(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0030070**

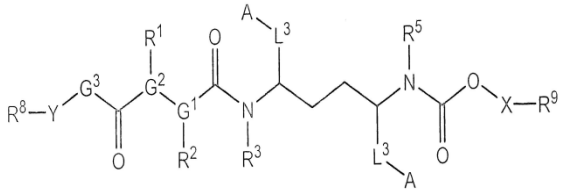
(51)[7] **C07D 277/28**; C07D 417/14; A61K 31/427; A61P 31/12

(13) **B**

(21) 1-2012-02696 (22) 22/02/2008
(62) 1-2009-01990
(86) PCT/US2008/054788 22/02/2008 (87) WO2008/103949 28/08/2008
(30) 60/903,228 23/02/2007 US; 60/958,716 06/07/2007 US
(45) 25/11/2021 404 (43) 27/10/2014 319A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America
(72) DESAI, Manoj, C. (US); HONG, Allen, Y. (US); HUI, Hon, C. (US); LIU, Hongtao (CN); VIVIAN, Randall, W. (US); XU, Lianhong (US).
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ĐIỀU BIẾN CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA CHẤT TRỊ LIỆU

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IV:



Công thức IV

hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, các dược phẩm chứa hợp chất này, có tác dụng điều trị khi cho hợp chất hoặc dược phẩm này được dùng kết hợp với ít nhất một chất trị liệu bổ sung.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nhìn chung, sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm có tác dụng điều biến, ví dụ cải thiện, các đặc tính dược động học của thuốc được dùng đồng thời, để điều biến, ví dụ cải thiện, các đặc tính dược động học của thuốc bằng cách dùng đồng thời hợp chất theo sáng chế với thuốc này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

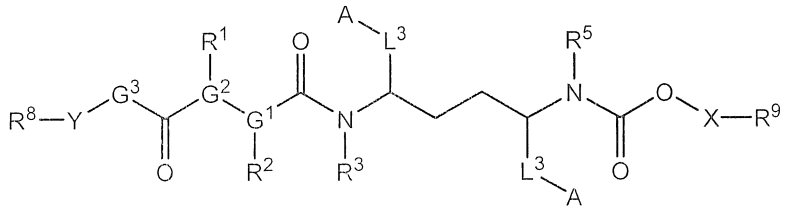
Quá trình chuyển hoá oxy nhờ các enzym sắc tố tế bào P450 là một trong số các cơ chế chuyển hoá thuốc chủ yếu. Thông thường, có thể rất khó duy trì hàm lượng thuốc có tác dụng điều trị trong huyết tương do thuốc bị chuyển hoá nhanh nhờ các enzym sắc tố tế bào P450. Theo đó, hàm lượng thuốc trong huyết tương ở mức dễ bị phân hủy bởi enzym sắc tố tế bào P450 có thể được duy trì hoặc gia tăng bằng cách dùng đồng thời với chất ức chế sắc tố tế bào P450, nhờ đó cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc.

Mặc dù đã biết một số thuốc nhất định có tác dụng ức chế các enzym sắc tố tế bào P450, song vẫn cần có thêm và/hoặc tạo ra các chất ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 được cải thiện. Cụ thể, cần tạo ra chất ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 có hoạt tính sinh học không đáng kể ngoài hoạt tính ức chế sắc tố tế bào P450. Các chất ức chế như vậy có thể là hữu ích để làm giảm hoạt tính sinh học không mong muốn, ví dụ tác dụng phụ, đến mức tối thiểu. Ngoài ra, cần tạo ra chất ức chế monooxygenaza P450 có hoạt tính ức chế proteaza không đáng kể hoặc có hoạt tính ức chế proteaza ở mức giảm. Các chất ức chế này cũng có thể được sử dụng để làm tăng hiệu lực của thuốc kháng retrovirut, trong khi làm giảm khả năng làm cho virut kháng thuốc, đặc biệt là kháng chất ức chế proteaza, đến mức tối thiểu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm đáp ứng nhu cầu nêu trên, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm có tác dụng điều biến, ví dụ cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc được dùng đồng thời, ví dụ, bằng cách ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VI:



Công thức IV

hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, trong đó:

mỗi L^3 độc lập là alkylen hoặc alkylen được thế;

mỗi A độc lập là aryl hoặc aryl được thế;

X là heteroxyclylalkyl;

Y là heteroxyclylalkyl hoặc alkyl;

G^1 và G^2 độc lập là CH hoặc N, với điều kiện là G^1 và G^2 phải khác nhau;

G^3 là $-NR^7-$ hoặc -O-;

mỗi nhóm R^1, R^3, R^5 và R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, arylalkyl, và arylalkyl được thế;

R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, trialkylsiloxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, -alkylen-$N(R^a)$-C(O)-alkyl, -alkylen-NR^a-$C(O)$-$N(R^a)_2$, -alkylen-NR^a-$C(=N-R^b)$-$N(R^a)_2$, -alkylen-$C(=N-R^b)$-$N(R^a)_2$, -alkylen-C(O)-OH, -alkylen-C(O)-Oalkyl, và -alkylen-C(O)-$N(R^c)_2$;

mỗi nhóm R^8 và R^9 là một hoặc nhiều nhóm thế được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, halogen và –CN;

mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, và alkyl được thế;

R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, CN và $S(O_2)$-alkyl; và

mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, $–S(O_2)$-alkyl, $–S(O_2)$-aryl, và $–S(O_2)$-aryl được thế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, ít nhất một chất trị liệu bổ sung, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc này dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó.

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng một lượng hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm virut, ví dụ HIV, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó kết hợp với lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chuyển hoá bởi monooxygenaza sắc tố tế bào P450, và phù hợp để điều trị bệnh nhiễm virut, ví dụ HIV.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp dược phẩm gồm:

a) dược phẩm thứ nhất chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó; và

b) dược phẩm thứ hai chứa ít nhất một hoạt chất bổ sung được chuyển hoá bởi monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, một số phương án nhất định theo sáng chế được mô tả chi tiết, ví dụ về các phương án này được minh hoạ trong các hợp chất có cấu trúc và công thức kèm theo. Mặc dù sáng chế được mô tả cùng với các phương án cụ thể được yêu cầu bảo hộ, song cần hiểu rằng phạm vi bảo hộ của sáng chế không bị giới hạn ở các phương án này. Ngược lại, phạm vi bảo hộ của sáng chế bao gồm tất cả các phương án, sự cải biến, và biến thể tương đương có thể được xác định bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Tất cả các tài liệu trích dẫn ở đây đều được đưa vào dưới hình thức viện dẫn.

Các định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ và cụm từ dưới đây như được sử dụng trong bản mô tả này có ý nghĩa như sau:

Khi nhãn hiệu hàng hoá được sử dụng trong bản mô tả này thì thuật ngữ này độc lập bao hàm cả sản phẩm mang nhãn hiệu và (các) dược chất có mặt trong sản phẩm mang nhãn hiệu này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "hợp chất theo sáng chế" hoặc "hợp chất có công thức (I)" nghĩa là hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, solvat, este hoặc chất đồng phân lập thể của nó, hoặc dẫn xuất có chức năng sinh lý của nó. Tương tự, đối với các hợp chất trung gian có thể tách ra, cụm từ "hợp chất có công thức (số)" nghĩa là hợp chất công thức này và muối dược dụng, solvat và dẫn xuất có chức năng sinh lý của nó.

"Alkyl" là hydrocacbon chứa các nguyên tử cacbon mạch thẳng, bậc hai, bậc ba hoặc nguyên tử cacbon mạch vòng. Ví dụ, nhóm alkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_1-C_{20} alkyl), từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon (tức là C_1-C_{10} alkyl), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_1-C_6 alkyl). Các ví dụ về nhóm alkyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me, -CH_3), etyl (Et, -CH_2CH_3), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, -$CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, -$C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n-pentyl, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$, và octyl (-$(CH_2)_7CH_3$).

"Alkoxy" nghĩa là nhóm có công thức -O-alkyl, trong đó nhóm alkyl, như được xác định ở trên, được gắn với phân tử mẹ thông qua nguyên tử oxy. Phần alkyl trong nhóm alkoxy có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_1-C_{20} alkoxy), từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là C_1-C_{12} alkoxy), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_1-C_6 alkoxy). Các ví dụ về nhóm alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy (-O-CH_3 hoặc -OMe), etoxy (-OCH_2CH_3 hoặc -OEt), t-butoxy (-O-$C(CH_3)_3$ hoặc -OtBu) và các nhóm tương tự.

"Haloalkyl" là nhóm alkyl, như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong nhóm alkyl được thay thế bằng nguyên tử halogen. Phần alkyl trong nhóm haloalkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_1-C_{20} haloalkyl), từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là C_1-C_{12} haloalkyl), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_1-C_6 alkyl). Các ví dụ về nhóm haloalkyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CF_3, -CHF_2, -CFH_2, -CH_2CF_3, và các nhóm tương tự.

"Alkenyl" là hydrocacbon chứa nguyên tử cacbon mạch thẳng, bậc hai, bậc ba hoặc mạch vòng có ít nhất một vị trí không no, tức là cacbon-cacbon, liên kết đôi sp^2. Ví dụ, nhóm alkenyl có thể có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_2-C_{20} alkenyl), từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là C_2-C_{12} alkenyl), hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_2-C_6 alkenyl). Các ví dụ về nhóm alkenyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etylen hoặc vinyl (-CH=CH_2), alyl (-CH_2CH=CH_2), xyclopentenyl (-C_5H_7), và 5-hexenyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2).

"Alkynyl" là hydrocacbon chứa nguyên tử cacbon mạch thẳng, bậc hai, bậc ba hoặc mạch vòng có ít nhất một vị trí không no, cụ thể là cacbon-cacbon, liên kết ba *sp*. Ví dụ, nhóm alkynyl có thể có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_2-C_{20} alkynyl), từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là C_2-C_{12} alkynyl), hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_2-C_6 alkynyl). Các ví dụ về nhóm alkynyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylenic (-C≡CH), propargyl (-CH_2C≡CH), và các nhóm tương tự.

