
(AX,VK), (AX,VL), (AX,VM), (AX,VN), (AX,VO), (AX,VP), (AX,VQ),
(AX,VR), (AX,VS), (AX,VT), (AX,VU), (AX,VV), (AX,VW), (AX,VX),
(AX,VY), (AX,VZ), (AX,WA), (AX,WB), (AX,WC), (AY,VA), (AY,VB),
(AY,VC), (AY,VD), (AY,VE), (AY,VF), (AY,VG), (AY,VH), (AY,VI),
(AY,VJ), (AY,VK), (AY,VL), (AY,VM), (AY,VN), (AY,VO), (AY,VP),

(AY,VQ), (AY,VR), (AY,VS), (AY,VT), (AY,VU), (AY,VV), (AY,VW),
(AY,VX), (AY,VY), (AY,VZ), (AY,WA), (AY,WB), (AY,WC), (AZ,VA),
(AZ,VB), (AZ,VC), (AZ,VD), (AZ,VE), (AZ,VF), (AZ,VG), (AZ,VH),
(AZ,VI), (AZ,VJ), (AZ,VK), (AZ,VL), (AZ,VM), (AZ,VN), (AZ,VO),
(AZ,VP), (AZ,VQ), (AZ,VR), (AZ,VS), (AZ,VT), (AZ,VU), (AZ,VV),
(AZ,VW), (AZ,VX), (AZ,VY), (AZ,VZ), (AZ,WA), (AZ,WB), (AZ,WC),
(BA,VA), (BA,VB), (BA,VC), (BA,VD), (BA,VE), (BA,VF), (BA,VG),
(BA,VH), (BA,VI), (BA,VJ), (BA,VK), (BA,VL), (BA,VM), (BA,VN),
(BA,VO), (BA,VP), (BA,VQ), (BA,VR), (BA,VS), (BA,VT), (BA,VU),
(BA,VV), (BA,VW), (BA,VX), (BA,VY), (BA,VZ), (BA,WA), (BA,WB),
(BA,WC), (BB,VA), (BB,VB), (BB,VC), (BB,VD), (BB,VE), (BB,VF),
(BB,VG), (BB,VH), (BB,VI), (BB,VJ), (BB,VK), (BB,VL), (BB,VM),
(BB,VN), (BB,VO), (BB,VP), (BB,VQ), (BB,VR), (BB,VS), (BB,VT),
(BB,VU), (BB,VV), (BB,VW), (BB,VX), (BB,VY), (BB,VZ), (BB,WA),
(BB,WB), (BB,WC), (BC,VA), (BC,VB), (BC,VC), (BC,VD), (BC,VE),
(BC,VF), (BC,VG), (BC,VH), (BC,VI), (BC,VJ), (BC,VK), (BC,VL),
(BC,VM), (BC,VN), (BC,VO), (BC,VP), (BC,VQ), (BC,VR), (BC,VS),
(BC,VT), (BC,VU), (BC,VV), (BC,VW), (BC,VX), (BC,VY), (BC,VZ),
(BC,WA), (BC,WB), (BC,WC), (BD,VA), (BD,VB), (BD,VC), (BD,VD),
(BD,VE), (BD,VF), (BD,VG), (BD,VH), (BD,VI), (BD,VJ), (BD,VK),
(BD,VL), (BD,VM), (BD,VN), (BD,VO), (BD,VP), (BD,VQ), (BD,VR),
(BD,VS), (BD,VT), (BD,VU), (BD,VV), (BD,VW), (BD,VX), (BD,VY),
(BD,VZ), (BD,WA), (BD,WB), (BD,WC), (BE,VA), (BE,VB), (BE,VC),
(BE,VD), (BE,VE), (BE,VF), (BE,VG), (BE,VH), (BE,VI), (BE,VJ),
(BE,VK), (BE,VL), (BE,VM), (BE,VN), (BE,VO), (BE,VP), (BE,VQ),
(BE,VR), (BE,VS), (BE,VT), (BE,VU), (BE,VV), (BE,VW), (BE,VX),
(BE,VY), (BE,VZ), (BE,WA), (BE,WB), (BE,WC), (BF,VA), (BF,VB),
(BF,VC), (BF,VD), (BF,VE), (BF,VF), (BF,VG), (BF,VH), (BF,VI),
(BF,VJ), (BF,VK), (BF,VL), (BF,VM), (BF,VN), (BF,VO), (BF,VP),
(BF,VQ), (BF,VR), (BF,VS), (BF,VT), (BF,VU), (BF,VV), (BF,VW),

(BF,VX), (BF,VY), (BF,VZ), (BF,WA), (BF,WB), (BF,WC), (BG,VA), (BG,VB), (BG,VC), (BG,VD), (BG,VE), (BG,VF), (BG,VG), (BG,VH), (BG,VI), (BG,VJ), (BG,VK), (BG,VL), (BG,VM), (BG,VN), (BG,VO), (BG,VP), (BG,VQ), (BG,VR), (BG,VS), (BG,VT), (BG,VU), (BG,VV), (BG,VW), (BG,VX), (BG,VY), (BG,VZ), (BG,WA), (BG,WB), (BG,WC), (BH,VA), (BH,VB), (BH,VC), (BH,VD), (BH,VE), (BH,VF), (BH,VG), (BH,VH), (BH,VI), (BH,VJ), (BH,VK), (BH,VL), (BH,VM), (BH,VN), (BH,VO), (BH,VP), (BH,VQ), (BH,VR), (BH,VS), (BH,VT), (BH,VU), (BH,VV), (BH,VW), (BH,VX), (BH,VY), (BH,VZ), (BH,WA), (BH,WB), (BH,WC), (BI,VA), (BI,VB), (BI,VC), (BI,VD), (BI,VE), (BI,VF), (BI,VG), (BI,VH), (BI,VI), (BI,VJ), (BI,VK), (BI,VL), (BI,VM), (BI,VN), (BI,VO), (BI,VP), (BI,VQ), (BI,VR), (BI,VS), (BI,VT), (BI,VU), (BI,VV), (BI,VW), (BI,VX), (BI,VY), (BI,VZ), (BI,WA), (BI,WB), (BI,WC), (BJ,VA), (BJ,VB), (BJ,VC), (BJ,VD), (BJ,VE), (BJ,VF), (BJ,VG), (BJ,VH), (BJ,VI), (BJ,VJ), (BJ,VK), (BJ,VL), (BJ,VM), (BJ,VN), (BJ,VO), (BJ,VP), (BJ,VQ), (BJ,VR), (BJ,VS), (BJ,VT), (BJ,VU), (BJ,VV), (BJ,VW), (BJ,VX), (BJ,VY), (BJ,VZ), (BJ,WA), (BJ,WB), (BJ,WC), (BK,VA), (BK,VB), (BK,VC), (BK,VD), (BK,VE), (BK,VF), (BK,VG), (BK,VH), (BK,VI), (BK,VJ), (BK,VK), (BK,VL), (BK,VM), (BK,VN), (BK,VO), (BK,VP), (BK,VQ), (BK,VR), (BK,VS), (BK,VT), (BK,VU), (BK,VV), (BK,VW), (BK,VX), (BK,VY), (BK,VZ), (BK,WA), (BK,WB), (BK,WC), (BL,VA), (BL,VB), (BL,VC), (BL,VD), (BL,VE), (BL,VF), (BL,VG), (BL,VH), (BL,VI), (BL,VJ), (BL,VK), (BL,VL), (BL,VM), (BL,VN), (BL,VO), (BL,VP), (BL,VQ), (BL,VR), (BL,VS), (BL,VT), (BL,VU), (BL,VV), (BL,VW), (BL,VX), (BL,VY), (BL,VZ), (BL,WA), (BL,WB), (BL,WC), (BM,VA), (BM,VB), (BM,VC), (BM,VD), (BM,VE), (BM,VF), (BM,VG), (BM,VH), (BM,VI), (BM,VJ), (BM,VK), (BM,VL), (BM,VM), (BM,VN), (BM,VO), (BM,VP), (BM,VQ), (BM,VR), (BM,VS), (BM,VT), (BM,VU), (BM,VV), (BM,VW), (BM,VX), (BM,VY), (BM,VZ), (BM,WA), (BM,WB), (BM,WC), (BN,VA), (BN,VB), (BN,VC), (BN,VD), (BN,VE), (BN,VF),

(BN,VG), (BN,VH), (BN,VI), (BN,VJ), (BN,VK), (BN,VL), (BN,VM),
(BN,VN), (BN,VO), (BN,VP), (BN,VQ), (BN,VR), (BN,VS), (BN,VT),
(BN,VU), (BN,VV), (BN,VW), (BN,VX), (BN,VY), (BN,VZ), (BN,WA),
(BN,WB), (BN,WC), (BO,VA), (BO,VB), (BO,VC), (BO,VD), (BO,VE),
(BO,VF), (BO,VG), (BO,VH), (BO,VI), (BO,VJ), (BO,VK), (BO,VL),
(BO,VM), (BO,VN), (BO,VO), (BO,VP), (BO,VQ), (BO,VR), (BO,VS),
(BO,VT), (BO,VU), (BO,VV), (BO,VW), (BO,VX), (BO,VY), (BO,VZ),
(BO,WA), (BO,WB), (BO,WC), (BP,VA), (BP,VB), (BP,VC), (BP,VD),
(BP,VE), (BP,VF), (BP,VG), (BP,VH), (BP,VI), (BP,VJ), (BP,VK),
(BP,VL), (BP,VM), (BP,VN), (BP,VO), (BP,VP), (BP,VQ), (BP,VR),
(BP,VS), (BP,VT), (BP,VU), (BP,VV), (BP,VW), (BP,VX), (BP,VY),
(BP,VZ), (BP,WA), (BP,WB), (BP,WC), (BQ,VA), (BQ,VB), (BQ,VC),
(BQ,VD), (BQ,VE), (BQ,VF), (BQ,VG), (BQ,VH), (BQ,VI), (BQ,VJ),
(BQ,VK), (BQ,VL), (BQ,VM), (BQ,VN), (BQ,VO), (BQ,VP), (BQ,VQ),
(BQ,VR), (BQ,VS), (BQ,VT), (BQ,VU), (BQ,VV), (BQ,VW), (BQ,VX),
(BQ,VY), (BQ,VZ), (BQ,WA), (BQ,WB), (BQ,WC), (BR,VA), (BR,VB),
(BR,VC), (BR,VD), (BR,VE), (BR,VF), (BR,VG), (BR,VH), (BR,VI),
(BR,VJ), (BR,VK), (BR,VL), (BR,VM), (BR,VN), (BR,VO), (BR,VP),
(BR,VQ), (BR,VR), (BR,VS), (BR,VT), (BR,VU), (BR,VV), (BR,VW),
(BR,VX), (BR,VY), (BR,VZ), (BR,WA), (BR,WB), (BR,WC), (BS,VA),
(BS,VB), (BS,VC), (BS,VD), (BS,VE), (BS,VF), (BS,VG), (BS,VH),
(BS,VI), (BS,VJ), (BS,VK), (BS,VL), (BS,VM), (BS,VN), (BS,VO),
(BS,VP), (BS,VQ), (BS,VR), (BS,VS), (BS,VT), (BS,VU), (BS,VV),
(BS,VW), (BS,VX), (BS,VY), (BS,VZ), (BS,WA), (BS,WB), (BS,WC),
(BT,VA), (BT,VB), (BT,VC), (BT,VD), (BT,VE), (BT,VF), (BT,VG),
(BT,VH), (BT,VI), (BT,VJ), (BT,VK), (BT,VL), (BT,VM), (BT,VN),
(BT,VO), (BT,VP), (BT,VQ), (BT,VR), (BT,VS), (BT,VT), (BT,VU),
(BT,VV), (BT,VW), (BT,VX), (BT,VY), (BT,VZ), (BT,WA), (BT,WB),
(BT,WC), (BU,VA), (BU,VB), (BU,VC), (BU,VD), (BU,VE), (BU,VF),
(BU,VG), (BU,VH), (BU,VI), (BU,VJ), (BU,VK), (BU,VL), (BU,VM),

(BU,VN), (BU,VO), (BU,VP), (BU,VQ), (BU,VR), (BU,VS), (BU,VT),
(BU,VU), (BU,VV), (BU,VW), (BU,VX), (BU,VY), (BU,VZ), (BU,WA),
(BU,VB), (BU,VC), (BV,VA), (BV,VB), (BV,VC), (BV,VD), (BV,VE),
(BV,VF), (BV,VG), (BV,VH), (BV,VI), (BV,VJ), (BV,VK), (BV,VL),
(BV,VM), (BV,VN), (BV,VO), (BV,VP), (BV,VQ), (BV,VR), (BV,VS),
(BV,VT), (BV,VU), (BV,VV), (BV,VW), (BV,VX), (BV,VY), (BV,VZ),
(BV,WA), (BV,VB), (BV,VC), (BW,VA), (BW,VB), (BW,VC), (BW,VD),
(BW,VE), (BW,VF), (BW,VG), (BW,VH), (BW,VI), (BW,VJ), (BW,VK),
(BW,VL), (BW,VM), (BW,VN), (BW,VO), (BW,VP), (BW,VQ), (BW,VR),
(BW,VS), (BW,VT), (BW,VU), (BW,VV), (BW,VW), (BW,VX), (BW,VY),
(BW,VZ), (BW,WA), (BW,VB), (BW,VC), (BX,VA), (BX,VB), (BX,VC),
(BX,VD), (BX,VE), (BX,VF), (BX,VG), (BX,VH), (BX,VI), (BX,VJ),
(BX,VK), (BX,VL), (BX,VM), (BX,VN), (BX,VO), (BX,VP), (BX,VQ),
(BX,VR), (BX,VS), (BX,VT), (BX,VU), (BX,VV), (BX,VW), (BX,VX),
(BX,VY), (BX,VZ), (BX,WA), (BX,VB), (BX,VC), (BY,VA), (BY,VB),
(BY,VC), (BY,VD), (BY,VE), (BY,VF), (BY,VG), (BY,VH), (BY,VI),
(BY,VJ), (BY,VK), (BY,VL), (BY,VM), (BY,VN), (BY,VO), (BY,VP),
(BY,VQ), (BY,VR), (BY,VS), (BY,VT), (BY,VU), (BY,VV), (BY,VW),
(BY,VX), (BY,VY), (BY,VZ), (BY,WA), (BY,VB), (BY,VC), (BZ,VA),
(BZ,VB), (BZ,VC), (BZ,VD), (BZ,VE), (BZ,VF), (BZ,VG), (BZ,VH),
(BZ,VI), (BZ,VJ), (BZ,VK), (BZ,VL), (BZ,VM), (BZ,VN), (BZ,VO),
(BZ,VP), (BZ,VQ), (BZ,VR), (BZ,VS), (BZ,VT), (BZ,VU), (BZ,VV),
(BZ,VW), (BZ,VX), (BZ,VY), (BZ,VZ), (BZ,WA), (BZ,VB), (BZ,VC),
(CA,VA), (CA,VB), (CA,VC), (CA,VD), (CA,VE), (CA,VF), (CA,VG),
(CA,VH), (CA,VI), (CA,VJ), (CA,VK), (CA,VL), (CA,VM), (CA,VN),
(CA,VO), (CA,VP), (CA,VQ), (CA,VR), (CA,VS), (CA,VT), (CA,VU),
(CA,VV), (CA,VW), (CA,VX), (CA,VY), (CA,VZ), (CA,WA), (CA,VB),
(CA,VC), (CB,VA), (CB,VB), (CB,VC), (CB,VD), (CB,VE), (CB,VF),
(CB,VG), (CB,VH), (CB,VI), (CB,VJ), (CB,VK), (CB,VL), (CB,VM),
(CB,VN), (CB,VO), (CB,VP), (CB,VQ), (CB,VR), (CB,VS), (CB,VT),

(CB,VU), (CB,VV), (CB,VW), (CB,VX), (CB,VY), (CB,VZ), (CB,WA),
(CB,WB), (CB,WC), (CC,VA), (CC,VB), (CC,VC), (CC,VD), (CC,VE),
(CC,VF), (CC,VG), (CC,VH), (CC,VI), (CC,VJ), (CC,VK), (CC,VL),
(CC,VM), (CC,VN), (CC,VO), (CC,VP), (CC,VQ), (CC,VR), (CC,VS),
(CC,VT), (CC,VU), (CC,VV), (CC,VW), (CC,VX), (CC,VY), (CC,VZ),
(CC,WA), (CC,WB), (CC,WC), (CD,VA), (CD,VB), (CD,VC), (CD,VD),
(CD,VE), (CD,VF), (CD,VG), (CD,VH), (CD,VI), (CD,VJ), (CD,VK),
(CD,VL), (CD,VM), (CD,VN), (CD,VO), (CD,VP), (CD,VQ), (CD,VR),
(CD,VS), (CD,VT), (CD,VU), (CD,VV), (CD,VW), (CD,VX), (CD,VY),
(CD,VZ), (CD,WA), (CD,WB), (CD,WC), (CE,VA), (CE,VB), (CE,VC),
(CE,VD), (CE,VE), (CE,VF), (CE,VG), (CE,VH), (CE,VI), (CE,VJ),
(CE,VK), (CE,VL), (CE,VM), (CE,VN), (CE,VO), (CE,VP), (CE,VQ),
(CE,VR), (CE,VS), (CE,VT), (CE,VU), (CE,VV), (CE,VW), (CE,VX),
(CE,VY), (CE,VZ), (CE,WA), (CE,WB), (CE,WC), (CF,VA), (CF,VB),
(CF,VC), (CF,VD), (CF,VE), (CF,VF), (CF,VG), (CF,VH), (CF,VI),
(CF,VJ), (CF,VK), (CF,VL), (CF,VM), (CF,VN), (CF,VO), (CF,VP),
(CF,VQ), (CF,VR), (CF,VS), (CF,VT), (CF,VU), (CF,VV), (CF,VW),
(CF,VX), (CF,VY), (CF,VZ), (CF,WA), (CF,WB), (CF,WC), (CG,VA),
(CG,VB), (CG,VC), (CG,VD), (CG,VE), (CG,VF), (CG,VG), (CG,VH),
(CG,VI), (CG,VJ), (CG,VK), (CG,VL), (CG,VM), (CG,VN), (CG,VO),
(CG,VP), (CG,VQ), (CG,VR), (CG,VS), (CG,VT), (CG,VU), (CG,VV),
(CG,VW), (CG,VX), (CG,VY), (CG,VZ), (CG,WA), (CG,WB), (CG,WC),
(CH,VA), (CH,VB), (CH,VC), (CH,VD), (CH,VE), (CH,VF), (CH,VG),
(CH,VH), (CH,VI), (CH,VJ), (CH,VK), (CH,VL), (CH,VM), (CH,VN),
(CH,VO), (CH,VP), (CH,VQ), (CH,VR), (CH,VS), (CH,VT), (CH,VU),
(CH,VV), (CH,VW), (CH,VX), (CH,VY), (CH,VZ), (CH,WA), (CH,WB),
(CH,WC), (CI,VA), (CI,VB), (CI,VC), (CI,VD), (CI,VE), (CI,VF), (CI,VG),
(CI,VH), (CI,VI), (CI,VJ), (CI,VK), (CI,VL), (CI,VM), (CI,VN), (CI,VO),
(CI,VP), (CI,VQ), (CI,VR), (CI,VS), (CI,VT), (CI,VU), (CI,VV), (CI,VW),
(CI,VX), (CI,VY), (CI,VZ), (CI,WA), (CI,WB), (CI,WC), (CJ,VA),

(CJ,VB), (CJ,VC), (CJ,VD), (CJ,VE), (CJ,VF), (CJ,VG), (CJ,VH),
(CJ,VI), (CJ,VJ), (CJ,VK), (CJ,VL), (CJ,VM), (CJ,VN), (CJ,VO),
(CJ,VP), (CJ,VQ), (CJ,VR), (CJ,VS), (CJ,VT), (CJ,VU), (CJ,VV),
(CJ,VW), (CJ,VX), (CJ,VY), (CJ,VZ), (CJ,WA), (CJ,WB), (CJ,WC),
(CK,VA), (CK,VB), (CK,VC), (CK,VD), (CK,VE), (CK,VF), (CK,VG),
(CK,VH), (CK,VI), (CK,VJ), (CK,VK), (CK,VL), (CK,VM), (CK,VN),
(CK,VO), (CK,VP), (CK,VQ), (CK,VR), (CK,VS), (CK,VT), (CK,VU),
(CK,VV), (CK,VW), (CK,VX), (CK,VY), (CK,VZ), (CK,WA), (CK,WB),
(CK,WC), (CL,VA), (CL,VB), (CL,VC), (CL,VD), (CL,VE), (CL,VF),
(CL,VG), (CL,VH), (CL,VI), (CL,VJ), (CL,VK), (CL,VL), (CL,VM),
(CL,VN), (CL,VO), (CL,VP), (CL,VQ), (CL,VR), (CL,VS), (CL,VT),
(CL,VU), (CL,VV), (CL,VW), (CL,VX), (CL,VY), (CL,VZ), (CL,WA),
(CL,WB), (CL,WC), (CM,VA), (CM,VB), (CM,VC), (CM,VD), (CM,VE),
(CM,VF), (CM,VG), (CM,VH), (CM,VI), (CM,VJ), (CM,VK), (CM,VL),
(CM,VM), (CM,VN), (CM,VO), (CM,VP), (CM,VQ), (CM,VR), (CM,VS),
(CM,VT), (CM,VU), (CM,VV), (CM,VW), (CM,VX), (CM,VY), (CM,VZ),
(CM,WA), (CM,WB), (CM,WC), (CN,VA), (CN,VB), (CN,VC), (CN,VD),
(CN,VE), (CN,VF), (CN,VG), (CN,VH), (CN,VI), (CN,VJ), (CN,VK),
(CN,VL), (CN,VM), (CN,VN), (CN,VO), (CN,VP), (CN,VQ), (CN,VR),
(CN,VS), (CN,VT), (CN,VU), (CN,VV), (CN,VW), (CN,VX), (CN,VY),
(CN,VZ), (CN,WA), (CN,WB), (CN,WC), (CO,VA), (CO,VB), (CO,VC),
(CO,VD), (CO,VE), (CO,VF), (CO,VG), (CO,VH), (CO,VI), (CO,VJ),
(CO,VK), (CO,VL), (CO,VM), (CO,VN), (CO,VO), (CO,VP), (CO,VQ),
(CO,VR), (CO,VS), (CO,VT), (CO,VU), (CO,VV), (CO,VW), (CO,VX),
(CO,VY), (CO,VZ), (CO,WA), (CO,WB), (CO,WC), (CP,VA), (CP,VB),
(CP,VC), (CP,VD), (CP,VE), (CP,VF), (CP,VG), (CP,VH), (CP,VI),
(CP,VJ), (CP,VK), (CP,VL), (CP,VM), (CP,VN), (CP,VO), (CP,VP),
(CP,VQ), (CP,VR), (CP,VS), (CP,VT), (CP,VU), (CP,VV), (CP,VW),
(CP,VX), (CP,VY), (CP,VZ), (CP,WA), (CP,WB), (CP,WC), (CQ,VA),
(CQ,VB), (CQ,VC), (CQ,VD), (CQ,VE), (CQ,VF), (CQ,VG), (CQ,VH),

(CQ,VI), (CQ,VJ), (CQ,VK), (CQ,VL), (CQ,VM), (CQ,VN), (CQ,VO),
(CQ,VP), (CQ,VQ), (CQ,VR), (CQ,VS), (CQ,VT), (CQ,VU), (CQ,VV),
(CQ,VW), (CQ,VX), (CQ,VY), (CQ,VZ), (CQ,WA), (CQ,WB), (CQ,WC),
(CR,VA), (CR,VB), (CR,VC), (CR,VD), (CR,VE), (CR,VF), (CR,VG),
(CR,VH), (CR,VI), (CR,VJ), (CR,VK), (CR,VL), (CR,VM), (CR,VN),
(CR,VO), (CR,VP), (CR,VQ), (CR,VR), (CR,VS), (CR,VT), (CR,VU),
(CR,VV), (CR,VW), (CR,VX), (CR,VY), (CR,VZ), (CR,WA), (CR,WB),
(CR,WC), (CS,VA), (CS,VB), (CS,VC), (CS,VD), (CS,VE), (CS,VF),
(CS,VG), (CS,VH), (CS,VI), (CS,VJ), (CS,VK), (CS,VL), (CS,VM),
(CS,VN), (CS,VO), (CS,VP), (CS,VQ), (CS,VR), (CS,VS), (CS,VT),
(CS,VU), (CS,VV), (CS,VW), (CS,VX), (CS,VY), (CS,VZ), (CS,WA),
(CS,WB), (CS,WC), (CT,VA), (CT,VB), (CT,VC), (CT,VD), (CT,VE),
(CT,VF), (CT,VG), (CT,VH), (CT,VI), (CT,VJ), (CT,VK), (CT,VL),
(CT,VM), (CT,VN), (CT,VO), (CT,VP), (CT,VQ), (CT,VR), (CT,VS),
(CT,VT), (CT,VU), (CT,VV), (CT,VW), (CT,VX), (CT,VY), (CT,VZ),
(CT,WA), (CT,WB), (CT,WC), (CU,VA), (CU,VB), (CU,VC), (CU,VD),
(CU,VE), (CU,VF), (CU,VG), (CU,VH), (CU,VI), (CU,VJ), (CU,VK),
(CU,VL), (CU,VM), (CU,VN), (CU,VO), (CU,VP), (CU,VQ), (CU,VR),
(CU,VS), (CU,VT), (CU,VU), (CU,VV), (CU,VW), (CU,VX), (CU,VY),
(CU,VZ), (CU,WA), (CU,WB), (CU,WC), (CV,VA), (CV,VB), (CV,VC),
(CV,VD), (CV,VE), (CV,VF), (CV,VG), (CV,VH), (CV,VI), (CV,VJ),
(CV,VK), (CV,VL), (CV,VM), (CV,VN), (CV,VO), (CV,VP), (CV,VQ),
(CV,VR), (CV,VS), (CV,VT), (CV,VU), (CV,VV), (CV,VW), (CV,VX),
(CV,VY), (CV,VZ), (CV,WA), (CV,WB), (CV,WC), (CW,VA), (CW,VB),
(CW,VC), (CW,VD), (CW,VE), (CW,VF), (CW,VG), (CW,VH), (CW,VI),
(CW,VJ), (CW,VK), (CW,VL), (CW,VM), (CW,VN), (CW,VO), (CW,VP),
(CW,VQ), (CW,VR), (CW,VS), (CW,VT), (CW,VU), (CW,VV),
(CW,VW), (CW,VX), (CW,VY), (CW,VZ), (CW,WA), (CW,WB),
(CW,WC), (CX,VA), (CX,VB), (CX,VC), (CX,VD), (CX,VE), (CX,VF),
(CX,VG), (CX,VH), (CX,VI), (CX,VJ), (CX,VK), (CX,VL), (CX,VM),

(CX,VN), (CX,VO), (CX,VP), (CX,VQ), (CX,VR), (CX,VS), (CX,VT),
(CX,VU), (CX,VV), (CX,VW), (CX,VX), (CX,VY), (CX,VZ), (CX,WA),
(CX,WB), (CX,WC), (CY,VA), (CY,VB), (CY,VC), (CY,VD), (CY,VE),
(CY,VF), (CY,VG), (CY,VH), (CY,VI), (CY,VJ), (CY,VK), (CY,VL),
(CY,VM), (CY,VN), (CY,VO), (CY,VP), (CY,VQ), (CY,VR), (CY,VS),
(CY,VT), (CY,VU), (CY,VV), (CY,VW), (CY,VX), (CY,VY), (CY,VZ),
(CY,WA), (CY,WB), (CY,WC), (CZ,VA), (CZ,VB), (CZ,VC), (CZ,VD),
(CZ,VE), (CZ,VF), (CZ,VG), (CZ,VH), (CZ,VI), (CZ,VJ), (CZ,VK),
(CZ,VL), (CZ,VM), (CZ,VN), (CZ,VO), (CZ,VP), (CZ,VQ), (CZ,VR),
(CZ,VS), (CZ,VT), (CZ,VU), (CZ,VV), (CZ,VW), (CZ,VX), (CZ,VY),
(CZ,VZ), (CZ,WA), (CZ,WB), (CZ,WC), (DA,VA), (DA,VB), (DA,VC),
(DA,VD), (DA,VE), (DA,VF), (DA,VG), (DA,VH), (DA,VI), (DA,VJ),
(DA,VK), (DA,VL), (DA,VM), (DA,VN), (DA,VO), (DA,VP), (DA,VQ),
(DA,VR), (DA,VS), (DA,VT), (DA,VU), (DA,VV), (DA,VW), (DA,VX),
(DA,VY), (DA,VZ), (DA,WA), (DA,WB), (DA,WC), (DB,VA), (DB,VB),
(DB,VC), (DB,VD), (DB,VE), (DB,VF), (DB,VG), (DB,VH), (DB,VI),
(DB,VJ), (DB,VK), (DB,VL), (DB,VM), (DB,VN), (DB,VO), (DB,VP),
(DB,VQ), (DB,VR), (DB,VS), (DB,VT), (DB,VU), (DB,VV), (DB,VW),
(DB,VX), (DB,VY), (DB,VZ), (DB,WA), (DB,WB), (DB,WC), (DC,VA),
(DC,VA), (DC,VB), (DC,VB), (DC,VC), (DC,VD), (DC,VE), (DC,VF),
(DC,VG), (DC,VH), (DC,VI), (DC,VJ), (DC,VK), (DC,VL), (DC,VM),
(DC,VN), (DC,VO), (DC,VP), (DC,VQ), (DC,VR), (DC,VS), (DC,VT),
(DC,VU), (DC,VV), (DC,VW), (DC,VX), (DC,VY), (DC,VZ), (DC,WA),
(DC,WB), (DC,WC), (DD,VC), (DD,VD), (DD,VE), (DD,VF), (DD,VG),
(DD,VH), (DD,VI), (DD,VJ), (DD,VK), (DD,VL), (DD,VM), (DD,VN),
(DD,VO), (DD,VP), (DD,VQ), (DD,VR), (DD,VS), (DD,VT), (DD,VU),
(DD,VV), (DD,VW), (DD,VX), (DD,VY), (DD,VZ), (DD,WA), (DD,WB),
(DD,WC), (DE,VA), (DE,VB), (DE,VC), (DE,VD), (DE,VE), (DE,VF),
(DE,VG), (DE,VH), (DE,VI), (DE,VJ), (DE,VK), (DE,VL), (DE,VM),
(DE,VN), (DE,VO), (DE,VP), (DE,VQ), (DE,VR), (DE,VS), (DE,VT),

(DE,VU), (DE,VV), (DE,VW), (DE,VX), (DE,VY), (DE,VZ), (DE,WA),
(DE,WB), (DE,WC), (DF,VA), (DF,VB), (DF,VC), (DF,VD), (DF,VE),
(DF,VF), (DF,VG), (DF,VH), (DF,VI), (DF,VJ), (DF,VK), (DF,VL),
(DF,VM), (DF,VN), (DF,VO), (DF,VP), (DF,VQ), (DF,VR), (DF,VS),
(DF,VT), (DF,VU), (DF,VV), (DF,VW), (DF,VX), (DF,VY), (DF,VZ),
(DF,WA), (DF,WB), (DF,WC), (DG,VA), (DG,VB), (DG,VC), (DG,VD),
(DG,VE), (DG,VF), (DG,VG), (DG,VH), (DG,VI), (DG,VJ), (DG,VK),
(DG,VL), (DG,VM), (DG,VN), (DG,VO), (DG,VP), (DG,VQ), (DG,VR),
(DG,VS), (DG,VT), (DG,VU), (DG,VV), (DG,VW), (DG,VX), (DG,VY),
(DG,VZ), (DG,WA), (DG,WB), (DG,WC), (DH,VA), (DH,VB), (DH,VC),
(DH,VD), (DH,VE), (DH,VF), (DH,VG), (DH,VH), (DH,VI), (DH,VJ),
(DH,VK), (DH,VL), (DH,VM), (DH,VN), (DH,VO), (DH,VP), (DH,VQ),
(DH,VR), (DH,VS), (DH,VT), (DH,VU), (DH,VV), (DH,VW), (DH,VX),
(DH,VY), (DH,VZ), (DH,WA), (DH,WB), (DH,WC), (DI,VA), (DI,VB),
(DI,VC), (DI,VD), (DI,VE), (DI,VF), (DI,VG), (DI,VH), (DI,VI), (DI,VJ),
(DI,VK), (DI,VL), (DI,VM), (DI,VN), (DI,VO), (DI,VP), (DI,VQ), (DI,VR),
(DI,VS), (DI,VT), (DI,VU), (DI,VV), (DI,VW), (DI,VX), (DI,VY), (DI,VZ),
(DI,WA), (DI,WB), (DI,WC), (DJ,VA), (DJ,VB), (DJ,VC), (DJ,VD),
(DJ,VE), (DJ,VF), (DJ,VG), (DJ,VH), (DJ,VI), (DJ,VJ), (DJ,VK), (DJ,VL),
(DJ,VM), (DJ,VN), (DJ,VO), (DJ,VP), (DJ,VQ), (DJ,VR), (DJ,VS),
(DJ,VT), (DJ,VU), (DJ,VV), (DJ,VW), (DJ,VX), (DJ,VY), (DJ,VZ),
(DJ,WA), (DJ,WB), (DJ,WC), (DK,VA), (DK,VB), (DK,VC), (DK,VD),
(DK,VE), (DK,VF), (DK,VG), (DK,VH), (DK,VI), (DK,VJ), (DK,VK),
(DK,VL), (DK,VM), (DK,VN), (DK,VO), (DK,VP), (DK,VQ), (DK,VR),
(DK,VS), (DK,VT), (DK,VU), (DK,VV), (DK,VW), (DK,VX), (DK,VY),
(DK,VZ), (DK,WA), (DK,WB), (DK,WC), (DL,VA), (DL,VB), (DL,VC),
(DL,VD), (DL,VE), (DL,VF), (DL,VG), (DL,VH), (DL,VI), (DL,VJ),
(DL,VK), (DL,VL), (DL,VM), (DL,VN), (DL,VO), (DL,VP), (DL,VQ),
(DL,VR), (DL,VS), (DL,VT), (DL,VU), (DL,VV), (DL,VW), (DL,VX),
(DL,VY), (DL,VZ), (DL,WA), (DL,WB), (DL,WC), (DM,VA), (DM,VB),

(DM,VC), (DM,VD), (DM,VE), (DM,VF), (DM,VG), (DM,VH), (DM,VI),
(DM,VJ), (DM,VK), (DM,VL), (DM,VM), (DM,VN), (DM,VO), (DM,VP),
(DM,VQ), (DM,VR), (DM,VS), (DM,VT), (DM,VU), (DM,VV), (DM,VW),
(DM,VX), (DM,VY), (DM,VZ), (DM,WA), (DM,WB), (DM,WC), (DN,VA),
(DN,VB), (DN,VC), (DN,VD), (DN,VE), (DN,VF), (DN,VG), (DN,VH),
(DN,VI), (DN,VJ), (DN,VK), (DN,VL), (DN,VM), (DN,VN), (DN,VO),
(DN,VP), (DN,VQ), (DN,VR), (DN,VS), (DN,VT), (DN,VU), (DN,VV),
(DN,VW), (DN,VX), (DN,VY), (DN,VZ), (DN,WA), (DN,WB), (DN,WC),
(DO,VA), (DO,VB), (DO,VC), (DO,VD), (DO,VE), (DO,VF), (DO,VG),
(DO,VH), (DO,VI), (DO,VJ), (DO,VK), (DO,VL), (DO,VM), (DO,VN),
(DO,VO), (DO,VP), (DO,VQ), (DO,VR), (DO,VS), (DO,VT), (DO,VU),
(DO,VV), (DO,VW), (DO,VX), (DO,VY), (DO,VZ), (DO,WA), (DO,WB),
(DO,WC), (DP,VA), (DP,VB), (DP,VC), (DP,VD), (DP,VE), (DP,VF),
(DP,VG), (DP,VH), (DP,VI), (DP,VJ), (DP,VK), (DP,VL), (DP,VM),
(DP,VN), (DP,VO), (DP,VP), (DP,VQ), (DP,VR), (DP,VS), (DP,VT),
(DP,VU), (DP,VV), (DP,VW), (DP,VX), (DP,VY), (DP,VZ), (DP,WA),
(DP,WB), (DP,WC), (DQ,VA), (DQ,VB), (DQ,VC), (DQ,VD), (DQ,VE),
(DQ,VF), (DQ,VG), (DQ,VH), (DQ,VI), (DQ,VJ), (DQ,VK), (DQ,VL),
(DQ,VM), (DQ,VN), (DQ,VO), (DQ,VP), (DQ,VQ), (DQ,VR), (DQ,VS),
(DQ,VT), (DQ,VU), (DQ,VV), (DQ,VW), (DQ,VX), (DQ,VY), (DQ,VZ),
(DQ,WA), (DQ,WB), (DQ,WC), (DR,VA), (DR,VB), (DR,VC), (DR,VD),
(DR,VE), (DR,VF), (DR,VG), (DR,VH), (DR,VI), (DR,VJ), (DR,VK),
(DR,VL), (DR,VM), (DR,VN), (DR,VO), (DR,VP), (DR,VQ), (DR,VR),
(DR,VS), (DR,VT), (DR,VU), (DR,VV), (DR,VW), (DR,VX), (DR,VY),
(DR,VZ), (DR,WA), (DR,WB), (DR,WC), (DS,VA), (DS,VB), (DS,VC),
(DS,VD), (DS,VE), (DS,VF), (DS,VG), (DS,VH), (DS,VI), (DS,VJ),
(DS,VK), (DS,VL), (DS,VM), (DS,VN), (DS,VO), (DS,VP), (DS,VQ),
(DS,VR), (DS,VS), (DS,VT), (DS,VU), (DS,VV), (DS,VW), (DS,VX),
(DS,VY), (DS,VZ), (DS,WA), (DS,WB), (DS,WC), (DT,VA), (DT,VB),
(DT,VC), (DT,VD), (DT,VE), (DT,VF), (DT,VG), (DT,VH), (DT,VI),

(DT,VJ), (DT,VK), (DT,VL), (DT,VM), (DT,VN), (DT,VO), (DT,VP),
(DT,VQ), (DT,VR), (DT,VS), (DT,VT), (DT,VU), (DT,VV), (DT,VW),
(DT,VX), (DT,VY), (DT,VZ), (DT,WA), (DT,WB), (DT,WC), (DU,VA),
(DU,VB), (DU,VC), (DU,VD), (DU,VE), (DU,VF), (DU,VG), (DU,VH),
(DU,VI), (DU,VJ), (DU,VK), (DU,VL), (DU,VM), (DU,VN), (DU,VO),
(DU,VP), (DU,VQ), (DU,VR), (DU,VS), (DU,VT), (DU,VU), (DU,VV),
(DU,VW), (DU,VX), (DU,VY), (DU,VZ), (DU,WA), (DU,WB), (DU,WC),
(DV,VA), (DV,VB), (DV,VC), (DV,VD), (DV,VE), (DV,VF), (DV,VG),
(DV,VH), (DV,VI), (DV,VJ), (DV,VK), (DV,VL), (DV,VM), (DV,VN),
(DV,VO), (DV,VP), (DV,VQ), (DV,VR), (DV,VS), (DV,VT), (DV,VU),
(DV,VV), (DV,VW), (DV,VX), (DV,VY), (DV,VZ), (DV,WA), (DV,WB),
(DV,WC), (DW,VA), (DW,VB), (DW,VC), (DW,VD), (DW,VE), (DW,VF),
(DW,VG), (DW,VH), (DW,VI), (DW,VJ), (DW,VK), (DW,VL), (DW,VM),
(DW,VN), (DW,VO), (DW,VP), (DW,VQ), (DW,VR), (DW,VS), (DW,VT),
(DW,VU), (DW,VV), (DW,VW), (DW,VX), (DW,VY), (DW,VZ),
(DW,WA), (DW,WB), (DW,WC), (DX,VA), (DX,VB), (DX,VC), (DX,VD),
(DX,VE), (DX,VF), (DX,VG), (DX,VH), (DX,VI), (DX,VJ), (DX,VK),
(DX,VL), (DX,VM), (DX,VN), (DX,VO), (DX,VP), (DX,VQ), (DX,VR),
(DX,VS), (DX,VT), (DX,VU), (DX,VV), (DX,VW), (DX,VX), (DX,VY),
(DX,VZ), (DX,WA), (DX,WB), (DX,WC), (DY,VA), (DY,VB), (DY,VC),
(DY,VD), (DY,VE), (DY,VF), (DY,VG), (DY,VH), (DY,VI), (DY,VJ),
(DY,VK), (DY,VL), (DY,VM), (DY,VN), (DY,VO), (DY,VP), (DY,VQ),
(DY,VR), (DY,VS), (DY,VT), (DY,VU), (DY,VV), (DY,VW), (DY,VX),
(DY,VY), (DY,VZ), (DY,WA), (DY,WB), (DY,WC), (DZ,VA), (DZ,VB),
(DZ,VC), (DZ,VD), (DZ,VE), (DZ,VF), (DZ,VG), (DZ,VH), (DZ,VI),
(DZ,VJ), (DZ,VK), (DZ,VL), (DZ,VM), (DZ,VN), (DZ,VO), (DZ,VP),
(DZ,VQ), (DZ,VR), (DZ,VS), (DZ,VT), (DZ,VU), (DZ,VV), (DZ,VW),
(DZ,VX), (DZ,VY), (DZ,VZ), (DZ,WA), (DZ,WB), (DZ,WC), (EA,VA),
(EA,VB), (EA,VC), (EA,VD), (EA,VE), (EA,VF), (EA,VG), (EA,VH),
(EA,VI), (EA,VJ), (EA,VK), (EA,VL), (EA,VM), (EA,VN), (EA,VO),

(EA,VP), (EA,VQ), (EA,VR), (EA,VS), (EA,VT), (EA,VU), (EA,VV),
(EA,VW), (EA,VX), (EA,VY), (EA,VZ), (EA,WA), (EA,WB), (EA,WC),
(EB,VA), (EB,VB), (EB,VC), (EB,VD), (EB,VE), (EB,VF), (EB,VG),
(EB,VH), (EB,VI), (EB,VJ), (EB,VK), (EB,VL), (EB,VM), (EB,VN),
(EB,VO), (EB,VP), (EB,VQ), (EB,VR), (EB,VS), (EB,VT), (EB,VU),
(EB,VV), (EB,VW), (EB,VX), (EB,VY), (EB,VZ), (EB,WA), (EB,WB),
(EB,WC), (EC,VA), (EC,VA), (EC,VB), (EC,VB), (EC,VC), (EC,VD),
(EC,VE), (EC,VF), (EC,VG), (EC,VH), (EC,VI), (EC,VJ), (EC,VK),
(EC,VL), (EC,VM), (EC,VN), (EC,VO), (EC,VP), (EC,VQ), (EC,VR),
(EC,VS), (EC,VT), (EC,VU), (EC,VV), (EC,VW), (EC,VX), (EC,VY),
(EC,VZ), (EC,WA), (EC,WB), (EC,WC), (ED,VC), (ED,VD), (ED,VE),
(ED,VF), (ED,VG), (ED,VH), (ED,VI), (ED,VJ), (ED,VK), (ED,VL),
(ED,VM), (ED,VN), (ED,VO), (ED,VP), (ED,VQ), (ED,VR), (ED,VS),
(ED,VT), (ED,VU), (ED,VV), (ED,VW), (ED,VX), (ED,VY), (ED,VZ),
(ED,WA), (ED,WB), (ED,WC), (EE,VA), (EE,VB), (EE,VC), (EE,VD),
(EE,VE), (EE,VF), (EE,VG), (EE,VH), (EE,VI), (EE,VJ), (EE,VK),
(EE,VL), (EE,VM), (EE,VN), (EE,VO), (EE,VP), (EE,VQ), (EE,VR),
(EE,VS), (EE,VT), (EE,VU), (EE,VV), (EE,VW), (EE,VX), (EE,VY),
(EE,VZ), (EE,WA), (EE,WB), (EE,WC), (EF,VA), (EF,VB), (EF,VC),
(EF,VD), (EF,VE), (EF,VF), (EF,VG), (EF,VH), (EF,VI), (EF,VJ),
(EF,VK), (EF,VL), (EF,VM), (EF,VN), (EF,VO), (EF,VP), (EF,VQ),
(EF,VR), (EF,VS), (EF,VT), (EF,VU), (EF,VV), (EF,VW), (EF,VX),
(EF,VY), (EF,VZ), (EF,WA), (EF,WB), (EF,WC), (EG,VA), (EG,VB),
(EG,VC), (EG,VD), (EG,VE), (EG,VF), (EG,VG), (EG,VH), (EG,VI),
(EG,VJ), (EG,VK), (EG,VL), (EG,VM), (EG,VN), (EG,VO), (EG,VP),
(EG,VQ), (EG,VR), (EG,VS), (EG,VT), (EG,VU), (EG,VV), (EG,VW),
(EG,VX), (EG,VY), (EG,VZ), (EG,WA), (EG,WB), (EG,WC), (EH,VA),
(EH,VB), (EH,VC), (EH,VD), (EH,VE), (EH,VF), (EH,VG), (EH,VH),
(EH,VI), (EH,VJ), (EH,VK), (EH,VL), (EH,VM), (EH,VN), (EH,VO),
(EH,VP), (EH,VQ), (EH,VR), (EH,VS), (EH,VT), (EH,VU), (EH,VV),

(EH,VW), (EH,VX), (EH,VY), (EH,VZ), (EH,WA), (EH,WB), (EH,WC),
(EI,VA), (EI,VB), (EI,VC), (EI,VD), (EI,VE), (EI,VF), (EI,VG), (EI,VH),
(EI,VI), (EI,VJ), (EI,VK), (EI,VL), (EI,VM), (EI,VN), (EI,VO), (EI,VP),
(EI,VQ), (EI,VR), (EI,VS), (EI,VT), (EI,VU), (EI,VV), (EI,VW), (EI,VX),
(EI,VY), (EI,VZ), (EI,WA), (EI,WB), (EI,WC), (EJ,VA), (EJ,VB), (EJ,VC),
(EJ,VD), (EJ,VE), (EJ,VF), (EJ,VG), (EJ,VH), (EJ,VI), (EJ,VJ), (EJ,VK),
(EJ,VL), (EJ,VM), (EJ,VN), (EJ,VO), (EJ,VP), (EJ,VQ), (EJ,VR),
(EJ,VS), (EJ,VT), (EJ,VU), (EJ,VV), (EJ,VW), (EJ,VX), (EJ,VY),
(EJ,VZ), (EJ,WA), (EJ,WB), (EJ,WC), (EK,VA), (EK,VB), (EK,VC),
(EK,VD), (EK,VE), (EK,VF), (EK,VG), (EK,VH), (EK,VI), (EK,VJ),
(EK,VK), (EK,VL), (EK,VM), (EK,VN), (EK,VO), (EK,VP), (EK,VQ),
(EK,VR), (EK,VS), (EK,VT), (EK,VU), (EK,VV), (EK,VW), (EK,VX),
(EK,VY), (EK,VZ), (EK,WA), (EK,WB), (EK,WC), (EL,VA), (EL,VB),
(EL,VC), (EL,VD), (EL,VE), (EL,VF), (EL,VG), (EL,VH), (EL,VI),
(EL,VJ), (EL,VK), (EL,VL), (EL,VM), (EL,VN), (EL,VO), (EL,VP),
(EL,VQ), (EL,VR), (EL,VS), (EL,VT), (EL,VU), (EL,VV), (EL,VW),
(EL,VX), (EL,VY), (EL,VZ), (EL,WA), (EL,WB), (EL,WC), (EM,VA),
(EM,VB), (EM,VC), (EM,VD), (EM,VE), (EM,VF), (EM,VG), (EM,VH),
(EM,VI), (EM,VJ), (EM,VK), (EM,VL), (EM,VM), (EM,VN), (EM,VO),
(EM,VP), (EM,VQ), (EM,VR), (EM,VS), (EM,VT), (EM,VU), (EM,VV),
(EM,VW), (EM,VX), (EM,VY), (EM,VZ), (EM,WA), (EM,WB), (EM,WC),
(EN,VA), (EN,VB), (EN,VC), (EN,VD), (EN,VE), (EN,VF), (EN,VG),
(EN,VH), (EN,VI), (EN,VJ), (EN,VK), (EN,VL), (EN,VM), (EN,VN),
(EN,VO), (EN,VP), (EN,VQ), (EN,VR), (EN,VS), (EN,VT), (EN,VU),
(EN,VV), (EN,VW), (EN,VX), (EN,VY), (EN,VZ), (EN,WA), (EN,WB),
(EN,WC), (EO,VA), (EO,VB), (EO,VC), (EO,VD), (EO,VE), (EO,VF),
(EO,VG), (EO,VH), (EO,VI), (EO,VJ), (EO,VK), (EO,VL), (EO,VM),
(EO,VN), (EO,VO), (EO,VP), (EO,VQ), (EO,VR), (EO,VS), (EO,VT),
(EO,VU), (EO,VV), (EO,VW), (EO,VX), (EO,VY), (EO,VZ), (EO,WA),
(EO,WB), (EO,WC), (EP,VA), (EP,VB), (EP,VC), (EP,VD), (EP,VE),

(EP,VF), (EP,VG), (EP,VH), (EP,VI), (EP,VJ), (EP,VK), (EP,VL),
(EP,VM), (EP,VN), (EP,VO), (EP,VP), (EP,VQ), (EP,VR), (EP,VS),
(EP,VT), (EP,VU), (EP,VV), (EP,VW), (EP,VX), (EP,VY), (EP,VZ),
(EP,WA), (EP,WB), (EP,WC), (EQ,VA), (EQ,VB), (EQ,VC), (EQ,VD),
(EQ,VE), (EQ,VF), (EQ,VG), (EQ,VH), (EQ,VI), (EQ,VJ), (EQ,VK),
(EQ,VL), (EQ,VM), (EQ,VN), (EQ,VO), (EQ,VP), (EQ,VQ), (EQ,VR),
(EQ,VS), (EQ,VT), (EQ,VU), (EQ,VV), (EQ,VW), (EQ,VX), (EQ,VY),
(EQ,VZ), (EQ,WA), (EQ,WB), (EQ,WC), (ER,VA), (ER,VB), (ER,VC),
(ER,VD), (ER,VE), (ER,VF), (ER,VG), (ER,VH), (ER,VI), (ER,VJ),
(ER,VK), (ER,VL), (ER,VM), (ER,VN), (ER,VO), (ER,VP), (ER,VQ),
(ER,VR), (ER,VS), (ER,VT), (ER,VU), (ER,VV), (ER,VW), (ER,VX),
(ER,VY), (ER,VZ), (ER,WA), (ER,WB), (ER,WC), (ES,VA), (ES,VB),
(ES,VC), (ES,VD), (ES,VE), (ES,VF), (ES,VG), (ES,VH), (ES,VI),
(ES,VJ), (ES,VK), (ES,VL), (ES,VM), (ES,VN), (ES,VO), (ES,VP),
(ES,VQ), (ES,VR), (ES,VS), (ES,VT), (ES,VU), (ES,VV), (ES,VW),
(ES,VX), (ES,VY), (ES,VZ), (ES,WA), (ES,WB), (ES,WC), (ET,VA),
(ET,VB), (ET,VC), (ET,VD), (ET,VE), (ET,VF), (ET,VG), (ET,VH),
(ET,VI), (ET,VJ), (ET,VK), (ET,VL), (ET,VM), (ET,VN), (ET,VO),
(ET,VP), (ET,VQ), (ET,VR), (ET,VS), (ET,VT), (ET,VU), (ET,VV),
(ET,VW), (ET,VX), (ET,VY), (ET,VZ), (ET,WA), (ET,WB), (ET,WC),
(EU,VA), (EU,VB), (EU,VC), (EU,VD), (EU,VE), (EU,VF), (EU,VG),
(EU,VH), (EU,VI), (EU,VJ), (EU,VK), (EU,VL), (EU,VM), (EU,VN),
(EU,VO), (EU,VP), (EU,VQ), (EU,VR), (EU,VS), (EU,VT), (EU,VU),
(EU,VV), (EU,VW), (EU,VX), (EU,VY), (EU,VZ), (EU,WA), (EU,WB),
(EU,WC), (EV,VA), (EV,VB), (EV,VC), (EV,VD), (EV,VE), (EV,VF),
(EV,VG), (EV,VH), (EV,VI), (EV,VJ), (EV,VK), (EV,VL), (EV,VM),
(EV,VN), (EV,VO), (EV,VP), (EV,VQ), (EV,VR), (EV,VS), (EV,VT),
(EV,VU), (EV,VV), (EV,VW), (EV,VX), (EV,VY), (EV,VZ), (EV,WA),
(EV,WB), (EV,WC), (EW,VA), (EW,VB), (EW,VC), (EW,VD), (EW,VE),
(EW,VF), (EW,VG), (EW,VH), (EW,VI), (EW,VJ), (EW,VK), (EW,VL),

(EW,VM), (EW,VN), (EW,VO), (EW,VP), (EW,VQ), (EW,VR), (EW,VS),
(EW,VT), (EW,VU), (EW,VV), (EW,VW), (EW,VX), (EW,VY), (EW,VZ),
(EW,WA), (EW,WB), (EW,WC), (EX,VA), (EX,VB), (EX,VC), (EX,VD),
(EX,VE), (EX,VF), (EX,VG), (EX,VH), (EX,VI), (EX,VJ), (EX,VK),
(EX,VL), (EX,VM), (EX,VN), (EX,VO), (EX,VP), (EX,VQ), (EX,VR),
(EX,VS), (EX,VT), (EX,VU), (EX,VV), (EX,VW), (EX,VX), (EX,VY),
(EX,VZ), (EX,WA), (EX,WB), (EX,WC), (EY,VA), (EY,VB), (EY,VC),
(EY,VD), (EY,VE), (EY,VF), (EY,VG), (EY,VH), (EY,VI), (EY,VJ),
(EY,VK), (EY,VL), (EY,VM), (EY,VN), (EY,VO), (EY,VP), (EY,VQ),
(EY,VR), (EY,VS), (EY,VT), (EY,VU), (EY,VV), (EY,VW), (EY,VX),
(EY,VY), (EY,VZ), (EY,WA), (EY,WB), (EY,WC), (EZ,VA), (EZ,VB),
(EZ,VC), (EZ,VD), (EZ,VE), (EZ,VF), (EZ,VG), (EZ,VH), (EZ,VI),
(EZ,VJ), (EZ,VK), (EZ,VL), (EZ,VM), (EZ,VN), (EZ,VO), (EZ,VP),
(EZ,VQ), (EZ,VR), (EZ,VS), (EZ,VT), (EZ,VU), (EZ,VV), (EZ,VW),
(EZ,VX), (EZ,VY), (EZ,VZ), (EZ,WA), (EZ,WB), (EZ,WC), (FA,VA),
(FA,VB), (FA,VC), (FA,VD), (FA,VE), (FA,VF), (FA,VG), (FA,VH),
(FA,VI), (FA,VJ), (FA,VK), (FA,VL), (FA,VM), (FA,VN), (FA,VO),
(FA,VP), (FA,VQ), (FA,VR), (FA,VS), (FA,VT), (FA,VU), (FA,VV),
(FA,VW), (FA,VX), (FA,VY), (FA,VZ), (FA,WA), (FA,WB), (FA,WC),
(FB,VA), (FB,VB), (FB,VC), (FB,VD), (FB,VE), (FB,VF), (FB,VG),
(FB,VH), (FB,VI), (FB,VJ), (FB,VK), (FB,VL), (FB,VM), (FB,VN),
(FB,VO), (FB,VP), (FB,VQ), (FB,VR), (FB,VS), (FB,VT), (FB,VU),
(FB,VV), (FB,VW), (FB,VX), (FB,VY), (FB,VZ), (FB,WA), (FB,WB),
(FB,WC), (FC,VA), (FC,VA), (FC,VB), (FC,VB), (FC,VC), (FC,VD),
(FC,VE), (FC,VF), (FC,VG), (FC,VH), (FC,VI), (FC,VJ), (FC,VK),
(FC,VL), (FC,VM), (FC,VN), (FC,VO), (FC,VP), (FC,VQ), (FC,VR),
(FC,VS), (FC,VT), (FC,VU), (FC,VV), (FC,VW), (FC,VX), (FC,VY),
(FC,VZ), (FC,WA), (FC,WB), (FC,WC), (FD,VC), (FD,VD), (FD,VE),
(FD,VF), (FD,VG), (FD,VH), (FD,VI), (FD,VJ), (FD,VK), (FD,VL),
(FD,VM), (FD,VN), (FD,VO), (FD,VP), (FD,VQ), (FD,VR), (FD,VS),

(FD,VT), (FD,VU), (FD,VV), (FD,VW), (FD,VX), (FD,VY), (FD,VZ),
(FD,WA), (FD,WB), (FD,WC), (FE,VA), (FE,VB), (FE,VC), (FE,VD),
(FE,VE), (FE,VF), (FE,VG), (FE,VH), (FE,VI), (FE,VJ), (FE,VK),
(FE,VL), (FE,VM), (FE,VN), (FE,VO), (FE,VP), (FE,VQ), (FE,VR),
(FE,VS), (FE,VT), (FE,VU), (FE,VV), (FE,VW), (FE,VX), (FE,VY),
(FE,VZ), (FE,WA), (FE,WB), (FE,WC), (FF,VA), (FF,VB), (FF,VC),
(FF,VD), (FF,VE), (FF,VF), (FF,VG), (FF,VH), (FF,VI), (FF,VJ),
(FF,VK), (FF,VL), (FF,VM), (FF,VN), (FF,VO), (FF,VP), (FF,VQ),
(FF,VR), (FF,VS), (FF,VT), (FF,VU), (FF,VV), (FF,VW), (FF,VX),
(FF,VY), (FF,VZ), (FF,WA), (FF,WB), (FF,WC), (FG,VA), (FG,VB),
(FG,VC), (FG,VD), (FG,VE), (FG,VF), (FG,VG), (FG,VH), (FG,VI),
(FG,VJ), (FG,VK), (FG,VL), (FG,VM), (FG,VN), (FG,VO), (FG,VP),
(FG,VQ), (FG,VR), (FG,VS), (FG,VT), (FG,VU), (FG,VV), (FG,VW),
(FG,VX), (FG,VY), (FG,VZ), (FG,WA), (FG,WB), (FG,WC), (FH,VA),
(FH,VB), (FH,VC), (FH,VD), (FH,VE), (FH,VF), (FH,VG), (FH,VH),
(FH,VI), (FH,VJ), (FH,VK), (FH,VL), (FH,VM), (FH,VN), (FH,VO),
(FH,VP), (FH,VQ), (FH,VR), (FH,VS), (FH,VT), (FH,VU), (FH,VV),
(FH,VW), (FH,VX), (FH,VY), (FH,VZ), (FH,WA), (FH,WB), (FH,WC),
(FI,VA), (FI,VB), (FI,VC), (FI,VD), (FI,VE), (FI,VF), (FI,VG), (FI,VH),
(FI,VI), (FI,VJ), (FI,VK), (FI,VL), (FI,VM), (FI,VN), (FI,VO), (FI,VP),
(FI,VQ), (FI,VR), (FI,VS), (FI,VT), (FI,VU), (FI,VV), (FI,VW), (FI,VX),
(FI,VY), (FI,VZ), (FI,WA), (FI,WB), (FI,WC), (FJ,VA), (FJ,VB), (FJ,VC),
(FJ,VD), (FJ,VE), (FJ,VF), (FJ,VG), (FJ,VH), (FJ,VI), (FJ,VJ), (FJ,VK),
(FJ,VL), (FJ,VM), (FJ,VN), (FJ,VO), (FJ,VP), (FJ,VQ), (FJ,VR),
(FJ,VS), (FJ,VT), (FJ,VU), (FJ,VV), (FJ,VW), (FJ,VX), (FJ,VY), (FJ,VZ),
(FJ,WA), (FJ,WB), (FJ,WC), (FK,VA), (FK,VB), (FK,VC), (FK,VD),
(FK,VE), (FK,VF), (FK,VG), (FK,VH), (FK,VI), (FK,VJ), (FK,VK),
(FK,VL), (FK,VM), (FK,VN), (FK,VO), (FK,VP), (FK,VQ), (FK,VR),
(FK,VS), (FK,VT), (FK,VU), (FK,VV), (FK,VW), (FK,VX), (FK,VY),
(FK,VZ), (FK,WA), (FK,WB), (FK,WC), (FL,VA), (FL,VB), (FL,VC),

(FL,VD), (FL,VE), (FL,VF), (FL,VG), (FL,VH), (FL,VI), (FL,VJ), (FL,VK),
(FL,VL), (FL,VM), (FL,VN), (FL,VO), (FL,VP), (FL,VQ), (FL,VR),
(FL,VS), (FL,VT), (FL,VU), (FL,VV), (FL,VW), (FL,VX), (FL,VY),
(FL,VZ), (FL,WA), (FL,WB), (FL,WC), (FM,VA), (FM,VB), (FM,VC),
(FM,VD), (FM,VE), (FM,VF), (FM,VG), (FM,VH), (FM,VI), (FM,VJ),
(FM,VK), (FM,VL), (FM,VM), (FM,VN), (FM,VO), (FM,VP), (FM,VQ),
(FM,VR), (FM,VS), (FM,VT), (FM,VU), (FM,VV), (FM,VW), (FM,VX),
(FM,VY), (FM,VZ), (FM,WA), (FM,WB), (FM,WC), (FN,VA), (FN,VB),
(FN,VC), (FN,VD), (FN,VE), (FN,VF), (FN,VG), (FN,VH), (FN,VI),
(FN,VJ), (FN,VK), (FN,VL), (FN,VM), (FN,VN), (FN,VO), (FN,VP),
(FN,VQ), (FN,VR), (FN,VS), (FN,VT), (FN,VU), (FN,VV), (FN,VW),
(FN,VX), (FN,VY), (FN,VZ), (FN,WA), (FN,WB), (FN,WC), (FO,VA),
(FO,VB), (FO,VC), (FO,VD), (FO,VE), (FO,VF), (FO,VG), (FO,VH),
(FO,VI), (FO,VJ), (FO,VK), (FO,VL), (FO,VM), (FO,VN), (FO,VO),
(FO,VP), (FO,VQ), (FO,VR), (FO,VS), (FO,VT), (FO,VU), (FO,VV),
(FO,VW), (FO,VX), (FO,VY), (FO,VZ), (FO,WA), (FO,WB), (FO,WC),
(FP,VA), (FP,VB), (FP,VC), (FP,VD), (FP,VE), (FP,VF), (FP,VG),
(FP,VH), (FP,VI), (FP,VJ), (FP,VK), (FP,VL), (FP,VM), (FP,VN),
(FP,VO), (FP,VP), (FP,VQ), (FP,VR), (FP,VS), (FP,VT), (FP,VU),
(FP,VV), (FP,VW), (FP,VX), (FP,VY), (FP,VZ), (FP,WA), (FP,WB),
(FP,WC), (FQ,VA), (FQ,VB), (FQ,VC), (FQ,VD), (FQ,VE), (FQ,VF),
(FQ,VG), (FQ,VH), (FQ,VI), (FQ,VJ), (FQ,VK), (FQ,VL), (FQ,VM),
(FQ,VN), (FQ,VO), (FQ,VP), (FQ,VQ), (FQ,VR), (FQ,VS), (FQ,VT),
(FQ,VU), (FQ,VV), (FQ,VW), (FQ,VX), (FQ,VY), (FQ,VZ), (FQ,WA),
(FQ,WB), (FQ,WC), (FR,VA), (FR,VB), (FR,VC), (FR,VD), (FR,VE),
(FR,VF), (FR,VG), (FR,VH), (FR,VI), (FR,VJ), (FR,VK), (FR,VL),
(FR,VM), (FR,VN), (FR,VO), (FR,VP), (FR,VQ), (FR,VR), (FR,VS),
(FR,VT), (FR,VU), (FR,VV), (FR,VW), (FR,VX), (FR,VY), (FR,VZ),
(FR,WA), (FR,WB), (FR,WC), (FS,VA), (FS,VB), (FS,VC), (FS,VD),
(FS,VE), (FS,VF), (FS,VG), (FS,VH), (FS,VI), (FS,VJ), (FS,VK),

(FS,VL), (FS,VM), (FS,VN), (FS,VO), (FS,VP), (FS,VQ), (FS,VR),
(FS,VS), (FS,VT), (FS,VU), (FS,VV), (FS,VW), (FS,VX), (FS,VY),
(FS,VZ), (FS,WA), (FS,WB), (FS,WC), (FT,VA), (FT,VB), (FT,VC),
(FT,VD), (FT,VE), (FT,VF), (FT,VG), (FT,VH), (FT,VI), (FT,VJ),
(FT,VK), (FT,VL), (FT,VM), (FT,VN), (FT,VO), (FT,VP), (FT,VQ),
(FT,VR), (FT,VS), (FT,VT), (FT,VU), (FT,VV), (FT,VW), (FT,VX),
(FT,VY), (FT,VZ), (FT,WA), (FT,WB), (FT,WC), (FU,VA), (FU,VB),
(FU,VC), (FU,VD), (FU,VE), (FU,VF), (FU,VG), (FU,VH), (FU,VI),
(FU,VJ), (FU,VK), (FU,VL), (FU,VM), (FU,VN), (FU,VO), (FU,VP),
(FU,VQ), (FU,VR), (FU,VS), (FU,VT), (FU,VU), (FU,VV), (FU,VW),
(FU,VX), (FU,VY), (FU,VZ), (FU,WA), (FU,WB), (FU,WC), (FV,VA),
(FV,VB), (FV,VC), (FV,VD), (FV,VE), (FV,VF), (FV,VG), (FV,VH),
(FV,VI), (FV,VJ), (FV,VK), (FV,VL), (FV,VM), (FV,VN), (FV,VO),
(FV,VP), (FV,VQ), (FV,VR), (FV,VS), (FV,VT), (FV,VU), (FV,VV),
(FV,VW), (FV,VX), (FV,VY), (FV,VZ), (FV,WA), (FV,WB), (FV,WC),
(FW,VA), (FW,VB), (FW,VC), (FW,VD), (FW,VE), (FW,VF), (FW,VG),
(FW,VH), (FW,VI), (FW,VJ), (FW,VK), (FW,VL), (FW,VM), (FW,VN),
(FW,VO), (FW,VP), (FW,VQ), (FW,VR), (FW,VS), (FW,VT), (FW,VU),
(FW,VV), (FW,VW), (FW,VX), (FW,VY), (FW,VZ), (FW,WA), (FW,WB),
(FW,WC), (FX,VA), (FX,VB), (FX,VC), (FX,VD), (FX,VE), (FX,VF),
(FX,VG), (FX,VH), (FX,VI), (FX,VJ), (FX,VK), (FX,VL), (FX,VM),
(FX,VN), (FX,VO), (FX,VP), (FX,VQ), (FX,VR), (FX,VS), (FX,VT),
(FX,VU), (FX,VV), (FX,VW), (FX,VX), (FX,VY), (FX,VZ), (FX,WA),
(FX,WB), (FX,WC), (FY,VA), (FY,VB), (FY,VC), (FY,VD), (FY,VE),
(FY,VF), (FY,VG), (FY,VH), (FY,VI), (FY,VJ), (FY,VK), (FY,VL),
(FY,VM), (FY,VN), (FY,VO), (FY,VP), (FY,VQ), (FY,VR), (FY,VS),
(FY,VT), (FY,VU), (FY,VV), (FY,VW), (FY,VX), (FY,VY), (FY,VZ),
(FY,WA), (FY,WB), (FY,WC), (FZ,VA), (FZ,VB), (FZ,VC), (FZ,VD),
(FZ,VE), (FZ,VF), (FZ,VG), (FZ,VH), (FZ,VI), (FZ,VJ), (FZ,VK), (FZ,VL),
(FZ,VM), (FZ,VN), (FZ,VO), (FZ,VP), (FZ,VQ), (FZ,VR), (FZ,VS),

(FZ,VT), (FZ,VU), (FZ,VV), (FZ,VW), (FZ,VX), (FZ,VY), (FZ,VZ),
(FZ,WA), (FZ,WB), (FZ,WC), (GA,VA), (GA,VB), (GA,VC), (GA,VD),
(GA,VE), (GA,VF), (GA,VG), (GA,VH), (GA,VI), (GA,VJ), (GA,VK),
(GA,VL), (GA,VM), (GA,VN), (GA,VO), (GA,VP), (GA,VQ), (GA,VR),
(GA,VS), (GA,VT), (GA,VU), (GA,VV), (GA,VW), (GA,VX), (GA,VY),
(GA,VZ), (GA,WA), (GA,WB), (GA,WC), (GB,VA), (GB,VB), (GB,VC),
(GB,VD), (GB,VE), (GB,VF), (GB,VG), (GB,VH), (GB,VI), (GB,VJ),
(GB,VK), (GB,VL), (GB,VM), (GB,VN), (GB,VO), (GB,VP), (GB,VQ),
(GB,VR), (GB,VS), (GB,VT), (GB,VU), (GB,VV), (GB,VW), (GB,VX),
(GB,VY), (GB,VZ), (GB,WA), (GB,WB), (GB,WC), (GC,VA), (GC,VA),
(GC,VB), (GC,VB), (GC,VC), (GC,VD), (GC,VE), (GC,VF), (GC,VG),
(GC,VH), (GC,VI), (GC,VJ), (GC,VK), (GC,VL), (GC,VM), (GC,VN),
(GC,VO), (GC,VP), (GC,VQ), (GC,VR), (GC,VS), (GC,VT), (GC,VU),
(GC,VV), (GC,VW), (GC,VX), (GC,VY), (GC,VZ), (GC,WA), (GC,WB),
(GC,WC), (GD,VC), (GD,VD), (GD,VE), (GD,VF), (GD,VG), (GD,VH),
(GD,VI), (GD,VJ), (GD,VK), (GD,VL), (GD,VM), (GD,VN), (GD,VO),
(GD,VP), (GD,VQ), (GD,VR), (GD,VS), (GD,VT), (GD,VU), (GD,VV),
(GD,VW), (GD,VX), (GD,VY), (GD,VZ), (GD,WA), (GD,WB), (GD,WC),
(GE,VA), (GE,VB), (GE,VC), (GE,VD), (GE,VE), (GE,VF), (GE,VG),
(GE,VH), (GE,VI), (GE,VJ), (GE,VK), (GE,VL), (GE,VM), (GE,VN),
(GE,VO), (GE,VP), (GE,VQ), (GE,VR), (GE,VS), (GE,VT), (GE,VU),
(GE,VV), (GE,VW), (GE,VX), (GE,VY), (GE,VZ), (GE,WA), (GE,WB),
(GE,WC), (GF,VA), (GF,VB), (GF,VC), (GF,VD), (GF,VE), (GF,VF),
(GF,VG), (GF,VH), (GF,VI), (GF,VJ), (GF,VK), (GF,VL), (GF,VM),
(GF,VN), (GF,VO), (GF,VP), (GF,VQ), (GF,VR), (GF,VS), (GF,VT),
(GF,VU), (GF,VV), (GF,VW), (GF,VX), (GF,VY), (GF,VZ), (GF,WA),
(GF,WB), (GF,WC), (GG,VA), (GG,VB), (GG,VC), (GG,VD), (GG,VE),
(GG,VF), (GG,VG), (GG,VH), (GG,VI), (GG,VJ), (GG,VK), (GG,VL),
(GG,VM), (GG,VN), (GG,VO), (GG,VP), (GG,VQ), (GG,VR), (GG,VS),
(GG,VT), (GG,VU), (GG,VV), (GG,VW), (GG,VX), (GG,VY), (GG,VZ),

(GG,WA), (GG,WB), (GG,WC), (GH,VA), (GH,VB), (GH,VC), (GH,VD),
(GH,VE), (GH,VF), (GH,VG), (GH,VH), (GH,VI), (GH,VJ), (GH,VK),
(GH,VL), (GH,VM), (GH,VN), (GH,VO), (GH,VP), (GH,VQ), (GH,VR),
(GH,VS), (GH,VT), (GH,VU), (GH,VV), (GH,VW), (GH,VX), (GH,VY),
(GH,VZ), (GH,WA), (GH,WB), (GH,WC), (GI,VA), (GI,VB), (GI,VC),
(GI,VD), (GI,VE), (GI,VF), (GI,VG), (GI,VH), (GI,VI), (GI,VJ), (GI,VK),
(GI,VL), (GI,VM), (GI,VN), (GI,VO), (GI,VP), (GI,VQ), (GI,VR), (GI,VS),
(GI,VT), (GI,VU), (GI,VV), (GI,VW), (GI,VX), (GI,VY), (GI,VZ), (GI,WA),
(GI,WB), (GI,WC), (GJ,VA), (GJ,VB), (GJ,VC), (GJ,VD), (GJ,VE),
(GJ,VF), (GJ,VG), (GJ,VH), (GJ,VI), (GJ,VJ), (GJ,VK), (GJ,VL),
(GJ,VM), (GJ,VN), (GJ,VO), (GJ,VP), (GJ,VQ), (GJ,VR), (GJ,VS),
(GJ,VT), (GJ,VU), (GJ,VV), (GJ,VW), (GJ,VX), (GJ,VY), (GJ,VZ),
(GJ,WA), (GJ,WB), (GJ,WC), (GK,VA), (GK,VB), (GK,VC), (GK,VD),
(GK,VE), (GK,VF), (GK,VG), (GK,VH), (GK,VI), (GK,VJ), (GK,VK),
(GK,VL), (GK,VM), (GK,VN), (GK,VO), (GK,VP), (GK,VQ), (GK,VR),
(GK,VS), (GK,VT), (GK,VU), (GK,VV), (GK,VW), (GK,VX), (GK,VY),
(GK,VZ), (GK,WA), (GK,WB), (GK,WC), (GL,VA), (GL,VB), (GL,VC),
(GL,VD), (GL,VE), (GL,VF), (GL,VG), (GL,VH), (GL,VI), (GL,VJ),
(GL,VK), (GL,VL), (GL,VM), (GL,VN), (GL,VO), (GL,VP), (GL,VQ),
(GL,VR), (GL,VS), (GL,VT), (GL,VU), (GL,VV), (GL,VW), (GL,VX),
(GL,VY), (GL,VZ), (GL,WA), (GL,WB), (GL,WC), (GM,VA), (GM,VB),
(GM,VC), (GM,VD), (GM,VE), (GM,VF), (GM,VG), (GM,VH), (GM,VI),
(GM,VJ), (GM,VK), (GM,VL), (GM,VM), (GM,VN), (GM,VO), (GM,VP),
(GM,VQ), (GM,VR), (GM,VS), (GM,VT), (GM,VU), (GM,VV), (GM,VW),
(GM,VX), (GM,VY), (GM,VZ), (GM,WA), (GM,WB), (GM,WC), (GN,VA),
(GN,VB), (GN,VC), (GN,VD), (GN,VE), (GN,VF), (GN,VG), (GN,VH),
(GN,VI), (GN,VJ), (GN,VK), (GN,VL), (GN,VM), (GN,VN), (GN,VO),
(GN,VP), (GN,VQ), (GN,VR), (GN,VS), (GN,VT), (GN,VU), (GN,VV),
(GN,VW), (GN,VX), (GN,VY), (GN,VZ), (GN,WA), (GN,WB), (GN,WC),
(GO,VA), (GO,VB), (GO,VC), (GO,VD), (GO,VE), (GO,VF), (GO,VG),

(GO,VH), (GO,VI), (GO,VJ), (GO,VK), (GO,VL), (GO,VM), (GO,VN),
(GO,VO), (GO,VP), (GO,VQ), (GO,VR), (GO,VS), (GO,VT), (GO,VU),
(GO,VV), (GO,VW), (GO,VX), (GO,VY), (GO,VZ), (GO,WA), (GO,WB),
(GO,WC), (GP,VA), (GP,VB), (GP,VC), (GP,VD), (GP,VE), (GP,VF),
(GP,VG), (GP,VH), (GP,VI), (GP,VJ), (GP,VK), (GP,VL), (GP,VM),
(GP,VN), (GP,VO), (GP,VP), (GP,VQ), (GP,VR), (GP,VS), (GP,VT),
(GP,VU), (GP,VV), (GP,VW), (GP,VX), (GP,VY), (GP,VZ), (GP,WA),
(GP,WB), (GP,WC), (GQ,VA), (GQ,VB), (GQ,VC), (GQ,VD), (GQ,VE),
(GQ,VF), (GQ,VG), (GQ,VH), (GQ,VI), (GQ,VJ), (GQ,VK), (GQ,VL),
(GQ,VM), (GQ,VN), (GQ,VO), (GQ,VP), (GQ,VQ), (GQ,VR), (GQ,VS),
(GQ,VT), (GQ,VU), (GQ,VV), (GQ,VW), (GQ,VX), (GQ,VY), (GQ,VZ),
(GQ,WA), (GQ,WB), (GQ,WC), (GR,VA), (GR,VB), (GR,VC), (GR,VD),
(GR,VE), (GR,VF), (GR,VG), (GR,VH), (GR,VI), (GR,VJ), (GR,VK),
(GR,VL), (GR,VM), (GR,VN), (GR,VO), (GR,VP), (GR,VQ), (GR,VR),
(GR,VS), (GR,VT), (GR,VU), (GR,VV), (GR,VW), (GR,VX), (GR,VY),
(GR,VZ), (GR,WA), (GR,WB), (GR,WC), (GS,VA), (GS,VB), (GS,VC),
(GS,VD), (GS,VE), (GS,VF), (GS,VG), (GS,VH), (GS,VI), (GS,VJ),
(GS,VK), (GS,VL), (GS,VM), (GS,VN), (GS,VO), (GS,VP), (GS,VQ),
(GS,VR), (GS,VS), (GS,VT), (GS,VU), (GS,VV), (GS,VW), (GS,VX),
(GS,VY), (GS,VZ), (GS,WA), (GS,WB), (GS,WC), (GT,VA), (GT,VB),
(GT,VC), (GT,VD), (GT,VE), (GT,VF), (GT,VG), (GT,VH), (GT,VI),
(GT,VJ), (GT,VK), (GT,VL), (GT,VM), (GT,VN), (GT,VO), (GT,VP),
(GT,VQ), (GT,VR), (GT,VS), (GT,VT), (GT,VU), (GT,VV), (GT,VW),
(GT,VX), (GT,VY), (GT,VZ), (GT,WA), (GT,WB), (GT,WC), (GU,VA),
(GU,VB), (GU,VC), (GU,VD), (GU,VE), (GU,VF), (GU,VG), (GU,VH),
(GU,VI), (GU,VJ), (GU,VK), (GU,VL), (GU,VM), (GU,VN), (GU,VO),
(GU,VP), (GU,VQ), (GU,VR), (GU,VS), (GU,VT), (GU,VU), (GU,VV),
(GU,VW), (GU,VX), (GU,VY), (GU,VZ), (GU,WA), (GU,WB), (GU,WC),
(GV,VA), (GV,VB), (GV,VC), (GV,VD), (GV,VE), (GV,VF), (GV,VG),
(GV,VH), (GV,VI), (GV,VJ), (GV,VK), (GV,VL), (GV,VM), (GV,VN),

(HC,VP), (HC,VQ), (HC,VR), (HC,VS), (HC,VT), (HC,VU), (HC,VV),
(HC,VW), (HC,VX), (HC,VY), (HC,VZ), (HC,WA), (HC,WB), (HC,WC),
(HD,VC), (HD,VD), (HD,VE), (HD,VF), (HD,VG), (HD,VH), (HD,VI),
(HD,VJ), (HD,VK), (HD,VL), (HD,VM), (HD,VN), (HD,VO), (HD,VP),
(HD,VQ), (HD,VR), (HD,VS), (HD,VT), (HD,VU), (HD,VV), (HD,VW),
(HD,VX), (HD,VY), (HD,VZ), (HD,WA), (HD,WB), (HD,WC), (HE,VA),
(HE,VB), (HE,VC), (HE,VD), (HE,VE), (HE,VF), (HE,VG), (HE,VH),
(HE,VI), (HE,VJ), (HE,VK), (HE,VL), (HE,VM), (HE,VN), (HE,VO),
(HE,VP), (HE,VQ), (HE,VR), (HE,VS), (HE,VT), (HE,VU), (HE,VV),
(HE,VW), (HE,VX), (HE,VY), (HE,VZ), (HE,WA), (HE,WB), (HE,WC),
(HF,VA), (HF,VB), (HF,VC), (HF,VD), (HF,VE), (HF,VF), (HF,VG),
(HF,VH), (HF,VI), (HF,VJ), (HF,VK), (HF,VL), (HF,VM), (HF,VN),
(HF,VO), (HF,VP), (HF,VQ), (HF,VR), (HF,VS), (HF,VT), (HF,VU),
(HF,VV), (HF,VW), (HF,VX), (HF,VY), (HF,VZ), (HF,WA), (HF,WB),
(HF,WC), (HG,VA), (HG,VB), (HG,VC), (HG,VD), (HG,VE), (HG,VF),
(HG,VG), (HG,VH), (HG,VI), (HG,VJ), (HG,VK), (HG,VL), (HG,VM),
(HG,VN), (HG,VO), (HG,VP), (HG,VQ), (HG,VR), (HG,VS), (HG,VT),
(HG,VU), (HG,VV), (HG,VW), (HG,VX), (HG,VY), (HG,VZ), (HG,WA),
(HG,WB), (HG,WC), (HH,VA), (HH,VB), (HH,VC), (HH,VD), (HH,VE),
(HH,VF), (HH,VG), (HH,VH), (HH,VI), (HH,VJ), (HH,VK), (HH,VL),
(HH,VM), (HH,VN), (HH,VO), (HH,VP), (HH,VQ), (HH,VR), (HH,VS),
(HH,VT), (HH,VU), (HH,VV), (HH,VW), (HH,VX), (HH,VY), (HH,VZ),
(HH,WA), (HH,WB), (HH,WC), (HI,VA), (HI,VB), (HI,VC), (HI,VD),
(HI,VE), (HI,VF), (HI,VG), (HI,VH), (HI,VI), (HI,VJ), (HI,VK), (HI,VL),
(HI,VM), (HI,VN), (HI,VO), (HI,VP), (HI,VQ), (HI,VR), (HI,VS), (HI,VT),
(HI,VU), (HI,VV), (HI,VW), (HI,VX), (HI,VY), (HI,VZ), (HI,WA), (HI,WB),
(HI,WC), (HJ,VA), (HJ,VB), (HJ,VC), (HJ,VD), (HJ,VE), (HJ,VF),
(HJ,VG), (HJ,VH), (HJ,VI), (HJ,VJ), (HJ,VK), (HJ,VL), (HJ,VM),
(HJ,VN), (HJ,VO), (HJ,VP), (HJ,VQ), (HJ,VR), (HJ,VS), (HJ,VT),
(HJ,VU), (HJ,VV), (HJ,VW), (HJ,VX), (HJ,VY), (HJ,VZ), (HJ,WA),

(HJ,WB), (HJ,WC), (HK,VA), (HK,VB), (HK,VC), (HK,VD), (HK,VE),
 (HK,VF), (HK,VG), (HK,VH), (HK,VI), (HK,VJ), (HK,VK), (HK,VL),
 (HK,VM), (HK,VN), (HK,VO), (HK,VP), (HK,VQ), (HK,VR), (HK,VS),
 (HK,VT), (HK,VU), (HK,VV), (HK,VW), (HK,VX), (HK,VY), (HK,VZ),
 (HK,WA), (HK,WB), (HK,WC), (HL,VA), (HL,VB), (HL,VC), (HL,VD),
 (HL,VE), (HL,VF), (HL,VG), (HL,VH), (HL,VI), (HL,VJ), (HL,VK),
 (HL,VL), (HL,VM), (HL,VN), (HL,VO), (HL,VP), (HL,VQ), (HL,VR),
 (HL,VS), (HL,VT), (HL,VU), (HL,VV), (HL,VW), (HL,VX), (HL,VY),
 (HL,VZ), (HL,WA), (HL,WB), (HL,WC), (HM,VA), (HM,VB), (HM,VC),
 (HM,VD), (HM,VE), (HM,VF), (HM,VG), (HM,VH), (HM,VI), (HM,VJ),
 (HM,VK), (HM,VL), (HM,VM), (HM,VN), (HM,VO), (HM,VP), (HM,VQ),
 (HM,VR), (HM,VS), (HM,VT), (HM,VU), (HM,VV), (HM,VW), (HM,VX),
 (HM,VY), (HM,VZ), (HM,WA), (HM,WB), (HM,WC), (HN,VA), (HN,VB),
 (HN,VC), (HN,VD), (HN,VE), (HN,VF), (HN,VG), (HN,VH), (HN,VI),
 (HN,VJ), (HN,VK), (HN,VL), (HN,VM), (HN,VN), (HN,VO), (HN,VP),
 (HN,VQ), (HN,VR), (HN,VS), (HN,VT), (HN,VU), (HN,VV), (HN,VW),
 (HN,VX), (HN,VY), (HN,VZ), (HN,WA), (HN,WB), (HN,WC), (HO,VA),
 (HO,VB), (HO,VC), (HO,VD), (HO,VE), (HO,VF), (HOHO,VG),
 (HO,VH), (HO,VI), (HO,VJ), (HO,VK), (HO,VL), (HO,VM), (HO,VN),
 (HOHO,VO), (HO,VP), (HO,VQ), (HO,VR), (HO,VS), (HO,VT),
 (HO,VU), (HO,VV), (HO,VW), (HO,VX), (HO,VY), (HO,VZ), (HO,WA),
 (HO,WB), (HO,WC), (HP,VA), (HP,VB), (HP,VC), (HP,VD), (HP,VE),
 (HP,VF), (HP,VG), (HP,VH), (HP,VI), (HP,VJ), (HP,VK), (HP,VL),
 (HP,VM), (HP,VN), (HP,VO), (HP,VP), (HP,VQ), (HP,VR), (HP,VS),
 (HP,VT), (HP,VU), (HP,VV), (HP,VW), (HP,VX), (HP,VY), (HP,VZ),
 (HP,WA), (HP,WB),
 (HP,WC), (HQ,VA), (HQ,VB), (HQ,VC), (HQ,VD), (HQ,VE), (HQ,VF),
 (HQ,VG), (HQ,VH), (HQ,VI), (HQ,VJ), (HQ,VK), (HQ,VL), (HQ,VM),
 (HQ,VN), (HQ,VO), (HQ,VP), (HQ,VQ), (HQ,VR), (HQ,VS), (HQ,VT),
 (HQ,VU), (HQ,VV), (HQ,VW), (HQ,VX), (HQ,VY), (HQ,VZ), (HQ,WA),