"Alkylen" dùng để chỉ gốc hydrocacbon no, mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng có hai tâm hoá trị một trong gốc thu được bằng cách loại hai nguyên tử hydro từ ra khỏi cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau trong alkan mẹ. Ví dụ, nhóm alkylen có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Gốc alkylen thông thường bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, metylen (-CH_2-), 1,1-etyl (-$CH(CH_3)$-), 1,2-etyl (-CH_2CH_2-), 1,1-propyl (-$CH(CH_2CH_3)$-), 1,2-propyl (-$CH_2CH(CH_3)$-), 1,3-propyl (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-butyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), và các nhóm tương tự.

"Alkenylen" dùng để chỉ gốc hydrocacbon không no, mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng có hai tâm hoá trị một trong gốc thu được bằng cách loại hai nguyên tử hydro ra khỏi cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau trong alken mẹ. Ví dụ, nhóm alkenylen có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Gốc alkenylen thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,2-etylen (-CH=CH-).

"Alkynylen" dùng để chỉ gốc hydrocacbon không no, mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng có hai tâm hoá trị một trong gốc thu được bằng cách loại hai nguyên tử hydro ra khỏi cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau trong alkyn mẹ. Ví dụ, nhóm alkynylen có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Gốc alkynylen thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylen (-C≡C-), propargyl (-CH_2C≡C-), và 4-pentynyl (-$CH_2CH_2CH_2$C≡CH-).

"Amino" nghĩa là nhóm -NH_2 hoặc -NR_2, trong đó nhóm "R" độc lập là H, nhóm alkyl, haloalkyl, hydroxylalkyl, cacboxyclyl (được thế hoặc không được thế, kể cả nhóm xycloalkyl và aryl no hoặc không no một phần), heteroxyclyl (được thế hoặc không được thế, kể cả nhóm heteroxycloalkyl và heteroaryl no hoặc không no), arylalkyl (được thế hoặc không được thế) hoặc arylalkyl (được thế hoặc không được thế). Các ví dụ không giới hạn về nhóm amino bao gồm -NH_2, -NH(alkyl), NH(haloalkyl), -NH(cacboxyclyl), -NH(heteroxyclyl), -N(alkyl)$_2$, -N(cacboxyclyl)$_2$, -N(heteroxyclyl)$_2$, -N(alkyl)(cacboxyclyl), -N(alkyl)(heteroxyclyl), -N(cacboxyclyl)(heteroxyclyl), v.v., trong đó alkyl, cacboxyclyl, và heteroxyclyl có thể được thế hoặc không được thế và như được xác định và mô tả ở đây. Amino "được thế" hoặc "được bảo vệ" nghĩa là aminoalkyl như được mô tả và xác định ở đây, trong đó nguyên tử H trong nhóm amino được thay thế bằng nhóm axyl chẳng hạn, ví dụ về các nhóm bảo vệ amin thông thường như 9-florenylmetyl cacbamat ("Fmoc"), *t*-butyl cacbamat ("Boc"), benzyl cacbamat ("Cbz"), axetyl, trifloaxetyl, -C(O)-amino, phtalimidyl, triphenylmetyl, *p*-toluensulfonyl ("tosyl"), metylsulfonyl ("mesyl"), v.v..

"Aminoalkyl" nghĩa là gốc alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3, được thay thế bằng gốc amino như được xác định và mô tả ở đây. Các ví dụ không giới hạn về aminoalkyl bao gồm $-CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)-NH_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH_2$, $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH(CH_3)$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-N(CH_3)_2$, $-CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-N(CH_2CH_3)_2$, v.v.. Aminoalkyl "được thế" hoặc "được bảo vệ" nghĩa là aminoalkyl như được mô tả và xác định ở đây, trong đó nguyên tử H trong nhóm amino được thay thế bằng ví dụ, nhóm axyl, ví dụ về các nhóm bảo vệ amin thông thường như 9-florenylmetyl cacbamat ("Fmoc"), *t*-butyl cacbamat ("Boc"), benzyl cacbamat ("Cbz"), axetyl, -C(O)-amino, trifloaxetyl, phtalimidyl, triphenylmetyl, *p*-toluensulfonyl ("tosyl"), metylsulfonyl ("mesyl"), v.v..

"Aryl" nghĩa là gốc hydrocacbon thơm thu được bằng cách loại một nguyên tử hydro từ một nguyên tử cacbon đơn trong hệ vòng thơm mẹ. Ví dụ, nhóm aryl có thể có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, hoặc từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Nhóm aryl thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc thu được từ benzen (ví dụ phenyl), benzen được thế, naphtalen, antraxen, biphenyl, và các nhóm tương tự.

"Arylalkyl" dùng để chỉ gốc alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3, được thay thế bằng gốc aryl. Các nhóm arylalkyl thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, 2-phenyletan-1-yl, naphtylmetyl, 2-naphtyletan-1-yl, naphtobenzyl, 2-naphtophenyletan-1-yl và các nhóm tương tự. Nhóm arylalkyl có thể chứa từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần aryl chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

"Arylalkenyl" dùng để chỉ gốc alkenyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3, nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon sp^2, được thay thế bằng gốc aryl. Phần aryl trong arylalkenyl có thể bao gồm, ví dụ, nhóm bất kỳ trong số các nhóm aryl được mô tả ở đây, và phần alkenyl trong arylalkenyl có thể bao gồm, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkenyl được mô tả ở đây. Nhóm arylalkenyl có thể chứa từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkenyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần aryl chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

"Arylalkynyl" dùng để chỉ gốc alkynyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3, nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon sp, được thay thế bằng gốc aryl. Phần aryl trong arylalkynyl có thể bao gồm, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm aryl được mô tả ở đây, và phần alkynyl trong arylalkynyl có thể bao gồm, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkynyl được mô tả ở đây. Nhóm arylalkynyl có thể chứa từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkynyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần aryl chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "được thế" liên quan đến alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, cacboxyclyl, v.v., ví dụ "alkyl được thế", "alkylen được thế", "aryl được thế", "arylalkyl được thế", "heteroxyclyl được thế", và "cacboxyclyl được thế" lần lượt có nghĩa là alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, heteroxyclyl, cacboxyclyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập được thay thế bằng nhóm thế không phải là hydro. Các nhóm thế thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -X, -R, $-O^-$, =O, -OR, -SR, $-S^-$, $-NR_2$, $-N^+R_3$, =NR, $-CX_3$, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, -NHC(=O)R, $-NHS(=O)_2R$, -C(=O)R, -C(=O)NRR $-S(=O)_2O^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, -S(=O)R, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR)(O^-)$, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, $-C(O)O^-$, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(=NR)NRR, trong đó mỗi X độc lập là halogen: F, Cl, Br, hoặc I; và mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, aryl, arylalkyl, dị vòng, hoặc nhóm bảo vệ hoặc gốc tiền dược chất. Nhóm alkylen, alkenylen, và alkynylen cũng có thể được thế tương tự. Nếu số nguyên tử cacbon được gán cho một nhóm được thế, thì đây là số nguyên tử cacbon của nhóm được thế, không phải là số nguyên tử cacbon của nhóm thế (trừ khi có

quy định khác). Ví dụ, C_{1-4} alkyl được thế dùng để chỉ nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm này có thể được thế bằng nhóm có nhiều hơn 4 nguyên tử cacbon chẳng hạn.

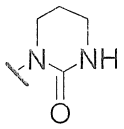
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiền dược chất" dùng để chỉ hợp chất bất kỳ mà khi được sử dụng cho hệ sinh học sẽ tạo ra dược chất, tức là hoạt chất, nhờ (các) phản ứng hoá học tự động, (các) phản ứng hoá học được xúc tác bởi enzym, quang phân, và/hoặc (các) phản ứng hoá học chuyển hoá. Theo đó, tiền dược chất là chất tương tự được biến đổi cộng hoá trị hoặc dạng tiềm tàng của hoạt chất điều trị.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các nhóm thế và các gốc khác của hợp chất có công thức I cần được lựa chọn để tạo ra hợp chất đủ ổn định để thu được hợp chất có dược dụng có thể bào chế được thành dược phẩm có độ ổn định ở mức chấp nhận được. Các hợp chất có công thức I có độ ổn định như vậy được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

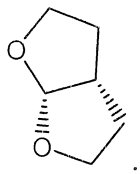
"Heteroalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại như O, N, hoặc S. Ví dụ, nếu nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl được gắn với phân tử mẹ được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ O, N, hoặc S) thì nhóm heteroalkyl thu được lần lượt là nhóm alkoxy (ví dụ $-OCH_3$, v.v.), nhóm amin (ví dụ $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, v.v.), hoặc nhóm thioalkyl (ví dụ $-SCH_3$). Nếu nguyên tử cacbon không nằm ở cuối cùng trong nhóm alkyl không được gắn với phân tử mẹ được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ O, N, hoặc S) thì nhóm heteroalkyl thu được lần lượt là alkyl ete (ví dụ $-CH_2CH_2-O-CH_3$, v.v.), alkyl amin (ví dụ $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, v.v.), hoặc thioalkyl ete (ví dụ $-CH_2-S-CH_3$). Nếu nguyên tử cacbon cuối cùng trong nhóm alkyl được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ O, N, hoặc S), thì nhóm heteroalkyl thu được lần lượt là nhóm hydroxyalkyl (ví dụ $-CH_2CH_2-OH$), nhóm aminoalkyl (ví dụ $-CH_2NH_2$), hoặc nhóm alkyl thiol (ví dụ $-CH_2CH_2-SH$). Nhóm heteroalkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm C_1-C_6 heteroalkyl nghĩa là nhóm heteroalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, ví dụ về "chất dị vòng" hoặc "heteroxyclyl" bao gồm, bằng cách lấy ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này, các chất dị vòng được mô tả trong tài liệu: Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), cụ thể là các chương 1, 3, 4, 6, 7, và 9; The

Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 đến nay), cụ thể là các tập 13, 14, 16, 19, và 28; và *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, "chất dị vòng" bao gồm "vòng cacbon" như được xác định ở đây, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, hoặc 4) nguyên tử cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ O, N, hoặc S). Thuật ngữ "chất dị vòng" hoặc "heteroxyclyl" bao gồm vòng no (ví dụ, heterocycloalkyl), vòng không no một phần, và vòng thơm (tức là dị vòng thơm). Heteroxyclyl được thế bao gồm các chất dị vòng được thế bằng nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế được mô tả ở đây, kể cả nhóm cacbonyl. Một ví dụ không giới hạn về cacbonyl heteroxyclyl được thế là:



Các ví dụ về chất dị vòng, bằng cách lấy ví dụ và không giới hạn ở các ví dụ này, bao gồm pyridyl, dihydroypyridyl, tetrahydropyridyl (piperidyl), thiazolyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl được oxy hoá ở lưu huỳnh, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, thianaphtalenyl, indolyl, indolenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrolidinyl, 2-pyrolidonyl, pyrolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, octahydroisoquinolinyl, azocinyl, triazinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, thienyl, thiantrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, cromenyl, xantenyl, phenoxantinyl, 2H-pyrolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazoly, purinyl, 4H-quinolizinyl, phtalazinyl, naphtyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinolinyl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, β-carbolinyl, phenantridinyl, acridinyl, pyrimidinyl, phenantrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, furazanyl, phenoxazinyl, isochromanyl, cromanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperazinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinuclidinyl, morpholinyl, oxazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolinyl, isatinoyl, và bis-tetrahydrofuranyl:



Bằng cách lấy ví dụ và không chỉ giới hạn ở các ví dụ này, chất dị vòng liên kết với cacbon được liên kết ở vị trí 2, 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridin, vị trí 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridazin, vị trí 2, 4, 5, hoặc 6 của pyrimidin, vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 của pyrazin, vị trí 2, 3, 4, hoặc 5 của furan, tetrahydrofuran, thiofuran, thiophen, pyrol hoặc tetrahydropyrol, vị trí 2, 4, hoặc 5 của oxazol, imidazol hoặc thiazol, vị trí 3, 4, hoặc 5 của isoxazol, pyrazol, hoặc isothiazol, vị trí 2 hoặc 3 của aziridin, vị trí 2, 3, hoặc 4 của azetidin, vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của quinolin hoặc vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của isoquinolin. Cụ thể hơn nữa, dị vòng liên kết cacbon bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl, 6-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3-pyrazinyl, 5-pyrazinyl, 6-pyrazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, hoặc 5-thiazolyl.

Bằng cách lấy ví dụ và không chỉ giới hạn ở các ví dụ này, chất dị vòng liên kết với nitơ được liên kết ở vị trí 1 của aziridin, azetidin, pyrol, pyrolidin, 2-pyrolin, 3-pyrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, vị trí 2 của isoindol, hoặc isoindolin, vị trí 4 của morpholin, và vị trí 9 của carbazol, hoặc β-carbolin. Cụ thể hơn nữa, dị vòng liên kết nitơ bao gồm 1-aziridyl, 1-azetedyl, 1-pyrolyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl, và 1-piperidinyl.

"Heteroxyclylalkyl" dùng để chỉ gốc alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3, được thay thế bằng gốc heteroxyclyl (tức là gốc heteroxyclyl-alkylen-). Các nhóm heteroxyclylalkyl thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, heteroxyclyl-CH_2-, heteroxyclyl-$CH(CH_3)$-, heteroxyclyl-CH_2CH_2-, 2-(heteroxyclyl)etan-1-yl, và các nhóm tương tự, trong đó phần "heteroxyclyl" bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl được mô tả ở trên, kể các nhóm được mô tả trong tài liệu: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cùng hiểu rằng nhóm heteroxyclyl có thể được gắn với phần alkyl trong heteroxyclyl alkyl bằng liên kết

cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-nguyên tử khác loại, với điều kiện nhóm thu được là ổn định về mặt hoá học. Nhóm heteroxyclylalkyl chứa từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkyl trong nhóm heteroxyclylalkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroxyclyl chứa từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về heteroxyclylalkyl bằng cách lấy ví dụ và không chỉ giới hạn ở các ví dụ này, bao gồm chất dị vòng 5 cạnh chứa lưu huỳnh, oxy, và/hoặc nitơ như thiazolylmetyl, 2-thiazolyletan-1-yl, imidazolylmetyl, oxazolylmetyl, thiadiazolylmetyl, v.v., dị vòng 6 cạnh chứa lưu huỳnh, oxy, và/hoặc nitơ như piperidinylmetyl, piperazinylmetyl, morpholinylmetyl, pyridinylmetyl, pyridizylmetyl, pyrimidylmetyl, pyrazinylmetyl, v.v..

"Heteroxyclylalkenyl" dùng để chỉ gốc alkenyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3, nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon sp^2, được thay thế bằng gốc heteroxyclyl (tức là gốc heteroxyclyl-alkenylen-). Phần heteroxyclyl trong nhóm heteroxyclyl alkenyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl được mô tả ở đây, kể cả các nhóm được mô tả trong tài liệu: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, và phần alkenyl trong nhóm heteroxyclyl alkenyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkenyl được mô tả ở đây. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng hiểu rằng nhóm heteroxyclyl có thể được gắn với phần alkenyl của heteroxyclyl alkenyl bằng liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-nguyên tử khác loại, với điều kiện nhóm thu được là ổn định về mặt hoá học. Nhóm heteroxyclylalkenyl chứa từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkenyl trong nhóm heteroxyclyl alkenyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroxyclyl chứa từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon.

"Heteroxyclylalkynyl" dùng để chỉ gốc alkynyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3, nhưng cũng có thể là nguyên tử cacbon sp, được thay thế bằng gốc heteroxyclyl (tức là gốc heteroxyclyl-alkynylen-). Phần heteroxyclyl trong nhóm heteroxyclyl alkynyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl được mô tả ở đây, kể cả các nhóm được mô tả trong tài liệu: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, và phần alkynyl trong nhóm heteroxyclyl alkynyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkynyl được mô tả ở đây. Những người có

hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng nhóm heteroxyclyl có thể được gắn với phần alkynyl trong heteroxyclyl alkynyl bằng liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-nguyên tử khác loại, với điều kiện nhóm thu được là ổn định về mặt hoá học. Nhóm heteroxyclylalkynyl chứa từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkynyl trong nhóm heteroxyclylalkynyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroxyclyl chứa từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon.

"Heteroaryl" dùng để chỉ heteroxyclyl thơm có ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng. Các ví dụ không giới hạn về nguyên tử khác loại thích hợp có thể có mặt trong vòng thơm này bao gồm oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ không giới hạn về vòng heteroaryl bao gồm tất cả các nhóm được đề cập đến trong định nghĩa về "heteroxyclyl", kể cả pyridinyl, pyrolyl, oxazolyl, indolyl, isoindolyl, purinyl, furanyl, thienyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, carbazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazyl, v.v..

"Vòng cacbon" hoặc "cacboxyclyl" dùng để chỉ vòng no (tức là xycloalkyl), không no một phần (ví dụ xycloakenyl, xycloalkadienyl, v.v.) hoặc vòng thơm có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon dưới dạng vòng đơn, có từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon dưới dạng vòng đôi, và chứa đến khoảng 20 nguyên tử cacbon dưới dạng vòng đa. Vòng cacbon dạng vòng đơn thường có từ 3 đến 6 nguyên tử trong vòng, phổ biến hơn nữa là có 5 hoặc 6 nguyên tử trong vòng. Vòng cacbon dạng vòng đôi thường có từ 7 đến 12 nguyên tử tròng vòng, chẳng hạn được sắp xếp dưới dạng hệ vòng đôi [4,5], [5,5], [5,6] hoặc [6,6], hoặc có 9 hoặc 10 nguyên tử tròng vòng được sắp xếp dưới dạng hệ vòng đôi [5,6] hoặc [6,6], hoặc vòng ngưng tụ xoắn. Các ví dụ không giới hạn về vòng cacbon dạng vòng đơn bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl, 1-xyclohex-3-enyl, và phenyl. Ví dụ không giới hạn về vòng cacbon dạng vòng đôi bao gồm naphtyl.

"Arylheteroalkyl" dùng để chỉ heteroalkyl như được xác định ở đây, trong đó nguyên tử hydro (có thể được gắn với nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại) được thay thế bằng nhóm aryl như được xác định ở đây. Nhóm aryl có thể được liên kết với nguyên tử cacbon trong nhóm heteroalkyl, hoặc với nguyên tử khác loại trong nhóm heteroalkyl, với điều kiện nhóm arylheteroalkyl thu được tạo ra gốc ổn định về

mặt hoá học. Ví dụ, nhóm arylheteroalkyl có thể có công thức chung -alkylen-O-aryl, -alkylen-O-alkylen-aryl, -alkylen-NH-aryl, -alkylen-NH-alkylen-aryl, -alkylen-S-aryl, -alkylen-S-alkylen-aryl, v.v.. Ngoài ra, bất kỳ gốc alkylen nào có các công thức chung nêu trên còn có thể được thế bằng nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở trên.

"Heteroarylalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở đây, trong đó nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm heteroaryl như được xác định ở đây. Các ví dụ không giới hạn về heteroaryl alkyl bao gồm -CH_2-pyridinyl, -CH_2-pyrolyl, -CH_2-oxazolyl, -CH_2-indolyl, -CH_2-isoindolyl, -CH_2-purinyl, -CH_2-furanyl, -CH_2-thienyl, -CH_2-benzofuranyl, -CH_2-benzothiophenyl, -CH_2-carbazolyl, -CH_2-imidazolyl, -CH_2-thiazolyl, -CH_2-isoxazolyl, -CH_2-pyrazolyl, -CH_2-isothiazolyl, -CH_2-quinolyl, -CH_2-isoquinolyl, -CH_2-pyridazyl, -CH_2-pyrimidyl, -CH_2-pyrazyl, -$CH(CH_3)$-pyridinyl, -$CH(CH_3)$-pyrolyl, -$CH(CH_3)$-oxazolyl, -$CH(CH_3)$-indolyl, -$CH(CH_3)$-isoindolyl, -$CH(CH_3)$-purinyl, -$CH(CH_3)$-furanyl, -$CH(CH_3)$-thienyl, -$CH(CH_3)$-benzofuranyl, -$CH(CH_3)$-benzothiophenyl, -$CH(CH_3)$-carbazolyl, -$CH(CH_3)$-imidazolyl, -$CH(CH_3)$-thiazolyl, -$CH(CH_3)$-isoxazolyl, -$CH(CH_3)$-pyrazolyl, -$CH(CH_3)$-isothiazolyl, -$CH(CH_3)$-quinolyl, -$CH(CH_3)$-isoquinolyl, -$CH(CH_3)$-pyridazyl, -$CH(CH_3)$-pyrimidyl, -$CH(CH_3)$-pyrazyl, v.v..

Thuật ngữ "tuỳ ý được thế" liên quan đến một nhóm thế cụ thể của hợp chất có công thức I (ví dụ nhóm aryl tuỳ ý được thế) dùng để chỉ gốc có 0, 1, 2, hoặc nhiều nhóm thế.

"Ac" nghĩa là axetyl (-$C(O)CH_3$).

"Ac_2O" nghĩa là axetic anhydrit.

"DCM" nghĩa là diclometan (CH_2Cl_2).

"DIBAL" nghĩa là diisobutyl-nhôm hydrua.

"DMAP" nghĩa là dimetylaminopyridin.

"EDC" nghĩa là 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit.

"Et" nghĩa là etyl.

"EtOAc" nghĩa là etylaxetat.

"HOBt" nghĩa là N-hydroxybenzotriazol.

"Me" nghĩa là metyl (-CH_3).

"MeOH" nghĩa là metanol.

"MeCN" nghĩa là axetonitril.

"Pr" nghĩa là propyl.

"i-Pr" nghĩa là isopropyl (-$CH(CH_3)_2$).

"i-PrOH" nghĩa là isopropanol.

"rt" nghĩa là nhiệt độ phòng.

"TFA" nghĩa là axit trifloaxetic.

"THF" nghĩa là tetrahydrofuran.

Thuật ngữ "không đối xứng" dùng để chỉ các phân tử có đặc tính không có khả năng chồng lên ảnh gương chúng, trong khi thuật ngữ "đối xứng" dùng để chỉ các phân tử có khả năng chồng lên ảnh gương của chúng.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" dùng để chỉ các hợp chất có cấu trúc hoá học giống nhau, nhưng khác nhau về cách sắp xếp các nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian.

Thuật ngữ "chất đồng phân không đối quang" dùng để chỉ chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và các phân tử của nó không phải là ảnh gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có đặc tính vật lý khác nhau, ví dụ điểm nóng chảy, điểm sôi, các đặc tính quang phổ, và khả năng phản ứng khác nhau. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang có thể phân tách trong các quy trình phân tích có khả năng phân tách cao như điện di và sắc ký.

Thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của một hợp chất là các ảnh gương không có khả năng chồng lên nhau.

Nói chung, các định nghĩa và quy ước về hoá học lập thể được sử dụng ở đây phù hợp với định nghĩa và quy ước được sử dụng trong tài liệu: S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company,

New York; và Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons, Inc., New York. Nhiều hợp chất hữu cơ có thể tồn tại ở dạng quay quang, tức là chúng có khả năng làm quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực phẳng. Để mô tả hợp chất quay quang, các tiền tố D và L hoặc R và S được sử dụng để thể hiện cấu hình tuyệt đối của phân tử về (các) tâm không đối xứng của nó. Các tiền tố D và L hoặc (+) và (-) được sử dụng để thể hiện ký hiệu về khả năng quay ánh sáng phân cực phẳng của hợp chất, với (-) hoặc L nghĩa là hợp chất quay trái. Hợp chất có tiền tố (+) hoặc D là hợp chất quay phải. Đối với một cấu trúc hoá học nhất định, các chất đồng phân lập thể này là giống nhau, ngoại trừ việc chúng là ảnh gương của nhau. Một chất đồng phân lập thể cụ thể cũng có thể được gọi là chất đồng phân đối ảnh, và hỗn hợp gồm các chất đồng phân như vậy thường được gọi là hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh với tỷ lệ 50:50 được gọi là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat, hỗn hợp này có thể tồn tại nếu không có tính chọn lọc lập thể hoặc tính đặc hiệu lập thể trong một phản ứng hoặc quy trình hoá học. Thuật ngữ "hỗn hợp raxemic" và "raxemat" dùng để chỉ hỗn hợp đẳng mol của hai loại chất đồng phân đối ảnh, không có khả năng quay quang.

Nhóm bảo vệ

Trong phạm vi của sáng chế, nhóm bảo vệ bao gồm gốc tiền dược chất và nhóm bảo vệ hoá học.

Các nhóm bảo vệ là đã có, thường là đã biết và đã được sử dụng, và tuỳ ý được sử dụng để ngăn chặn các phản ứng phụ với nhóm được bảo vệ trong suốt quy trình tổng hợp, tức là con đường hoặc phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế. Trong phần lớn các trường hợp, quyết định về nhóm nào được cần được bảo vệ, khi nào cần bảo vệ, và tính chất của nhóm bảo vệ hoá học "protecting group – PG" sẽ phụ thuộc vào đặc tính hoá học của phản ứng cần được bảo vệ (ví dụ điều kiện axit, bazơ, oxy hoá, khử hoặc các điều kiện khác) và hướng tổng hợp dự kiến. Các nhóm bảo vệ không nhất thiết, và thường là không giống nhau khi hợp chất được thế bằng nhiều nhóm bảo vệ. Nói chung, nhóm bảo vệ được sử dụng để bảo vệ các nhóm chức như nhóm cacboxyl, hydroxyl, thio, hoặc amino và nhờ đó ngăn chặn các phản ứng phụ hoặc theo cách khác là tạo điều kiện cho hiệu quả tổng hợp. Thứ tự khử bảo vệ để tạo ra nhóm tự do không được bảo vệ tuỳ thuộc vào hướng tổng hợp dự kiến và các điều

kiện gặp phải của phản ứng, và có thể được thực hiện theo thứ tự bất kỳ như được xác định bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các nhóm chức khác nhau của hợp chất theo sáng chế có thể được bảo vệ. Ví dụ, các nhóm bảo vệ đối với nhóm -OH (như hydroxyl, axit cacboxylic, axit phosphonic, hoặc nhóm chức khác) bao gồm "nhóm tạo ete hoặc este". Nhóm tạo ete hoặc este có thể được dùng làm nhóm bảo vệ hoá học trong các sơ đồ tổng hợp được mô tả dưới đây. Tuy nhiên, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng một số nhóm bảo vệ hydroxyl và thio sẽ không phải là nhóm tạo ete cũng như nhóm tạo este, và có thể là amit, như được bàn luận dưới đây.

Có rất nhiều nhóm bảo vệ hydroxyl và nhóm tạo amit, và các phản ứng phân cắt hoá học tương ứng được mô tả trong tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Ngoài ra, xem tài liệu: Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994). Cụ thể là Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, trang 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, trang 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, trang 95-117, Chapter 4, Cacboxyl Protecting Groups, trang 118-154, Chapter 5, Cacbonyl Protecting Groups, trang 155-184. Đối với các nhóm bảo vệ axit cacboxylic, axit phosphonic, phosphonat, axit sulfonic và các nhóm bảo vệ axit khác, xem tài liệu: Greene như đã trích dẫn ở trên. Ví dụ không giới hạn về các nhóm như vậy bao gồm este, amit, hydrazit, và các nhóm tương tự.

Nhóm bảo vệ tạo ete và este

Các nhóm tạo este bao gồm: (1) nhóm tạo este phosphonat như este phosphonamidat, este phosphorothioat, este phosphonat, và phosphon-bis-amidat; (2) nhóm tạo este cacboxyl, và (3) nhóm tạo este lưu huỳnh như sulfonat, sulfat, và sulfinat.