(HQ,WB), (HQ,WC), (HR,VA), (HR,VB), (HR,VC), (HR,VD), (HR,VE),
(HR,VF), (HR,VG), (HR,VH), (HR,VI), (HR,VJ), (HR,VK), (HR,VL),
(HR,VM), (HR,VN), (HR,VO), (HR,VP), (HR,VQ), (HR,VR), (HR,VS),
(HR,VT), (HR,VU), (HR,VV), (HR,VW), (HR,VX), (HR,VY), (HR,VZ),
(HR,WA), (HR,WB), (HR,WC), (HS,VA), (HS,VB), (HS,VC), (HS,VD),
(HS,VE), (HS,VF), (HS,VG), (HS,VH), (HS,VI), (HS,VJ), (HS,VK),
(HS,VL), (HS,VM), (HS,VN), (HS,VO), (HS,VP), (HS,VQ), (HS,VR),
(HS,VS), (HS,VT), (HS,VU), (HS,VV), (HS,VW), (HS,VX), (HS,VY),
(HS,VZ), (HS,WA), (HS,WB), (HS,WC), (HT,VA), (HT,VB), (HT,VC),
(HT,VD), (HT,VE), (HT,VF), (HT,VG), (HT,VH), (HT,VI), (HT,VJ),
(HT,VK), (HT,VL), (HT,VM), (HT,VN), (HT,VO), (HT,VP), (HT,VQ),
(HT,VR), (HT,VS), (HT,VT), (HT,VU), (HT,VV), (HT,VW), (HT,VX),
(HT,VY), (HT,VZ), (HT,WA), (HT,WB), (HT,WC), (HU,VA), (HU,VB),
(HU,VC), (HU,VD), (HU,VE), (HU,VF), (HU,VG), (HU,VH), (HU,VI),
(HU,VJ), (HU,VK), (HU,VL), (HU,VM), (HU,VN), (HU,VO), (HU,VP),
(HU,VQ), (HU,VR), (HU,VS), (HU,VT), (HU,VU), (HU,VV), (HU,VW),
(HU,VX), (HU,VY), (HU,VZ), (HU,WA), (HU,WB), (HU,WC), (HV,VA),
(HV,VB), (HV,VC), (HV,VD), (HV,VE), (HV,VF), (HV,VG), (HV,VH),
(HV,VI), (HV,VJ), (HV,VK), (HV,VL), (HV,VM), (HV,VN), (HV,VO),
(HV,VP), (HV,VQ), (HV,VR), (HV,VS), (HV,VT), (HV,VU), (HV,VV),
(HV,VW), (HV,VX), (HV,VY), (HV,VZ), (HV,WA), (HV,WB), (HV,WC),
(HW,VA), (HW,VB), (HW,VC), (HW,VD), (HW,VE), (HW,VF), (HW,VG),
(HW,VH), (HW,VI), (HW,VJ), (HW,VK), (HW,VL), (HW,VM), (HW,VN),
(HW,VO), (HW,VP), (HW,VQ), (HW,VR), (HW,VS), (HW,VT), (HW,VU),
(HW,VV), (HW,VW), (HW,VX), (HW,VY), (HW,VZ), (HW,WA),
(HW,WB), (HW,WC), (HX,VA), (HX,VB), (HX,VC), (HX,VD), (HX,VE),
(HX,VF), (HX,VG), (HX,VH), (HX,VI), (HX,VJ), (HX,VK), (HX,VL),
(HX,VM), (HX,VN), (HX,VO), (HX,VP), (HX,VQ), (HX,VR), (HX,VS),
(HX,VT), (HX,VU), (HX,VV), (HX,VW), (HX,VX), (HX,VY), (HX,VZ),
(HX,WA), (HX,WB), (HX,WC), (HY,VA), (HY,VB), (HY,VC), (HY,VD),

(HY,VE), (HY,VF), (HY,VG), (HY,VH), (HY,VI), (HY,VJ), (HY,VK),
(HY,VL), (HY,VM), (HY,VN), (HY,VO), (HY,VP), (HY,VQ), (HY,VR),
(HY,VS), (HY,VT), (HY,VU), (HY,VV), (HY,VW), (HY,VX), (HY,VY),
(HY,VZ), (HY,WA), (HY,WB), (HY,WC), (HZ,VA), (HZ,VB), (HZ,VC),
(HZ,VD), (HZ,VE), (HZ,VF), (HZ,VG), (HZ,VH), (HZ,VI), (HZ,VJ),
(HZ,VK), (HZ,VL), (HZ,VM), (HZ,VN), (HZ,VO), (HZ,VP), (HZ,VQ),
(HZ,VR), (HZ,VS), (HZ,VT), (HZ,VU), (HZ,VV), (HZ,VW), (HZ,VX),
(HZ,VY), (HZ,VZ), (HZ,WA), (HZ,WB), (HZ,WC), (IA,VA), (IA,VB),
(IA,VC), (IA,VD), (IA,VE), (IA,VF), (IA,VG), (IA,VH), (IA,VI), (IA,VJ),
(IA,VK), (IA,VL), (IA,VM), (IA,VN), (IA,VO), (IA,VP), (IA,VQ), (IA,VR),
(IA,VS), (IA,VT), (IA,VU), (IA,VV), (IA,VW), (IA,VX), (IA,VY), (IA,VZ),
(IA,WA), (IA,WB), (IA,WC), (IB,VA), (IB,VB), (IB,VC), (IB,VD), (IB,VE),
(IB,VF), (IB,VG), (IB,VH), (IB,VI), (IB,VJ), (IB,VK), (IB,VL), (IB,VM),
(IB,VN), (IB,VO), (IB,VP), (IB,VQ), (IB,VR), (IB,VS), (IB,VT), (IB,VU),
(IB,VV), (IB,VW), (IB,VX), (IB,VY), (IB,VZ), (IB,WA), (IB,WB), (IB,WC),
(IC,VA), (IC,VA), (IC,VB), (IC,VB), (IC,VC), (IC,VD), (IC,VE), (IC,VF),
(IC,VG), (IC,VH), (IC,VI), (IC,VJ), (IC,VK), (IC,VL), (IC,VM), (IC,VN),
(IC,VO), (IC,VP), (IC,VQ), (IC,VR), (IC,VS), (IC,VT), (IC,VU), (IC,VV),
(IC,VW), (IC,VX), (IC,VY), (IC,VZ), (IC,WA), (IC,WB), (IC,WC), (ID,VC),
(ID,VD), (ID,VE), (ID,VF), (ID,VG), (ID,VH), (ID,VI), (ID,VJ), (ID,VK),
(ID,VL), (ID,VM), (ID,VN), (ID,VO), (ID,VP), (ID,VQ), (ID,VR), (ID,VS),
(ID,VT), (ID,VU), (ID,VV), (ID,VW), (ID,VX), (ID,VY), (ID,VZ), (ID,WA),
(ID,WB), (ID,WC), (IE,VA), (IE,VB), (IE,VC), (IE,VD), (IE,VE), (IE,VF),
(IE,VG), (IE,VH), (IE,VI), (IE,VJ), (IE,VK), (IE,VL), (IE,VM), (IE,VN),
(IE,VO), (IE,VP), (IE,VQ), (IE,VR), (IE,VS), (IE,VT), (IE,VU), (IE,VV),
(IE,VW), (IE,VX), (IE,VY), (IE,VZ), (IE,WA), (IE,WB), (IE,WC), (IF,VA),
(IF,VB), (IF,VC), (IF,VD), (IF,VE), (IF,VF), (IF,VG), (IF,VH), (IF,VI),
(IF,VJ), (IF,VK), (IF,VL), (IF,VM), (IF,VN), (IF,VO), (IF,VP), (IF,VQ),
(IF,VR), (IF,VS), (IF,VT), (IF,VU), (IF,VV), (IF,VW), (IF,VX), (IF,VY),
(IF,VZ), (IF,WA), (IF,WB), (IF,WC), (IG,VA), (IG,VB), (IG,VC), (IG,VD),

(IG,VE), (IG,VF), (IG,VG), (IG,VH), (IG,VI), (IG,VJ), (IG,VK), (IG,VL),
(IG,VM), (IG,VN), (IG,VO), (IG,VP), (IG,VQ), (IG,VR), (IG,VS), (IG,VT),
(IG,VU), (IG,VV), (IG,VW), (IG,VX), (IG,VY), (IG,VZ), (IG,WA),
(IG,VB), (IG,VC), (IH,VA), (IH,VB), (IH,VC), (IH,VD), (IH,VE), (IH,VF),
(IH,VG), (IH,VH), (IH,VI), (IH,VJ), (IH,VK), (IH,VL), (IH,VM), (IH,VN),
(IH,VO), (IH,VP), (IH,VQ), (IH,VR), (IH,VS), (IH,VT), (IH,VU), (IH,VV),
(IH,VW), (IH,VX), (IH,VY), (IH,VZ), (IH,WA), (IH,VB), (IH,VC), (II,VA),
(II,VB), (II,VC), (II,VD), (II,VE), (II,VF), (II,VG), (II,VH), (II,VI), (II,VJ),
(II,VK), (II,VL), (II,VM), (II,VN), (II,VO), (II,VP), (II,VQ), (II,VR), (II,VS),
(II,VT), (II,VU), (II,VV), (II,VW), (II,VX), (II,VY), (II,VZ), (II,WA), (II,VB),
(II,VC), (IJ,VA), (IJ,VB), (IJ,VC), (IJ,VD), (IJ,VE), (IJ,VF), (IJ,VG),
(IJ,VH), (IJ,VI), (IJ,VJ), (IJ,VK), (IJ,VL), (IJ,VM), (IJ,VN), (IJ,VO),
(IJ,VP), (IJ,VQ), (IJ,VR), (IJ,VS), (IJ,VT), (IJ,VU), (IJ,VV), (IJ,VW),
(IJ,VX), (IJ,VY), (IJ,VZ), (IJ,WA), (IJ,VB), (IJ,VC), (IK,VA), (IK,VB),
(IK,VC), (IK,VD), (IK,VE), (IK,VF), (IK,VG), (IK,VH), (IK,VI), (IK,VJ),
(IK,VK), (IK,VL), (IK,VM), (IK,VN), (IK,VO), (IK,VP), (IK,VQ), (IK,VR),
(IK,VS), (IK,VT), (IK,VU), (IK,VV), (IK,VW), (IK,VX), (IK,VY), (IK,VZ),
(IK,WA), (IK,VB), (IK,VC), (IL,VA), (IL,VB), (IL,VC), (IL,VD), (IL,VE),
(IL,VF), (IL,VG), (IL,VH), (IL,VI), (IL,VJ), (IL,VK), (IL,VL), (IL,VM),
(IL,VN), (IL,VO), (IL,VP), (IL,VQ), (IL,VR), (IL,VS), (IL,VT), (IL,VU),
(IL,VV), (IL,VW), (IL,VX), (IL,VY), (IL,VZ), (IL,WA), (IL,VB), (IL,VC),
(IM,VA), (IM,VB), (IM,VC), (IM,VD), (IM,VE), (IM,VF), (IM,VG), (IM,VH),
(IM,VI), (IM,VJ), (IM,VK), (IM,VL), (IM,VM), (IM,VN), (IM,VO), (IM,VP),
(IM,VQ), (IM,VR), (IM,VS), (IM,VT), (IM,VU), (IM,VV), (IM,VW),
(IM,VX), (IM,VY), (IM,VZ), (IM,WA), (IM,VB), (IM,VC), (IN,VA),
(IN,VB), (IN,VC), (IN,VD), (IN,VE), (IN,VF), (IN,VG), (IN,VH), (IN,VI),
(IN,VJ), (IN,VK), (IN,VL), (IN,VM), (IN,VN), (IN,VO), (IN,VP), (IN,VQ),
(IN,VR), (IN,VS), (IN,VT), (IN,VU), (IN,VV), (IN,VW), (IN,VX), (IN,VY),
(IN,VZ), (IN,WA), (IN,VB), (IN,VC), (IO,VA), (IO,VB), (IO,VC), (IO,VD),
(IO,VE), (IO,VF), (IO,VG), (IO,VH), (IO,VI), (IO,VJ), (IO,VK), (IO,VL),

(IO,VM), (IO,VN), (IO,VO), (IO,VP), (IO,VQ), (IO,VR), (IO,VS), (IO,VT),
(IO,VU), (IO,VV), (IO,VW), (IO,VX), (IO,VY), (IO,VZ), (IO,WA),
(IO,WB), (IO,WC), (IP,VA), (IP,VB), (IP,VC), (IP,VD), (IP,VE), (IP,VF),
(IP,VG), (IP,VH), (IP,VI), (IP,VJ), (IP,VK), (IP,VL), (IP,VM), (IP,VN),
(IP,VO), (IP,VP), (IP,VQ), (IP,VR), (IP,VS), (IP,VT), (IP,VU), (IP,VV),
(IP,VW), (IP,VX), (IP,VY), (IP,VZ), (IP,WA), (IP,WB), (IP,WC), (IQ,VA),
(IQ,VB), (IQ,VC), (IQ,VD), (IQ,VE), (IQ,VF), (IQ,VG), (IQ,VH), (IQ,VI),
(IQ,VJ), (IQ,VK), (IQ,VL), (IQ,VM), (IQ,VN), (IQ,VO), (IQ,VP), (IQ,VQ),
(IQ,VR), (IQ,VS), (IQ,VT), (IQ,VU), (IQ,VV), (IQ,VW), (IQ,VX), (IQ,VY),
(IQ,VZ), (IQ,WA), (IQ,WB), (IQ,WC), (IR,VA), (IR,VB), (IR,VC), (IR,VD),
(IR,VE), (IR,VF), (IR,VG), (IR,VH), (IR,VI), (IR,VJ), (IR,VK), (IR,VL),
(IR,VM), (IR,VN), (IR,VO), (IR,VP), (IR,VQ), (IR,VR), (IR,VS), (IR,VT),
(IR,VU), (IR,VV), (IR,VW), (IR,VX), (IR,VY), (IR,VZ), (IR,WA), (IR,WB),
(IR,WC), (IS,VA), (IS,VB), (IS,VC), (IS,VD), (IS,VE), (IS,VF), (IS,VG),
(IS,VH), (IS,VI), (IS,VJ), (IS,VK), (IS,VL), (IS,VM), (IS,VN), (IS,VO),
(IS,VP), (IS,VQ), (IS,VR), (IS,VS), (IS,VT), (IS,VU), (IS,VV), (IS,VW),
(IS,VX), (IS,VY), (IS,VZ), (IS,WA), (IS,WB), (IS,WC), (IT,VA), (IT,VB),
(IT,VC), (IT,VD), (IT,VE), (IT,VF), (IT,VG), (IT,VH), (IT,VI), (IT,VJ),
(IT,VK), (IT,VL), (IT,VM), (IT,VN), (IT,VO), (IT,VP), (IT,VQ), (IT,VR),
(IT,VS), (IT,VT), (IT,VU), (IT,VV), (IT,VW), (IT,VX), (IT,VY), (IT,VZ),
(IT,WA), (IT,WB), (IT,WC), (IU,VA), (IU,VB), (IU,VC), (IU,VD), (IU,VE),
(IU,VF), (IU,VG), (IU,VH), (IU,VI), (IU,VJ), (IU,VK), (IU,VL), (IU,VM),
(IU,VN), (IU,VO), (IU,VP), (IU,VQ), (IU,VR), (IU,VS), (IU,VT), (IU,VU),
(IU,VV), (IU,VW), (IU,VX), (IU,VY), (IU,VZ), (IU,WA), (IU,WB), (IU,WC),
(IV,VA), (IV,VB), (IV,VC), (IV,VD), (IV,VE), (IV,VF), (IV,VG), (IV,VH),
(IV,VI), (IV,VJ), (IV,VK), (IV,VL), (IV,VM), (IV,VN), (IV,VO), (IV,VP),
(IV,VQ), (IV,VR), (IV,VS), (IV,VT), (IV,VU), (IV,VV), (IV,VW), (IV,VX),
(IV,VY), (IV,VZ), (IV,WA), (IV,WB), (IV,WC), (IW,VA), (IW,VB),
(IW,VC), (IW,VD), (IW,VE), (IW,VF), (IW,VG), (IW,VH), (IW,VI),
(IW,VJ), (IW,VK), (IW,VL), (IW,VM), (IW,VN), (IW,VO), (IW,VP),

(IW,VQ), (IW,VR), (IW,VS), (IW,VT), (IW,VU), (IW,VV), (IW,VW),
 (IW,VX), (IW,VY), (IW,VZ), (IW,WA), (IW,WB), (IW,WC), (IX,VA),
 (IX,VB), (IX,VC), (IX,VD), (IX,VE), (IX,VF), (IX,VG), (IX,VH), (IX,VI),
 (IX,VJ), (IX,VK), (IX,VL), (IX,VM), (IX,VN), (IX,VO), (IX,VP), (IX,VQ),
 (IX,VR), (IX,VS), (IX,VT), (IX,VU), (IX,VV), (IX,VW), (IX,VX), (IX,VY),
 (IX,VZ), (IX,WA), (IX,WB), (IX,WC), (IY,VA), (IY,VB), (IY,VC), (IY,VD),
 (IY,VE), (IY,VF), (IY,VG), (IY,VH), (IY,VI), (IY,VJ), (IY,VK), (IY,VL),
 (IY,VM), (IY,VN), (IY,VO), (IY,VP), (IY,VQ), (IY,VR), (IY,VS), (IY,VT),
 (IY,VU), (IY,VV), (IY,VW), (IY,VX), (IY,VY), (IY,VZ), (IY,WA), (IY,WB),
 (IY,WC), (IZ,VA), (IZ,VB), (IZ,VC), (IZ,VD), (IZ,VE), (IZ,VF), (IZ,VG),
 (IZ,VH), (IZ,VI), (IZ,VJ), (IZ,VK), (IZ,VL), (IZ,VM), (IZ,VN), (IZ,VO),
 (IZ,VP), (IZ,VQ), (IZ,VR), (IZ,VS), (IZ,VT), (IZ,VU), (IZ,VV), (IZ,VW),
 (IZ,VX), (IZ,VY), (IZ,VZ), (IZ,WA), (IZ,WB), (IZ,WC), (JA,VA), (JA,VB),
 (JA,VC), (JA,VD), (JA,VE), (JA,VF), (JA,VG), (JA,VH), (JA,VI), (JA,VJ),
 (JA,VK), (JA,VL), (JA,VM), (JA,VN), (JA,VO), (JA,VP), (JA,VQ),
 (JA,VR), (JA,VS), (JA,VT), (JA,VU), (JA,VV), (JA,VW), (JA,VX),
 (JA,VY), (JA,VZ), (JA,WA), (JA,WB), (JA,WC), (JB,VA), (JB,VB),
 (JB,VC), (JB,VD), (JB,VE), (JB,VF), (JB,VG), (JB,VH), (JB,VI), (JB,VJ),
 (JB,VK), (JB,VL), (JB,VM), (JB,VN), (JB,VO), (JB,VP), (JB,VQ),
 (JB,VR), (JB,VS), (JB,VT), (JB,VU), (JB,VV), (JB,VW), (JB,VX),
 (JB,VY), (JB,VZ), (JB,WA), (JB,WB), (JB,WC), (JC,VA), (JC,VA),
 (JC,VB), (JC,VB), (JC,VC), (JC,VD), (JC,VE), (JC,VF), (JC,VG),
 (JC,VH), (JC,VI), (JC,VJ), (JC,VK), (JC,VL), (JC,VM), (JC,VN),
 (JC,VO), (JC,VP), (JC,VQ), (JC,VR), (JC,VS), (JC,VT), (JC,VU),
 (JC,VV), (JC,VW), (JC,VX), (JC,VY), (JC,VZ), (JC,WA), (JC,WB),
 (JC,WC), (JD,VC), (JD,VD), (JD,VE), (JD,VF), (JD,VG), (JD,VH),
 (JD,VI), (JD,VJ), (JD,VK), (JD,VL), (JD,VM), (JD,VN), (JD,VO),
 (JD,VP), (JD,VQ), (JD,VR), (JD,VS), (JD,VT), (JD,VU), (JD,VV),
 (JD,VW), (JD,VX), (JD,VY), (JD,VZ), (JD,WA), (JD,WB), (JD,WC),
 (JE,VA), (JE,VB), (JE,VC), (JE,VD), (JE,VE), (JE,VF), (JE,VG),

(JE,VH), (JE,VI), (JE,VJ), (JE,VK), (JE,VL), (JE,VM), (JE,VN), (JE,VO),
(JE,VP), (JE,VQ), (JE,VR), (JE,VS), (JE,VT), (JE,VU), (JE,VV),
(JE,VW), (JE,VX), (JE,VY), (JE,VZ), (JE,WA), (JE,WB), (JE,WC),
(JF,VA), (JF,VB), (JF,VC), (JF,VD), (JF,VE), (JF,VF), (JF,VG), (JF,VH),
(JF,VI), (JF,VJ), (JF,VK), (JF,VL), (JF,VM), (JF,VN), (JF,VO), (JF,VP),
(JF,VQ), (JF,VR), (JF,VS), (JF,VT), (JF,VU), (JF,VV), (JF,VW),
(JF,VX), (JF,VY), (JF,VZ), (JF,WA), (JF,WB), (JF,WC), (JG,VA),
(JG,VB), (JG,VC), (JG,VD), (JG,VE), (JG,VF), (JG,VG), (JG,VH),
(JG,VI), (JG,VJ), (JG,VK), (JG,VL), (JG,VM), (JG,VN), (JG,VO),
(JG,VP), (JG,VQ), (JG,VR), (JG,VS), (JG,VT), (JG,VU), (JG,VV),
(JG,VW), (JG,VX), (JG,VY), (JG,VZ), (JG,WA), (JG,WB), (JG,WC),
(JH,VA), (JH,VB), (JH,VC), (JH,VD), (JH,VE), (JH,VF), (JH,VG),
(JH,VH), (JH,VI), (JH,VJ), (JH,VK), (JH,VL), (JH,VM), (JH,VN),
(JH,VO), (JH,VP), (JH,VQ), (JH,VR), (JH,VS), (JH,VT), (JH,VU),
(JH,VV), (JH,VW), (JH,VX), (JH,VY), (JH,VZ), (JH,WA), (JH,WB),
(JH,WC), (JI,VA), (JI,VB), (JI,VC), (JI,VD), (JI,VE), (JI,VF), (JI,VG),
(JI,VH), (JI,VI), (JI,VJ), (JI,VK), (JI,VL), (JI,VM), (JI,VN), (JI,VO),
(JI,VP), (JI,VQ), (JI,VR), (JI,VS), (JI,VT), (JI,VU), (JI,VV), (JI,VW),
(JI,VX), (JI,VY), (JI,VZ), (JI,WA), (JI,WB), (JI,WC), (JJ,VA), (JJ,VB),
(JJ,VC), (JJ,VD), (JJ,VE), (JJ,VF), (JJ,VG), (JJ,VH), (JJ,VI), (JJ,VJ),
(JJ,VK), (JJ,VL), (JJ,VM), (JJ,VN), (JJ,VO), (JJ,VP), (JJ,VQ), (JJ,VR),
(JJ,VS), (JJ,VT), (JJ,VU), (JJ,VV), (JJ,VW), (JJ,VX), (JJ,VY), (JJ,VZ),
(JJ,WA), (JJ,WB), (JJ,WC), (JK,VA), (JK,VB), (JK,VC), (JK,VD),
(JK,VE), (JK,VF), (JK,VG), (JK,VH), (JK,VI), (JK,VJ), (JK,VK), (JK,VL),
(JK,VM), (JK,VN), (JK,VO), (JK,VP), (JK,VQ), (JK,VR), (JK,VS),
(JK,VT), (JK,VU), (JK,VV), (JK,VW), (JK,VX), (JK,VY), (JK,VZ),
(JK,WA), (JK,WB), (JK,WC), (JL,VA), (JL,VB), (JL,VC), (JL,VD),
(JL,VE), (JL,VF), (JL,VG), (JL,VH), (JL,VI), (JL,VJ), (JL,VK), (JL,VL),
(JL,VM), (JL,VN), (JL,VO), (JL,VP), (JL,VQ), (JL,VR), (JL,VS), (JL,VT),
(JL,VU), (JL,VV), (JL,VW), (JL,VX), (JL,VY), (JL,VZ), (JL,WA),

(JL,WB), (JL,WC), (JM,VA), (JM,VB), (JM,VC), (JM,VD), (JM,VE),
(JM,VF), (JM,VG), (JM,VH), (JM,VI), (JM,VJ), (JM,VK), (JM,VL),
(JM,VM), (JM,VN), (JM,VO), (JM,VP), (JM,VQ), (JM,VR), (JM,VS),
(JM,VT), (JM,VU), (JM,VV), (JM,VW), (JM,VX), (JM,VY), (JM,VZ),
(JM,WA), (JM,WB), (JM,WC), (JN,VA), (JN,VB), (JN,VC), (JN,VD),
(JN,VE), (JN,VF), (JN,VG), (JN,VH), (JN,VI), (JN,VJ), (JN,VK), (JN,VL),
(JN,VM), (JN,VN), (JN,VO), (JN,VP), (JN,VQ), (JN,VR), (JN,VS),
(JN,VT), (JN,VU), (JN,VV), (JN,VW), (JN,VX), (JN,VY), (JN,VZ),
(JN,WA), (JN,WB), (JN,WC), (JO,VA), (JO,VB), (JO,VC), (JO,VD),
(JO,VE), (JO,VF), (JO,VG), (JO,VH), (JO,VI), (JO,VJ), (JO,VK),
(JO,VL), (JO,VM), (JO,VN), (JO,VO), (JO,VP), (JO,VQ), (JO,VR),
(JO,VS), (JO,VT), (JO,VU), (JO,VV), (JO,VW), (JO,VX), (JO,VY),
(JO,VZ), (JO,WA), (JO,WB), (JO,WC), (JP,VA), (JP,VB), (JP,VC),
(JP,VD), (JP,VE), (JP,VF), (JP,VG), (JP,VH), (JP,VI), (JP,VJ), (JP,VK),
(JP,VL), (JP,VM), (JP,VN), (JP,VO), (JP,VP), (JP,VQ), (JP,VR),
(JP,VS), (JP,VT), (JP,VU), (JP,VV), (JP,VW), (JP,VX), (JP,VY),
(JP,VZ), (JP,WA), (JP,WB), (JP,WC), (JQ,VA), (JQ,VB), (JQ,VC),
(JQ,VD), (JQ,VE), (JQ,VF), (JQ,VG), (JQ,VH), (JQ,VI), (JQ,VJ),
(JQ,VK), (JQ,VL), (JQ,VM), (JQ,VN), (JQ,VO), (JQ,VP), (JQ,VQ),
(JQ,VR), (JQ,VS), (JQ,VT), (JQ,VU), (JQ,VV), (JQ,VW), (JQ,VX),
(JQ,VY), (JQ,VZ), (JQ,WA), (JQ,WB), (JQ,WC), (JR,VA), (JR,VB),
(JR,VC), (JR,VD), (JR,VE), (JR,VF), (JR,VG), (JR,VH), (JR,VI),
(JR,VJ), (JR,VK), (JR,VL), (JR,VM), (JR,VN), (JR,VO), (JR,VP),
(JR,VQ), (JR,VR), (JR,VS), (JR,VT), (JR,VU), (JR,VV), (JR,VW),
(JR,VX), (JR,VY), (JR,VZ), (JR,WA), (JR,WB), (JR,WC), (JS,VA),
(JS,VB), (JS,VC), (JS,VD), (JS,VE), (JS,VF), (JS,VG), (JS,VH), (JS,VI),
(JS,VJ), (JS,VK), (JS,VL), (JS,VM), (JS,VN), (JS,VO), (JS,VP),
(JS,VQ), (JS,VR), (JS,VS), (JS,VT), (JS,VU), (JS,VV), (JS,VW),
(JS,VX), (JS,VY), (JS,VZ), (JS,WA), (JS,WB), (JS,WC), (JT,VA),
(JT,VB), (JT,VC), (JT,VD), (JT,VE), (JT,VF), (JT,VG), (JT,VH), (JT,VI),

(JT,VJ), (JT,VK), (JT,VL), (JT,VM), (JT,VN), (JT,VO), (JT,VP), (JT,VQ),
(JT,VR), (JT,VS), (JT,VT), (JT,VU), (JT,VV), (JT,VW), (JT,VX), (JT,VY),
(JT,VZ), (JT,WA), (JT,WB), (JT,WC), (JU,VA), (JU,VB), (JU,VC),
(JU,VD), (JU,VE), (JU,VF), (JU,VG), (JU,VH), (JU,VI), (JU,VJ),
(JU,VK), (JU,VL), (JU,VM), (JU,VN), (JU,VO), (JU,VP), (JU,VQ),
(JU,VR), (JU,VS), (JU,VT), (JU,VU), (JU,VV), (JU,VW), (JU,VX),
(JU,VY), (JU,VZ), (JU,WA), (JU,WB), (JU,WC), (JV,VA), (JV,VB),
(JV,VC), (JV,VD), (JV,VE), (JV,VF), (JV,VG), (JV,VH), (JV,VI), (JV,VJ),
(JV,VK), (JV,VL), (JV,VM), (JV,VN), (JV,VO), (JV,VP), (JV,VQ),
(JV,VR), (JV,VS), (JV,VT), (JV,VU), (JV,VV), (JV,VW), (JV,VX),
(JV,VY), (JV,VZ), (JV,WA), (JV,WB), (JV,WC), (JW,VA), (JW,VB),
(JW,VC), (JW,VD), (JW,VE), (JW,VF), (JW,VG), (JW,VH), (JW,VI),
(JW,VJ), (JW,VK), (JW,VL), (JW,VM), (JW,VN), (JW,VO), (JW,VP),
(JW,VQ), (JW,VR), (JW,VS), (JW,VT), (JW,VU), (JW,VV), (JW,VW),
(JW,VX), (JW,VY), (JW,VZ), (JW,WA), (JW,WB), (JW,WC), (JX,VA),
(JX,VB), (JX,VC), (JX,VD), (JX,VE), (JX,VF), (JX,VG), (JX,VH), (JX,VI),
(JX,VJ), (JX,VK), (JX,VL), (JX,VM), (JX,VN), (JX,VO), (JX,VP),
(JX,VQ), (JX,VR), (JX,VS), (JX,VT), (JX,VU), (JX,VV), (JX,VW),
(JX,VX), (JX,VY), (JX,VZ), (JX,WA), (JX,WB), (JX,WC), (JY,VA),
(JY,VB), (JY,VC), (JY,VD), (JY,VE), (JY,VF), (JY,VG), (JY,VH), (JY,VI),
(JY,VJ), (JY,VK), (JY,VL), (JY,VM), (JY,VN), (JY,VO), (JY,VP),
(JY,VQ), (JY,VR), (JY,VS), (JY,VT), (JY,VU), (JY,VV), (JY,VW),
(JY,VX), (JY,VY), (JY,VZ), (JY,WA), (JY,WB), (JY,WC), (JZ,VA),
(JZ,VB), (JZ,VC), (JZ,VD), (JZ,VE), (JZ,VF), (JZ,VG), (JZ,VH), (JZ,VI),
(JZ,VJ), (JZ,VK), (JZ,VL), (JZ,VM), (JZ,VN), (JZ,VO), (JZ,VP), (JZ,VQ),
(JZ,VR), (JZ,VS), (JZ,VT), (JZ,VU), (JZ,VV), (JZ,VW), (JZ,VX), (JZ,VY),
(JZ,VZ), (JZ,WA), (JZ,WB), (JZ,WC), (KA,VA), (KA,VB), (KA,VC),
(KA,VD), (KA,VE), (KA,VF), (KA,VG), (KA,VH), (KA,VI), (KA,VJ),
(KA,VK), (KA,VL), (KA,VM), (KA,VN), (KA,VO), (KA,VP), (KA,VQ),
(KA,VR), (KA,VS), (KA,VT), (KA,VU), (KA,VV), (KA,VW), (KA,VX),

(KA,VY), (KA,VZ), (KA,WA), (KA,WB), (KA,WC), (KB,VA), (KB,VB),
(KB,VC), (KB,VD), (KB,VE), (KB,VF), (KB,VG), (KB,VH), (KB,VI),
(KB,VJ), (KB,VK), (KB,VL), (KB,VM), (KB,VN), (KB,VO), (KB,VP),
(KB,VQ), (KB,VR), (KB,VS), (KB,VT), (KB,VU), (KB,VV), (KB,VW),
(KB,VX), (KB,VY), (KB,VZ), (KB,WA), (KB,WB), (KB,WC), (KC,VA),
(KC,VA), (KC,VB), (KC,VB), (KC,VC), (KC,VD), (KC,VE), (KC,VF),
(KC,VG), (KC,VH), (KC,VI), (KC,VJ), (KC,VK), (KC,VL), (KC,VM),
(KC,VN), (KC,VO), (KC,VP), (KC,VQ), (KC,VR), (KC,VS), (KC,VT),
(KC,VU), (KC,VV), (KC,VW), (KC,VX), (KC,VY), (KC,VZ), (KC,WA),
(KC,WB), (KC,WC), (KD,VC), (KD,VD), (KD,VE), (KD,VF), (KD,VG),
(KD,VH), (KD,VI), (KD,VJ), (KD,VK), (KD,VL), (KD,VM), (KD,VN),
(KD,VO), (KD,VP), (KD,VQ), (KD,VR), (KD,VS), (KD,VT), (KD,VU),
(KD,VV), (KD,VW), (KD,VX), (KD,VY), (KD,VZ), (KD,WA), (KD,WB),
(KD,WC), (KE,VA), (KE,VB), (KE,VC), (KE,VD), (KE,VE), (KE,VF),
(KE,VG), (KE,VH), (KE,VI), (KE,VJ), (KE,VK), (KE,VL), (KE,VM),
(KE,VN), (KE,VO), (KE,VP), (KE,VQ), (KE,VR), (KE,VS), (KE,VT),
(KE,VU), (KE,VV), (KE,VW), (KE,VX), (KE,VY), (KE,VZ), (KE,WA),
(KE,WB), (KE,WC), (KF,VA), (KF,VB), (KF,VC), (KF,VD), (KF,VE),
(KF,VF), (KF,VG), (KF,VH), (KF,VI), (KF,VJ), (KF,VK), (KF,VL),
(KF,VM), (KF,VN), (KF,VO), (KF,VP), (KF,VQ), (KF,VR), (KF,VS),
(KF,VT), (KF,VU), (KF,VV), (KF,VW), (KF,VX), (KF,VY), (KF,VZ),
(KF,WA), (KF,WB), (KF,WC), (KG,VA), (KG,VB), (KG,VC), (KG,VD),
(KG,VE), (KG,VF), (KG,VG), (KG,VH), (KG,VI), (KG,VJ), (KG,VK),
(KG,VL), (KG,VM), (KG,VN), (KG,VO), (KG,VP), (KG,VQ), (KG,VR),
(KG,VS), (KG,VT), (KG,VU), (KG,VV), (KG,VW), (KG,VX), (KG,VY),
(KG,VZ), (KG,WA), (KG,WB), (KG,WC), (KH,VA), (KH,VB), (KH,VC),
(KH,VD), (KH,VE), (KH,VF), (KH,VG), (KH,VH), (KH,VI), (KH,VJ),
(KH,VK), (KH,VL), (KH,VM), (KH,VN), (KH,VO), (KH,VP), (KH,VQ),
(KH,VR), (KH,VS), (KH,VT), (KH,VU), (KH,VV), (KH,VW), (KH,VX),
(KH,VY), (KH,VZ), (KH,WA), (KH,WB), (KH,WC), (KI,VA), (KI,VB),

(KI,VC), (KI,VD), (KI,VE), (KI,VF), (KI,VG), (KI,VH), (KI,VI), (KI,VJ),
 (KI,VK), (KI,VL), (KI,VM), (KI,VN), (KI,VO), (KI,VP), (KI,VQ), (KI,VR),
 (KI,VS), (KI,VT), (KI,VU), (KI,VV), (KI,VW), (KI,VX), (KI,VY), (KI,VZ),
 (KI,WA), (KI,WB), (KI,WC), (KJ,VA), (KJ,VB), (KJ,VC), (KJ,VD),
 (KJ,VE), (KJ,VF), (KJ,VG), (KJ,VH), (KJ,VI), (KJ,VJ), (KJ,VK), (KJ,VL),
 (KJ,VM), (KJ,VN), (KJ,VO), (KJ,VP), (KJ,VQ), (KJ,VR), (KJ,VS),
 (KJ,VT), (KJ,VU), (KJ,VV), (KJ,VW), (KJ,VX), (KJ,VY), (KJ,VZ),
 (KJ,WA), (KJ,WB), (KJ,WC), (KK,VA), (KK,VB), (KK,VC), (KK,VD),
 (KK,VE), (KK,VF), (KK,VG), (KK,VH), (KK,VI), (KK,VJ), (KK,VK),
 (KK,VL), (KK,VM), (KK,VN), (KK,VO), (KK,VP), (KK,VQ), (KK,VR),
 (KK,VS), (KK,VT), (KK,VU), (KK,VV), (KK,VW), (KK,VX), (KK,VY),
 (KK,VZ), (KK,WA), (KK,WB), (KK,WC), (KL,VA), (KL,VB), (KL,VC),
 (KL,VD), (KL,VE), (KL,VF), (KL,VG), (KL,VH), (KL,VI), (KL,VJ),
 (KL,VK), (KL,VL), (KL,VM), (KL,VN), (KL,VO), (KL,VP), (KL,VQ),
 (KL,VR), (KL,VS), (KL,VT), (KL,VU), (KL,VV), (KL,VW), (KL,VX),
 (KL,VY), (KL,VZ), (KL,WA), (KL,WB), (KL,WC), (KM,VA), (KM,VB),
 (KM,VC), (KM,VD), (KM,VE), (KM,VF), (KM,VG), (KM,VH), (KM,VI),
 (KM,VJ), (KM,VK), (KM,VL), (KM,VM), (KM,VN), (KM,VO), (KM,VP),
 (KM,VQ), (KM,VR), (KM,VS), (KM,VT), (KM,VU), (KM,VV), (KM,VW),
 (KM,VX), (KM,VY), (KM,VZ), (KM,WA), (KM,WB), (KM,WC), (KN,VA),
 (KN,VB), (KN,VC), (KN,VD), (KN,VE), (KN,VF), (KN,VG), (KN,VH),
 (KN,VI), (KN,VJ), (KN,VK), (KN,VL), (KN,VM), (KN,VN), (KN,VO),
 (KN,VP), (KN,VQ), (KN,VR), (KN,VS), (KN,VT), (KN,VU), (KN,VV),
 (KN,VW), (KN,VX), (KN,VY), (KN,VZ), (KN,WA), (KN,WB), (KN,WC),
 (KO,VA), (KO,VB), (KO,VC), (KO,VD), (KO,VE), (KO,VF), (KO,VG),
 (KO,VH), (KO,VI), (KOKO,VJ), (KO,VK), (KO,VL), (KO,VM), (KO,VN),
 (KO,VO), (KO,VP), (KO,VQ), (KO,VR), (KO,VS), (KO,VT), (KO,VU),
 (KO,VV), (KO,VW), (KOO,VX), (KO,VY), (KO,VZ), (KO,WA), (KO,WB),
 (KO,WC), (KP,VA), (KP,VB), (KP,VC), (KP,VD), (KP,VE), (KP,VF),
 (KP,VG), (KP,VH), (KP,VI), (KP,VJ), (KP,VK), (KP,VL), (KP,VM),