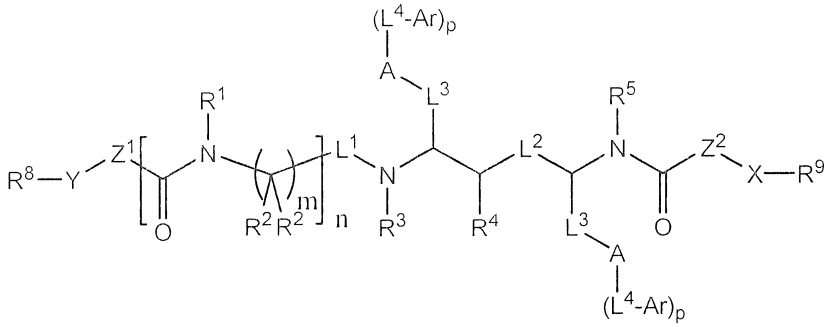
Sản phẩm chuyển hoá của hợp chất theo sáng chế

Các sản phẩm chuyển hoá in vivo của hợp chất được mô tả ở đây cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Các sản phẩm này có thể do quá trình oxy hoá, khử, thuỷ phân, amit hoá, este hoá hợp chất được sử dụng và các quá trình tương tự chẳng hạn, chủ yếu là do các quy trình enzym tạo ra. Do đó, phạm vi của sáng chế bao gồm các

hợp chất được tạo ra bằng quy trình bao gồm bước cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với động vật có vú trong khoảng thời gian đủ để tạo ra sản phẩm chuyển hoá của nó. Các sản phẩm này thường được xác định bằng cách điều chế hợp chất theo sáng chế ở dạng được đánh dấu phóng xạ (ví dụ C^{14} hoặc H^3), cho động vật có vú như chuột, chuột nhắt, chuột lang, khỉ, hoặc cho người sử dụng hợp chất này ngoài đường tiêu hoá với liều lượng có thể phát hiện được (ví dụ với liều lớn hơn khoảng 0,5mg/kg thể trọng), trong thời gian đủ để quá trình chuyển hoá diễn ra (thường nằm trong khoảng từ 30 giây đến 30 giờ) và tách sản phẩm chuyển hoá của nó ra khỏi nước tiểu, máu hoặc mẫu sinh học khác. Các sản phẩm này dễ dàng tách ra do chúng được đánh dấu (các sản phẩm khác được tách ra bằng cách sử dụng kháng thể có khả năng gắn kết với epitop có mặt trong sản phẩm chuyển hoá). Cấu trúc của sản phẩm chuyển hoá được xác định theo phương pháp thông thường, ví dụ bằng cách phân tích MS hoặc NMR. Nói chung, việc phân tích sản phẩm chuyển hoá được thực hiện theo phương pháp giống như phương pháp nghiên cứu quá trình chuyển hoá thuốc thông thường đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo cách khác, nếu không phát hiện được in vivo, thì các sản phẩm chuyển hoá có thể được sử dụng trong thử nghiệm chẩn đoán về liều điều trị của hợp chất theo sáng chế ngay cả khi bản thân chúng không có hoạt tính chống lây nhiễm.

Hợp chất có công thức I

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I,



Công thức I

hoặc muối, solvat và/hoặc este dược dụng của nó, trong đó,

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $-C(R^6)_2$-, -C(O)-, $-S(O_2)$-, $-N(R^7)$-C(O)-, và -O-C(O)-;

L^2 là một liên kết cộng hóa trị, $-C(R^6)_2$- hoặc -C(O)-;

mỗi L^3 độc lập là một liên kết cộng hóa trị, một alkylen, hoặc alkylen được thế;

mỗi L^4 độc lập chọn từ nhóm bao gồm một liên kết cộng hóa trị, alkylen, alkylen được thế -O-, -CH_2-O-, và -NH-;

mỗi A được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, và heteroxyclyl được thế, với điều kiện là khi A là H thì p bằng 0 ;

mỗi Z^1 và Z^2 độc lập là -O- hoặc -N(R^7)-;

Y và X được chọn độc lập từ nhóm bao gồm heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

mỗi Ar được chọn độc lập từ nhóm bao gồm aryl, aryl được thế, heteroaryl, và heteroaryl được thế;

R^1, R^3, và R^5 được chọn độc lập từ nhóm H, alkyl, alkyl được thế, arylalkyl và arylalkyl được thế;

mỗi R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkyl được thế, arylalkyl, arylalkyl được thế, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, -alkylen-C(O)-OH, -alkylen-C(O)-Oalkyl, -alkylen-C(O)amino, -alkylen-C(O)-alkyl;

R^4 và R^6 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl;

mỗi R^7 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, xyclylcacboxyclyl, xyclylcacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, và heteroxyclyl được thế;

mỗi R^8 và R^9 là một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, và -CN;

m bằng1 hoặc 2;

n bằng 0 hoặc 1; và

mỗi p độc lập bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức I, n bằng 1.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 0.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và L^2 là -$CH(R^6)$-, trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl.

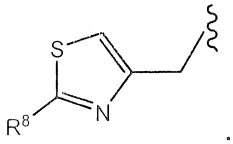
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và L^2 là -CH_2-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và L^2 là -C(O)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Y là heteroxyclylalkyl.

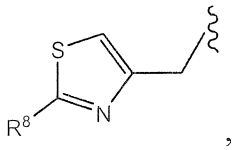
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Y-R^8 là -CH_2-(heteroaryl được thế).

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Y-R^8 là:



.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Y-R^8 là:



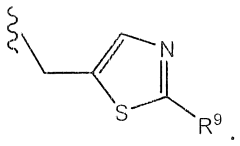
,

trong đó R^8 là alkyl, ví dụ 2-propyl.

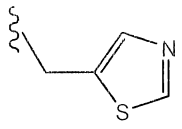
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và X là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và X là -CH_2-heteroaryl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và X-R^9 là:



Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và X-R^9 là:



Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Z^1 là -$N(R^7)$-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Z^1 là -N(alkyl)- hoặc -N(cacboxyclyl)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Z^1 là -$N(CH_3)$- hoặc -N(xyclopropyl)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và Z^1 là -NH-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và mỗi A độc lập là aryl hoặc aryl được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và mỗi A là phenyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và mỗi A là phenyl và mỗi p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và R^2 là H, alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1 và R^2 là 2-propyl, metyl, -CH_2-O-benzyl, -$CH(CH_3)$(O-t-Bu), hoặc -$CH(CH_3)$(OH).

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-;

mỗi A độc lập là aryl, aryl được thế, alkyl, hoặc alkyl được thế;

R^1 là H hoặc alkyl;

mỗi R^2 độc lập là H, alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl;

mỗi R^3, R^4, R^5, và R^6 là H;

mỗi R^7 độc lập là H, alkyl, hoặc cacboxyclyl;

R^8 là H hoặc alkyl;

R^9 là H;

cả X và Y đều là heteroxyclylalkyl;

Z^2 là -O-; và

p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi A là phenyl;

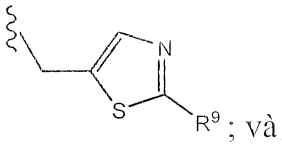
R^1 là H hoặc $-CH_3$;

mỗi R^2 là H, metyl, etyl, 2-propyl, $-CH_2$-O-benzyl, $-CH(CH_3)$-OH, hoặc $-CH(CH_3)$(O-t-Bu);

mỗi R^7 là H, metyl hoặc xyclopropyl;

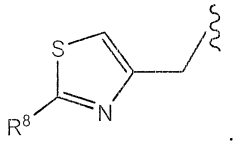
R^8 là H hoặc 2-propyl;

X là:



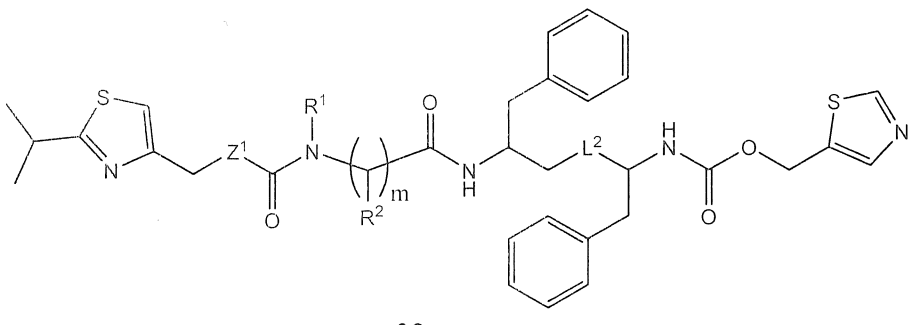
; và

Y là:



.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức I có công thức chung IA như sau:



Công thức IA

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, Z^1 là -N(R^7)-. Theo một phương án cụ thể, R^7 là H. Theo một phương án cụ thể khác, R^7 là alkyl, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkyl được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 là heteroalkyl, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroalkyl được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 cacboxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm cacboxyclyl là nhóm bất kỳ trong số các nhóm cacboxyclyl được mô tả ở đây chẳng hạn. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm heteroxyclyl này là nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl được mô tả ở đây chẳng hạn.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, Z^1 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, L^2 là -C(R^6)$_2$-, trong đó mỗi nhóm R^6 là H.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, L^2 là -C(R^6)$_2$-, trong đó mỗi nhóm R^6 độc lập là H hoặc alkyl, và nhóm alkyl đã nêu bao gồm nhóm alkyl bất kỳ đã được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, L^2 là -C(R^6)$_2$-, trong đó một nhóm R^6 là H và nhóm R^6 còn lại là alkyl, trong đó nhóm alkyl đã nêu bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R^2 là H.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R^2 là alkyl, trong đó nhóm alkyl đã nêu bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R^2 là i-propyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R^2 là i-butyl.

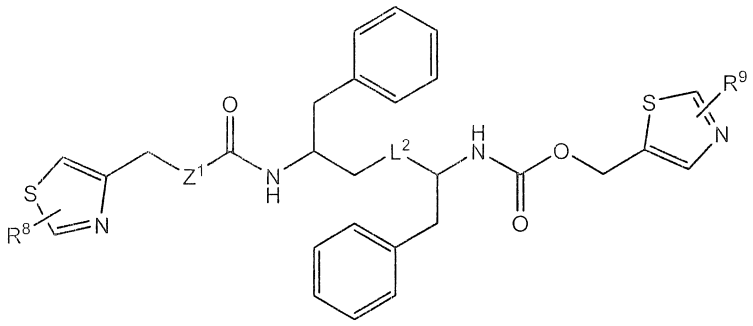
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R^2 là etyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, m bằng 1 và R^2 là metyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, m bằng 2 và mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ H và alkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IA, m bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là H.

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức I có công thức chung IB như sau:



Công thức IB.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IB, Z^1 là -N(R^7)-. Theo một phương án cụ thể, R^7 là H. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 là alkyl, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkyl được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 là heteroalkyl, ví dụ nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroalkyl được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 là cacboxyclyl được thế được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm cacboxyclyl là nhóm bất kỳ trong số các nhóm cacboxyclyl được mô tả ở đây chẳng hạn. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^7 là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó, nhóm heteroxyclyl này là nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl được mô tả ở đây chẳng hạn.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IB, Z^1 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IB, L^2 là -C(R^6)$_2$-, trong đó mỗi nhóm R^6 là H.