(KP,VN), (KP,VO), (KP,VP), (KP,VQ), (KP,VR), (KP,VS), (KP,VT),
(KP,VU), (KP,VV), (KP,VW), (KP,VX), (KP,VY), (KP,VZ), (KP,WA),
(KP,WB), (KP,WC), (KQ,VA), (KQ,VB), (KQ,VC), (KQ,VD), (KQ,VE),
(KQ,VF), (KQ,VG), (KQ,VH), (KQ,VI), (KQ,VJ), (KQ,VK), (KQ,VL),
(KQ,VM), (KQ,VN), (KQ,VO), (KQ,VP), (KQ,VQ), (KQ,VR), (KQ,VS),
(KQ,VT), (KQ,VU), (KQ,VV), (KQ,VW), (KQ,VX), (KQ,VY), (KQ,VZ),
(KQ,WA), (KQ,WB), (KQ,WC), (KR,VA), (KR,VB), (KR,VC), (KR,VD),
(KR,VE), (KR,VF), (KR,VG), (KR,VH), (KR,VI), (KR,VJ), (KR,VK),
(KR,VL), (KR,VM), (KR,VN), (KR,VO), (KR,VP), (KR,VQ), (KR,VR),
(KR,VS), (KR,VT), (KR,VU), (KR,VV), (KR,VW), (KR,VX), (KR,VY),
(KR,VZ), (KR,WA), (KR,WB), (KR,WC), (KS,VA), (KS,VB), (KS,VC),
(KS,VD), (KS,VE), (KS,VF), (KS,VG), (KS,VH), (KS,VI), (KS,VJ),
(KS,VK), (KS,VL), (KS,VM), (KS,VN), (KS,VO), (KS,VP), (KS,VQ),
(KS,VR), (KS,VS), (KS,VT), (KS,VU), (KS,VV), (KS,VW), (KS,VX),
(KS,VY), (KS,VZ), (KS,WA), (KS,WB), (KS,WC), (KT,VA), (KT,VB),
(KT,VC), (KT,VD), (KT,VE), (KT,VF), (KT,VG), (KT,VH), (KT,VI),
(KT,VJ), (KT,VK), (KT,VL), (KT,VM), (KT,VN), (KT,VO), (KT,VP),
(KT,VQ), (KT,VR), (KT,VS), (KT,VT), (KT,VU), (KT,VV), (KT,VW),
(KT,VX), (KT,VY), (KT,VZ), (KT,WA), (KT,WB), (KT,WC), (KU,VA),
(KU,VB), (KU,VC), (KU,VD), (KU,VE), (KU,VF), (KU,VG), (KU,VH),
(KU,VI), (KU,VJ), (KU,VK), (KU,VL), (KU,VM), (KU,VN), (KU,VO),
(KU,VP), (KU,VQ), (KU,VR), (KU,VS), (KU,VT), (KU,VU), (KU,VV),
(KU,VW), (KU,VX), (KU,VY), (KU,VZ), (KU,WA), (KU,WB), (KU,WC),
(KV,VA), (KV,VB), (KV,VC), (KV,VD), (KV,VE), (KV,VF), (KV,VG),
(KV,VH), (KV,VI), (KV,VJ), (KV,VK), (KV,VL), (KV,VM), (KV,VN),
(KV,VO), (KV,VP), (KV,VQ), (KV,VR), (KV,VS), (KV,VT), (KV,VU),
(KV,VV), (KV,VW), (KV,VX), (KV,VY), (KV,VZ), (KV,WA), (KV,WB),
(KV,WC), (KW,VA), (KW,VB), (KW,VC), (KW,VD), (KW,VE), (KW,VF),
(KW,VG), (KW,VH), (KW,VI), (KW,VJ), (KW,VK), (KW,VL), (KW,VM),
(KW,VN), (KW,VO), (KW,VP), (KW,VQ), (KW,VR), (KW,VS), (KW,VT),

(KW,VU), (KW,VV), (KW,VW), (KW,VX), (KW,VY), (KW,VZ), (KW,WA),
 (KW,WB), (KW,WC), (KX,VA), (KX,VB), (KX,VC), (KX,VD), (KX,VE),
 (KX,VF), (KX,VG), (KX,VH), (KX,VI), (KX,VJ), (KX,VK), (KX,VL),
 (KX,VM), (KX,VN), (KX,VO), (KX,VP), (KX,VQ), (KX,VR), (KX,VS),
 (KX,VT), (KX,VU), (KX,VV), (KX,VW), (KX,VX), (KX,VY), (KX,VZ),
 (KX,WA), (KX,WB), (KX,WC), (KY,VA), (KY,VB), (KY,VC), (KY,VD),
 (KY,VE), (KY,VF), (KY,VG), (KY,VH), (KY,VI), (KY,VJ), (KY,VK),
 (KY,VL), (KY,VM), (KY,VN), (KY,VO), (KY,VP), (KY,VQ), (KY,VR),
 (KY,VS), (KY,VT), (KY,VU), (KY,VV), (KY,VW), (KY,VX), (KY,VY),
 (KY,VZ), (KY,WA), (KY,WB), (KY,WC), (KZ,VA), (KZ,VB), (KZ,VC),
 (KZ,VD), (KZ,VE), (KZ,VF), (KZ,VG), (KZ,VH), (KZ,VI), (KZ,VJ),
 (KZ,VK), (KZ,VL), (KZ,VM), (KZ,VN), (KZ,VO), (KZ,VP), (KZ,VQ),
 (KZ,VR), (KZ,VS), (KZ,VT), (KZ,VU), (KZ,VV), (KZ,VW), (KZ,VX),
 (KZ,VY), (KZ,VZ), (KZ,WA), (KZ,WB), (KZ,WC), (LA,VA), (LA,VB),
 (LA,VC), (LA,VD), (LA,VE), (LA,VF), (LA,VG), (LA,VH), (LA,VI),
 (LA,VJ), (LA,VK), (LA,VL), (LA,VM), (LA,VN), (LA,VO), (LA,VP),
 (LA,VQ), (LA,VR), (LA,VS), (LA,VT), (LA,VU), (LA,VV), (LA,VW),
 (LA,VX), (LA,VY), (LA,VZ), (LA,WA), (LA,WB), (LA,WC), (LB,VA),
 (LB,VB), (LB,VC), (LB,VD), (LB,VE), (LB,VF), (LB,VG), (LB,VH),
 (LB,VI), (LB,VJ), (LB,VK), (LB,VL), (LB,VM), (LB,VN), (LB,VO),
 (LB,VP), (LB,VQ), (LB,VR), (LB,VS), (LB,VT), (LB,VU), (LB,VV),
 (LB,VW), (LB,VX), (LB,VY), (LB,VZ), (LB,WA), (LB,WB), (LB,WC),
 (LC,VA), (LC,VA), (LC,VB), (LC,VB), (LC,VC), (LC,VD), (LC,VE),
 (LC,VF), (LC,VG), (LC,VH), (LC,VI), (LC,VJ), (LC,VK), (LC,VL),
 (LC,VM), (LC,VN), (LC,VO), (LC,VP), (LC,VQ), (LC,VR), (LC,VS),
 (LC,VT), (LC,VU), (LC,VV), (LC,VW), (LC,VX), (LC,VY), (LC,VZ),
 (LC,WA), (LC,WB), (LC,WC), (LD,VC), (LD,VD), (LD,VE), (LD,VF),
 (LD,VG), (LD,VH), (LD,VI), (LD,VJ), (LD,VK), (LD,VL), (LD,VM),
 (LD,VN), (LD,VO), (LD,VP), (LD,VQ), (LD,VR), (LD,VS), (LD,VT),
 (LD,VU), (LD,VV), (LD,VW), (LD,VX), (LD,VY), (LD,VZ), (LD,WA),

(LD,WB), (LD,WC), (LE,VA), (LE,VB), (LE,VC), (LE,VD), (LE,VE),
(LE,VF), (LE,VG), (LE,VH), (LE,VI), (LE,VJ), (LE,VK), (LE,VL),
(LE,VM), (LE,VN), (LE,VO), (LE,VP), (LE,VQ), (LE,VR), (LE,VS),
(LE,VT), (LE,VU), (LE,VV), (LE,VW), (LE,VX), (LE,VY), (LE,VZ),
(LE,WA), (LE,WB), (LE,WC), (LF,VA), (LF,VB), (LF,VC), (LF,VD),
(LF,VE), (LF,VF), (LF,VG), (LF,VH), (LF,VI), (LF,VJ), (LF,VK), (LF,VL),
(LF,VM), (LF,VN), (LF,VO), (LF,VP), (LF,VQ), (LF,VR), (LF,VS),
(LF,VT), (LF,VU), (LF,VV), (LF,VW), (LF,VX), (LF,VY), (LF,VZ),
(LF,WA), (LF,WB), (LF,WC), (LG,VA), (LG,VB), (LG,VC), (LG,VD),
(LG,VE), (LG,VF), (LG,VG), (LG,VH), (LG,VI), (LG,VJ), (LG,VK),
(LG,VL), (LG,VM), (LG,VN), (LG,VO), (LG,VP), (LG,VQ), (LG,VR),
(LG,VS), (LG,VT), (LG,VU), (LG,VV), (LG,VW), (LG,VX), (LG,VY),
(LG,VZ), (LG,WA), (LG,WB), (LG,WC), (LH,VA), (LH,VB), (LH,VC),
(LH,VD), (LH,VE), (LH,VF), (LH,VG), (LH,VH), (LH,VI), (LH,VJ),
(LH,VK), (LH,VL), (LH,VM), (LH,VN), (LH,VO), (LH,VP), (LH,VQ),
(LH,VR), (LH,VS), (LH,VT), (LH,VU), (LH,VV), (LH,VW), (LH,VX),
(LH,VY), (LH,VZ), (LH,WA), (LH,WB), (LH,WC), (LI,VA), (LI,VB),
(LI,VC), (LI,VD), (LI,VE), (LI,VF), (LI,VG), (LI,VH), (LI,VI), (LI,VJ),
(LI,VK), (LI,VL), (LI,VM), (LI,VN), (LI,VO), (LI,VP), (LI,VQ), (LI,VR),
(LI,VS), (LI,VT), (LI,VU), (LI,VV), (LI,VW), (LI,VX), (LI,VY), (LI,VZ),
(LI,WA), (LI,WB), (LI,WC), (LJ,VA), (LJ,VB), (LJ,VC), (LJ,VD), (LJ,VE),
(LJ,VF), (LJ,VG), (LJ,VH), (LJ,VI), (LJ,VJ), (LJ,VK), (LJ,VL), (LJ,VM),
(LJ,VN), (LJ,VO), (LJ,VP), (LJ,VQ), (LJ,VR), (LJ,VS), (LJ,VT), (LJ,VU),
(LJ,VV), (LJ,VW), (LJ,VX), (LJ,VY), (LJ,VZ), (LJ,WA), (LJ,WB),
(LJ,WC), (LK,VA), (LK,VB), (LK,VC), (LK,VD), (LK,VE), (LK,VF),
(LK,VG), (LK,VH), (LK,VI), (LK,VJ), (LK,VK), (LK,VL), (LK,VM),
(LK,VN), (LK,VO), (LK,VP), (LK,VQ), (LK,VR), (LK,VS), (LK,VT),
(LK,VU), (LK,VV), (LK,VW), (LK,VX), (LK,VY), (LK,VZ), (LK,WA),
(LK,WB), (LK,WC), (LL,VA), (LL,VB), (LL,VC), (LL,VD), (LL,VE),
(LL,VF), (LL,VG), (LL,VH), (LL,VI), (LL,VJ), (LL,VK), (LL,VL), (LL,VM),

(LL,VN), (LL,VO), (LL,VP), (LL,VQ), (LL,VR), (LL,VS), (LL,VT),
(LL,VU), (LL,VV), (LL,VW), (LL,VX), (LL,VY), (LL,VZ), (LL,WA),
(LL,WB), (LL,WC), (LM,VA), (LM,VB), (LM,VC), (LM,VD), (LM,VE),
(LM,VF), (LM,VG), (LM,VH), (LM,VI), (LM,VJ), (LM,VK), (LM,VL),
(LM,VM), (LM,VN), (LM,VO), (LM,VP), (LM,VQ), (LM,VR), (LM,VS),
(LM,VT), (LM,VU), (LM,VV), (LM,VW), (LM,VX), (LM,VY), (LM,VZ),
(LM,WA), (LM,WB), (LM,WC), (LN,VA), (LN,VB), (LN,VC), (LN,VD),
(LN,VE), (LN,VF), (LN,VG), (LN,VH), (LN,VI), (LN,VJ), (LN,VK),
(LN,VL), (LN,VM), (LN,VN), (LN,VO), (LN,VP), (LN,VQ), (LN,VR),
(LN,VS), (LN,VT), (LN,VU), (LN,VV), (LN,VW), (LN,VX), (LN,VY),
(LN,VZ), (LN,WA), (LN,WB), (LN,WC), (LO,VA), (LO,VB), (LO,VC),
(LO,VD), (LO,VE), (LO,VF), (LO,VG), (LO,VH), (LO,VI), (LO,VJ),
(LO,VK), (LO,VL), (LO,VM), (LO,VN), (LO,VO), (LO,VP), (LO,VQ),
(LO,VR), (LO,VS), (LO,VT), (LO,VU), (LO,VV), (LO,VW), (LO,VX),
(LO,VY), (LO,VZ), (LO,WA), (LO,WB), (LO,WC), (LP,VA), (LP,VB),
(LP,VC), (LP,VD), (LP,VE), (LP,VF), (LP,VG), (LP,VH), (LP,VI),
(LP,VJ), (LP,VK), (LP,VL), (LP,VM), (LP,VN), (LP,VO), (LP,VP),
(LP,VQ), (LP,VR), (LP,VS), (LP,VT), (LP,VU), (LP,VV), (LP,VW),
(LP,VX), (LP,VY), (LP,VZ), (LP,WA), (LP,WB), (LP,WC), (LQ,VA),
(LQ,VB), (LQ,VC), (LQ,VD), (LQ,VE), (LQ,VF), (LQ,VG), (LQ,VH),
(LQ,VI), (LQ,VJ), (LQ,VK), (LQ,VL), (LQ,VM), (LQ,VN), (LQ,VO),
(LQ,VP), (LQ,VQ), (LQ,VR), (LQ,VS), (LQ,VT), (LQ,VU), (LQ,VV),
(LQ,VW), (LQ,VX), (LQ,VY), (LQ,VZ), (LQ,WA), (LQ,WB), (LQ,WC),
(LR,VA), (LR,VB), (LR,VC), (LR,VD), (LR,VE), (LR,VF), (LR,VG),
(LR,VH), (LR,VI), (LR,VJ), (LR,VK), (LR,VL), (LR,VM), (LR,VN),
(LR,VO), (LR,VP), (LR,VQ), (LR,VR), (LR,VS), (LR,VT), (LR,VU),
(LR,VV), (LR,VW), (LR,VX), (LR,VY), (LR,VZ), (LR,WA), (LR,WB),
(LR,WC), (LS,VA), (LS,VB), (LS,VC), (LS,VD), (LS,VE), (LS,VF),
(LS,VG), (LS,VH), (LS,VI), (LS,VJ), (LS,VK), (LS,VL), (LS,VM),
(LS,VN), (LS,VO), (LS,VP), (LS,VQ), (LS,VR), (LS,VS), (LS,VT),

(LS,VU), (LS,VV), (LS,VW), (LS,VX), (LS,VY), (LS,VZ), (LS,WA),
(LS,WB), (LS,WC), (LT,VA), (LT,VB), (LT,VC), (LT,VD), (LT,VE),
(LT,VF), (LT,VG), (LT,VH), (LT,VI), (LT,VJ), (LT,VK), (LT,VL), (LT,VM),
(LT,VN), (LT,VO), (LT,VP), (LT,VQ), (LT,VR), (LT,VS), (LT,VT),
(LT,VU), (LT,VV), (LT,VW), (LT,VX), (LT,VY), (LT,VZ), (LT,WA),
(LT,WB), (LT,WC), (LU,VA), (LU,VB), (LU,VC), (LU,VD), (LU,VE),
(LU,VF), (LU,VG), (LU,VH), (LU,VI), (LU,VJ), (LU,VK), (LU,VL),
(LU,VM), (LU,VN), (LU,VO), (LU,VP), (LU,VQ), (LU,VR), (LU,VS),
(LU,VT), (LU,VU), (LU,VV), (LU,VW), (LU,VX), (LU,VY), (LU,VZ),
(LU,WA), (LU,WB), (LU,WC), (LV,VA), (LV,VB), (LV,VC), (LV,VD),
(LV,VE), (LV,VF), (LV,VG), (LV,VH), (LV,VI), (LV,VJ), (LV,VK),
(LV,VL), (LV,VM), (LV,VN), (LV,VO), (LV,VP), (LV,VQ), (LV,VR),
(LV,VS), (LV,VT), (LV,VU), (LV,VV), (LV,VW), (LV,VX), (LV,VY),
(LV,VZ), (LV,WA), (LV,WB), (LV,WC), (LW,VA), (LW,VB), (LW,VC),
(LW,VD), (LW,VE), (LW,VF), (LW,VG), (LW,VH), (LW,VI), (LW,VJ),
(LW,VK), (LW,VL), (LW,VM), (LW,VN), (LW,VO), (LW,VP), (LW,VQ),
(LW,VR), (LW,VS), (LW,VT), (LW,VU), (LW,VV), (LW,VW), (LW,VX),
(LW,VY), (LW,VZ), (LW,WA), (LW,WB), (LW,WC), (LX,VA), (LX,VB),
(LX,VC), (LX,VD), (LX,VE), (LX,VF), (LX,VG), (LX,VH), (LX,VI),
(LX,VJ), (LX,VK), (LX,VL), (LX,VM), (LX,VN), (LX,VO), (LX,VP),
(LX,VQ), (LX,VR), (LX,VS), (LX,VT), (LX,VU), (LX,VV), (LX,VW),
(LX,VX), (LX,VY), (LX,VZ), (LX,WA), (LX,WB), (LX,WC), (LY,VA),
(LY,VB), (LY,VC), (LY,VD), (LY,VE), (LY,VF), (LY,VG), (LY,VH),
(LY,VI), (LY,VJ), (LY,VK), (LY,VL), (LY,VM), (LY,VN), (LY,VO),
(LY,VP), (LY,VQ), (LY,VR), (LY,VS), (LY,VT), (LY,VU), (LY,VV),
(LY,VW), (LY,VX), (LY,VY), (LY,VZ), (LY,WA), (LY,WB), (LY,WC),
(LZ,VA), (LZ,VB), (LZ,VC), (LZ,VD), (LZ,VE), (LZ,VF), (LZ,VG),
(LZ,VH), (LZ,VI), (LZ,VJ), (LZ,VK), (LZ,VL), (LZ,VM), (LZ,VN), (LZ,VO),
(LZ,VP), (LZ,VQ), (LZ,VR), (LZ,VS), (LZ,VT), (LZ,VU), (LZ,VV),
(LZ,VW), (LZ,VX), (LZ,VY), (LZ,VZ), (LZ,WA), (LZ,WB), (LZ,WC),

(MA,VA), (MA,VB), (MA,VC), (MA,VD), (MA,VE), (MA,VF), (MA,VG),
(MA,VH), (MA,VI), (MA,VJ), (MA,VK), (MA,VL), (MA,VM), (MA,VN),
(MA,VO), (MA,VP), (MA,VQ), (MA,VR), (MA,VS), (MA,VT), (MA,VU),
(MA,VV), (MA,VW), (MA,VX), (MA,VY), (MA,VZ), (MA,WA), (MA,WB),
(MA,WC), (MB,VA), (MB,VB), (MB,VC), (MB,VD), (MB,VE), (MB,VF),
(MB,VG), (MB,VH), (MB,VI), (MB,VJ), (MB,VK), (MB,VL), (MB,VM),
(MB,VN), (MB,VO), (MB,VP), (MB,VQ), (MB,VR), (MB,VS), (MB,VT),
(MB,VU), (MB,VV), (MB,VW), (MB,VX), (MB,VY), (MB,VZ), (MB,WA),
(MB,WB), (MB,WC), (MC,VA), (MC,VA), (MC,VB), (MC,VB), (MC,VC),
(MC,VD), (MC,VE), (MC,VF), (MC,VG), (MC,VH), (MC,VI), (MC,VJ),
(MC,VK), (MC,VL), (MC,VM), (MC,VN), (MC,VO), (MC,VP), (MC,VQ),
(MC,VR), (MC,VS), (MC,VT), (MC,VU), (MC,VV), (MC,VW), (MC,VX),
(MC,VY), (MC,VZ), (MC,WA), (MC,WB), (MC,WC), (MD,VC), (MD,VD),
(MD,VE), (MD,VF), (MD,VG), (MD,VH), (MD,VI), (MD,VJ), (MD,VK),
(MD,VL), (MD,VM), (MD,VN), (MD,VO), (MD,VP), (MD,VQ), (MD,VR),
(MD,VS), (MD,VT), (MD,VU), (MD,VV), (MD,VW), (MD,VX), (MD,VY),
(MD,VZ), (MD,WA), (MD,WB), (MD,WC), (ME,VA), (ME,VB), (ME,VC),
(ME,VD), (ME,VE), (ME,VF), (ME,VG), (ME,VH), (ME,VI), (ME,VJ),
(ME,VK), (ME,VL), (ME,VM), (ME,VN), (ME,VO), (ME,VP), (ME,VQ),
(ME,VR), (ME,VS), (ME,VT), (ME,VU), (ME,VV), (ME,VW), (ME,VX),
(ME,VY), (ME,VZ), (ME,WA), (ME,WB), (ME,WC), (MF,VA), (MF,VB),
(MF,VC), (MF,VD), (MF,VE), (MF,VF), (MF,VG), (MF,VH), (MF,VI),
(MF,VJ), (MF,VK), (MF,VL), (MF,VM), (MF,VN), (MF,VO), (MF,VP),
(MF,VQ), (MF,VR), (MF,VS), (MF,VT), (MF,VU), (MF,VV), (MF,VW),
(MF,VX), (MF,VY), (MF,VZ), (MF,WA), (MF,WB), (MF,WC), (MG,VA),
(MG,VB), (MG,VC), (MG,VD), (MG,VE), (MG,VF), (MG,VG), (MG,VH),
(MG,VI), (MG,VJ), (MG,VK), (MG,VL), (MG,VM), (MG,VN), (MG,VO),
(MG,VP), (MG,VQ), (MG,VR), (MG,VS), (MG,VT), (MG,VU), (MG,VV),
(MG,VW), (MG,VX), (MG,VY), (MG,VZ), (MG,WA), (MG,WB),
(MG,WC), (MH,VA), (MH,VB), (MH,VC), (MH,VD), (MH,VE), (MH,VF),

(MH,VG), (MH,VH), (MH,VI), (MH,VJ), (MH,VK), (MH,VL), (MH,VM),
 (MH,VN), (MH,VO), (MH,VP), (MH,VQ), (MH,VR), (MH,VS), (MH,VT),
 (MH,VU), (MH,VV), (MH,VW), (MH,VX), (MH,VY), (MH,VZ), (MH,WA),
 (MH,WB), (MH,WC), (MI,VA), (MI,VB), (MI,VC), (MI,VD), (MI,VE),
 (MI,VF), (MI,VG), (MI,VH), (MI,VI), (MI,VJ), (MI,VK), (MI,VL), (MI,VM),
 (MI,VN), (MI,VO), (MI,VP), (MI,VQ), (MI,VR), (MI,VS), (MI,VT), (MI,VU),
 (MI,VV), (MI,VW), (MI,VX), (MI,VY), (MI,VZ), (MI,WA), (MI,WB),
 (MI,WC), (MJ,VA), (MJ,VB), (MJ,VC), (MJ,VD), (MJ,VE), (MJ,VF),
 (MJ,VG), (MJ,VH), (MJ,VI), (MJ,VJ), (MJ,VK), (MJ,VL), (MJ,VM),
 (MJ,VN), (MJ,VO), (MJ,VP), (MJ,VQ), (MJ,VR), (MJ,VS), (MJ,VT),
 (MJ,VU), (MJ,VV), (MJ,VW), (MJ,VX), (MJ,VY), (MJ,VZ), (MJ,WA),
 (MJ,WB), (MJ,WC), (MK,VA), (MK,VB), (MK,VC), (MK,VD), (MK,VE),
 (MK,VF), (MK,VG), (MK,VH), (MK,VI), (MK,VJ), (MK,VK), (MK,VL),
 (MK,VM), (MK,VN), (MK,VO), (MK,VP), (MK,VQ), (MK,VR), (MK,VS),
 (MK,VT), (MK,VU), (MK,VV), (MK,VW), (MK,VX), (MK,VY), (MK,VZ),
 (MK,WA), (MK,WB), (MK,WC), (ML,VA), (ML,VB), (ML,VC), (ML,VD),
 (ML,VE), (ML,VF), (ML,VG), (ML,VH), (ML,VI), (ML,VJ), (ML,VK),
 (ML,VL), (ML,VM), (ML,VN), (ML,VO), (ML,VP), (ML,VQ), (ML,VR),
 (ML,VS), (ML,VT), (ML,VU), (ML,VV), (ML,VW), (ML,VX), (ML,VY),
 (ML,VZ), (ML,WA), (ML,WB), (ML,WC), (MM,VA), (MM,VB), (MM,VC),
 (MM,VD), (MM,VE), (MM,VF), (MM,VG), (MM,VH), (MM,VI), (MM,VJ),
 (MM,VK), (MM,VL), (MM,VM), (MM,VN), (MM,VO), (MM,VP), (MM,VQ),
 (MM,VR), (MM,VS), (MM,VT), (MM,VU), (MM,VV), (MM,VW), (MM,VX),
 (MM,VY), (MM,VZ), (MM,WA), (MM,WB), (MM,WC), (MN,VA),
 (MN,VB), (MN,VC), (MN,VD), (MN,VE), (MN,VF), (MN,VG), (MN,VH),
 (MN,VI), (MN,VJ), (MN,VK), (MN,VL), (MN,VM), (MN,VN), (MN,VO),
 (MN,VP), (MN,VQ), (MN,VR), (MN,VS), (MN,VT), (MN,VU), (MN,VV),
 (MN,VW), (MN,VX), (MN,VY), (MN,VZ), (MN,WA), (MN,WB), (MN,WC).

[00156] Como empregado aqui, a "ênese, vômito e/ou constipação" inclui náusea, ênese, vômito e/ou constipação que são induzidas por

ingestão de um composto tendo o receptor de opióide (particularmente, receptor de opióide) atividade agonística. Especificamente, exemplos do "composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide" incluem morfina, oxicodona, fentanila, metadona, codeína, diidrocodeína, hidromorfona, levorfanol, meperidina, propoxifeno, dextropropoxifeno, tramadol, e um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato destes. Particularmente, quando o composto é morfina, oxicodona, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato destes, o presente composto é particularmente eficaz.

[00157] Influência do presente composto em êmese ou vômito pode ser confirmada, por exemplo, pelo teste seguinte.

[00158] Em trinta minutos após a ingestão de uma dieta, cada substância de teste é administrada a um furão. O composto de teste é dissolvido em xilitol a 5%, e é administrado a 5 mg/kg. Em trinta minutos após a administração do composto de teste, 0,6 mg/kg de morfina foi subcutaneamente administrada, e o sintoma de vômito é observado visualmente até 30 minutos após a administração de morfina.

[00159] Para cada uma dentre êmese (movimento de constrição rítmica em uma parte abdominal) e vômito (condução de vômito de excreção de uma substância de vômito ou um condução similar), um tempo de aparecimento, um tempo latente (tempo de administração de morfina para o aparecimento inicial de sintomas de vômito) e um tempo de persistência (tempo de vômito inicial a vômito final) são coletados.

[00160] Além disso, influência do presente composto em constipação pode ser confirmada, por exemplo, pelo teste seguinte.

1) Preparação da dieta de teste (tintura)

[00161] Empregando um solução aquosa Evans Blue a 0,5 % de

peso/volume, uma solução de sal de carboximetilcelulose a 2,5 % de peso/volume é preparada, e isto é empregado como uma dieta de teste.

2) Animal

[00162] Por exemplo, um rato macho Wistar (6 a 7 semanas de idade) pode ser empregado. O animal ficou em jejum durante cerca de 20 horas ou mais antes do início do teste, e água é fornecida a vontade.

3) Composto de teste e meio

[00163] O composto de teste é dissolvido em um solvente (DMAA/Solutol/meglumina a 5% = 15/15/70).

[00164] DMAA: N,N-dimetilacetamida

[00165] Solutol (marca comercial registrada) HS15

[00166] Meglumina: D (-)-N-metilglicamina

[00167] Cloridrato de morfina é dissolvido em uma salina fisiológica.

[00168] O composto de teste, o solvente e morfina são todos administrados em uma quantidade líquida de 2 mL/kg.

4) Método

[00169] O composto de teste 0,03, 0,1, 0,3, 1 ou 3 mg/kg (grupo de administração de composto de teste) ou o solvente (grupo de administração de solvente) é subcutaneamente administrado, e quantidade de 3 mg/kg de morfina é subcutaneamente administrada a todos os grupos depois de 75 minutos. Como um grupo de controle, o solvente é subcutaneamente administrado, e uma salina fisiológica é administrada depois de 75 minutos.

[00170] A dieta de teste 2 mL/rato é administrada oralmente 30 minutos depois da administração de morfina. Quinze minutos após a dieta de teste (120 minutos depois da administração da substância de teste), os ratos são isolados do esôfago a uma parte ileocecal próxima a uma parte da cárdia do estômago. Uma distância da parte pilórica do

estômago a uma parte ileocecal (tamanho natural do intestino delgado) e uma distância até uma tintura alcança a parte frontal (distância de movimento da tintura) são medidas.

5) Processamento de dados

[00171] Taxa de transporte (%) = (distância de movimento da tintura (cm)) / tamanho natural do intestino delgado (cm)) x (100

[00172] M.P.E. (%) = {(taxa de transporte no intestino delgado (%) de cada indivíduo do grupo de administração do composto de teste - taxa de transporte no intestino delgado média (%) do grupo de administração do solvente) / (taxa de transporte no intestino delgado média (%) do grupo de controle - taxa de transporte de intestino delgado média (%) do grupo de administração de solvente)} x 100

[00173] Um valor de ED₅₀ é calculado pela estimação reversa de regressão em um programa de SAS empregando % MPE e deixando um valor de um grupo de controle ser 100%.

[00174] O presente composto tem a atividade antagonística de receptor de opióide (particularmente, receptores de opióide δ e μ). Por conseguinte, o presente composto é eficaz no tratando e/ou prevenção de distúrbio de passagem do trato digestivo que ocorre por uma causa tal como dispepsia aguda, alcoolismo agudo, intoxicação alimentar, resfriado, úlcera do estômago, úlcera de duodeno, câncer do estômago, íleo, apendicites, peritonite, colelitíase, hepatite, inflamação do fígado, encefalites, meningites, pressão cerebral aumentada, trauma de cabeça, doença do movimento, vômito de gravidez, efeito colateral devido à quimioterapia, efeito colateral devido a terapia de radiação, efeito colateral devido a agente anti-câncer, pressão, estenose de trato digestivo, e coalescência do trato intestinal após operação, tratando e/ou prevenção de êmese e vômito que ocorrem por uma causa tal como aumento na pressão cerebral devido a tumor cerebral, hemorragia cerebral, meningite, irradiação do cérebro com

radiação, e tratamento e/ou prevenção de constipação aguda derivado de uma causa tal como úlcera do íleo, duodeno ou apendicite, constipação relaxante derivada de uma causa tal como distúrbio nervoso, baixo nutriente, prostração geral, deficiência de vitamina, anemia, redução de sensibilidade ou insuficiência de estimulação mecânica, ou constipação convulsiva derivada de uma causa tal como estresse, além de êmese, vômito, constipação induzida por um composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide.

[00175] Uma vez que o presente composto tem baixa transição cerebral, ele apresenta o efeito de alívio alto sobre um efeito colateral tal como êmese, vômito, constipação e similares induzidos por uma atividade agonística de receptor de opióide quase sem inibir a atividade analgésica de um composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide que é administrado ao paciente com uma dor acompanhada de morte (por exemplo dor cancerosa (dor devido a transição óssea, pressão nervosa, pressão intracraniana aumentada, infiltração de tecido mole, dor devido a constipação ou espasmo de músculo, dor de órgão interno, músculo, fáscia, periferia de articulação da cintura ou do ombro, dor crônica após operação), AIDS etc.). Além disso, o presente composto tem atividade antagonística pura sobre um receptor de opióide, e também tem uma vantagem em segurança indicando que o atividade inibidora de canal de hERG é baixa, não há nenhuma toxicidade cardíaca, e assim por diante. Além disso, o presente composto também tem uma característica vantajosa em dinâmica em um corpo tal como absorvibilidade oral alta, estabilidade alta em plasma humano, biodisponibilidade alta e similares, e é muito eficaz como um medicamento.

[00176] Quando o presente composto é administrada contra êmese, vômito, ou constipação induzida por um composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide, a administração pode ser qualquer

dentre antes, após ou ao mesmo tempo com a administração do composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide. Um intervalo de administração entre estes dois tipos de fármacos não é particularmente limitado. Por exemplo, quando o presente composto é administrado depois da administração do composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide, se a administração é imediatamente após aproximadamente 3 dias, de preferência imediatamente após aproximadamente 1 dia da administração do composto tendo a atividade agonística do receptor de opióide, o presente composto age mais efetivamente. Além disso, quando a presente invenção é administrada antes da administração do composto tendo a atividade agonística do receptor de opióide, se a administração é imediatamente antes de aproximadamente 1 dia, de preferência imediatamente antes de aproximadamente 12 horas de administração do composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide, o presente compostos age mais efetivamente.

[00177] Quando o presente composto é administrado como um agente para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação, ele pode ser empregado juntamente com outro agente para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação. Por exemplo, é possível administrar o agente juntamente com cloridrato de ondansetrona, esteróide cortical adrenal (metilprednisolona, prednisolona, dexametasona etc.), proclorperazina, haloperidol, timiperona, perfenazina, metoclopramida, domperidona, escopolamina, cloridrato de clorpromazina, droperidol, laxativo estimulador (senosídeo, sódio de picossulfato etc.), laxativo osmótico (lactulose etc.), ou laxativo salino (óxido de magnésio etc.).

[00178] Alternativamente, um agente de combinação entre o presente composto e um composto tendo a atividade agonística do receptor de opióide, ou um agente de combinação entre o presente

composto e outro agente para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação pode ser administrado.

[00179] Quando o presente composto é administrada a um ser humano, ele pode ser administrado oralmente como pós, grânulos, comprimidos, cápsulas, pílulas, soluções, ou similares, ou parenteralmente como injetáveis, supositórios, agentes absorvíveis transdérmicos, agentes absorvíveis, ou similares. Agentes orais são preferíveis.

[00180] Além disso, o presente composto pode ser formulado em preparações farmacêuticas por adição de aditivos farmacêuticos tais como excipientes, aglutinantes, agentes umectantes, agentes desintegrantes, lubrificantes e similares, que são adequados quanto as formulações e, uma quantidade eficaz do presente composto.

[00181] O presente composto pode ser formulado em misturas médicas no qual um composto tendo a atividade agonística de receptor de opióide e/ou outro agente para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação e, se necessários, vários aditivos farmacêuticos.

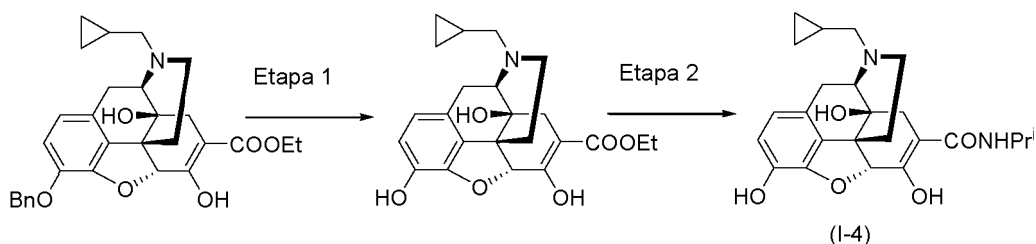
[00182] Uma dose é diferente dependendo do estado de uma doença, uma rotina de administração, e uma idade e um peso de um paciente, e usualmente é 0,1 µg a 1 g/dia, de preferência 0,01 a 200 mg/dia quando administrado oralmente a um adulto, e é normalmente 0,1 µg a 10 g/dia, de preferência 0,1 a 2 g/dia quando administrada parenteralmente.

[00183] Exemplos seguintes e Exemplos de Teste ilustram a presente invenção em mais detalhe, mas a presente invenção não está limitada por estes Exemplos.

[Exemplo 1]

Produção do Composto (I-4)

[Fórmula química 11]



em que Bn indica benzila, Et indica etila, e Pri indica isopropila.

(Primeira etapa) 7-Etoxicarbonilnaltrexona

[00184] A uma suspensão de 3-O-benzil-7-etoxicarbonilnaltrexona descrita na Literatura de Não Patente 2 (11,16 g, 22,15 mmols) em acetato de etila (50 mL) e metanol (50 mL) foi adicionado hidróxido de paládio (catalisador de Perlman) (1,2 g), e a mistura foi agitada vigorosamente durante 2 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. Após filtragem do catalisador o filtrado foi concentrado, e o resíduo foi cristalizado de acetato de etila e hexano para obter 8,96 g (92%) do composto do título como cristais incolores.

[00185] RMN (300 MHz, CDCl₃)

[00186] 0,14 - 0,17 (m, 2H), 0,55 - 0,58 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 1,23 - 1,29 (m, 3H), 1,67 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,02 (dd, 1H, J = 1,2, 16,2 Hz), 2,20 - 2,79 (m, 8H), 3,08 (d, 1H, J = 18,6 Hz), 3,24 (br, 1H), 4,12 - 4,20 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 5,17 (br, 1H), 6,59 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,1Hz), 12,12 (s, 1H).

[00187] Análise elemental (C₂₃H₂₇NO₆ • 0,2H₂O)

[00188] (Valor calculado) C, 66,24; H, 6,62; N, 3,36.

[00189] (Valor encontrado) C, 66,29; H, 6,50; N, 3,45.

(Segunda etapa) 7-Isopropilaminocarbonilnaltrexona

[00190] Uma solução de 7-etoxicarbonilnaltrexona obtida na primeira etapa (200 mg, 0,484 mmol), isopropilamina (0,412 mL, 4,84 mmols) e trietilamina (0,202 mL, 1,45 mmol) em 2-metoxietanol (1,5 mL) foi agitada a 180°C durante 45 minutos sob irradiação de microonda. Depois de resfriar a temperatura ambiente, 7 mL de 5 mol/L de ácido clorídrico foram adicionado à mistura de reação, e

agitação foi continuada a 70°C durante 20 minutos. Depois que a solução de reação foi resfriada, valor de pH foi ajustado para 8,5 com amônia aquosa, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, e secada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio: metanol = 99:1 a 94:6) para obter 140 mg do composto do título em uma produção de 68%.

[00191] RMN (300 MHz, d6-DMSO)

[00192] (0,12 - 0,15 (m, 2H), 0,44 - 0,53 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 1,02 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,41 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 1,85 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 2,04 - 2,62 (m, 8H), 3,04 (d, 1H, J = 18,6 Hz), 3,24 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40 (br d, 1H, J = 7,2 Hz), 9,16 (s, 1H), 14,50 (s, 1H).

[00193] Análise elemental (C₂₄H₃₀N₂O₅ • 0,2H₂O)

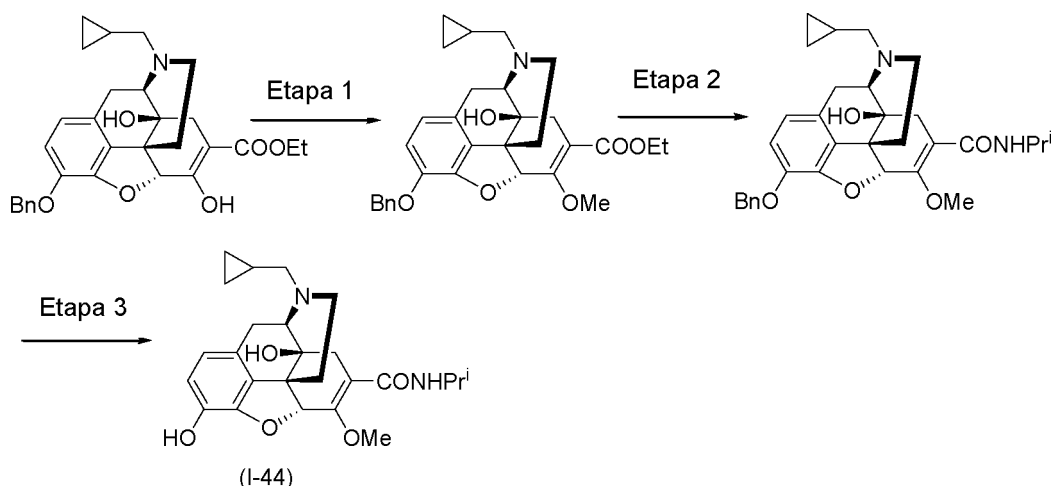
[00194] (Valor calculado) C, 67,02; H, 7,12; N, 6,51.

[00195] (Valor encontrado) C, 67,02; H, 7,20; N, 6,49.

[Exemplo 2]

Preparação do Composto (I-44)

[Fórmula química 12]



em que Bn indica benzila, Me indica metila, Et indica etila, e Pri indica isopropila.

(Primeira etapa) 3-O-benzil-7-etoxicarbonil-6-O-metilnaltrexona

[00196] A uma solução de 3-O-benzil-7-etoxicarbonilnaltrexona descrita na Literatura de Não Patente 2 (504 mg, 1 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foram adicionados sucessivamente 1,1'-azodicarbonilpiperidina (379 mg, 1,5 mmol), tri-n-butilfosfina (370 µL, 1,5 mmol) e metanol (41 µL, 1 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 7 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila) para obter o composto do título (421 mg, 81%) como óleo incolor.

[00197] ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,10 - 0,20 (m, 2H), 0,50 - 0,65 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,26 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,67 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,15 - 2,80 (m, 8H), 3,00 - 3,30 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,05 - 4,20 (m, 2H), 4,86 (bR s, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,18 (bR s, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 5H)

(Segunda etapa) 3-O-benzil-7-isopropilaminocarbonil-6-O-metilnaltrexona

[00198] A uma solução misturada de 3-O-benzil-7-etoxicarbonil-6-O-metilnaltrexona obtida na primeira etapa (145 mg, 0,28 mmol) em metanol (6 mL) e dioxano (2 mL) foi adicionado um solução aquosa de hidróxido de potássio a 50% (2 mL), e a mistura foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi esfriada à temperatura ambiente, e ajustada para pH=4 com 0,5M de uma solução de ácido cítrico aquosa, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, salmoura, secada com sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo cristalino resultante, 3-O-benzil-7-carboxi-6-O-metilnaltrexona foi empregado na próxima reação sem purificação. A uma solução do resíduo acima em dimetilformamida (3 mL) foram adicionado sucessivamente cloridrato de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida (40 mg, 0,2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,2 mmol) e isopropilamina (16 µL, 0,182 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A solução de reação foi despejada em água e esta foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água, secada com sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio / metanol = 9/1) para obter o composto do título (39 mg, 44%) como uma espuma incolor.

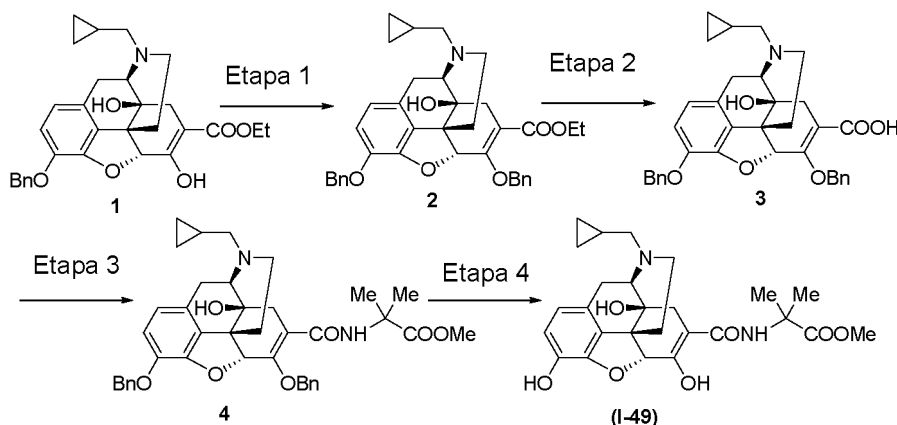
[00199] ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 0,10 - 0,20 (m, 2H), 0,50 - 0,65 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 1,58 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,08 - 2,80 (m, 8H), 2,99 - 3,30 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,83 (bR s, 1H), 5,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 5,23 (bR s, 1H), 6,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 6H)

(Terceira etapa) 7-Isopropilaminocarbonil-6-O-metilnaltrexona

[00200] A uma solução de 3-O-benzil-7-isopropilaminocarbonil-6-O-metilnaltrexona obtida na segunda etapa (33 mg, 0,073 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado hidróxido de paládio (33 mg), e a mistura foi agitada durante 1 hora sob uma atmosfera de hidrogênio. A solução de reação foi filtrada com Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio / metanol = 9/1) para obter o composto do título (13 mg, 41%) como uma espuma incolor.

[00201] ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 0,10 - 0,15 (m, 2H), 0,50 - 0,70 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,66 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,06 - 2,80 (m, 8H), 3,00 - 3,30 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,80 (bR s, 1H), 5,26 (bR s, 1H), 6,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H)

[Exemplo 3]

[Fórmula química 13]

em que Bn indica benzila, Me indica metila, e Et indica etila.

(Primeira etapa)

[00202] Uma solução do composto (1) (28,7 g, 57,0 mmols) em tetraidrofurano (250 mL) foi resfriada a -10°C e à solução foram adicionados sucessivamente 1,1'-azodicarbonilpiperidina (21,6 g, 85,5 mols), tri-n-butilfosfina (21,4 mL, 85,5 mmols) e álcool de benzila (6,50 mL, 62,7 mmols), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas e 45 minutos. A solução de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio $\rightarrow$ clorofórmio /metanol = 50/1) para obter quantitativamente o composto objetivo (2) (33,8 g) como um óleo amarelo claro.

[00203] ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 0,10 - 0,20 (m, 2H), 0,50 - 0,65 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,20 - 3,60 (m, 11H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,10 - 5,35 (m, 5H), 6,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,15 - 7,50 (m, 10H)

(Segunda etapa)

[00204] A uma solução misturada do composto (2) obtida na primeira etapa (33,8 g, 57,0 mmols) em metanol (130 mL) e dioxano (43 mL) foi adicionado uma solução aquosa de hidróxido de 4N-potássio (43 mL), e a mistura foi agitada a 50°C durante 14 horas e 35 minutos. A solução de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e

concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi ajustado para pH = 3 a 4 com água gelada e ácido 2N-clorídrico, seguido por extração com uma solução misturada de acetato de etila e tetraidrofurano. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, e salmoura, secada com sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi convertido em um pó com éter para obter o composto objetivo (3) (24,8 g, 77%) como um pó incolor.

[00205] ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,20 - 0,40 (m, 2H), 0,50 - 0,65 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 1,30 - 3,60 (m, 11H), 5,00 - 5,25 (m, 5H), 5,39 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 - 7,52 (m, 10H)

(Terceira etapa)

[00206] A uma solução do composto (3) obtida na segunda etapa (350 mg, 0,619 mmol) em tetraidrofurano (4 mL) foram adicionados sucessivamente cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (142 mg, 0,743 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,743 mmol), cloridrato de éster de metila de dimetilglicina (114 mg, 0,743 mmol) e N-metilmorfolina (82 μL , 0,743 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução de reação foi despejada em água gelada e uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada, seguida por extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com sulfato de sódio anidro, e concentrada sob a pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica gel (clorofórmio / metanol = 50/1) para obter o composto objetivo (4) (300 mg, 73%) como uma espuma amarela clara.

[00207] ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 0,08 - 0,20 (m, 2H), 0,50 - 0,60 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,55 - 2,80 (m, 11H), 3,62 (s, 3H), 4,85 (bR s, 1H), 5,13 - 5,40 (m, 5H), 6,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H),

6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,48 (m, 10H), 7,94 (s, 1H)

(Quarta etapa)

[00208] A uma solução do composto (4) obtido na terceira etapa (290 mg, 0,436 mmol) em metanol (4 mL) foi adicionado hidróxido de paládio (60 mg), seguido por agitação durante 3 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A solução de reação foi filtrada com Celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado com hexano / acetato de etila para obter o composto objetivo (I-49) (181 mg, 86%) como cristais incolores.

[00209] ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,10 - 0,20 (m, 2H), 0,40 - 0,57 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,40 - 3,40 (m, 11H), 3,55 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,77 (bR s, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (bR s, 1H), 9,18 (bR s, 1H), 13,78 (bR s, 1H)

[00210] De acordo com o mesmo procedimento, outros compostos (I) podem ser sintetizados. Fórmulas estruturais e constantes físicas são mostradas abaixo.

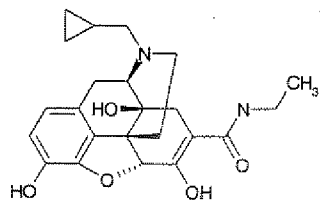
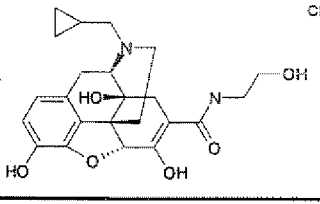
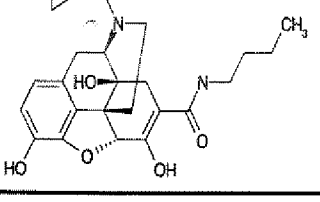
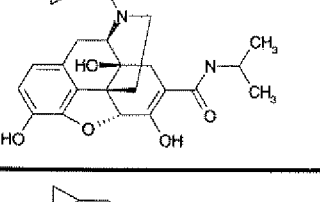
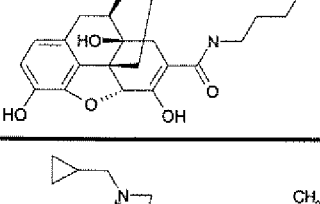
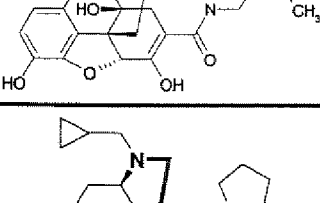
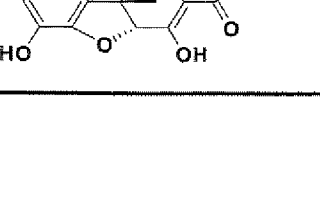
[00211] Nas Tabelas, Me indica metila, Et indica etila, Pri indica isopropila, e Ph indica fenila.

[00212] Além disso, nas Tabelas,

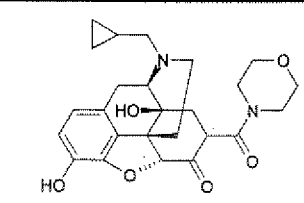
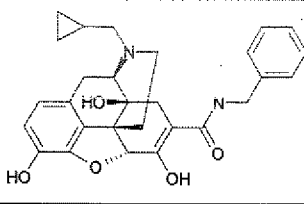
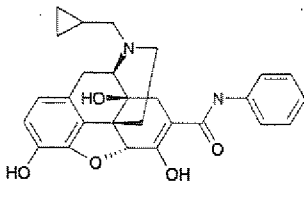
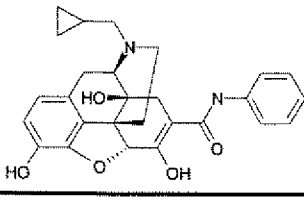
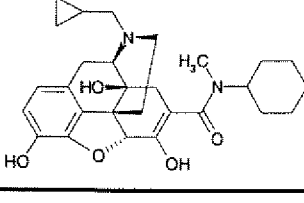
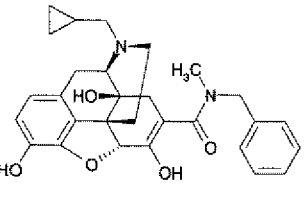
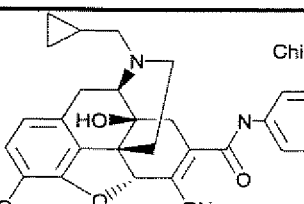
[Fórmula química 14]



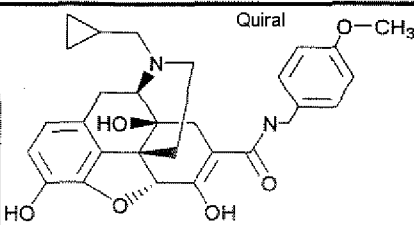
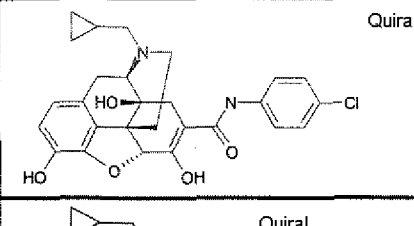
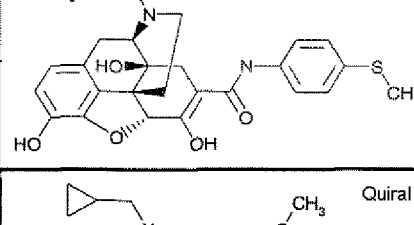
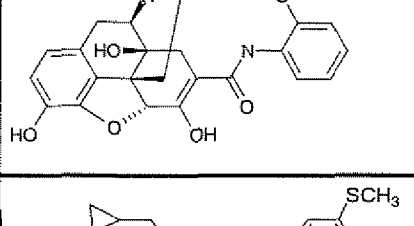
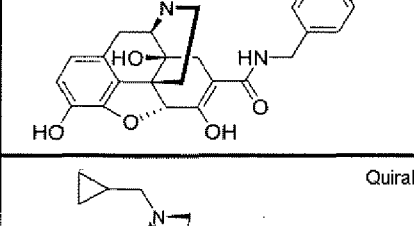
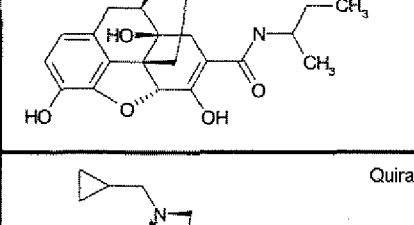
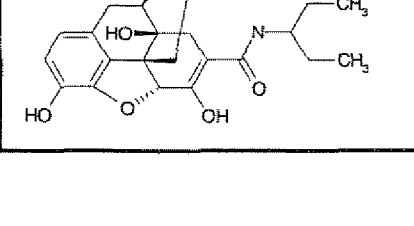
[Tabela 9]

Composto N°	Estrutura química	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-1	 Chiral	0.10–0.25 (m, 2H), 0.50–0.60 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.20–2.80 (m, 7H), 3.00–3.35 (m, 5H), 4.94 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 14.20 (br s, 1H)
I-2	 Chiral	0.10–0.20 (m, 2H), 0.40–0.60 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.41 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.90–3.40 (m, 14H), 4.71 (s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H)
I-3	 Chiral	(CDCl ₃) 0.10–0.25 (m, 2H), 0.50–0.62 (m, 2H), 0.81–0.98 (m, 4H), 1.24–1.74 (m, 6H), 2.21–2.77 (m, 7H), 3.05–3.30 (m, 5H), 4.93 (s, 1H), 5.40 (br t, 1H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 14.21 (s, 1H).
I-4	 Chiral	0.12–0.15 (m, 2H), 0.44–0.53 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 1.02 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.41 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 1.85 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 2.04–2.62 (m, 8H), 3.04 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 3.24 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 6.51 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.40 (br d, 1H, J = 7.2 Hz), 9.16 (s, 1H), 14.50 (s, 1H)
I-5	 Chiral	0.10–0.25 (m, 2H), 0.50–0.62 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.40–1.60 (m, 4H), 1.83–3.20 (m, 11H), 4.41 (br s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 14.42 (s, 1H).
I-6	 Chiral	0.10–0.25 (m, 2H), 0.50–0.62 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.42 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.83–2.64 (m, 10H), 2.10 (s, 6H), 3.00–3.18 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H).
I-7		0.10–0.25 (m, 2H), 0.50–0.60 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 2.4, 12.6 Hz, 2H), 1.85–2.80 (m, 10H), 3.00–3.25 (m, 3H), 3.35–3.60 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

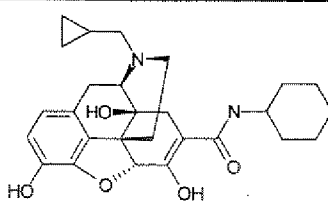
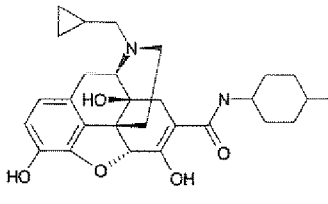
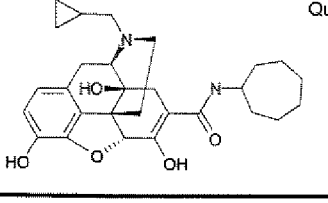
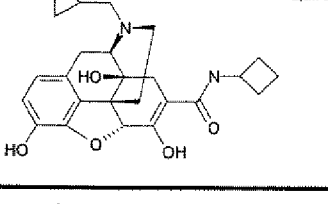
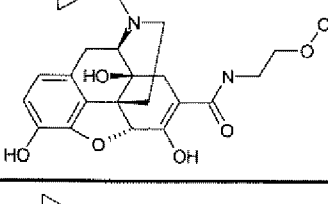
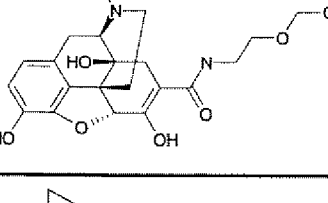
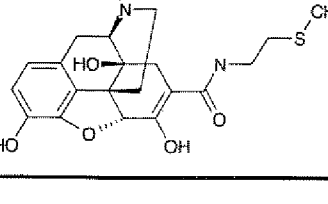
[Tabela 10]

Composto N°	Estrutura química	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-8	 Chiral	0.10–0.20 (m, 2H), 0.45–0.68 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.35 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.65–2.20 (m, 4H), 2.30–3.60 (m, 13H), 4.29 (dd, J = 4.8, 12.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.25 (br s, 1H)
I-9	 Chiral	(CDCl ₃) 0.10–0.25 (m, 2H), 0.50–0.62 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 1.62–2.77 (m, 6H), 3.07 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 6.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22–7.39 (m, 5H), 14.15 (s, 1H).
I-10	 Chiral	0.10–0.24 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 1.45 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 10H), 4.78 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.14 (s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 13.90 (br s, 1H)
I-11	 Chiral	0.10–0.22 (m, 2H), 0.44–0.58 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.75–3.40 (m, 10H), 4.78 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48–7.56 (m, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 13.90 (br s, 1H)
I-12	 Chiral	0.10–0.18 (m, 2H), 0.52–0.60 (m, 2H), 0.80–0.98 (m, 2H), 0.98–3.21 (m, 26H), 4.41 (br s, 1H), 4.70 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H)
I-13	 Chiral	0.10–0.25 (m, 2H), 0.50–0.60 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 1.58 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.05–2.50 (m, 6H), 2.55–2.90 (m, 5H), 3.00–3.30 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.81–4.87 (m, 2H), 5.55 (br s, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20–7.40 (m, 5H)
I-14	 Chiral	0.10–0.22 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.10–3.40 (m, 10H), 3.78 (s, 3H), 4.96 (s, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (br s, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 14.00 (br s, 1H)

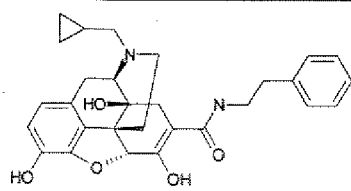
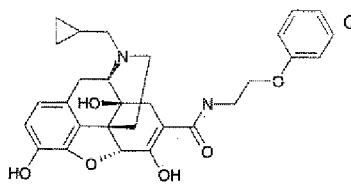
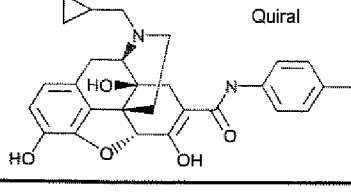
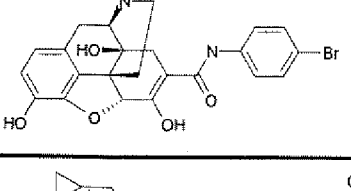
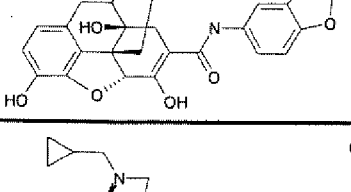
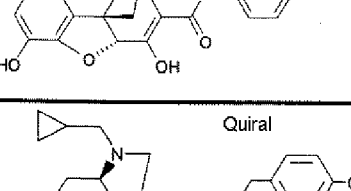
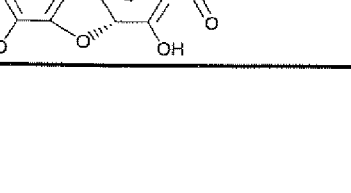
[Tabela 11]

Composto N°	Estrutura química	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-15		0.05-0.20 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.00-3.35 (m, 10H), 3.78 (s, 3H), 4.34 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 14.13 (br s, 1H)
I-16		0.10-0.25 (m, 2H), 0.40-0.60 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70-3.40 (m, 10H), 4.77 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 13.80 (br s, 1H)
I-17		0.10-0.25 (m, 2H), 0.40-0.60 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70-3.40 (m, 13H), 4.77 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 13.90 (br s, 1H)
I-18		0.10-0.25 (m, 2H), 0.40-0.60 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.65-3.40 (m, 10H), 3.80 (s, 3H), 4.81 (br s, 2H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.98-7.10 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 12.90 (br s, 1H)
I-19		
I-20		0.12-0.14 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.46-0.52 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.71-0.85 (m, 4H), 0.98-1.06 (dd, J = 6.8, 17.3 Hz, 4H), 1.35-1.45 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.44-2.61 (m), 3.04 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.19-3.24 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 2H), 6.50-6.57 (dd, J = 8.1, 14.4 Hz, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 9.15 (br s, 1H), 14.52 (br s, 1H)
I-21		0.12-0.14 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 0.49 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.69-0.86 (m, 6H), 1.32-1.47 (m, 5H), 1.88 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.06-2.30 (m, 4H), 2.45-2.61 (m), 3.04 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.19-3.24 (m, 1H), 4.71-4.75 (m, 2H), 6.05-6.58 (dd, J = 8.8, 14.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 14.55 (br s, 1H)

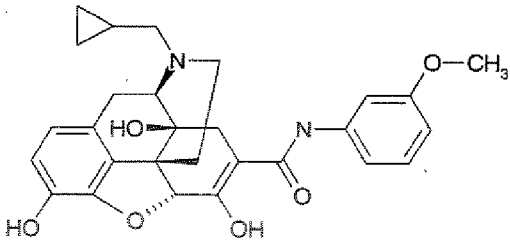
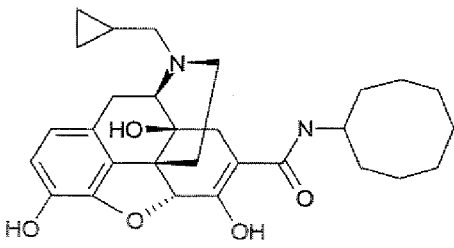
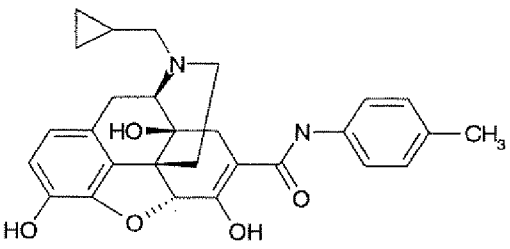
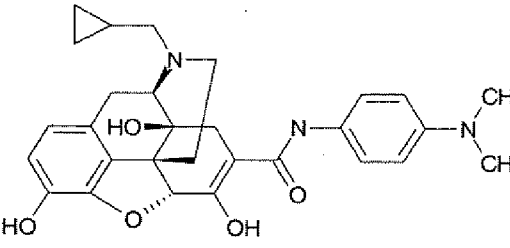
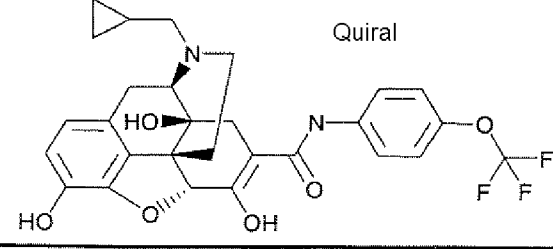
[Tabela 12]

Composto N°	Estrutura química	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-22	 Quiral	0.12-0.14 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.49 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 1.16-1.28 (m, 4H), 1.39-1.43 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.54-1.70 (m, 6H), 1.84-1.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.08-2.60 (m, 6H), 3.00-3.07 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 4.71-4.76 (m, 2H), 6.49-6.57 (dd, J = 8.1, 14.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.13 (br s, 1H), 14.47 (br s, 1H)
I-23	 Quiral	0.12-0.14 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.83-0.92 (m, 4H), 1.19-1.70 (m, 9H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.06-2.61 (m, 9H), 3.01-3.07 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.18-3.20 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 2H), 6.52-6.55 (dd, J = 8.1, 14.4 Hz, 2H), 9.13 (br s, 1H), 14.48 (br s, 1H)
I-24	 Quiral	0.12-0.14 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.83-0.87 (m, 1H), 1.34-1.55 (m, 12H), 1.84-1.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.09-2.60 (m, 9H), 3.00-3.07 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.17-3.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.78-3.81 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 2H), 6.49-6.57 (dd, J = 8.1, 14.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.13 (br s, 1H), 14.46 (br s, 1H)
I-25	 Quiral	0.13-0.14 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.39-1.43 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.85-2.32 (m, 12H), 2.43-2.61 (m), 3.01-3.07 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.18-3.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 4.72-4.73 (m, 2H), 6.50-6.57 (dd, J = 8.1, 18.9 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 14.41 (br s, 1H)
I-26	 Quiral	0.16-0.19 (m, 2H), 0.48-0.57 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.46 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.04-2.66 (m, 6H), 3.08 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 3.17-3.40 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (br t, 1H), 9.15 (s, 1H), 14.33 (s, 1H)
I-27	 Quiral	0.16-0.19 (m, 2H), 0.48-0.57 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.04-2.66 (m, 6H), 3.08 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 3.17-3.46 (m, 8H), 4.77 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (br, 1H), 9.15 (s, 1H), 14.32 (s, 1H)
I-28	 Quiral	0.16-0.17 (m, 2H), 0.50-0.63 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 1.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.06-2.70 (m, 6H), 3.08 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.20-3.32 (m, 6H), 4.77 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 14.31 (s, 1H)

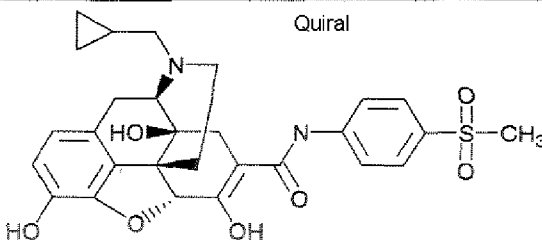
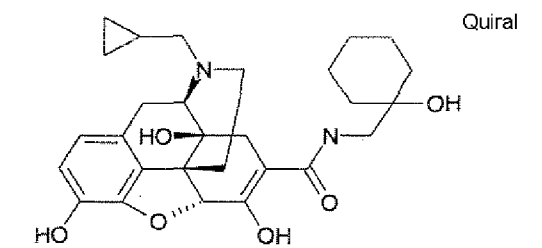
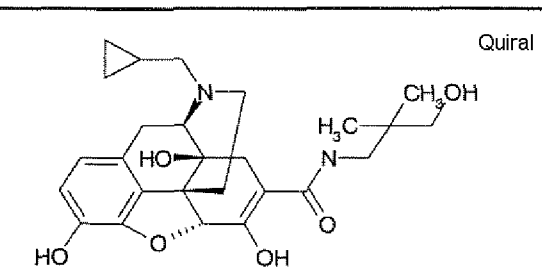
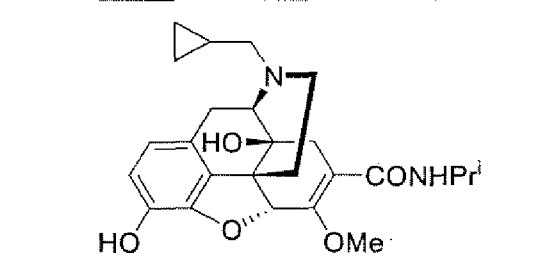
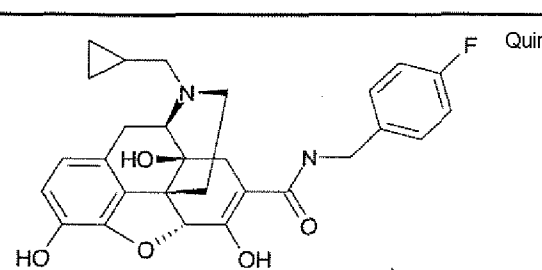
[Tabela 13]

Composto Nº	Estrutura química	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-29	 Quiral	0.17-0.18 (m, 2H), 0.51-0.57 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.11-2.78 (m, 6H), 3.08 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.27-3.32 (m, 5H), 4.77 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.86 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 14.38 (s, 1H).
I-30	 Quiral	0.16-0.19 (m, 2H), 0.48-0.57 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.46 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.11-2.71 (m, 6H), 3.08 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.96-4.40 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.97 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.94 (br, 1H), 9.17 (s, 1H), 14.28 (s, 1H).
I-31	 Quiral	0.10-0.28 (m, 2H), 0.44-0.65 (m, 2H), 0.94 (m, 1H), 1.50 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70-3.40 (m, 10H), 4.72 (br s, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.80 (m, 4H), 9.16 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 13.90 (br s, 1H).
I-32	 Quiral	0.10-0.25 (m, 2H), 0.42-0.62 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70-3.40 (m, 10H), 4.75 (br s, 1H), 4.84 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.54 (m, 4H), 9.17 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 13.85 (br s, 1H).
I-33	 Quiral	0.10-0.25 (m, 2H), 0.40-0.60 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70-3.40 (m, 10H), 4.77 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82-6.95 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 13.98 (br s, 1H).
I-34	 Quiral	0.20-0.40 (m, 2H), 0.45-0.65 (m, 2H), 0.96 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.70-3.40 (m, 10H), 4.65 (br s, 1H), 4.88 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60-7.80 (m, 4H), 9.17 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 14.00 (br s, 1H).
I-35	 Quiral	0.10-0.20 (m, 2H), 0.50-0.62 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.00-3.60 (m, 14H), 3.78 (s, 3H), 4.93 (s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 14.17 (br s, 1H).

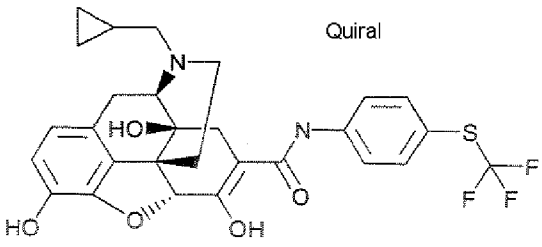
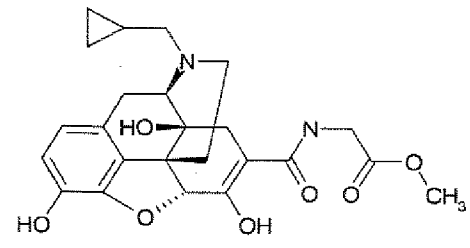
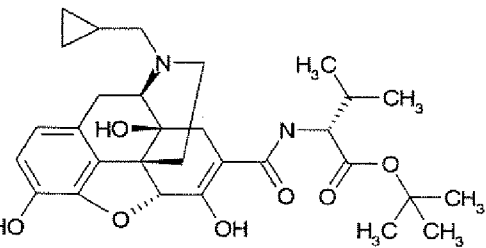
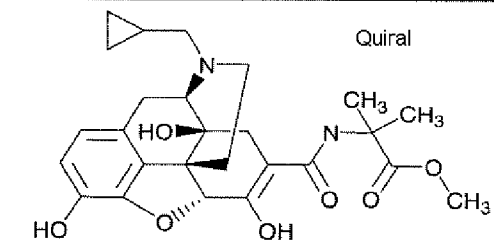
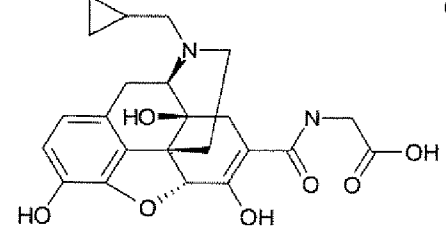
[Tabela 14]

Composto N°	Estrutura química	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-36	 Quiral	0.10–0.25 (m, 2H), 0.43–0.63 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 10H), 3.71 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.00–7.25 (m, 3H), 9.17 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 13.90 (br s, 1H)
I-37	 Quiral	0.12–0.14 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.49 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 1.39–1.62 (m, 18H), 1.84–1.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.08–2.34 (m, 5H), 2.43–2.54 (m), 2.58–2.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.00–3.07 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.18–3.20 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.87 (br s, 1H), 4.71–4.76 (m, 2H), 6.49–6.57 (dd, J = 8.1, 14.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.13 (br s, 1H), 14.47 (br s, 1H)
I-38	 Quiral	0.10–0.25 (m, 2H), 0.40–0.60 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 13H), 4.78 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 14.00 (br s, 1H)
I-39	 Quiral	0.10–0.20 (m, 2H), 0.40–0.60 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 16H), 4.76 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 9.10 (br s, 2H), 14.20 (br s, 1H)
I-40	 Quiral	0.10–0.30 (m, 2H), 0.45–0.65 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.48 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 10H), 4.77 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25–7.35 (m, 2H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 13.90 (br s, 1H)

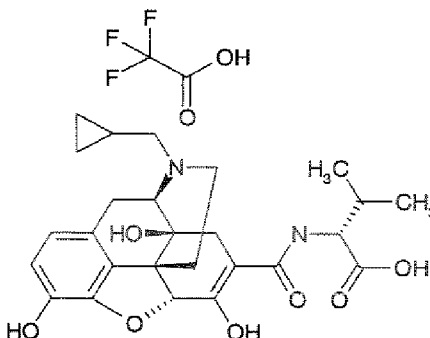
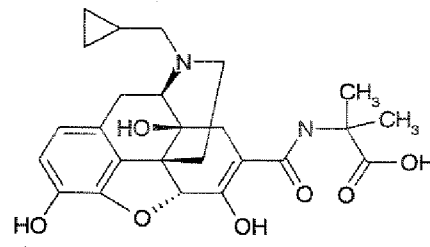
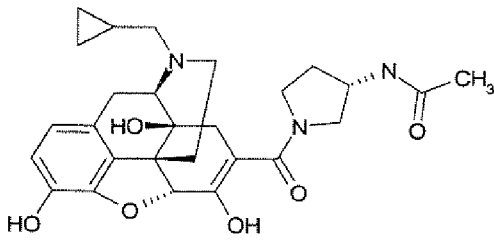
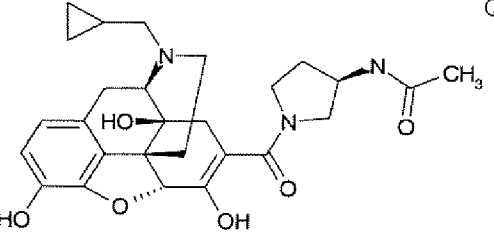
[Tabela 15]

Composto Nº	Estrutura química	RMN (¹ H-RMN (d ₆ -DMSO) δ)
I-41	Quiral 	0.20–0.40 (m, 2H), 0.45–0.70 (m, 2H), 0.96 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.70–3.40 (m, 13H), 4.67 (br s, 1H), 4.88 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 4H), 9.18 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 14.00 (br s, 1H)
I-42	Quiral 	0.18 (br, s, 2H), 0.42–0.63 (m, 3H), 0.80–0.97 (m, 2H), 1.20–3.43 (m, 24H), 4.92 (s, 1H), 5.89 (br, s, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 14.13 (br, s, 1H)
I-43	Quiral 	0.12–0.19 (m, 2H), 0.41–0.58 (m, 2H), 0.74 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.88–3.41 (m, 16H), 4.56 (br, s, 1H), 4.65–4.80 (m, 2H), 6.50–6.62 (m, 2H), 7.51 (br, s, 1H), 9.13 (s, 1H), 14.23 (br, s, 1H)
I-44		0.10–0.15 (m, 2H), 0.50–0.70 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.12 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.06–2.80 (m, 8H), 3.00–3.30 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H)
I-45	Quiral 	

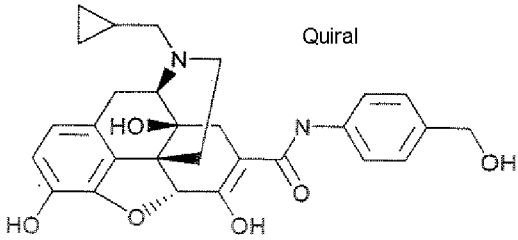
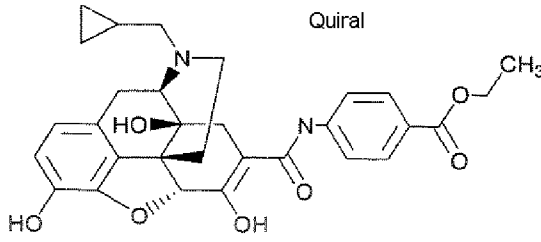
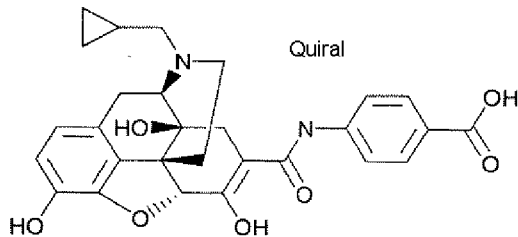
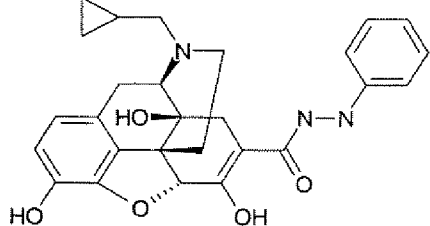
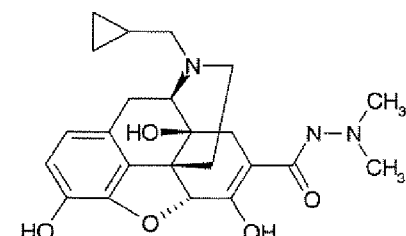
[Tabela 16]

Composto N°	Estrutura química	RMN (¹ H-RMN (d ₆ -DMSO) δ)
I-46	Quiral 	0.15–0.35 (m, 2H), 0.45–0.70 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 1.50 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 10H), 4.72 (br s, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54–7.74 (m, 4H), 9.16 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 14.00 (br s, 1H)
I-47	Quiral 	0.10–0.20 (m, 2H), 0.40–0.60 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 1.42 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 10H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 13.87 (br s, 1H)
I-48	Quiral 	0.10–0.20 (m, 2H), 0.50–0.65 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 0.90 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.10–3.40 (m, 11H), 4.43 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 6.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 13.99 (br s, 1H)
I-49	Quiral 	0.10–0.30 (m, 2H), 0.45–0.70 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.50–3.40 (m, 11H), 3.56 (s, 3H), 4.77 (br s, 2H), 6.58 (br s, 2H), 7.69 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 13.76 (br s, 1H)
I-50	Quiral 	0.10–0.20 (m, 2H), 0.40–0.60 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.44 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.90–3.40 (m, 10H), 3.68 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (br t, J = 4.5 Hz, 1H), 9.18 (br s, 1H), 14.00 (br s, 1H)

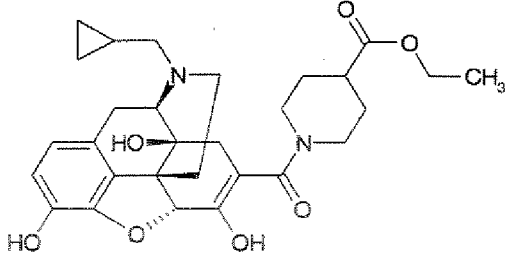
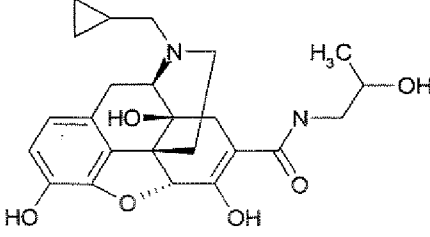
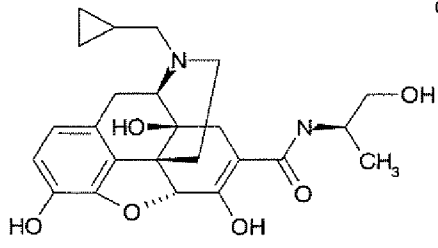
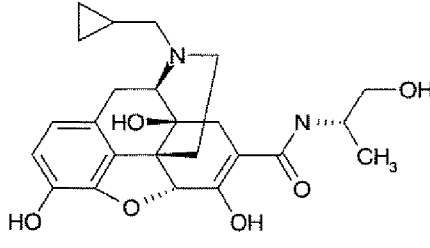
[Tabela 17]

Composto N°	Estrutura química	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-51	 Quiral	0.30–0.50 (m, 2H), 0.55–0.75 (m, 2H), 0.89 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.04 (m, 1H), 1.65 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.00–3.92 (m, 11H), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 13.66 (br s, 1H)
I-52	 Quiral	0.10–0.25 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.90–3.40 (m, 10H), 4.75 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 14.11 (br s, 1H)
I-53	 Quiral	0.13–0.14 (m, 2H), 0.47–0.49 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.63–2.10 (m, 6H), 2.30–2.70 (m, 4H), 2.96–3.58 (m, 6H), 4.06–4.23 (m, 3H), 5.04 (s, 1H), 5.23 (br, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (br, 1H), 9.23 (br, 1H).
I-54	 Quiral	0.13–0.14 (m, 2H), 0.47–0.49 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.30 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.63–2.12 (m, 6H), 2.28–2.70 (m, 4H), 2.97–3.53 (m, 6H), 4.06–4.23 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 5.22 (br, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.23 (br, 1H), 10.97 (s, 1H).

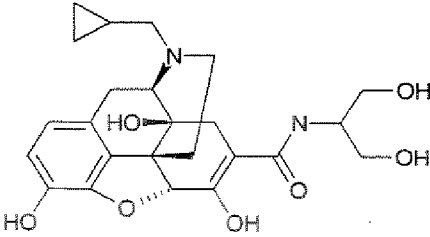
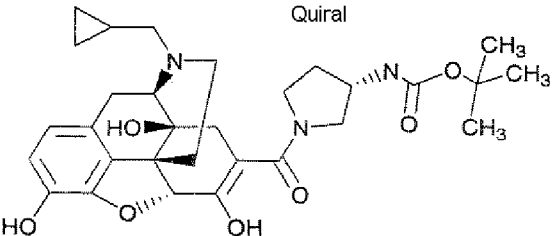
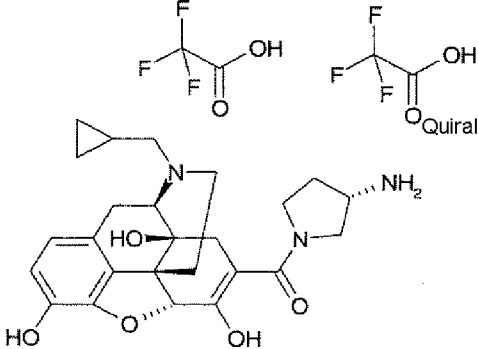
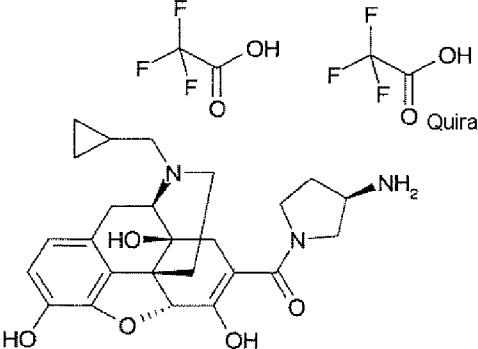
[Tabela 18]

Composto N°	Estrutura química	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-55	 Quiral	0.10–0.25 (m, 2H), 0.40–0.60 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 10H), 4.42 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.20 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 14.00 (br s, 1H)
I-56	 Quiral	0.10–0.40 (m, 2H), 0.45–0.70 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 10H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.72 (br s, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)
I-57	 Quiral	0.25–0.40 (m, 2H), 0.50–0.70 (m, 2H), 1.00 (m, 1H), 1.56 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 10H), 4.87 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.33 (br s, 2H)
I-58	 Quiral	0.08–0.20 (m, 2H), 0.43–0.57 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.22–3.40 (m, 11H), 4.76 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62–6.81 (m, 3H), 7.06–7.16 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 13.80 (br s, 1H)
I-59	 Quiral	0.08–0.10 (m, 2H), 0.38–0.58 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 1.22–3.40 (m, 17H), 4.71 (s, 2H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 14.30 (br s, 1H)

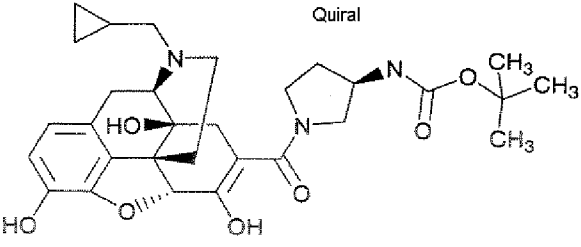
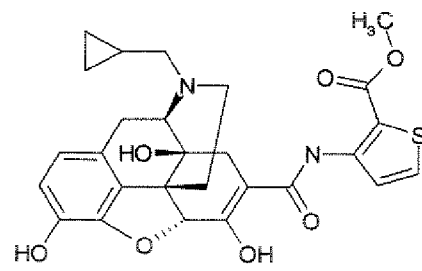
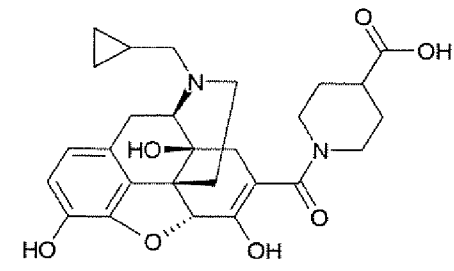
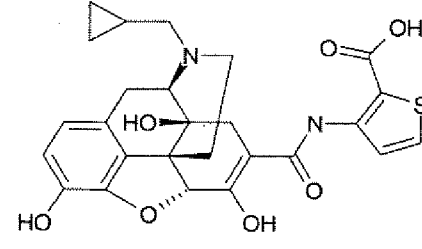
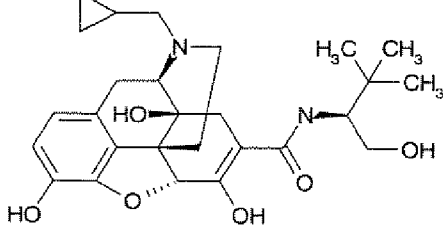
[Tabela 19]

Composto Nº	Estrutura química	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-60	 Quiral	0.10–0.20 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20–3.75 (m, 20H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.21b (br s, 1H)
I-61	 Quiral	0.11–0.39 (m, 2H), 0.53–0.70 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.10–1.20 (m, 3H), 1.66–1.73 (m, 1H), 1.82–3.99 (m, 24H), 4.90 (s, 1H), 6.32 (br, s, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68–6.73 (m, 1H), 14.03 (br, s, 1H)
I-62	 Quiral	0.10–0.18 (m, 2H), 0.42–0.56 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.04–2.31 (m, 4H), 2.42–2.62 (m, 6H), 3.04 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.17–3.35 (m, 7H), 3.87 (m, 1H), 4.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 6.50–6.57 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 14.45 (s, 1H)
I-63	 Quiral	0.13 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 0.43–0.55 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.04–2.32 (m, 4H), 2.43–2.63 (m, 3H), 3.04 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.19–3.40 (m, 11H), 3.86 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 6.50–6.58 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 14.41 (br, s, 1H)

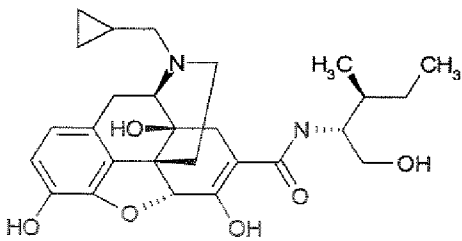
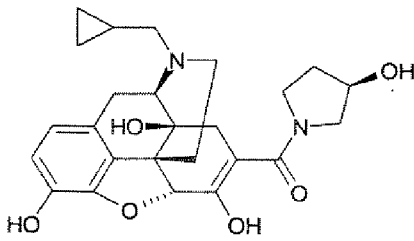
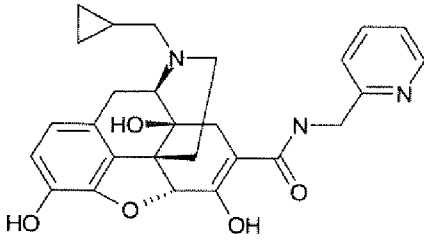
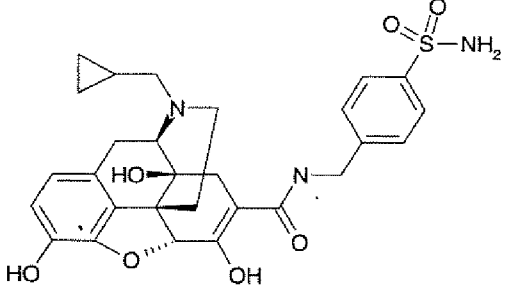
[Tabela 20]

Composto N°	Estrutura química	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-64	 Quiral	0.13 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 0.43–0.55 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.41 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.06–2.32 (m, 4H), 2.43–2.61 (m, 3H), 3.04 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.33–3.44 (m, 4H), 3.82 (m, 1H), 4.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.50–6.59 (m, 2H), 7.14 (br, s, 1H), 9.14 (s, 1H), 14.33 (br, s, 1H)
I-65	 Quiral	0.17–0.18 (m, 2H), 0.51–0.53 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.35 (br s, 9H), 1.71–3.49 (m, 14H), 3.95–4.20 (m, 3H), 5.10 (br, 1H), 5.26 (br, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (br, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-66	 Quiral	0.41 (m, 1H), 0.50 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 0.69 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.76–4.29 (m, 17H), 5.19 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (br, 1H), 8.20 (br, 1H), 8.98 (br, 1H).
I-67	 Quiral	0.41 (m, 1H), 0.50 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 0.69 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 1.30–4.29 (m, 18H), 5.19 (s, 1H), 5.75 (br, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (br, 1H), 8.26 (br, 1H), 8.99 (br, 1H).