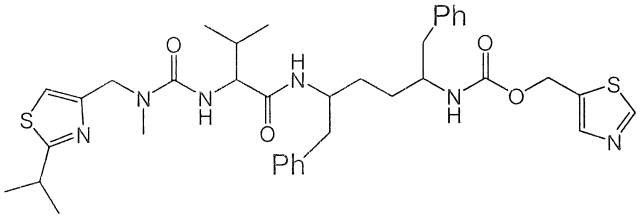
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IB, L^2 là -C(R^6)$_2$-, trong đó mỗi nhóm R^6 độc lập là H hoặc alkyl, và nhóm alkyl đã nêu bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được mô tả ở đây.

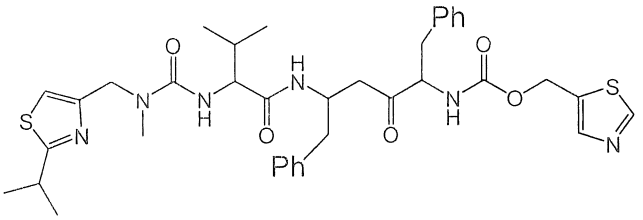
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IB, L^2 là $-C(R^6)_2-$, trong đó một nhóm R^6 là H và nhóm R^6 còn lại là alkyl, trong đó nhóm alkyl đã nêu bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được mô tả ở đây.

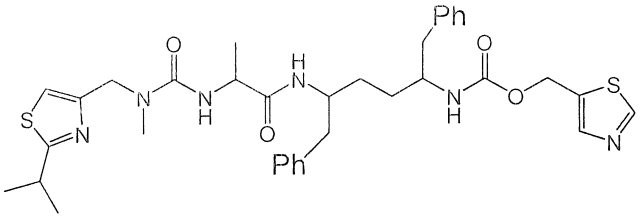
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IB, cả R^8 và R^9 đều là H.

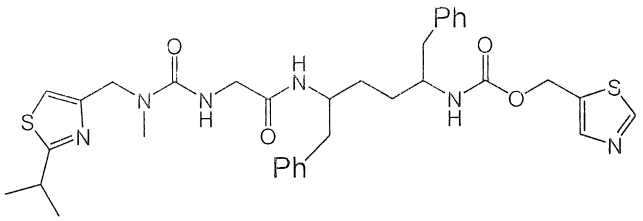
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IB, R^8 và R^9 độc lập được chọn từ H và alkyl, trong đó nhóm alkyl đã nêu bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được mô tả ở đây.

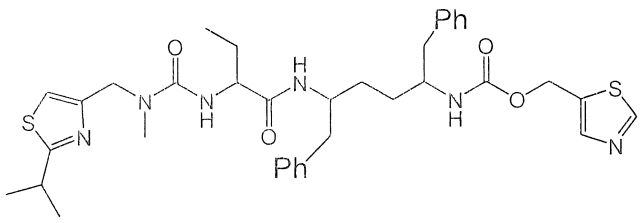
Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức I có một trong số các cấu trúc sau:

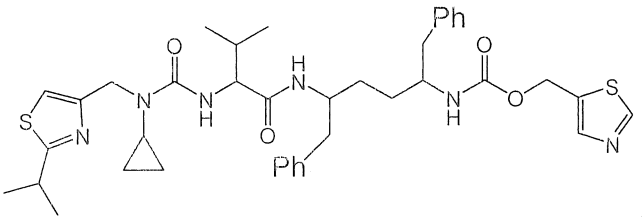

,

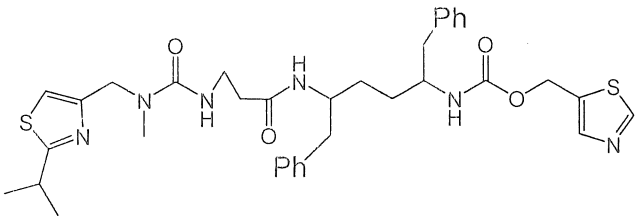

,

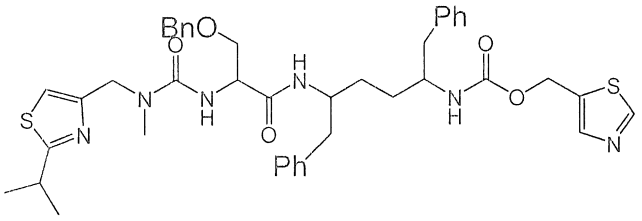

,

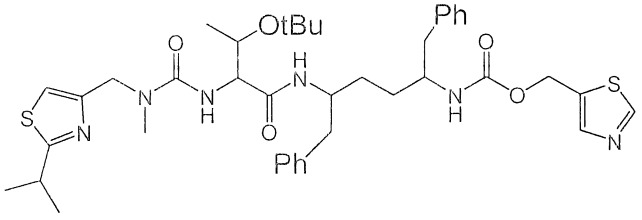

,

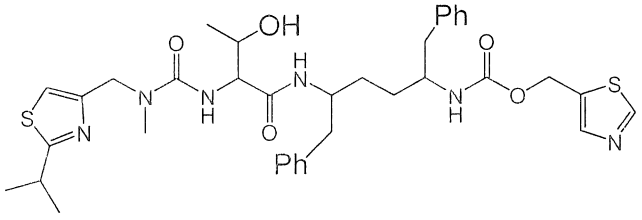

,

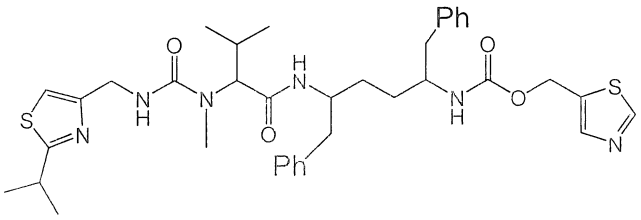

,

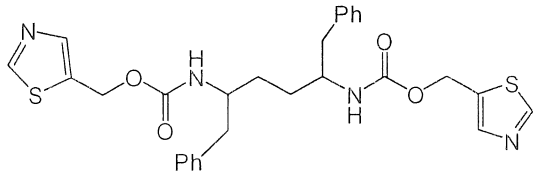

,

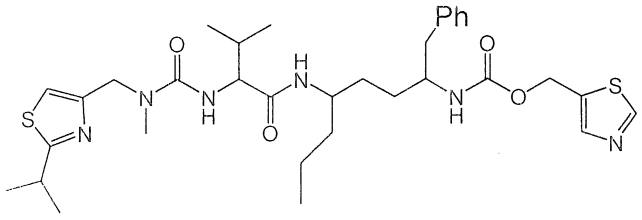

,

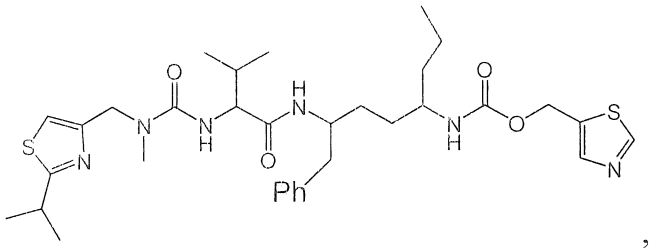

,


,

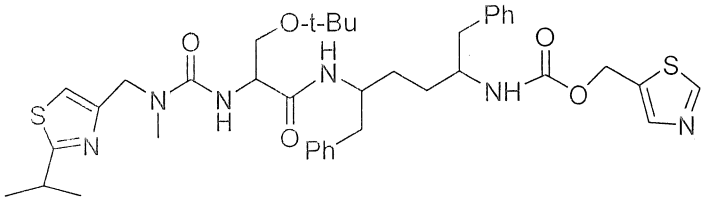

,


,

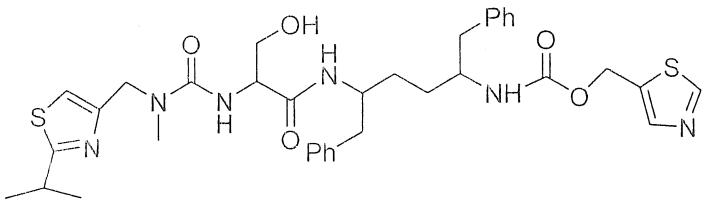

,



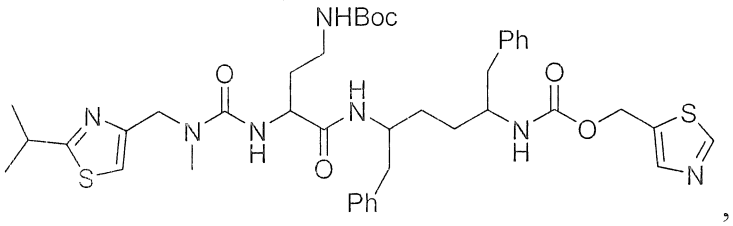
,



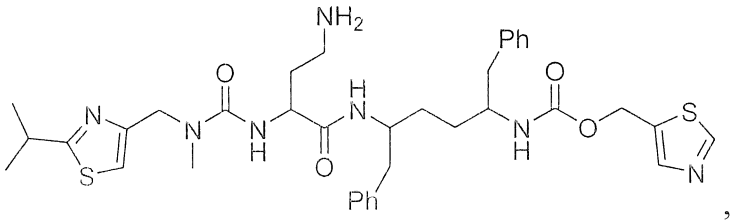
,



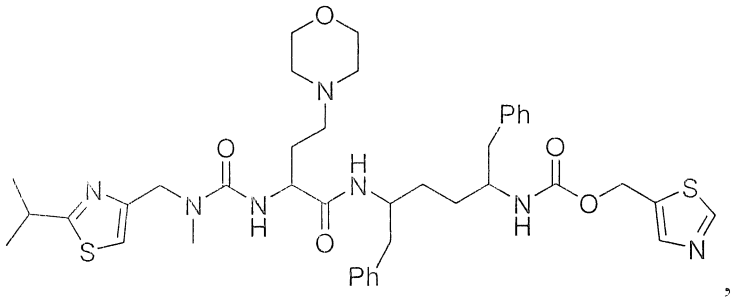
,



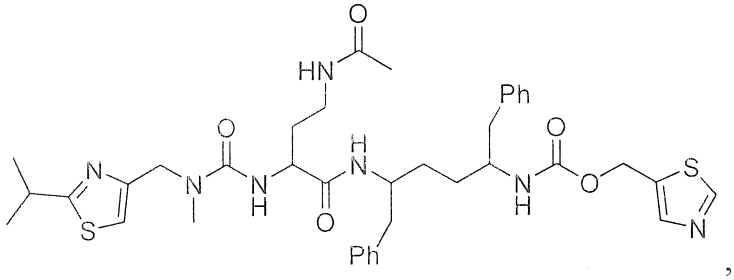
,



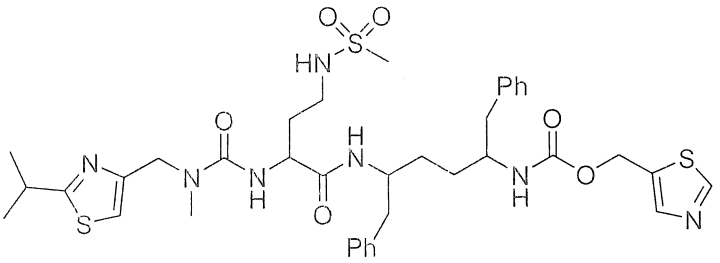
,



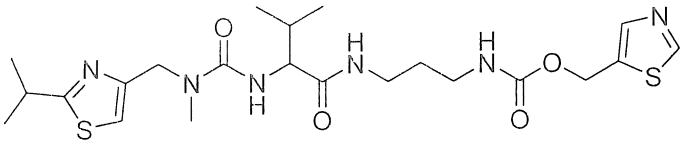
,



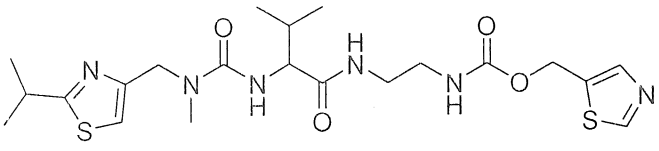
,



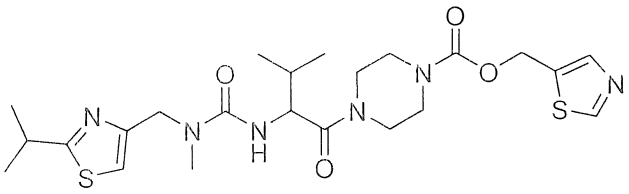
,



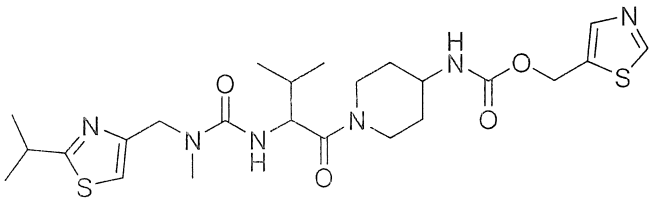
,



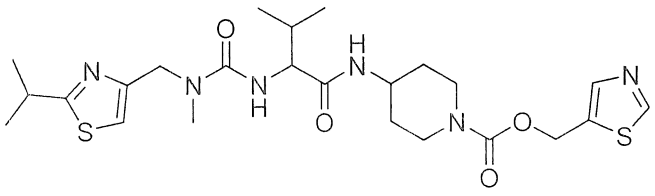
,



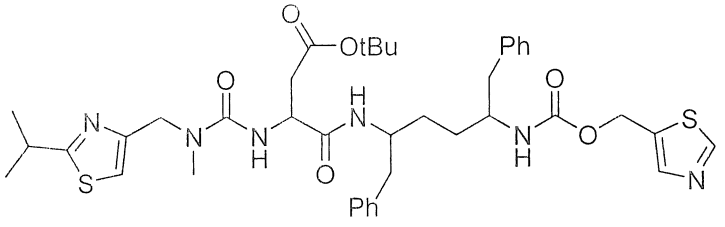
,



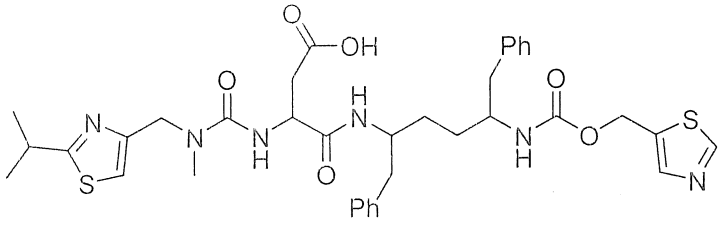
,



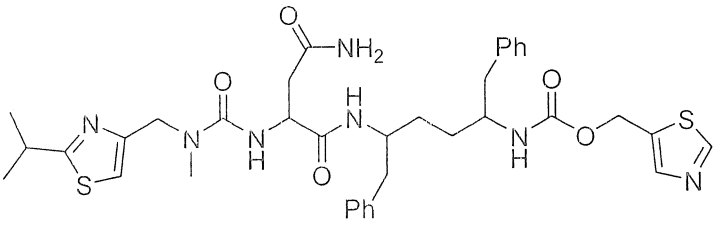
,

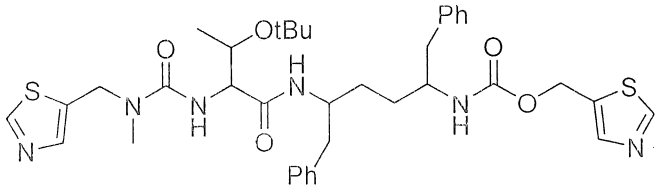


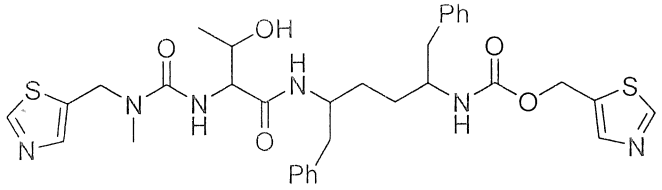
,