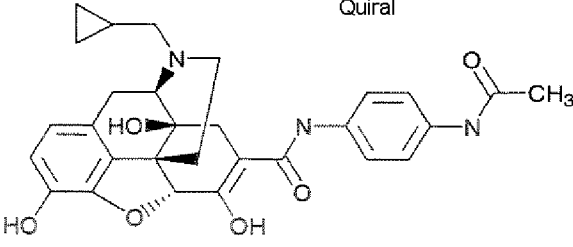
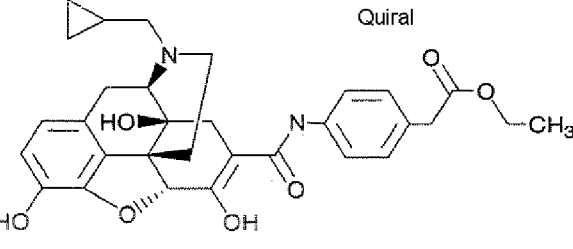
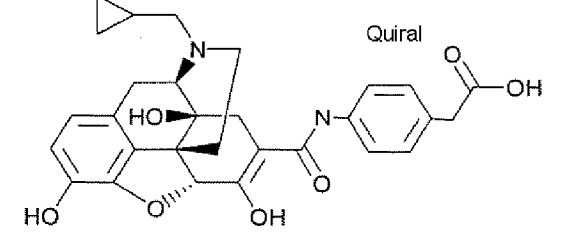
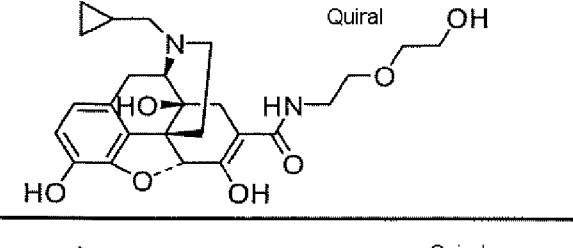
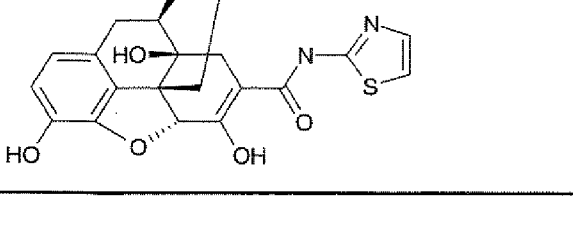
[Tabela 21]

Composto N°	Estrutura química	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-68	 Quiral	0.17–0.18 (m, 2H), 0.51–0.53 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.43 (br s, 9H), 1.71–2.03 (m, 5H), 2.18–2.74 (m, 4H), 2.92–3.69 (m, 5H), 3.95–4.20 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.26 (br, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (br, 1H), 9.25 (s, 1H).
I-69	 Quiral	0.10–0.26 (m, 2H), 0.42–0.60 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.47 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.90–3.40 (m, 10H), 3.84 (s, 3H), 4.81 (br s, 1H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 11.60 (br s, 1H)
I-70	 Quiral	0.10–0.20 (m, 2H), 0.40–0.55 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.30–4.35 (m, 20H), 5.13 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.20 (br s, 1H)
I-71	 Quiral	0.25–0.45 (m, 2H), 0.45–0.70 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 1.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.00–3.40 (m, 10H), 4.07 (br s, 1H), 4.97 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.44 (br s, 1H), 13.40 (br s, 1H)
I-72	 Quiral	0.14 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.40–0.58 (m, 2H), 0.79–0.92 (m, 13H), 1.25 (br, s, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.907 (s, 1H), 2.11–2.64 (m, 8H), 3.03 (m, 1H), 3.21–3.77 (m, 4H), 4.53 (br, s, 1H), 4.72–4.80 (m, 2H), 6.50–6.58 (m, 2H), 6.95–7.22 (m, 2H), 9.13 (s, 1H), 14.39 (br, s, 1H)

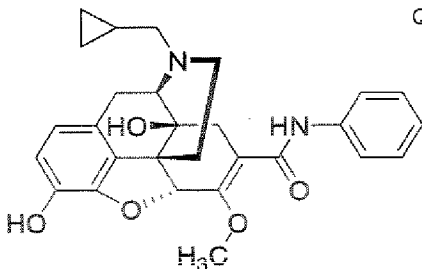
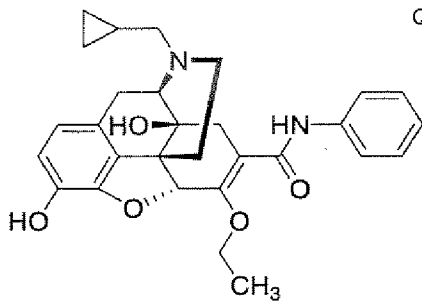
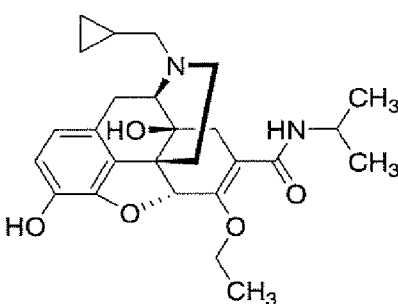
[Tabela 22]

Composto Nº	Estrutura química	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-73	 Quiral	0.14 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.40–0.58 (m, 3H), 0.74–1.01 (m, 10H), 1.25–1.61 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 2.06–2.62 (m, 8H), 3.03 (m, 1H), 3.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.76 (br, s, 1H), 6.51–6.58 (m, 2H), 7.14–7.27 (m, 2H), 9.15 (s, 1H), 14.44 (s, 1H)
I-74	 Quiral	0.16–0.18 (m, 2H), 0.52 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.92 (m, 1H), 1.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.72–3.48 (m, 16H), 4.11–4.29 (m, 3H), 4.73–5.25 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).
I-75	 Quiral	0.14–0.15 (m, 2H), 0.43–0.57 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 1.44 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.08–3.22 (m, 10H), 4.15–4.48 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 8.48–8.54 (m, 2H).
I-76	 Quiral	0.16–0.17 (m, 2H), 0.50–0.56 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 1.43 (br d, 1H), 1.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.11–3.21 (m, 10H), 4.30–4.46 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.42 (br, 1H), 9.17 (br, 1H), 14.19 (s, 1H).

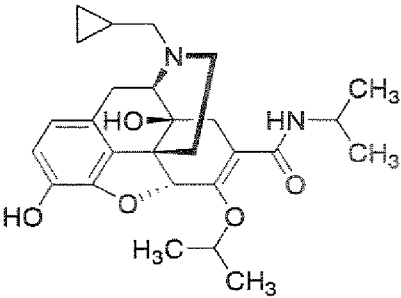
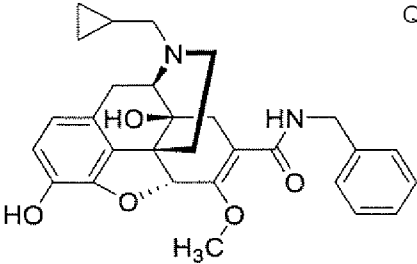
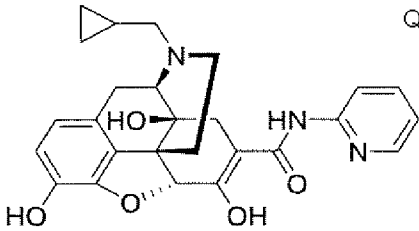
[Tabela 23]

Composto Nº	Estrutura química	RMN (¹ H-RMN (d ₆ -DMSO) δ)
I-77	Quiral 	0.10–0.25 (m, 2H), 0.44–0.60 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.45 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 13H), 4.78 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 14.00 (br s, 1H)
I-78	Quiral 	0.10–0.25 (m, 2H), 0.44–0.60 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 10H), 3.60 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.16 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 13.95 (br s, 1H)
I-79	Quiral 	0.12–0.30 (m, 2H), 0.44–0.62 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.48 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.70–3.40 (m, 10H), 3.51 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.20 (s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 14.00 (br s, 1H)
I-80	Quiral 	0.10–0.17 (m, 2H), 0.46–0.52 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 1.41 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.09–2.64 (m, 8H), 3.00–3.50 (m, 15H), 4.57 (m, 1H), 4.73 (br s, 2H), 6.50–6.57 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 14.38 (br s, 1H)
I-81	Quiral 	0.30–0.50 (m, 2H), 0.50–0.70 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 1.50–3.40 (m, 11H), 4.58 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.84 (br s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 9.15 (m, 1H)

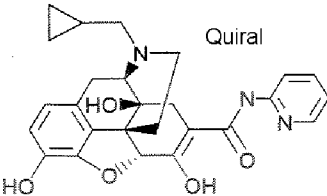
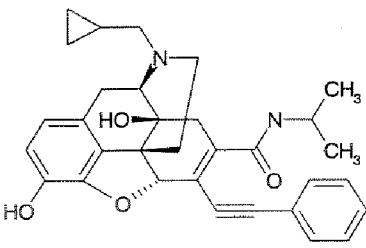
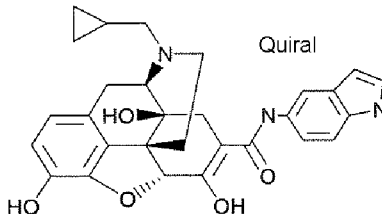
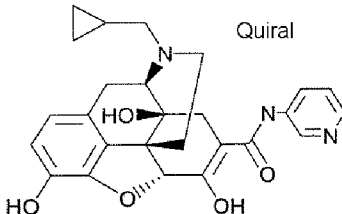
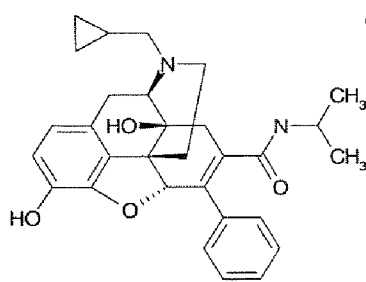
[Tabela 24]

Composto Nº	Estrutura química	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-82	 Quiral	¹ H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 0.17 (brs, 2H), 0.59 (brs, 2H), 0.89 (brs, 1H), 1.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.17 (d.d, J=17.1 & 1.8 Hz, 1H), 2.22–2.57 (m, 4H), 2.60–2.84 (m, 3H), 3.06 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.24 (brs, 1H), 4.07 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02–7.10 (m, 1H), 7.26–7.32 (m, 2H), 7.39 (d.d, J = 8.4 & 0.9 Hz, 2H), 9.61 (s, 1H).
I-83	 Quiral	¹ H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 0.15 (brs, 2H), 0.58 (brs, 2H), 0.88 (brs, 1H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.68 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.15 (d.d, J=17.1 & 1.5 Hz, 1H), 2.28 (brs, 2H), 2.39 (brs, 2H), 2.60–2.80 (m, 3H), 3.06 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.26 (brs, 1H), 4.29 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.48 (q, J=6.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03–7.09 (m, 1H), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.50 (d.d, J = 8.7 & 0.9 Hz, 2H).
I-84	 Quiral	¹ H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 0.16 (brs, 2H), 0.57 (brs, 2H), 0.86 (brs, 1H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.39 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.66 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.08 (d.d, J=17.1 & 1.5 Hz, 1H), 2.21 (brs, 2H), 2.38 (brs, 2H), 2.58–2.77 (m, 3H), 3.03 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.21 (brs, 1H), 4.03 (quint, J=6.6 Hz, 1H), 4.20 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.40 (q, J=6.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

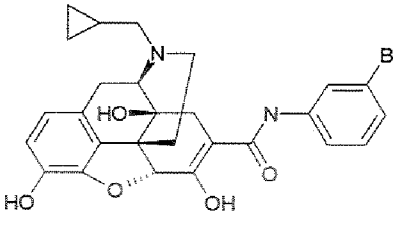
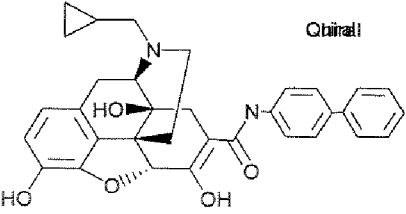
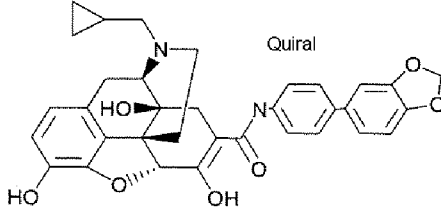
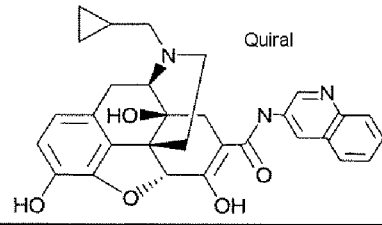
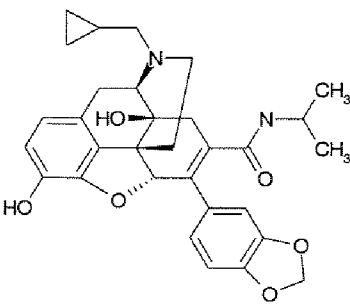
[Tabela 25]

Composto N°	Estrutura química	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-85	 Quiral	¹ H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 0.14 (brs, 2H), 0.56 (brs, 2H), 0.86 (brs, 1H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32 (d, J =4.8 Hz, 1H), 1.34 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.64 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.10 (d,d, J=17.1 & 1.5 Hz, 1H), 2.27 (brs, 2H), 2.39 (brs, 2H), 2.55–2.77 (m, 3H), 3.04 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.22 (brs, 1H), 4.03 (quint, J=6.6 Hz, 1H), 4.81 (quint., J=6.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J =6.9 Hz, 1H).
I-86	 Quiral	¹ H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 0.16 (brs, 2H), 0.568 (brs, 2H), 0.87 (brs, 1H), 1.67 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.14 (d,d, J=18.3 & 1.2 Hz, 1H), 2.27 (brs, 2H), 2.41 (brs, 2H), 3.05 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.25 (brd, J=4.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.46 (d, J=5.7 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.20–7.36 (m, 5H), 8.03 (brt, J =5.7 Hz, 1H).
I-87	 Quiral	¹ H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 0.26 (brs, 2H), 0.63 (brs, 2H), 0.94 (brs, 1H), 1.72 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 2.09–2.93 (m, 8H), 3.15 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.04–7.08 (m, 1H), 7.69–7.75 (m, 1H), 8.13 (d, J =14.0 Hz, 2H), 8.23 (d, J =3.9 Hz, 1H).

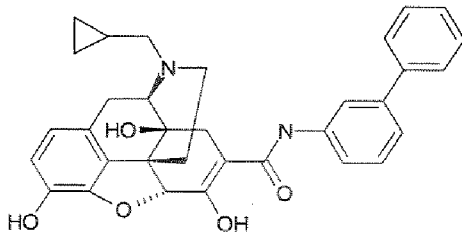
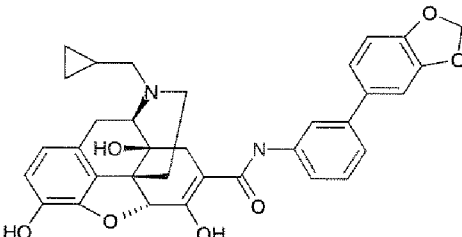
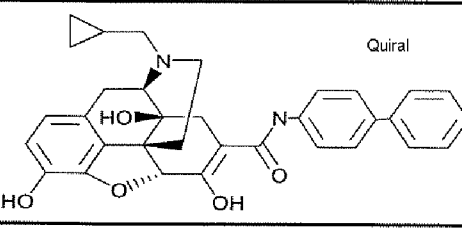
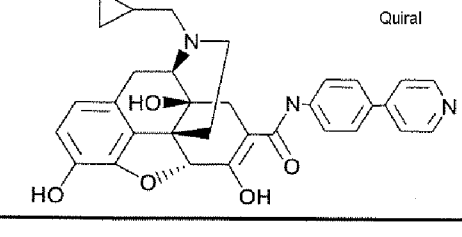
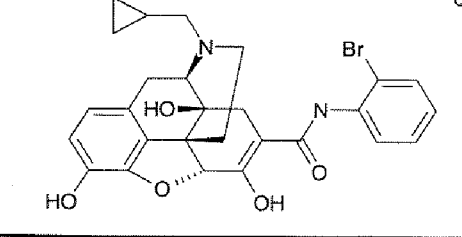
[Tabela 26]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-89	 Quiral	m/z 462 [M+H] ⁺ 0.94 min	
I-90	 Quiral	m/z 511 [M+H] ⁺ 0.63 min	
I-91	 Quiral	m/z 500 [M+H] ⁺ 0.44 min	
I-92	 Quiral	m/z 462 [M+H] ⁺ 0.44 min	
I-93	 Quiral	m/z 487 [M+H] ⁺ 0.50 min	

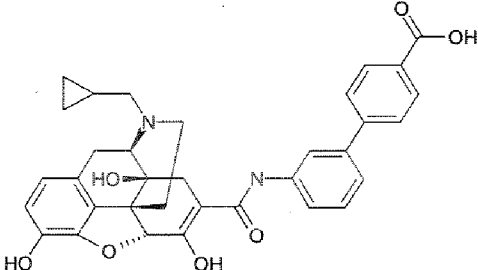
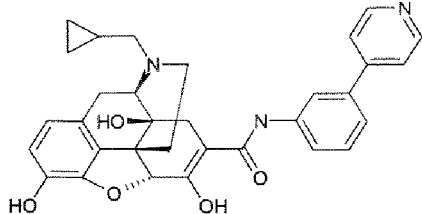
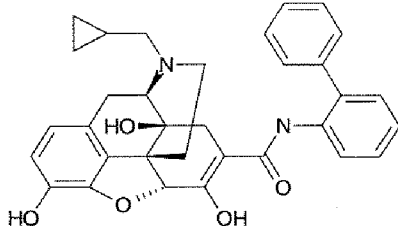
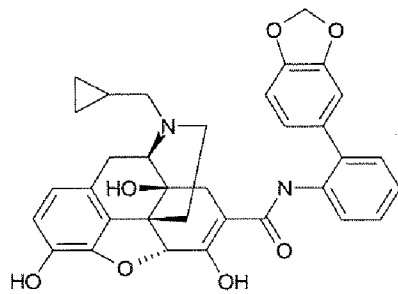
[Tabela 27]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ⁺	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO-d ₆))
I-94	Quiral 	m/z 540 [M+H] ⁺ 1.07 min	
I-95	Quiral 	m/z 537 [M+H] ⁺ 1.12 min	
I-96	Quiral 	m/z 581 [M+H] ⁺ 1.15 min	
I-97	Quiral 	m/z 512 [M+H] ⁺ 0.50 min	
I-98	Quiral 	m/z 531 [M+H] ⁺ 0.50 min	

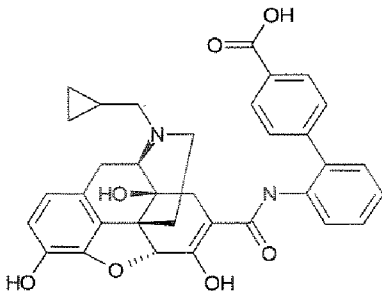
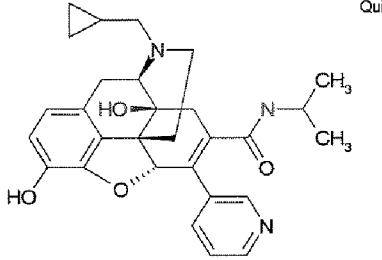
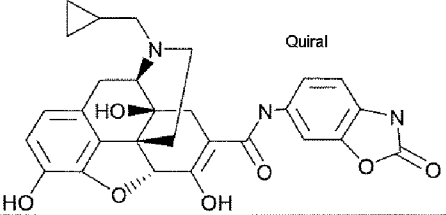
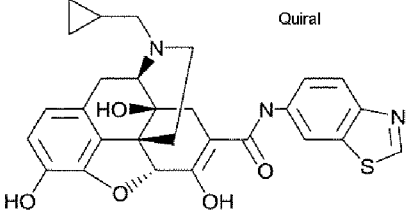
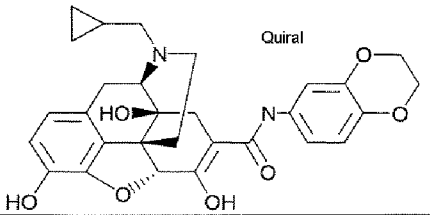
[Tabela 28]

Composto N°	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO-d ₆))
I-99	 Quiral	m/z 537 [M+H] ⁺ 1.17 min	
I-100	 Quiral	m/z 581 [M+H] ⁺ 1.15 min	
I-101	 Quiral	m/z 581 [M+H] ⁺ 1.03 min	
I-102	 Quiral	m/z 538 [M+H] ⁺ 0.85 min	
I-103	 Quiral	m/z 540 [M+H] ⁺ 1.05 min	

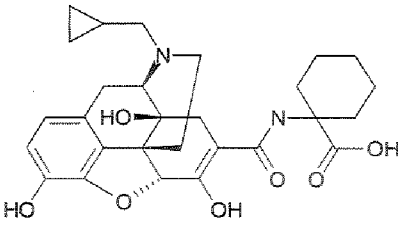
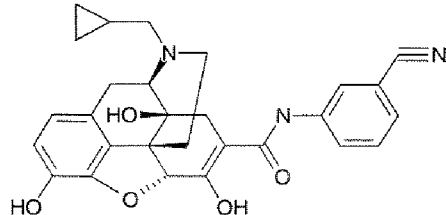
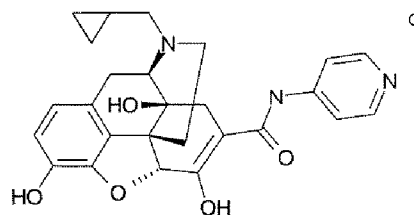
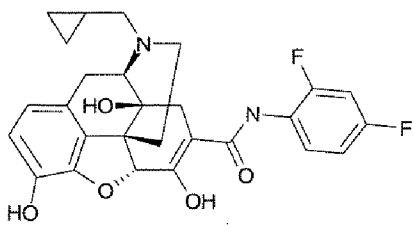
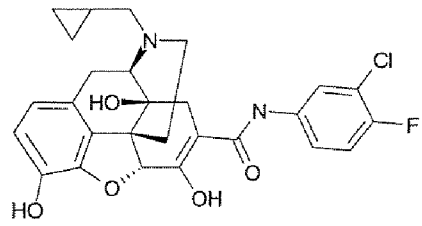
[Tabela 29]

Composto N°	Estrutura química	LC/MS [†]	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-104	 Quiral	m/z 581 $[M+H]^+$ 1.12 min	
I-105	 Quiral	m/z 538 $[M+H]^+$ 0.90 min	
I-106	 Quiral	m/z 537 $[M+H]^+$ 1.05 min	
I-107	 Quiral	m/z 581 $[M+H]^+$ 1.09 min	

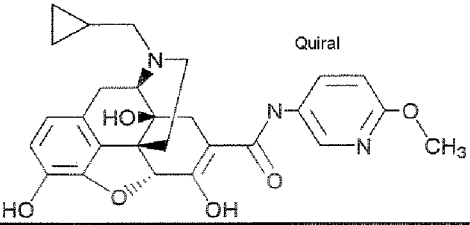
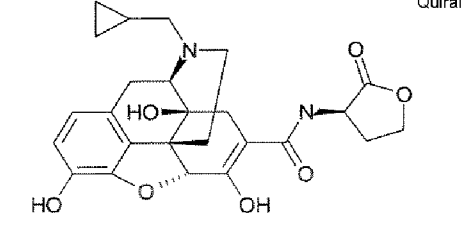
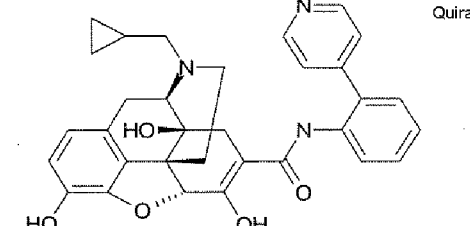
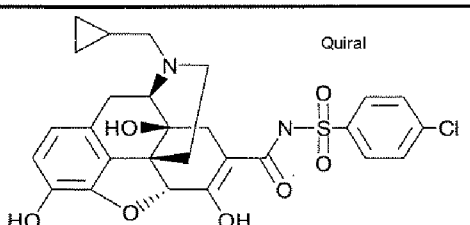
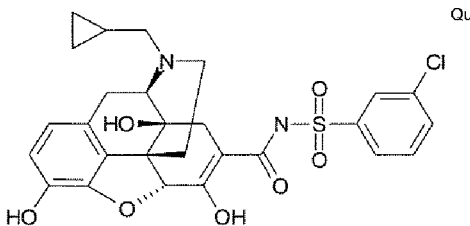
[Tabela 30]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ⁺	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-108	Quiral 	m/z 581 [M+H]⁺ 1.03 min	
I-109	Quiral 	m/z 488 [M+H]⁺ 0.50 min	
I-110	Quiral 	m/z 518 [M+H]⁺ 0.50 min	
I-111	Quiral 	m/z 518 [M+H]⁺ 0.56 min	
I-112	Quiral 	m/z 519 [M+H]⁺ 0.50 min	

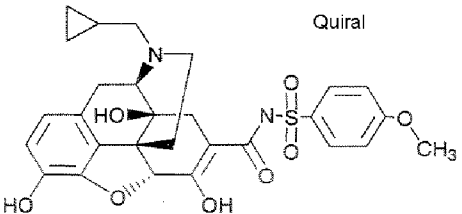
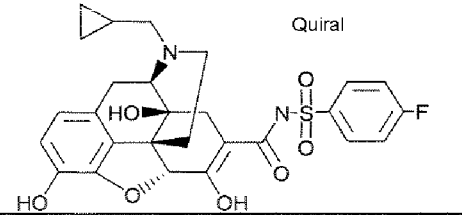
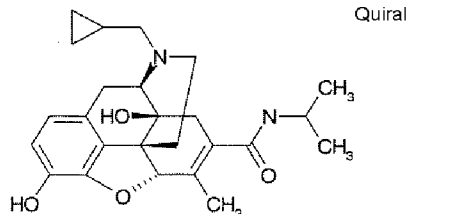
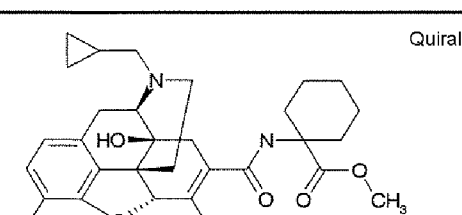
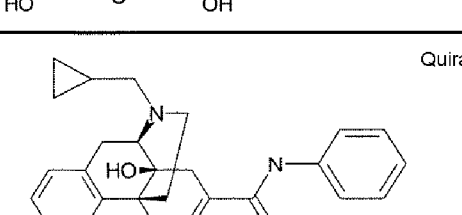
[Tabela 31]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-113	Quiral 	m/z 511 [M+H] ⁺ 0.50 min	
I-114	Quiral 	m/z 486 [M+H] ⁺ 0.57 min	
I-115	Quiral 	m/z 462 [M+H] ⁺ 0.44 min	
I-116	Quiral 	m/z 497 [M+H] ⁺ 0.63 min	
I-117	Quiral 	m/z 513 [M+H] ⁺ 0.69 min	

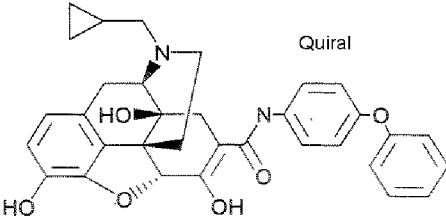
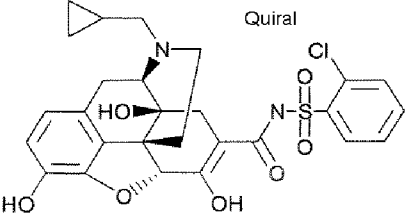
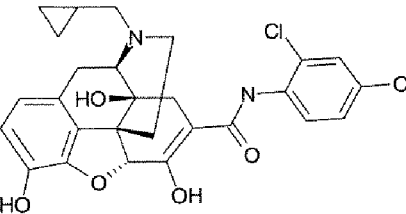
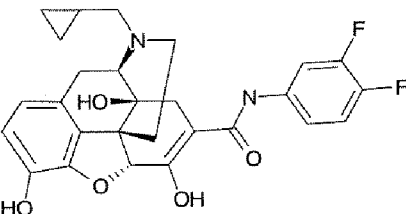
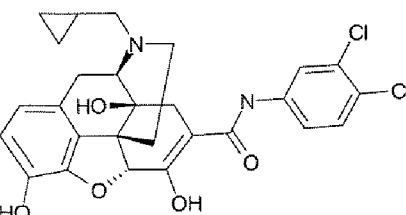
[Tabela 32]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-118	 Quiral	m/z 493 [M+H] ⁺ 1.06 min	
I-119	 Quiral	m/z 469 [M+H] ⁺ 0.44 min	
I-120	 Quiral	m/z 538 [M+H] ⁺ 0.94 min	
I-121	 Quiral	m/z 559 [M+H] ⁺ 0.69 min	
I-122	 Quiral	m/z 559 [M+H] ⁺ 0.69 min	

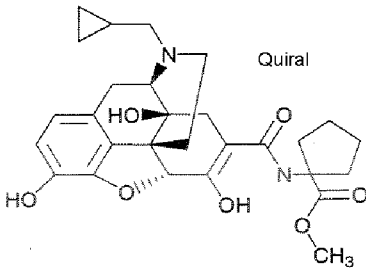
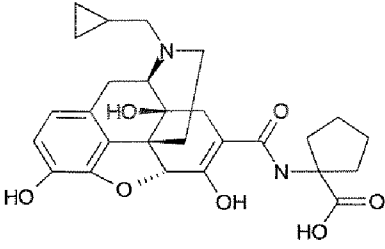
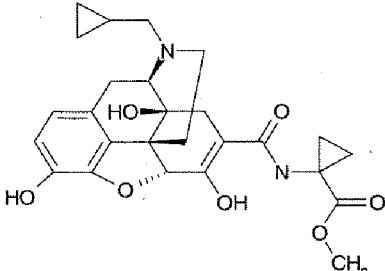
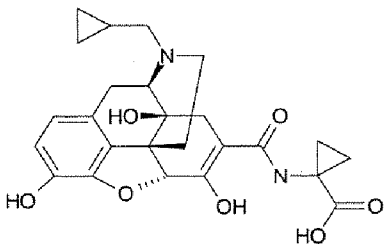
[Tabela 33]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ^{†1}	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-123	Quiral 	m/z 555 [M+H]⁺ 0.56 min	
I-124	Quiral 	m/z 543 [M+H]⁺ 0.63 min	
I-125	Quiral 	m/z 425 [M+H]⁺ 0.50 min	
I-126	Quiral 	m/z 525 [M+H]⁺ 0.56 min	
I-127	Quiral 		(CDCl₃+CD₃OD) δ : 0.10–0.21 (m, 2H), 0.48–0.63 (m, 2H), 0.78–0.94 (m, 1H), 1.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.10–2.50 (m, 6H), 2.57–2.80 (m, 2H), 3.06 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.27 (brs, 1H), 5.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.31–6.40 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02–7.12 (m, 1H), 7.22–7.34 (m, 2H), 7.44–7.56 (m, 2H).

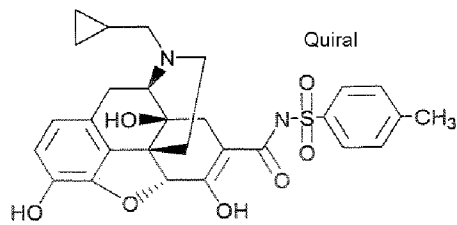
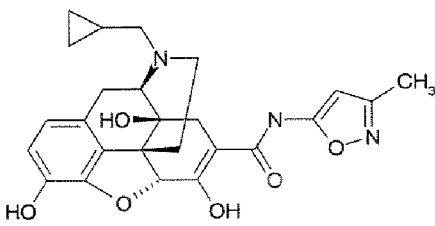
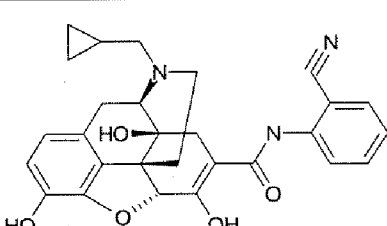
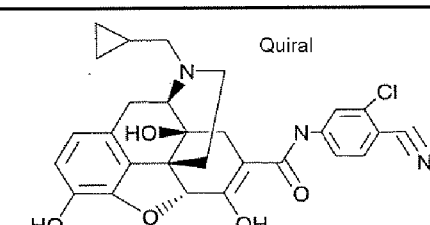
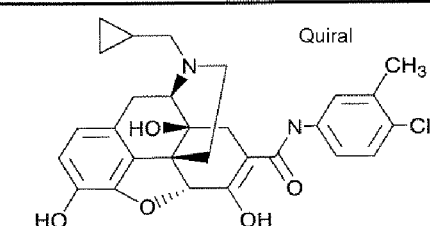
[Tabela 34]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ^{†1}	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-128		m/z 553 [M+H] ⁺ 0.94 min	
I-129		m/z 559 [M+H] ⁺ 0.63 min	
I-130		m/z 529 [M+H] ⁺ 0.75 min	
I-131		m/z 497 [M+H] ⁺ 0.63 min	
I-132		m/z 529 [M+H] ⁺ 0.88 min	

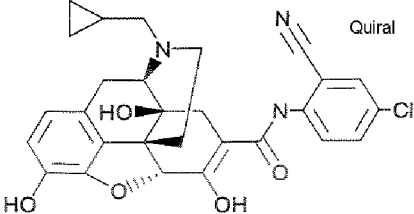
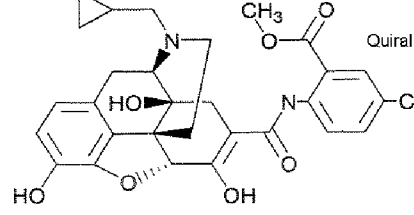
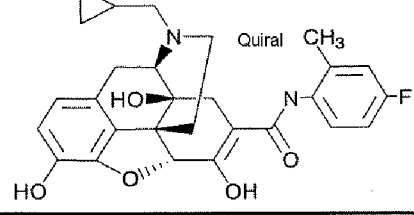
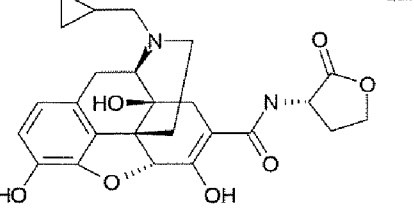
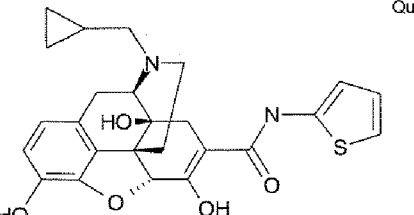
[Tabela 35]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ⁺	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-133	 Quiral	m/z 511 [M+H] ⁺ 0.97 min	0.12–0.16 (m, 2H), 0.46–0.52 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 1.42 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.06–2.65 (m, 15H), 3.05 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (brs, 1H), 9.31 (brs, 1H), 13.8 (brs, 1H)
I-134	 Quiral	m/z 498 [M+H] ⁺ 0.96 min	0.13–0.16 (m, 2H), 0.48–0.54 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 1.43 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.06–2.67 (m, 15H), 3.06 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H), 9.20 (brs, 1H), 14.1 (brs, 1H)
I-135	 Quiral	m/z 483 [M+H] ⁺ 0.87 min	0.12–0.14 (m, 2H), 0.46–0.51 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.06–1.09 (m, 2H), 1.35–1.36 (m, 2H), 1.41 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.17–2.61 (m, 7H), 3.03 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 4.74 (s, 1H), 4.77 (brs, 1H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.17 (brs, 1H), 14.1 (brs, 1H)
I-136	 Quiral	m/z 469 [M+H] ⁺ 0.89 min	0.12–0.16 (m, 2H), 0.43–0.51 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.06–1.12 (m, 2H), 1.35–1.36 (m, 2H), 1.42 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.06–2.63 (m, 7H), 3.02 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.77 (brs, 1H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.18 (brs, 1H), 14.1 (brs, 1H)

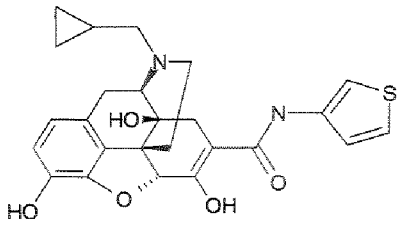
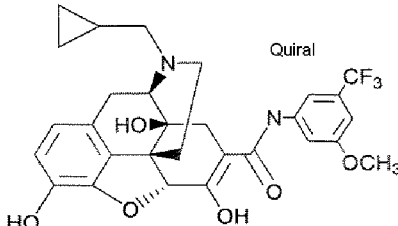
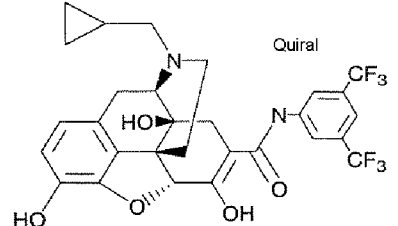
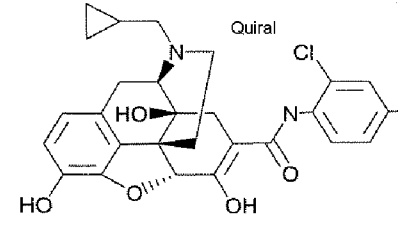
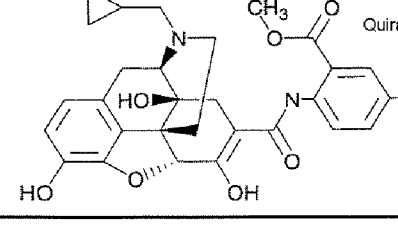
[Tabela 36]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-137	 Quiral	m/z 539 [M+H] ⁺ 0.50 min	
I-138	 Quiral	m/z 466 [M+H] ⁺ 0.57 min	
I-139	 Quiral	m/z 486 [M+H] ⁺ 0.44 min	
I-140	 Quiral	m/z 520 [M+H] ⁺ 0.56 min	
I-141	 Quiral	m/z 510 [M+H] ⁺ 0.75 min	

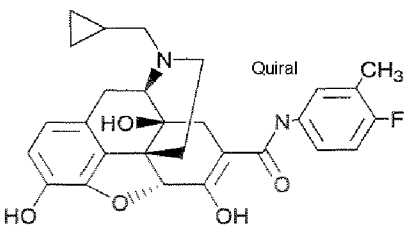
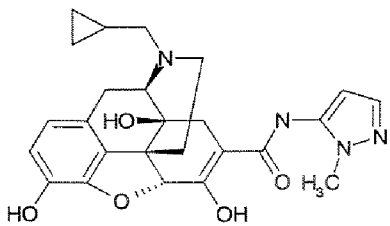
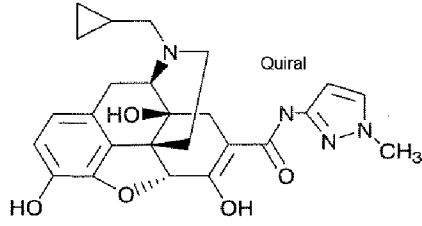
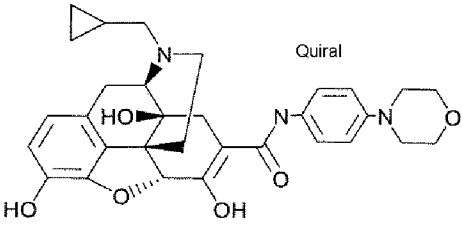
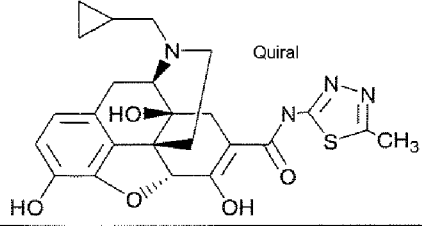
[Tabela 37]

Composto N°	Estrutura química	LG/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO)δ)
I-142		m/z 521 [M+H] ⁺ 0.50 min	
I-143		m/z 553 [M+H] ⁺ 0.88 min	
I-144		m/z 494 [M+H] ⁺ 0.57 min	
I-145		m/z 469 [M+H] ⁺ 0.83 min	
I-146		m/z 467 [M+H] ⁺ 1.01 min	

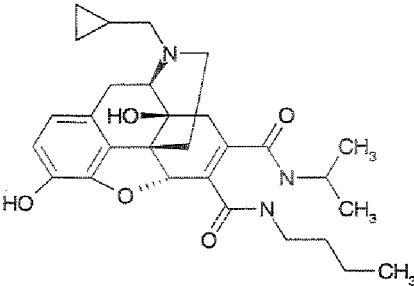
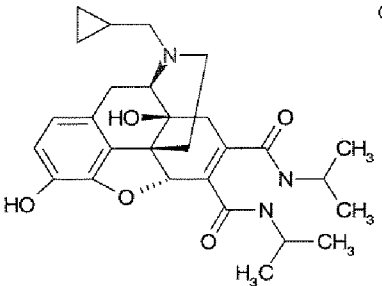
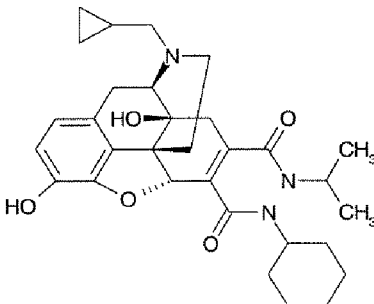
[Tabela 38]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ^{†1}	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) ^δ)
I-147	 Quiral	m/z 467 [M+H] ⁺ 1.00 min	
I-148	 Quiral	m/z 559 [M+H] ⁺ 1.16 min**	
I-149	 Quiral	m/z 598 [M+H] ⁺ 1.34 min**	
I-150	 Quiral	m/z 514 [M+H] ⁺ 0.50 min	
I-151	 Quiral	m/z 538 [M+H] ⁺ 0.63 min	

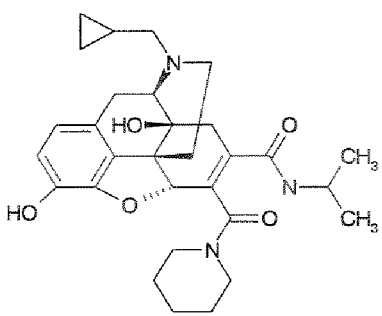
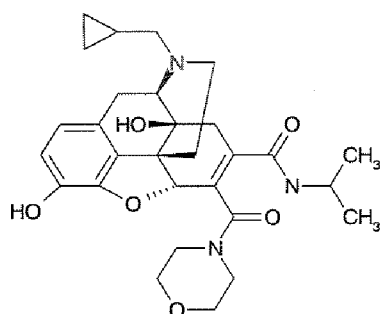
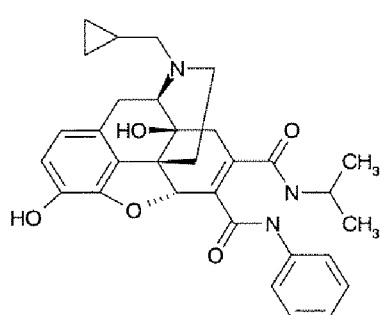
[Tabela 39]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ^{*1}	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-152	 Quiral	m/z 494 [M+H] ⁺ 0.56 min	
I-153	 Quiral	m/z 465 [M+H] ⁺ 0.90 min	
I-154	 Quiral	m/z 465 [M+H] ⁺ 0.96 min	
I-155	 Quiral	m/z 544 [M+H] ⁺ 1.00 min	
I-156	 Quiral	m/z 483 [M+H] ⁺ 0.35 min	

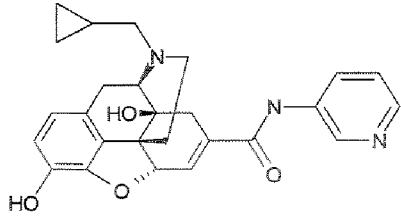
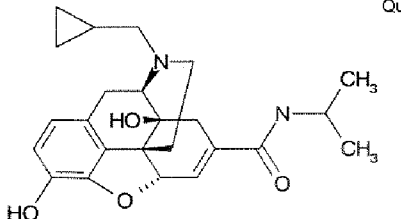
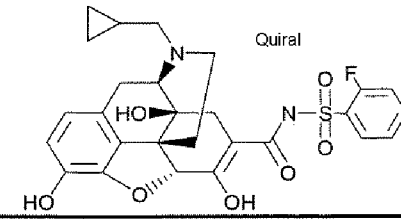
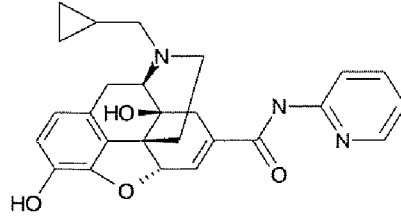
[Tabela 40]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-157	Quiral 	m/z 510 [M+H] ⁺ 0.96 min	0.11–0.14 (m, 2H), 0.46–0.50 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.08–1.43 (m, 5H), 1.95 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.11–2.65 (m, 7H), 2.96–3.16 (m, 4H), 3.78 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 5.21 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.02 (brs, 1H)
I-158	Quiral 	m/z 496 [M+H] ⁺ 0.93 min	0.11–0.13 (m, 2H), 0.46–0.50 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.01 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.09–2.63 (m, 7H), 2.98 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.88 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.24 (brs, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.01 (brs, 1H)
I-159	Quiral 	m/z 536 [M+H] ⁺ 0.95 min	0.11–0.13 (m, 2H), 0.46–0.50 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.99 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.15–1.38 (m, 6H), 1.40 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.52–1.80 (m, 4H), 1.97 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.09–2.65 (m, 7H), 2.98 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.79 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.00 (brs, 1H)

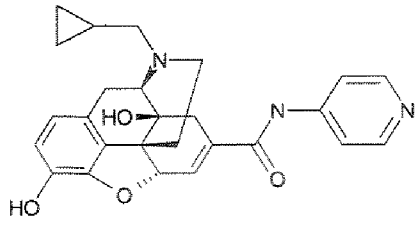
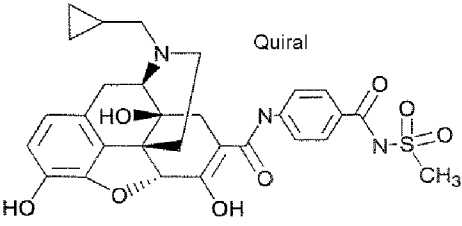
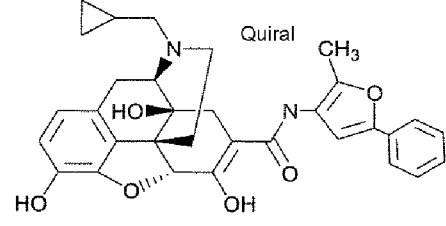
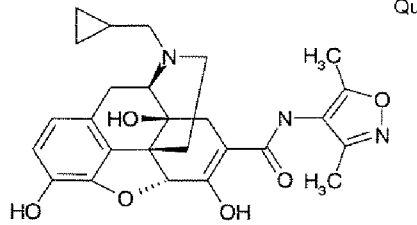
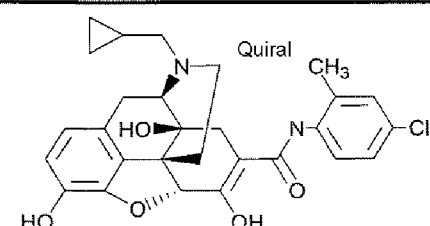
[Tabela 41]

Composto N°	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-160	Quiral 	m/z 522 [M+H]⁺ 1.04 min	0.12–0.13 (m, 2H), 0.46–0.51 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 0.99 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.15–1.49 (m, 7H), 1.91 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.08–2.65 (m, 7H), 2.98 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.16–3.34 (m, 4H), 3.79 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.76 (brs, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.01 (brs, 1H)
I-161	Quiral 	m/z 524 [M+H]⁺ 0.92 min	0.12–0.14 (m, 2H), 0.46–0.51 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 0.99 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.08–2.67 (m, 11H), 2.98 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.49–3.60 (m, 4H), 3.82 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.13 (brs, 1H)
I-162	Quiral 	m/z 530 [M+H]⁺ 0.94 min	0.13–0.14 (m, 2H), 0.47–0.51 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.11–2.65 (m, 7H), 3.03 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.74 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.86 (brs, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.01 (brs, 1H), 9.70 (brs, 1H)

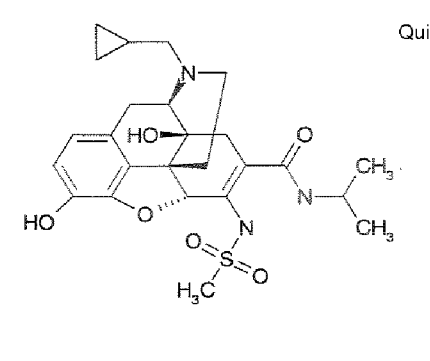
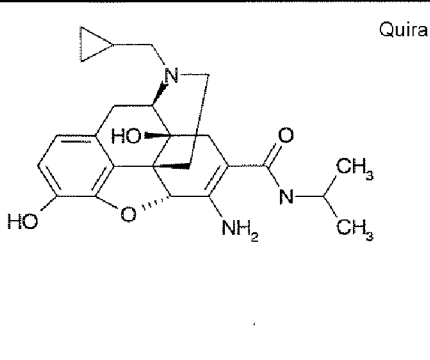
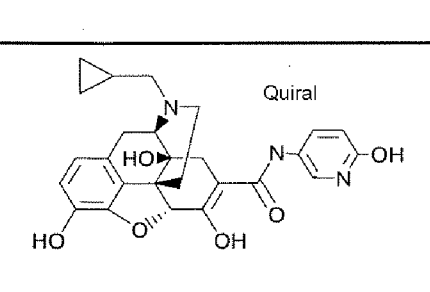
[Tabela 42]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-163	Quiral 	m/z 445 [M+H]⁺ 0.83 min	
I-164	Quiral 		0.14–0.22 (m, 2H), 0.48–0.61 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.53–1.66 (m, 1H), 2.15–2.22 (m, 2H), 2.23–2.30 (m, 2H), 2.35–2.49 (m, 2H), 2.70 (d.d, J = 18.9 & 6.6 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 4.99–5.04 (m, 1H), 6.32–6.36 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H).
I-165	Quiral 	m/z 543 [M+H]⁺ 0.63 min	
I-166	Quiral 	m/z 446 [M+H]⁺ 0.94 min	

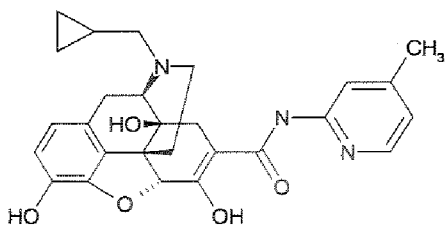
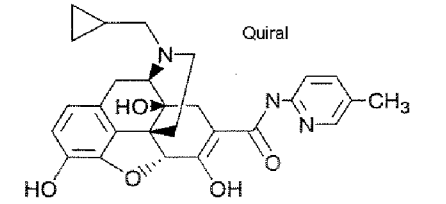
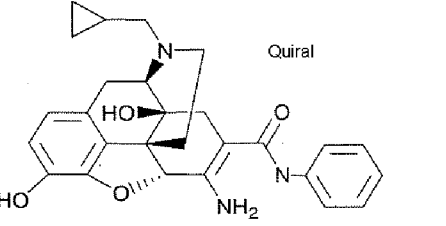
[Tabela 43]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-167	Quiral 		(CD3OD) δ : 0.12-0.22 (m, 2H), 0.48-0.63 (m, 2H), 0.82-1.00 (m, 1H), 1.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.10-2.50 (m, 7H), 2.72 (d.d, J=18.6 & 6.6Hz, 2H), 3.15 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 5.10 (brs, 1H), 6.50-6.65 (m, 3H), 7.67 (d.d, J = 4.8 & 1.5Hz, 1H), 8.36 (d.d, J = 4.8 & 1.5Hz, 1H).
I-168	Quiral 	m/z 582 [M+H] ⁺ 0.90 min	
I-169	Quiral 	m/z 541 [M+H] ⁺ 1.15 min	
I-170	Quiral 	m/z 480 [M+H] ⁺ 0.37 min	
I-171	Quiral 	m/z 509 [M+H] ⁺ 0.75 min	

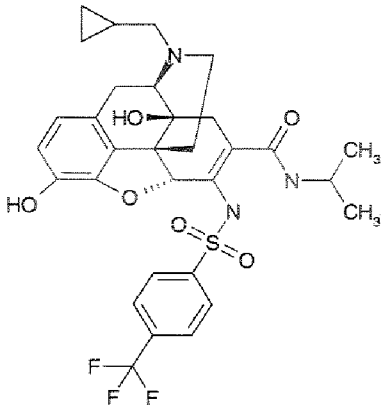
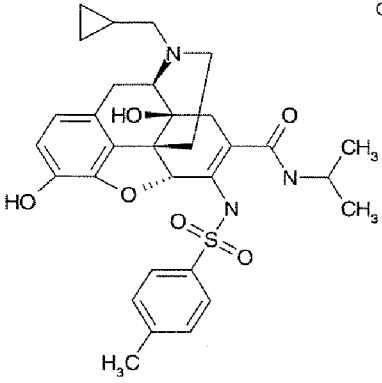
[Tabela 44]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ^{†1}	RMN (¹ H-RMN (d ₆ -DMSO) δ)
I-172	Quiral 	m/z 505 [M+H]⁺ 0.97 min	0.11–0.13 (m, 2H), 0.46–0.50 (m, 2H), 0.84 (m, 1H), 0.98 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.11–2.24 (m, 2H), 2.35 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.51–2.63 (m, 2H), 3.01 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.86 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (brs, 1H), 4.98 (brs, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.16 (brs, 1H)
I-173	Quiral 	m/z 426 [M+H]⁺ 0.90 min	0.12–0.14 (m, 2H), 0.46–0.52 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.10–2.17 (m, 2H), 2.28 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 6.9, 8.4 Hz, 1H), 2.54–2.62 (m, 2H), 3.01 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (brs, 1H), 4.68 (s, 1H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (brs, 1H), 9.06 (brs, 1H)
I-174	Quiral 		(CD₃OD) δ : 0.10–0.25 (m, 2H), 0.48–0.63 (m, 2H), 0.83–1.00 (m, 1H), 1.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.22–2.57 (m, 6H), 2.70 (d, J = 18.3 & 7.2 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 6.44–6.62 (m, 3H), 7.54 (d, J = 9.6 & 3.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

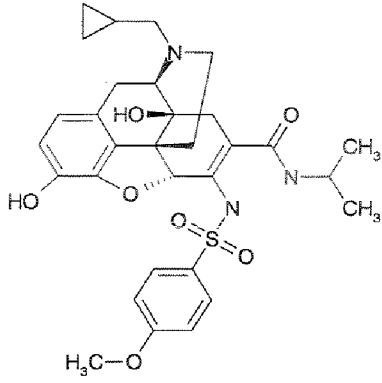
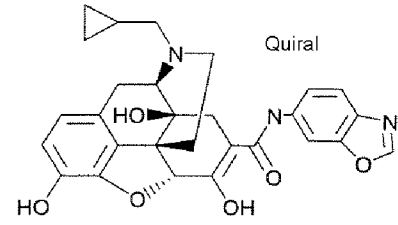
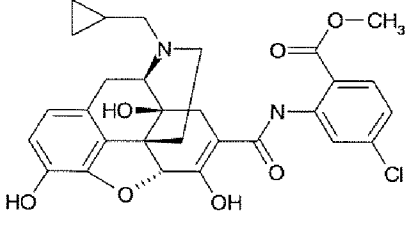
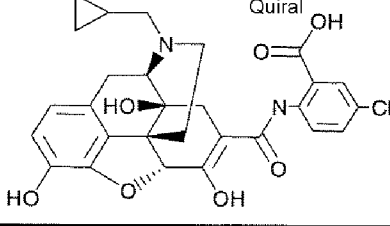
[Tabela 45]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-175	 Quiral	m/z 458 [M+H] ⁺ 0.86 min	
I-176	 Quiral	ESI : m/z 458 [M+H] ⁺	
I-177	 Quiral	m/z 480 [M+H] ⁺ 1.20 min	0.13-0.17 (m, 2H), 0.47-0.50 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 1.41 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 5.7, 6.9 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 5.7, 6.0 Hz, 1H), 2.63 (dt, J = 6.3, 11.7, 2H), 3.05 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.75 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.38 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H)

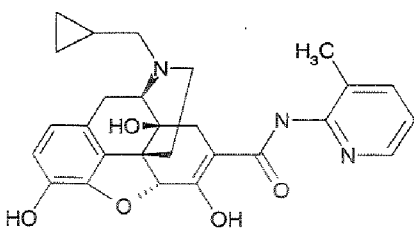
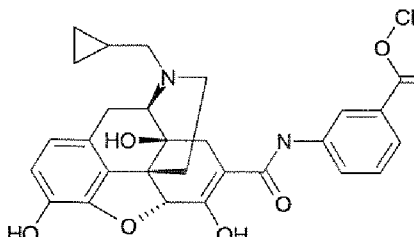
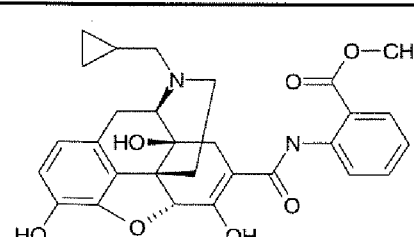
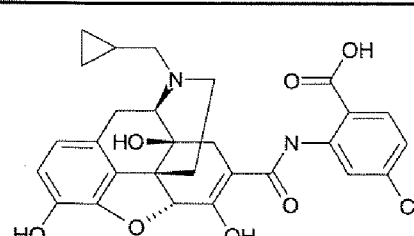
[Tabela 46]

Composto N°	Estrutura química	LG/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO)d)
I-178	Quiral 	m/z 636 [M+H] ⁺ 1.11 min	0.11–0.13 (m, 2H), 0.46–0.51 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.46 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.11–2.63 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 3.03 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.18 (brs, 1H), 3.84 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.71 (brs, 1H), 5.45 (brs, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.57 (brs, 1H), 7.61–8.19 (m, 4H), 9.03 (brs, 1H), 10.7 (brs, 1H), 12.7 (brs, 1H)
I-179	Quiral 	m/z 581 [M+H] ⁺ 1.06 min	0.11–0.13 (m, 2H), 0.46–0.51 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.46 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.11–2.63 (m, 7H), 3.03 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.18 (brs, 1H), 3.84 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (brs, 1H), 5.45 (brs, 1H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (brd, J = 5.4 Hz, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 9.11 (brs, 1H), 12.3 (brs, 1H)

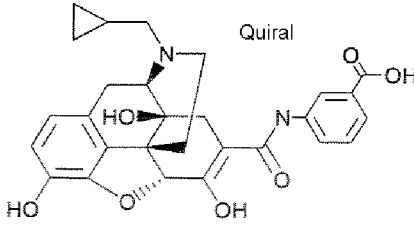
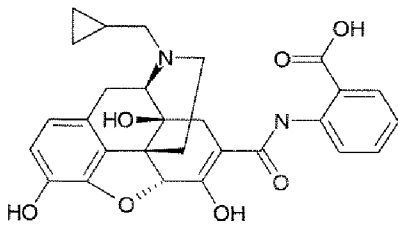
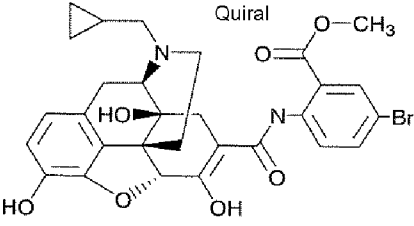
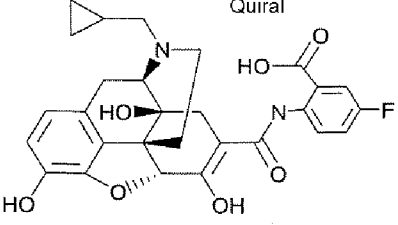
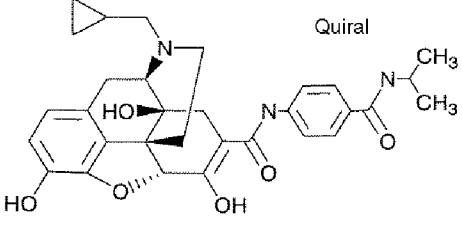
[Tabela 47]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ⁺	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-180	Quiral 	m/z 597 [M+H]⁺ 1.03 min	0.11–0.13 (m, 2H), 0.46–0.51 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.46 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.11–2.62 (m, 7H), 3.01 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.67 (brs, 1H), 5.44 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (brd, J = 9.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.12 (brs, 1H), 12.2 (brs, 1H)
I-181	Quiral 	m/z 502 [M+H]⁺ 0.35 min	
I-182	Quiral 	m/z 553 [M+H]⁺ 0.68 min.	
I-183	Quiral 	m/z 539 [M+H]⁺ FAB-MS	

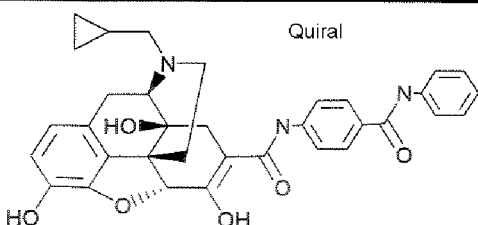
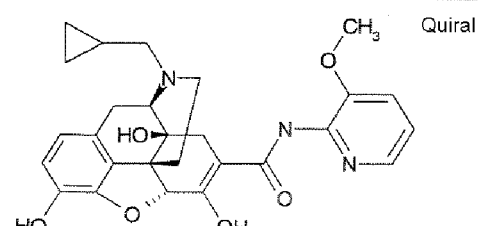
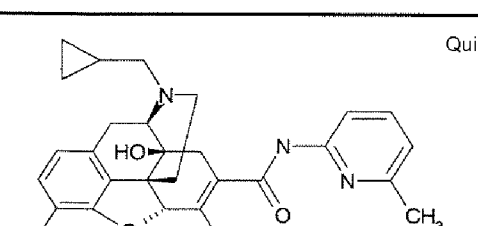
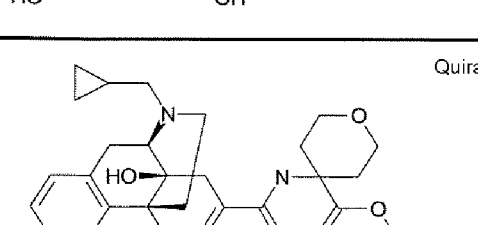
[Tabela 48]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ⁺	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-184	Quiral 	m/z 458 [M+H] ⁺ 0.97 min	
I-185	Quiral 	m/z 519 [M+H] ⁺ 0.43 min	
I-186	Quiral 	m/z 519 [M+H] ⁺ 1.67 min**	
I-187	Quiral 	m/z 539 [M+H] ⁺ 0.50 min	

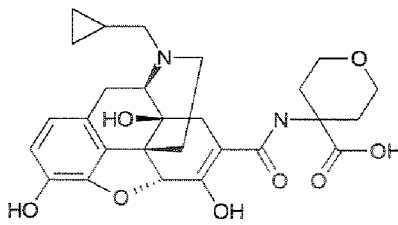
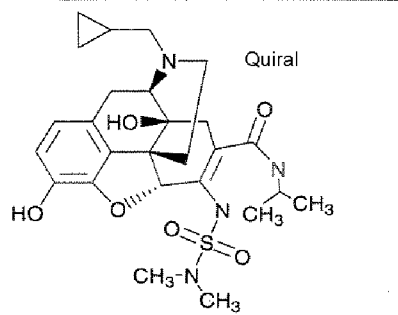
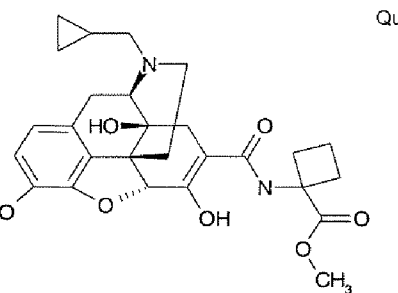
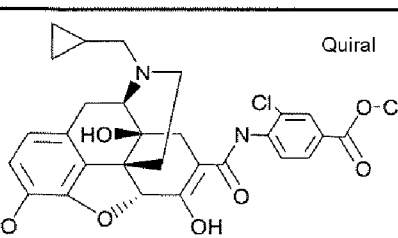
[Tabela 49]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ⁺	RMN (¹ H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-188	 Quiral	m/z 505 [M+H] ⁺ 0.35 min	
I-189	 Quiral	m/z 505 [M+H] ⁺ 0.42 min	
I-190	 Quiral	m/z 597 [M+H] ⁺ 0.77 min	
I-191	 Quiral	m/z 523 [M+H] ⁺ 1.20 min	
I-192	 Quiral	m/z 546 [M+H] ⁺ 1.00 min	

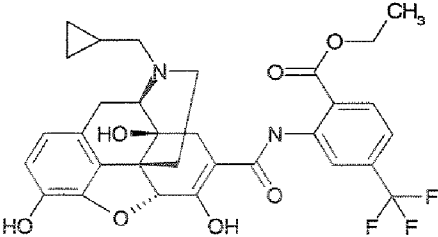
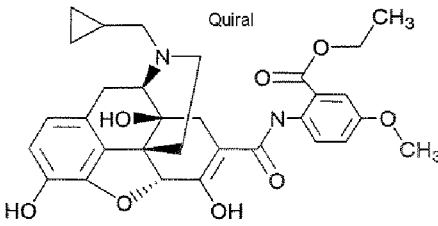
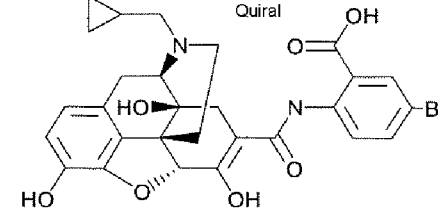
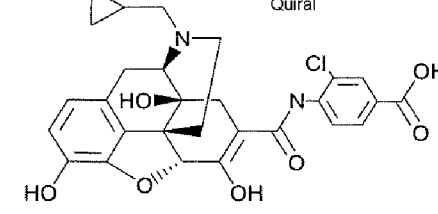
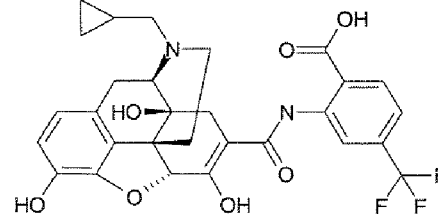
[Tabela 50]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-193	Quiral 	m/z 580 [M+H]⁺ 1.09 min	
I-194	Quiral 	m/z 474 [M+H]⁺ 0.88 min	
I-195	Quiral 	m/z 458 [M+H]⁺ 1.08 min	
I-196	Quiral 		0.12-0.16 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 1.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.65-2.65 (m, 12H), 2.97-3.70 (m, 6H), 3.59 (s, 3H), 4.74 (s 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H), 9.16 (brs, 1H), 13.6 (brs, 1H)

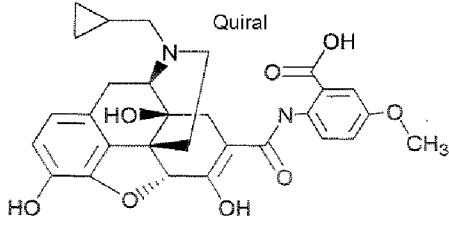
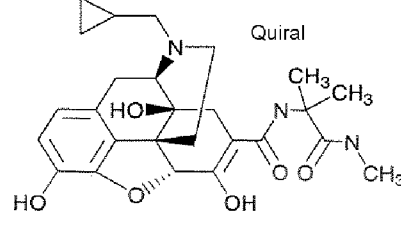
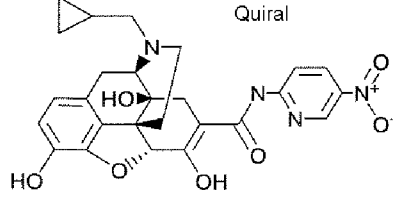
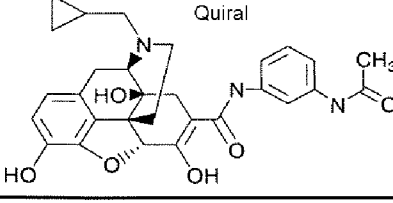
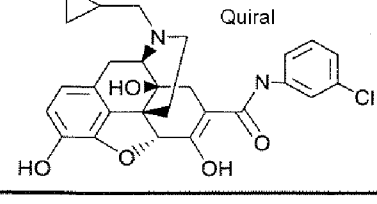
[Tabela 51]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*	RMN (¹ H-RMN (d ₆ -DMSO)δ)
I-197	Quiral 		0.20–0.40 (m, 2H), 0.46–0.65 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.80–2.10 (m, 3H), 2.31–3.69 (m, 15H), 4.83 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (brs, 1H), 9.29 (brs, 1H), 13.6 (brs, 1H)
I-198	Quiral 	m/z 533 [M+H] ⁺ 0.95 min	0.11–0.13 (m, 2H), 0.46–0.52 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.46 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.71–2.60 (m, 7H), 2.81 (s, 6H), 3.04 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.18 (brs, 1H), 3.95 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.77 (brs, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (brs, 1H), 9.14 (brs, 1H), 12.2 (brs, 1H)
I-199	Quiral 	m/z 497 [M+H] ⁺ 0.97 min	0.13–0.15 (m, 2H), 0.48–0.52 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 1.41 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.07–2.62 (m, 11H), 3.05 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.77 (brs, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (brs, 1H), 9.15 (brs, 1H), 14.1 (brs, 1H)
I-200	Quiral 	m/z 553 [M+H] ⁺ 0.47 min	

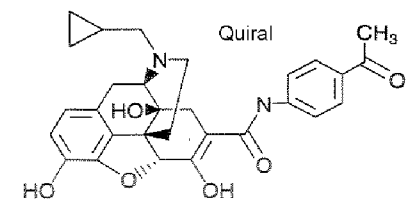
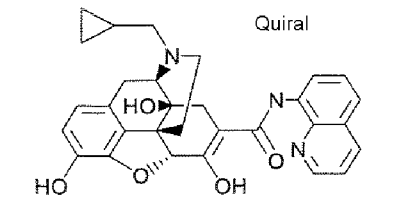
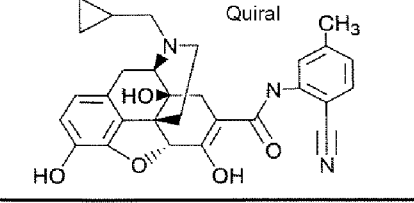
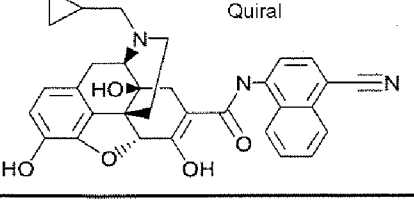
[Tabela 52]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO-d ₆))
I-201	 Quiral	m/z 601 [M+H] ⁺ 1.01 min	
I-202	 Quiral	m/z 563 [M+H] ⁺ 0.58 min	
I-203	 Quiral	m/z 583 [M+H] ⁺ 0.54 min	
I-204	 Quiral	m/z 539 [M+H] ⁺ 0.33 min	
I-205	 Quiral	m/z 573 [M+H] ⁺ 0.62 min	

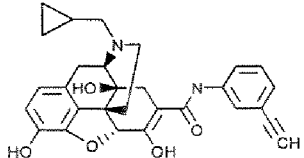
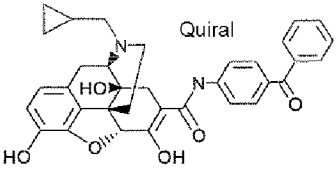
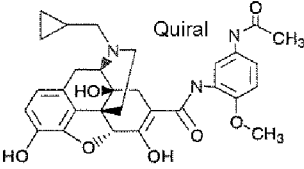
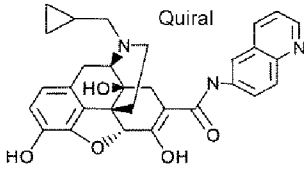
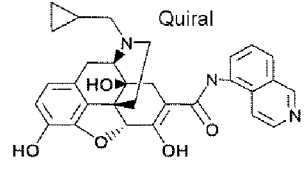
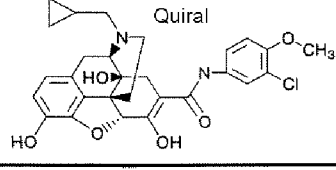
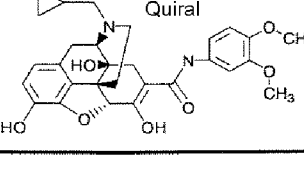
[Tabela 53]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ^{*1}	RMN (¹ H-RMN (d ₆ -DMSO) _δ)
I-206	 Quiral	m/z 535 [M+H] ⁺ 0.41 min	
I-207	 Quiral	m/z 484 [M+H] ⁺ 0.32 min	
I-208	 Quiral	m/z 507 [M+H] ⁺ 1.05 min	
I-209	 Quiral	m/z 518 [M+H] ⁺ 1.14 min**	
I-210	 Quiral	m/z 495 [M+H] ⁺ 1.64 min**	

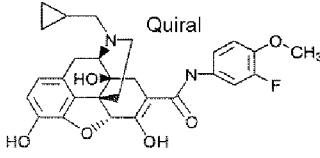
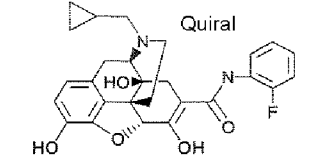
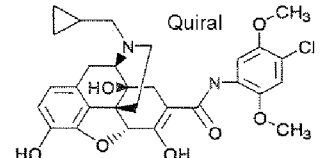
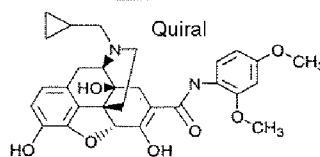
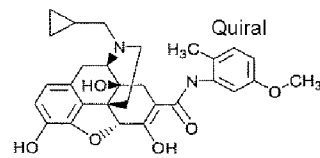
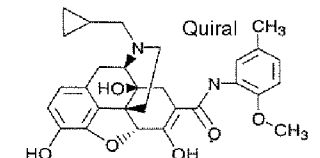
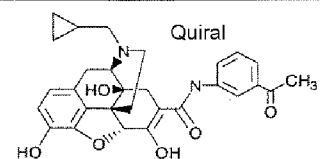
[Tabela 54]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-211	 Quiral	m/z 503 [M+H] ⁺ 1.33 min**	
I-212	 Quiral	m/z 512 [M+H] ⁺ 1.67 min**	
I-213	 Quiral	m/z 500 [M+H] ⁺ 1.41 min**	
I-214	 Quiral	m/z 536 [M+H] ⁺ 1.69 min**	

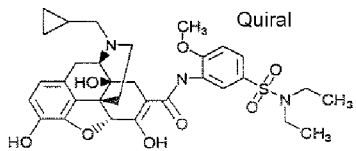
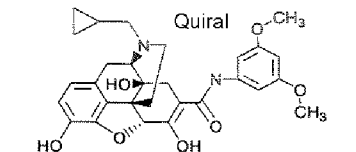
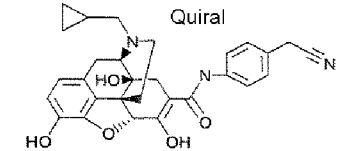
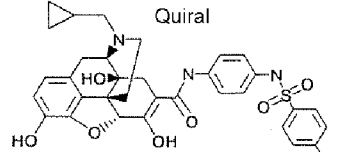
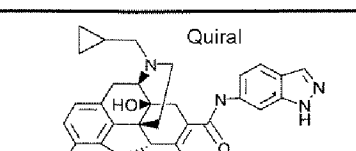
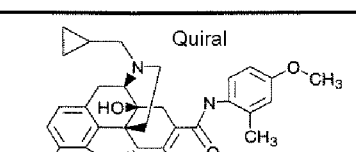
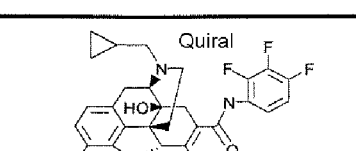
[Tabela 55]

Composto N°	Estrutura química	LC/MS ^{*1}	RMN (1H-RMN (d6-DMSO)δ)
I-215		m/z 485 [M+H] ⁺ 1.60 min**	
I-216		m/z 565 [M+H] ⁺ 1.82 min**	
I-217		m/z 548 [M+H] ⁺ 1.17 min**	
I-218		m/z 512 [M+H] ⁺ 0.95 min**	
I-219		m/z 512 [M+H] ⁺ 1.66 min **	
I-220		m/z 525 [M+H] ⁺ 1.60 min**	
I-221		m/z 521 [M+H] ⁺ 1.35 min **	

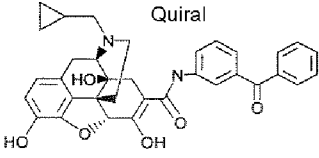
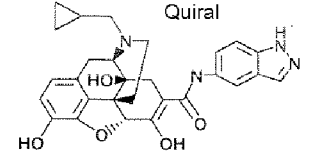
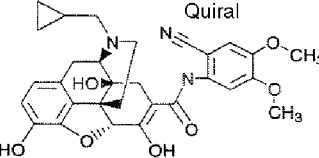
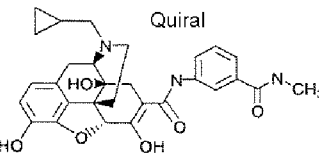
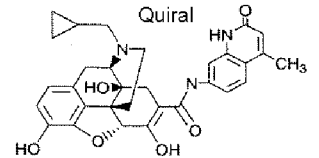
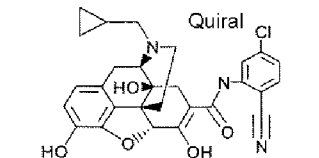
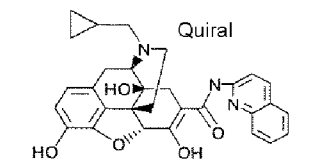
[Tabela 56]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS ^{*1}	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) ^δ)
I-222		m/z 509 [M+H] ⁺ 1.57 min **	
I-223		m/z 479 [M+H] ⁺ 1.50 min **	
I-224		m/z 555 [M+H] ⁺ 1.78 min **	
I-225		m/z 519 [M+H] ⁺ 1.67 min **	
I-226		m/z 505 [M+H] ⁺ 1.53 min **	
I-227		m/z 505 [M+H] ⁺ 1.64 min **	
I-228		m/z 503 [M+H] ⁺ 1.38 min **	

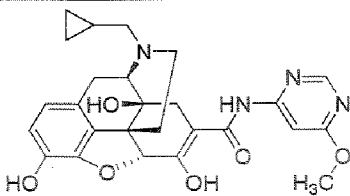
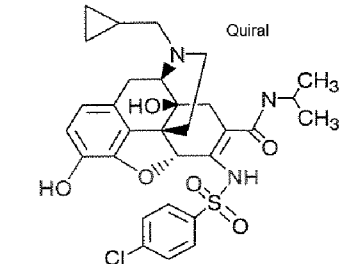
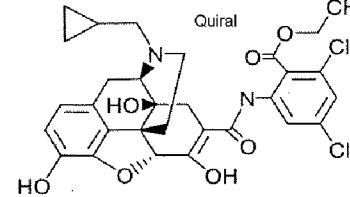
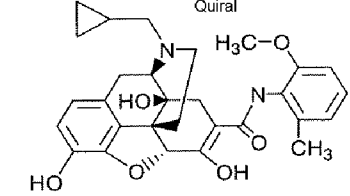
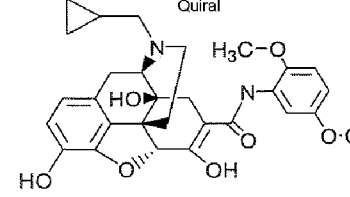
[Tabela 57]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RN (d6-DMSO) δ)
I-229	 Quiral	m/z 626 [M+H] ⁺ 1.74 min**	
I-230	 Quiral	m/z 521 [M+H] ⁺ 1.56 min**	
I-231	 Quiral	m/z 500 [M+H] ⁺ 1.40 min **	
I-232	 Quiral	m/z 630 [M+H] ⁺ 1.72 min**	
I-233	 Quiral	m/z 501 [M+H] ⁺ 1.25 min**	
I-234	 Quiral	m/z 505 [M+H] ⁺ 1.46 min**	
I-235	 Quiral	m/z 515 [M+H] ⁺ 1.56 min**	

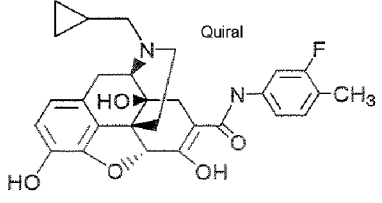
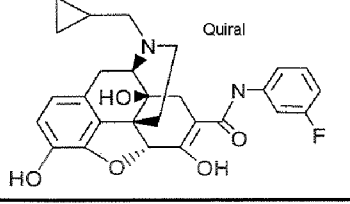
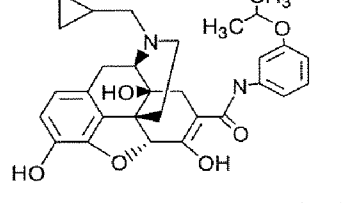
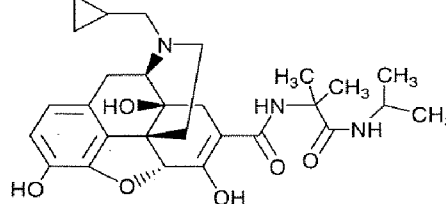
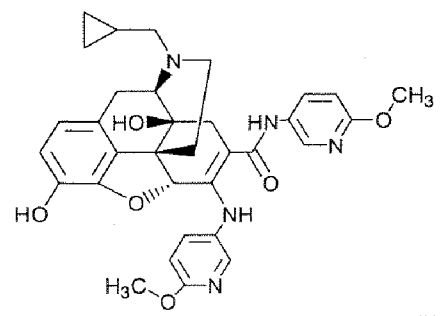
[Tabela 58]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS [†]	RMN (1H-RMN (d8-DMSO) δ)
I-236	 Quiral	m/z 565 [M+H] ⁺ 1.77 min**	
I-237	 Quiral	m/z 501 [M+H] ⁺ 1.17 min**	
I-238	 Quiral	m/z 546 [M+H] ⁺ 1.29 min **	
I-239	 Quiral	m/z 518 [M+H] ⁺ 1.21 min **	
I-240	 Quiral	m/z 542 [M+H] ⁺ 1.31 min**	
I-241	 Quiral	m/z 520 [M+H] ⁺ 1.50 min **	
I-242	 Quiral		

[Tabela 59]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-243		m/z 493 [M+H] ⁺ 1.05 min	
I-244		m/z 601 [M+H] ⁺ 1.02 min	0.11-0.13 (m, 2H), 0.48-0.51 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.48 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.18-2.57 (m, 7H), 3.04 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.19 (brs, 1H), 3.78 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.68 (brs, 1H), 5.43 (brs, 1H), 6.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.85 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 9.09 (brs, 1H), 12.4 (brs, 1H)
I-245		m/z 601 [M+H] ⁺ 0.76 min	
I-246		m/z 505 [M+H] ⁺ 1.38 min **	
I-247		m/z 521 [M+H] ⁺ 1.58 min**	

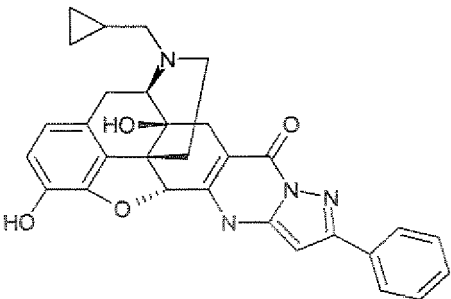
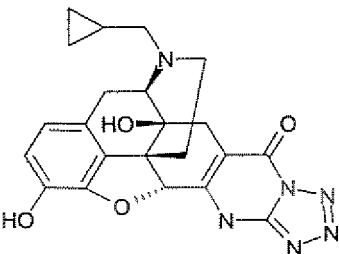
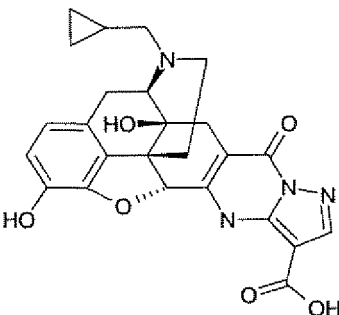
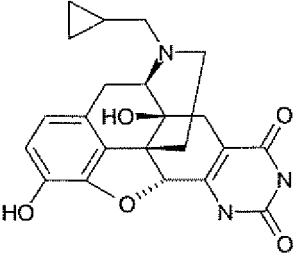
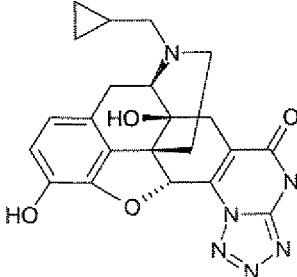
[Tabela 60]

Composto N°	Estrutura química	LC/MS*1	RMN (1H-RMN (d6-DMSO) δ)
I-248		m/z 493 [M+H] ⁺ 1.69 min**	
I-249		m/z 479 [M+H] ⁺ 1.55 min**	
I-250		m/z 519 [M+H] ⁺ 1.74 min **	
I-251		m/z 512 [M+H] ⁺ 0.38 min	
I-252			0.10-0.15 (m, 2H), 0.34-0.38 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 1.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.93-2.54 (m, 10H), 2.94 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).

[Tabela 61]

Composto Nº	Estrutura química
I-253	Quiral
I-254	Quiral
I-255	Quiral
I-256	Quiral
I-257	Quiral

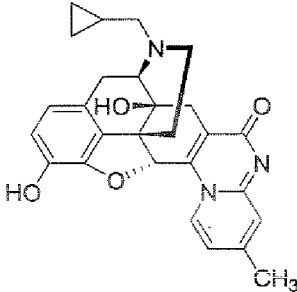
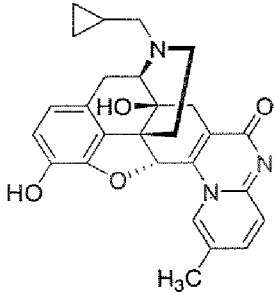
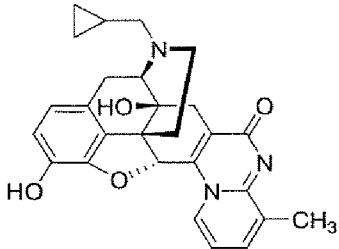
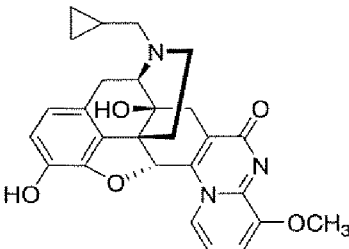
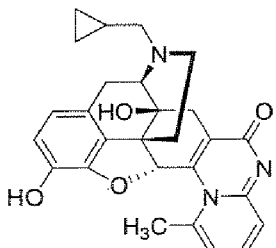
[Tabela 62]

Composto Nº	Estrutura química
I-258	Quiral 
I-259	Quiral 
I-260	Quiral 
I-261	Quiral 
I-262	Quiral 

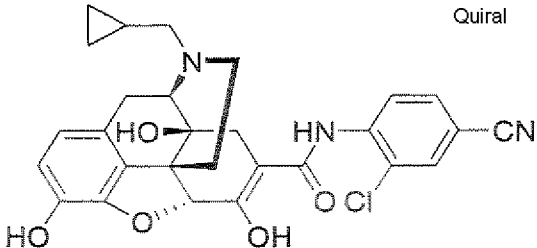
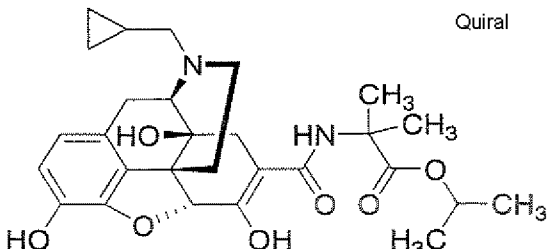
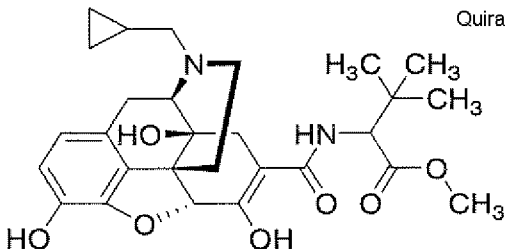
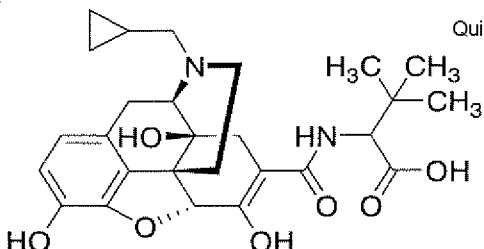
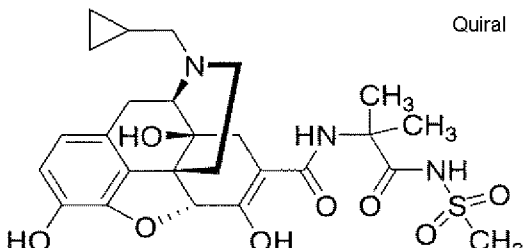
[Tabela 63]

Composto Nº	Estrutura química
I-253	Quiral
I-254	Quiral
I-255	Quiral

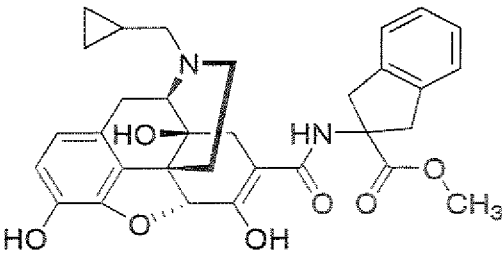
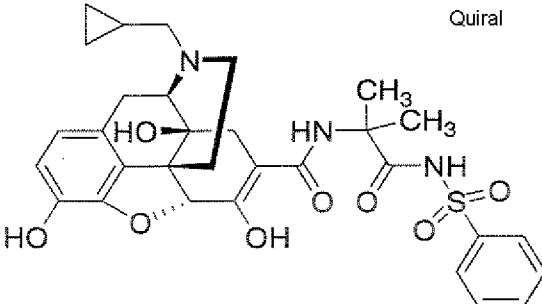
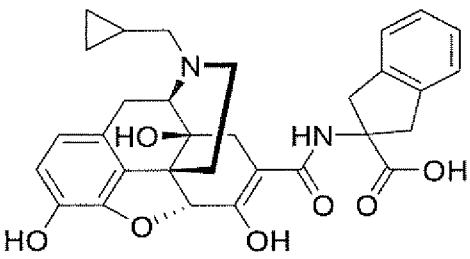
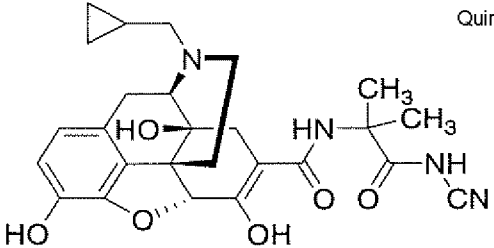
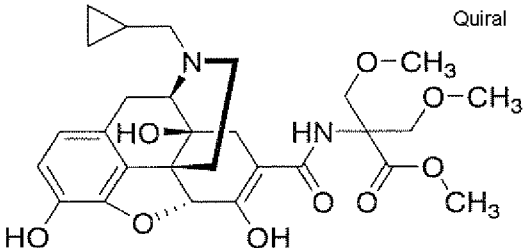
[Tabela 64]

Composto Nº	Estrutura química	
I-266		m/z 457.91 [M+H] ⁺ +0.97min
I-267		m/z 457.91 [M+H] ⁺ +0.62min
I-268		m/z 457.91 [M+H] ⁺ +0.87min
I-269		m/z 473.91 [M+H] ⁺ +0.69
I-270		m/z 457.91 [M+H] ⁺ +0.97min

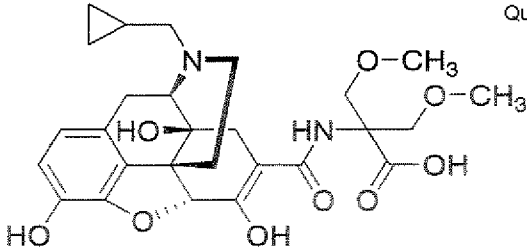
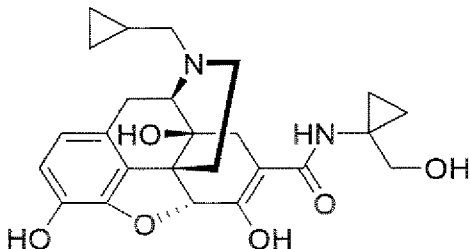
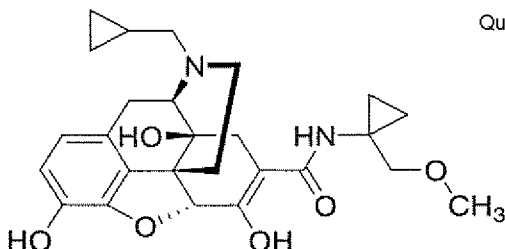
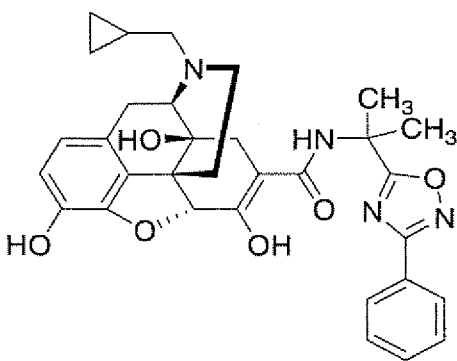
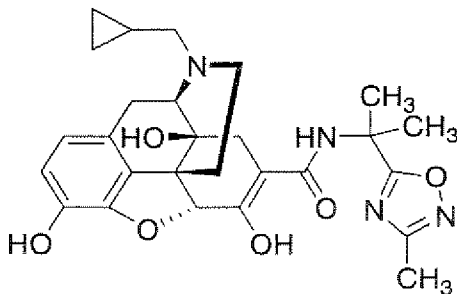
[Tabela 65]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1
I-271	Quiral 	m/z 520 [M+H]⁺ 1.63 min**
I-272	Quiral 	m/z 513 [M+H]⁺ 0.45 min
I-273	Quiral 	m/z 513 [M+H]⁺ 0.38 min
I-274	Quiral 	m/z 499 [M+H]⁺ 0.38 min
I-275	Quiral 	m/z 548 [M+H]⁺ 0.38 min

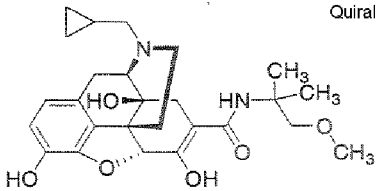
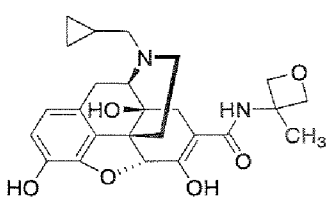
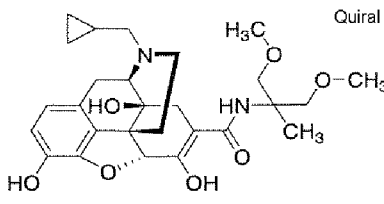
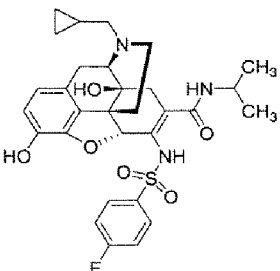
[Tabela 66]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1
I-276	 Quiral	m/z 559 [M+H] ⁺ 0.53 min
I-277	 Quiral	m/z 610 [M+H] ⁺ 0.46 min
I-278	 Quiral	m/z 545 [M+H] ⁺ 0.38 min
I-279	 Quiral	m/z 495 [M+H] ⁺ 0.31 min
I-280	 Quiral	m/z 545 [M+H] ⁺ 0.97min

[Tabela 67]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1
I-281	Quiral 	m/z 531 [M+H] ⁺ 0.92min
I-282	Quiral 	m/z 455 [M+H] ⁺ 0.87min
I-283	Quiral 	m/z 469 [M+H] ⁺ 0.94min
I-284	Quiral 	m/z 571 [M+H] ⁺ 0.68 min
I-285	Quiral 	m/z 509 [M+H] ⁺ 0.32 min

[Tabela 68]

Composto Nº	Estrutura química	LC/MS*1
I-286	 Quiral	m/z 471 [M+H] ⁺ 0.32 min
I-287	 Quiral	m/z 455 [M+H] ⁺ 0.90min
I-288	 Quiral	m/z 501 [M+H] ⁺ 0.32 min
I-289	 Quiral	m/z 584 [M+H] ⁺ 0.46 min

(condição de LC/Ms de medição)*1:

Coluna: Chromolith FlashROD RP-18e,

25 x 4,6 mm I.D.

Taxa de fluxo: 2 ml/minuto

Detector de UV: 280 nm

Sistema de solvente: [A]=H₂O_0,05%HCOOH

[B]=MeOH_0,05%HCOOH

Gradiente: 0 minuto; 90% [A]_10%[B]

0,2 minuto; 90% [A]_10%[B]

1 minuto; 10% [A]_90%[B]

1,8 minutos; 10% [A]_90%[B]

Condição, valores com símbolo ** seguem abaixo condições de medição

Coluna: Phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, tamanho 50 x 4,6 mm

Gradiente: 10% - 100% de Acetonitrilo linear durando 3,0 minutos em 3,0 mL/minuto

Exemplo de Teste 1: Ensaio de ligação de receptor opióide δ

1) Método de preparação de espécime de membrana para ensaio de ligação

[00213] Um cérebro de rato (Slc: SD) que foi armazenado a -80°C foi empregado. A um cérebro que foi pesado foi adicionada uma quantidade de 20 vezes de tampão Tris-HCl a 10 mM resfriado com gelo (pH 7,0), e a mistura foi homogeneizada (25000 rpm, 30 segundos) com Histocolon (NITI-ON), e centrifugada em $36600 \times g$ durante 20 minutos. Ao pélete resultante foi adicionado 15 ml do mesmo tampão, e a mistura foi tratada com Histocolon similarmente, e centrifugada. Este trabalho de lavagem foi executado duas vezes. Após centrifugação, ao pélete resultante foi adicionado 15 mL de um tampão de Tris-HCl a 50 mM (pH 7,4), e isto foi tratado com Histocolon, e finalmente ressuspenso em uma quantidade de 10 vezes do mesmo tampão, que foi empregado como uma fração de membrana crua (Life Sci. 48, 111-116, 1991). O espécime de membrana preparada foi congelada e armazenada a -80°C , e a um ensaio, a espécime foi rapidamente descongelada, e diluída a aproximadamente 900 $\mu\text{g/mL}$ com um tampão de Tris-HCl a 50 mM (pH 7,4) depois da centrifugação e tratamento de Histocolon, e foi empregado em uma experiência. Para medição de uma concentração de proteína do espécime de membrana, o *Kit* de Ensaio de Proteína

Micro BCA (PIERCE) foi empregado.

2) Método de ensaio de ligação de receptor δ e análise de dados

[00214] A uma solução de 10 μ l do composto de teste diluído na fase de 10 vezes foram adicionados 10 μ l de [3 H]-DADLE a 3 nM final (51,5 Ci/mmol: PerkinElmer) como um ligando. Em um tubo foi colocado 480 μ l de uma fração de membrana de cérebro de rato aos quais cloreto de colina a 100 mM, $MnCl_2$ a 3 mM e DAMGO a 100 nM foram adicionados, e esta foram incubados a 25°C durante 2 horas. Após a incubação, esta foi filtrada por sucção com um filtro Whatman GF/C que foi pré-tratado com polietilenoimina a 0,5%, e lavada com 2,5 mL de um tampão de Tris-HCl a 10 mM resfriado com gelo (pH 7,4) quatro vezes. Após lavagem, o filtrado foi transferido para um minifrasco para contagem de cintilação líquida, 5 mL de um cintilador (Cleasol I) foram adicionados, este foi deixada descansar durante a noite, e a radioatividade foi medida durante 3 minutos com um contador de cintilação líquida Tri-Carb 2200CA (PACKARD). DMSO foi empregado para ligação total (Ligado total: TB) para análise de dados, e levalorfano a 20 μ M foi empregado para ligação não específica (Ligado não específico: NB), e um valor de K_i do composto de teste foi calculado empregando um valor de K_D (2,93 nM) obtido com antecedência por análise plotagem de Scatchard.

[00215] Os resultados são mostrados na Tabela 69.

[Tabela 69]

Composto de teste	K_i (nM)
I-3	8,76
I-4	7,38
I-7	7,4
I-10	19,92
I-13	5,02
I-30	5,34

Composto de teste	Ki (nM)
I-39	41,8
I-49	3,99
I-92	5,23
I-118	27,65
I-133	9,85
I-135	9,76
I-145	13,87
I-188	3,01
I-199	12,77
I-208	13,28
I-229	5,9
I-240	11,5
I-243	5,2
I-244	0,56
I-267	41,46
I-283	3,73
I-284	0,91
I-285	5,77
I-286	2,46
I-288	5,39
I-289	0,47

[00216] A partir dos resultados acima, observa-se que o compostos (I) tem uma afinidade quanto um receptor de opióide δ .

Exemplo de Teste 2: Ensaio de ligação para o receptor de opióide μ

1) Método de preparação de espécime de membrana para ensaio de ligação

[00217] Um cérebro de rato (Slc: SD) que foi armazenado a -80°C foi empregado. A um cérebro que foi pesado foi adicionado uma quantidade de 20 vezes de tampão de Tris-HCl a 10 mM resfriada com

gelo (pH 7,0), a mistura foi homogeneizada (25000 rpm, 30 segundos) com Histocolon (NITI-ON), e centrifugada a 36600 x g durante 20 minutos. Ao pélete resultante foi adicionado 15 ml do mesmo tampão, e a mistura foi tratada com Histocolon similarmente, e centrifugada. Este trabalho de lavagem foi executado duas vezes. Após centrifugação, ao pélete resultante foram adicionados 15 mL de um tampão de Tris-HCl a 50 mM, (pH 7,4), esta foi tratada com Histocolon, e foi finalmente ressuspensa em uma quantidade de 10 vezes do mesmo tampão, que foi empregado como uma fração de membrana crua (Life Sci. 48, 111-116, 1991). O espécime de membrana preparado foi congelado e armazenado a -80°C, e a um teste, o espécime foi rapidamente descongelado, e diluído a cerca de 900 µg/mL com um tampão de Tris-HCl a 50 mM (pH 7,4) depois da centrifugação e tratamento de Histocolon, e foi empregado em uma experiência. Para medição de uma concentração de proteína do espécime de membrana, *Kit* de ensaio de Proteína Micro BCA (PIERCE) foi empregado.

2) Método de ensaio de ligação de receptor μ e análise de dados

[00218] A uma solução de 10 µl do composto de teste diluído na fase de 10 vezes foram adicionados 10 µl de de [³H]-DAMGO a 2nM final (51,5 Ci/mmol: PerkinElmer) como um ligando, além disso, 480 µl de uma fração de membrana de cérebro de rato foram colocados em um tubo, e isto foi incubado a 25°C durante 2 horas. Após incubação, isto foi filtrado por sucção com um filtro Whatman GF/C que foi pré-tratado com polietilenoimina a 0,5%, e lavado com 2,5 mL de um tampão de Tris-HCl a 10 mM resfriado com gelo (pH 7,4) quatro vezes. Após lavagem, o filtrado foi transferido para um minifrasco para contagem de cintilação líquida, 5 mL de um cintilador (Cleasol I) foram adicionados, e este foi deixado descansar durante a noite, e a radioatividade foi medida durante 3 minutos com um contador de

cintilação líquida Tri-Carb 2200CA (PACKARD). DMSO foi empregado para ligação total (Ligado total: TB) para análise de dados, e 20 levalorfano a 20 μ M foi empregado para ligação não específica (Ligado não específico: NB), e um valor de K_i do composto de teste foi calculado empregando o valor de K_D (1,72 nM) obtido com antecedência por análise de plotagem de Scatchard (Anal. Biochem. 107(1), 220-239, 1980).

[00219] Resultados são mostrados na Tabela 70.

[Tabela 70]

Composto de teste	K_i (nM)
I-4	5,18
I-10	4,05
I-39	0,33
I-49	16,49
I-118	2,29
I-122	2,7
I-123	1,68
I-124	3,9
I-133	4,99
I-135	1,58
I-138	15,53
I-145	28,09
I-188	17,27
I-199	9,45
I-208	5,89
I-229	1,3
I-240	6,85
I-243	5,28
I-244	11,02
I-267	0,84

Composto de teste	Ki (nM)
I-283	20,14
I-284	1,13
I-285	7,29
I-286	13,98
I-288	14,38
I-289	12,95

Exemplo de Teste 3: Ensaio de transporte de pó de carbono de camundongo

1) Preparação da dieta de teste (pó de carbono)

[00220] Empregando uma solução aquosa de goma arábica a 10% em peso/volume, uma solução de carbono ativo a 5 % em peso/volume foi preparada, a qual foi empregada como uma dieta de teste.

2) Animal

[00221] Um camundongo macho da linhagem de ddY (5 a 6 semanas de idade) foi empregado. O camundongo ficou em jejum de aproximadamente 20 horas ou mais antes do início do ensaio, e água foi fornecida à vontade.

3) Composto de teste e meio

[00222] O composto de teste foi dissolvida em um solvente (DMAA/Solutol/meglumina a 5% = 15/15/70).

[00223] DMAA: N,N-dimetilacetamida

[00224] Solutol: Solutol (marca comercial registrada) HS15

[00225] Meglumina: D(-)-N-metilglucamina

[00226] Cloridrato de morfina foi dissolvido em uma salina fisiológica. O composto de teste, o solvente acima e morfina foram todos administrados em uma quantidade líquida de 10 mL/kg.

4) Método de ensaio

[00227] O composto de teste 3 mg/kg (grupo de administração de

composto de teste) ou o solvente (grupo de administração de solvente) foram subcutaneamente administrados e, depois de 15 minutos, quantidade de 3 mg/kg de morfina foi administrada para todos os grupos. Como um grupo de controle, o solvente foi subcutaneamente administrado e, depois de 15 minutos, uma salina fisiológica foi administrada.

[00228] A dieta de teste 10 mL/kg foi oralmente administrada a 15 minutos depois da administração de morfina. A trinta minutos depois da administração da dieta de teste (60 minutos depois da administração da substância de teste), todos os camundongos foram isolados do esôfago até uma parte ileocecal próxima a uma parte da cárdia do estômago. Uma distância da parte pilórica do estômago até uma parte ileocecal (tamanho natural do intestino delgado) e uma distância até um pó de carbono alcançando a parte frontal (distância de movimento de pó de carbono) foram medidas. A atividade antagonística no transporte de pó de carbono da atividade inibidora por morfina foi calculada como MPE (%) empregando-se a equação seguinte. Os resultados são mostrados na Tabela 71.

Taxa de transporte (%) = (distância de movimento de pó de carbono) / tamanho natural do intestino delgado (cm)) x (100

M.P.E. (%) = {(taxa de transporte no intestino delgado (%) de cada indivíduo do grupo de administração do composto de teste - taxa de transporte no intestino delgado média (%) do grupo de administração do solvente) / (taxa de transporte no intestino delgado média (%) do grupo de controle - taxa de transporte de intestino delgado média (%) do grupo de administração de solvente)} x 100

[Tabela 71]

Composto de teste	Ki (nM)
I-39	52
I-49	80
I-118	55,6

Composto de teste	Ki (nM)
I-122	31,5
I-123	44,1
I-124	46,6
I-133	106,9
I-135	59,7
I-138	55,8
I-145	60,2
I-188	74,6
I-199	62,8
I-208	81,2
I-229	39,7
I-240	36,3
I-243	52,6
I-244	71,6
I-267	60
I-283	63,7
I-284	79,6
I-285	82,5
I-286	70,6
I-288	101,3
I-289	67

Exemplo de Formulação 1

[00229] Um grânulo contendo os ingredientes seguintes é preparado.

Ingrediente	Composto representado pela fórmula (I)	10 mg
	Lactose	700 mg
	Amido de milho	274 mg
	<u>HPC-L</u>	16 mg
		1000 mg

[00230] O composto representado pela fórmula (I) e lactose são passados através de uma peneira de 60 mesh. Amido de milho é passado através de uma peneira de 120 mesh. Estes são misturados

com um misturador do tipo V. A um pó misturado é adicionado uma solução aquosa de HPC-L (hidroxipropilcelulose de viscosidade inferior), os materiais são misturados, granulados (granulação por extrusão, diâmetro de poro 0,5 a 1 mm), e secados. O grânulo seco resultante é passado através de uma peneira empregando uma peneira de vibração (12/60 mesh) para obter um grânulo.

Exemplo de Formulação 2

[00231] Um grânulo para enchimento em uma cápsula contendo os seguintes ingredientes é preparado.

Ingrediente	Composto representado pela fórmula (I)	15 mg
	Lactose	90 mg
	Amido de milho	42 mg
	<u>HPC-L</u>	<u>3 mg</u>
		150 mg

[00232] O composto representado pela fórmula (I) e lactose são passados através de uma peneira de 60 mesh. Amido de milho é passado através de uma peneira de 120 mesh. Estes são misturados, a um pó misturado é adicionada uma solução de HPC-L, os materiais são misturados, granulados, e secados. O grânulo seco resultante é ajustado quanto ao tamanho, 150 mg do qual são colocados em uma cápsula de gelatina dura número 4.

Exemplo de Formulação 3

[00233] Um comprimido contendo os seguintes ingredientes é preparado.

Ingrediente	Composto representado pela fórmula (I)	10 mg
	Lactose	90 mg
	Celulose microcristalina	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	<u>Estearato de magnésio</u>	<u>5 mg</u>
		150 mg

[00234] O composto representado pela fórmula (I), lactose, celulose microcristalina, CMC-NA (sal de sódio de carboximetilcelulose) são passado através de uma peneira de 60 mesh, e misturados. Em um pó misturado é misturado estearato de magnésio para obter um pó misturado por formação de comprimidos. O pó misturado presente é comprimido para obter 150 mg de um comprimido.

Exemplo de Formulação 4

[00235] Os ingredientes seguintes são aquecidos, misturados, e esterilizados para obter um injetável.

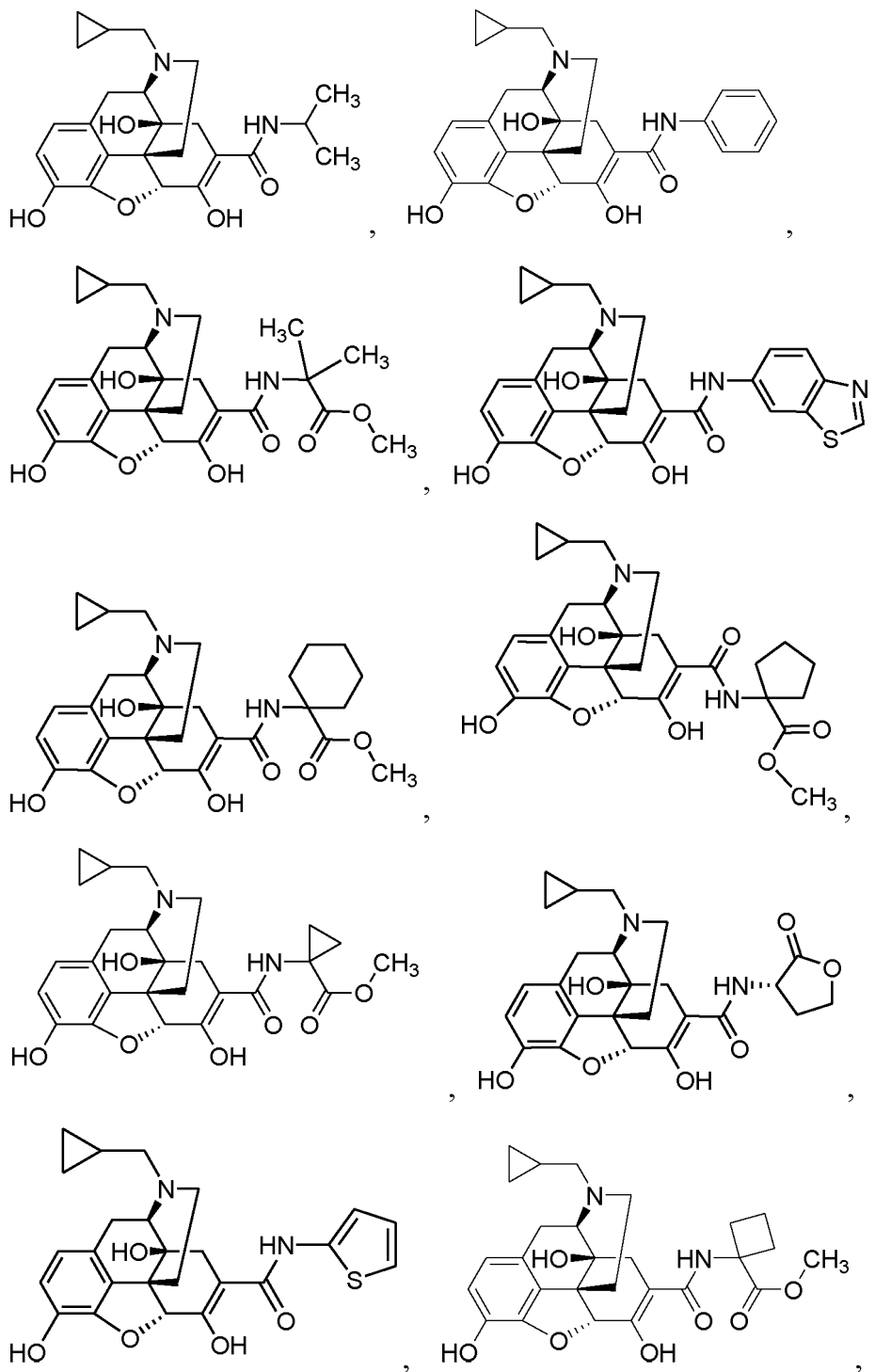
Ingrediente	Composto representado pela fórmula (I)	3 mg
	Tensoativo não iônico	15 mg
	Água purificada para injeção	1 mg

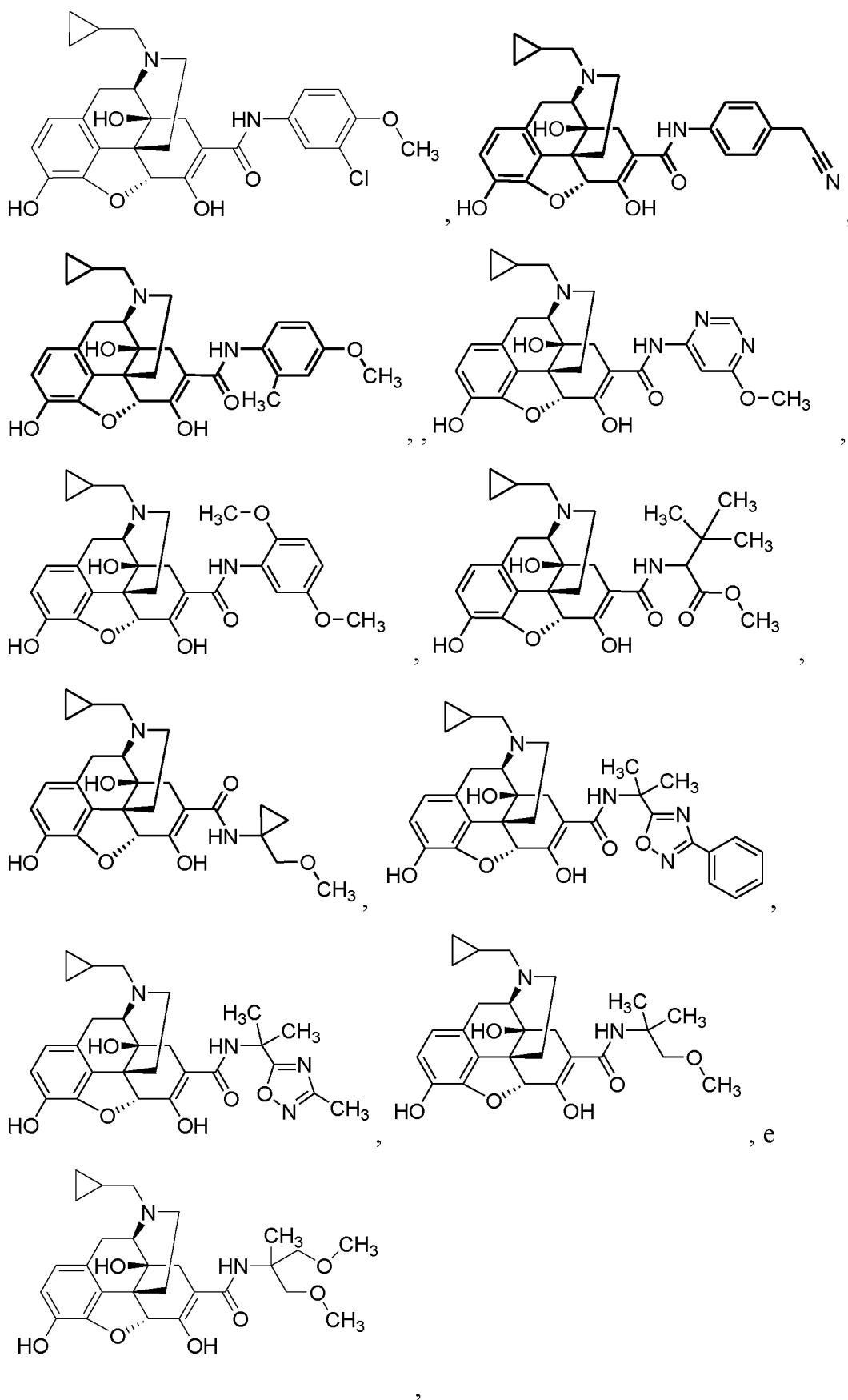
[Aplicabilidade industrial]

[00236] A presente invenção é útil como um agente para aliviar um efeito colateral tal como êmese, vômito e/ou constipação.

REIVINDICAÇÕES

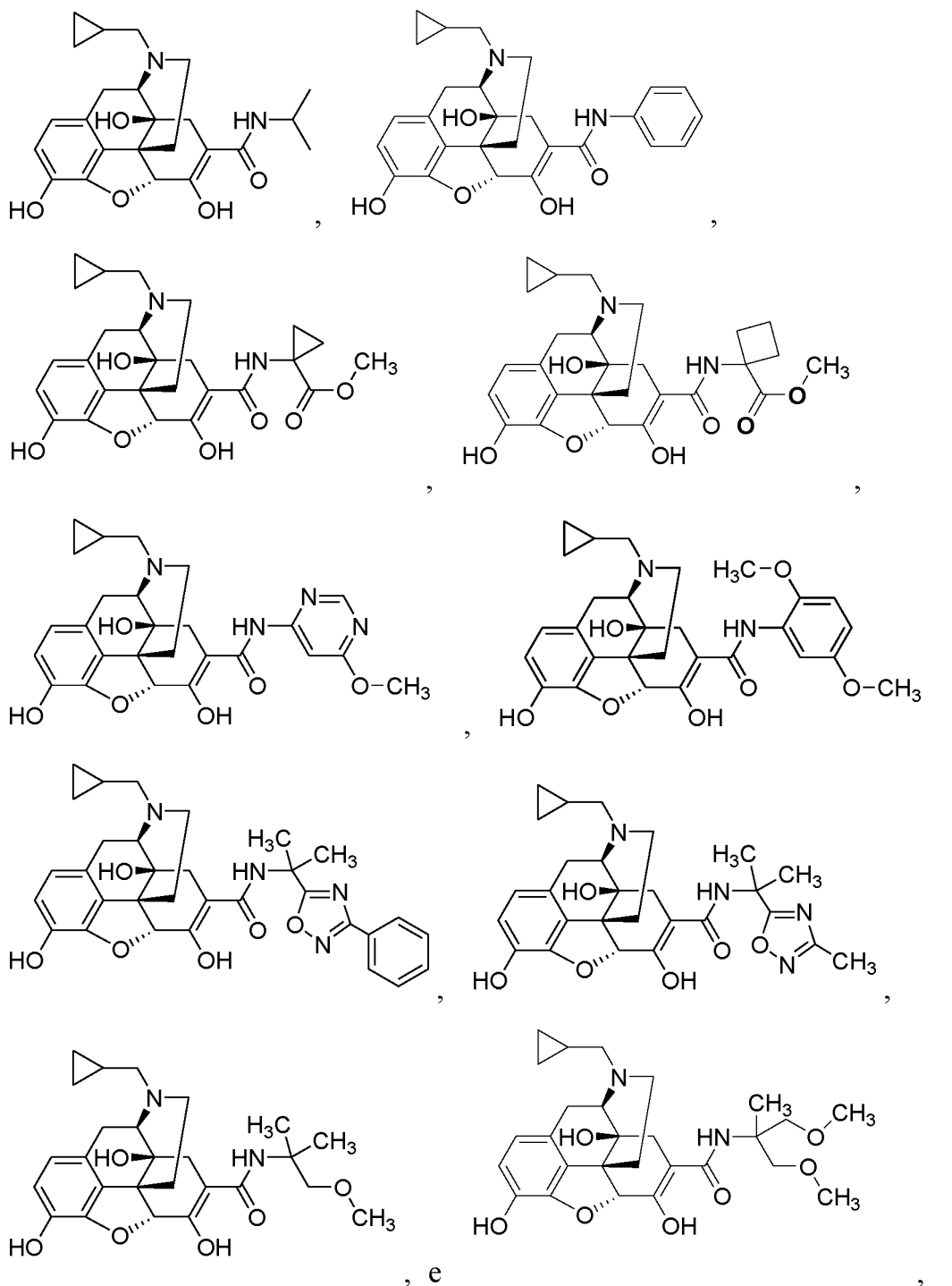
1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:





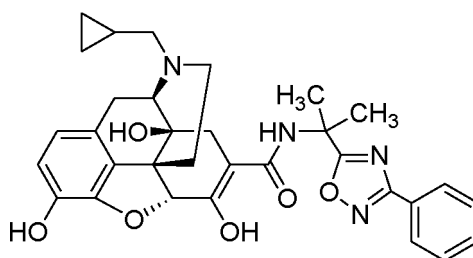
ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:



ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é:



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

4. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um aditivo farmacêutico.

5. Composição tendo uma atividade antagonista de receptor opióide, caracterizada pelo fato de que contém um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um aditivo farmacêutico.

6. Composição para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou constipação, caracterizada pelo fato de que contém um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um aditivo farmacêutico.

7. Composição para aliviar e/ou prevenir um efeito colateral induzido por um composto tendo atividade agonista de receptor opióide, caracterizada pelo fato de que contém um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um aditivo farmacêutico.

8. Composição para o tratamento e/ou prevenção como definido na reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o composto tendo a atividade agonista de receptor opióide é morfina, oxicodona, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

9. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que para preparação de uma composição farmacêutica para tratar e/ou prevenir êmese, vômito e/ou

constipação.

10. Composição analgésica, caracterizada pelo fato de que contém um composto tendo uma atividade agonista de receptor opióide, e uma quantidade eficaz de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável para aliviar e/ou prevenir um efeito colateral induzido por administração do composto tendo uma atividade agonista de receptor de opióide.