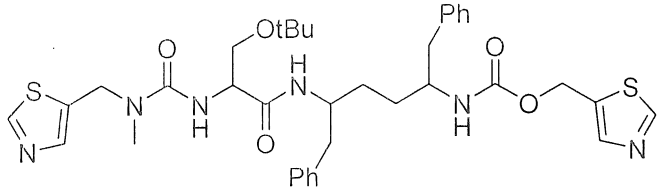


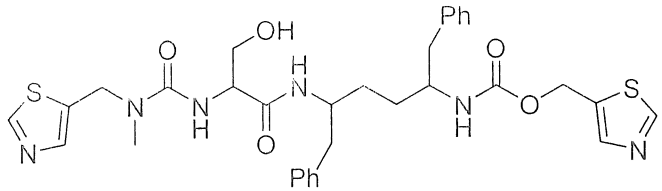
,

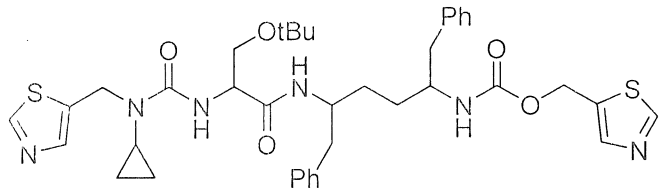

,

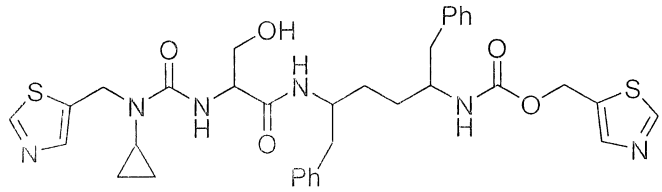

,

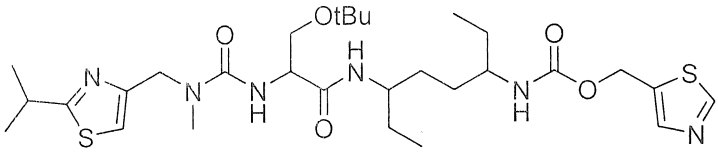

,

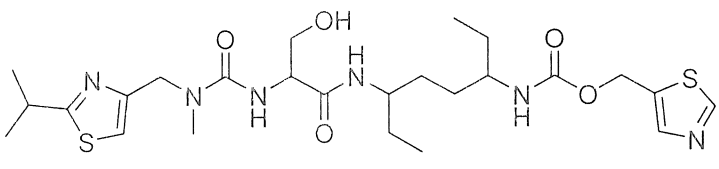

,

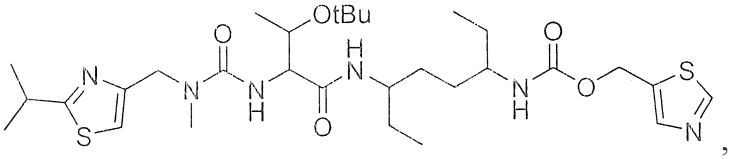

,

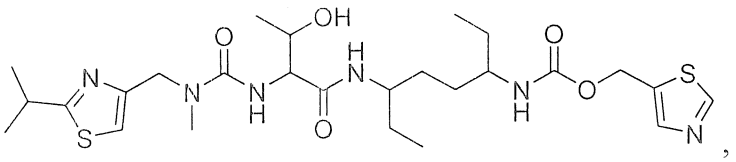

,

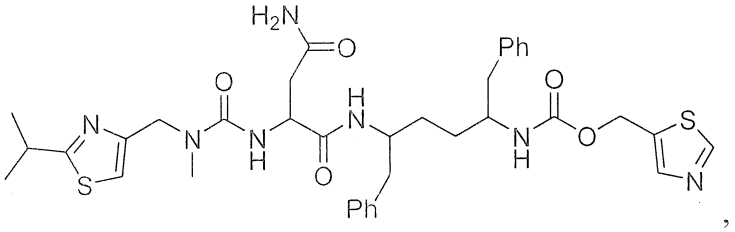

,

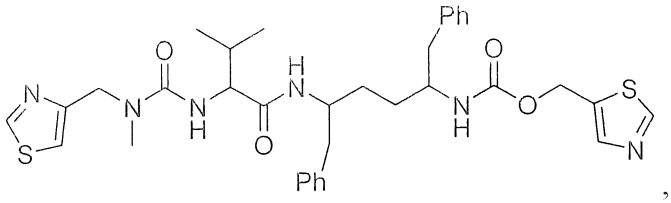

,

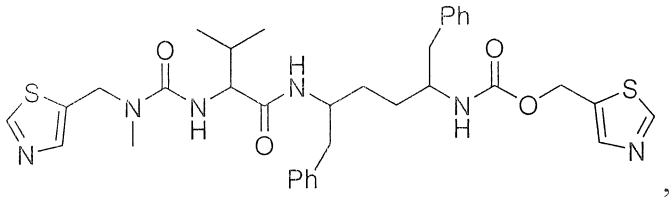

,

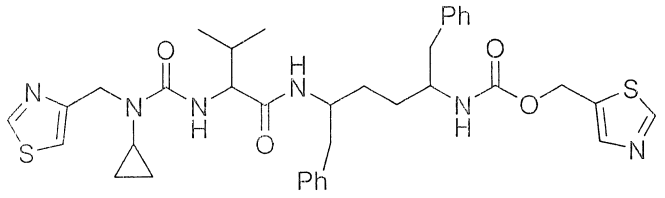

,

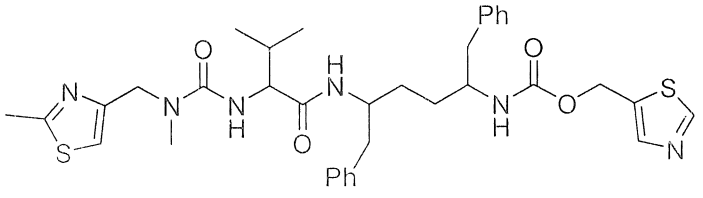

,

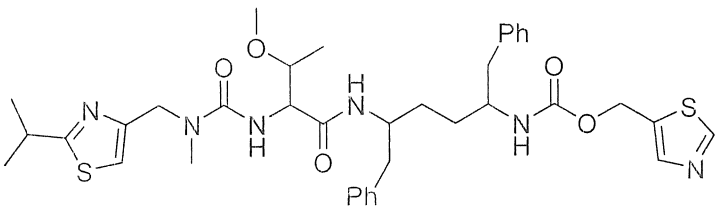

,

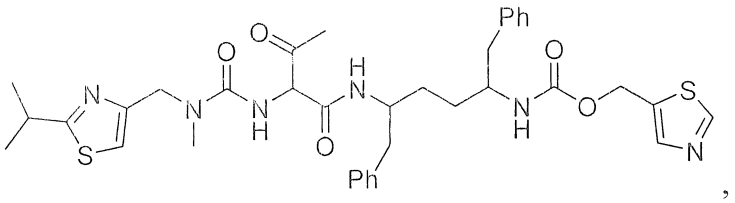

,

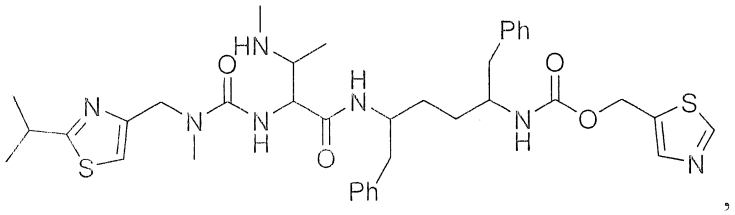

,

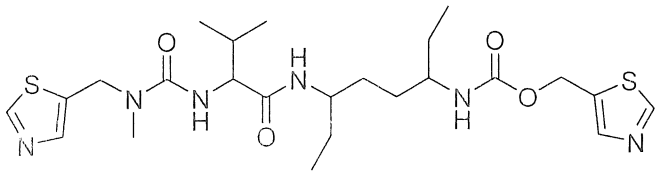

,

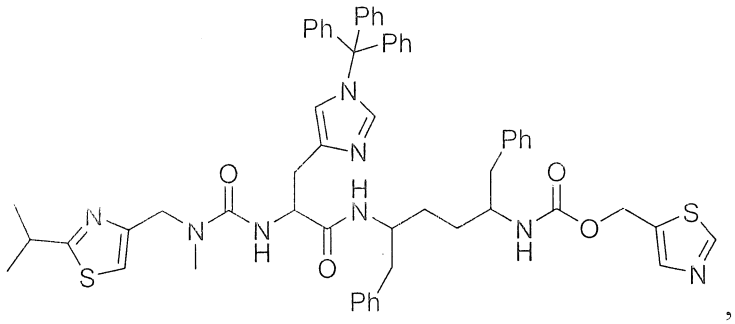

,

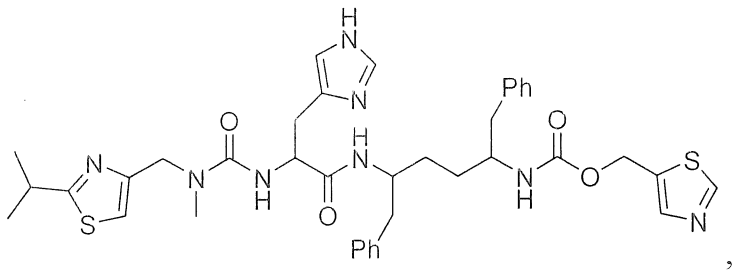

,

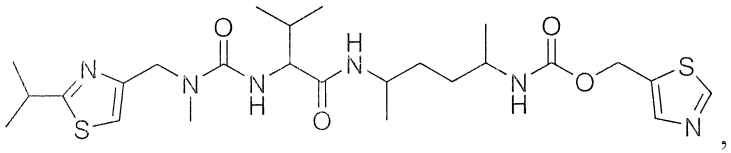

,

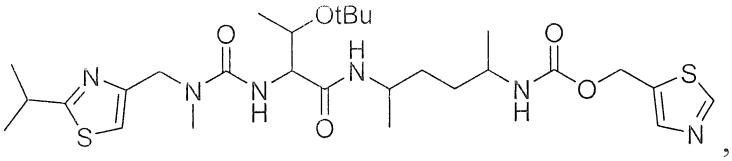

,

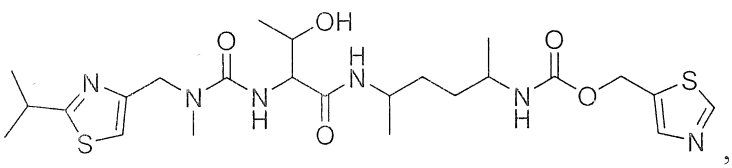

,

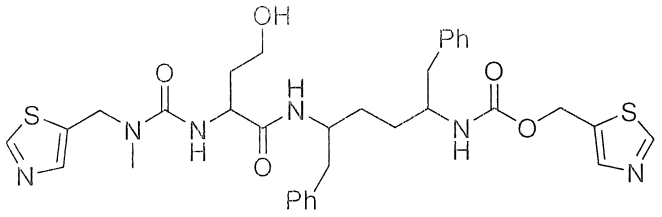

,


,

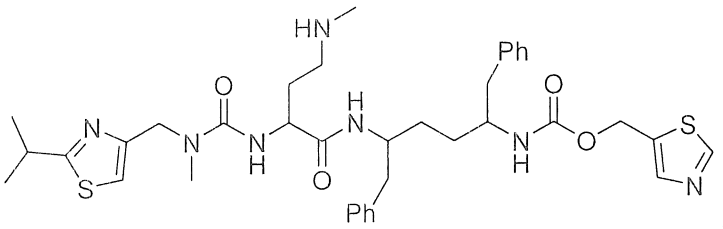

,


,

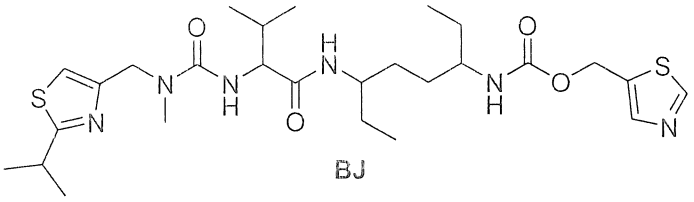

,



,

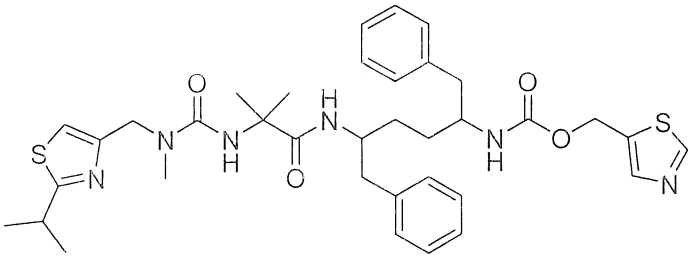


,

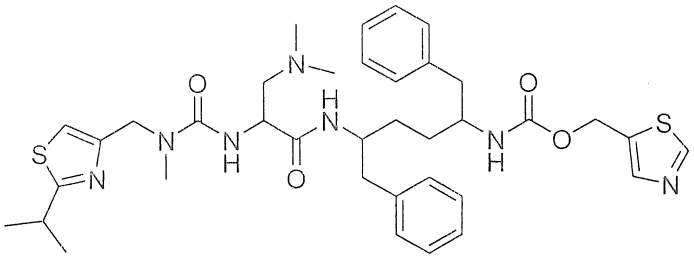


BJ

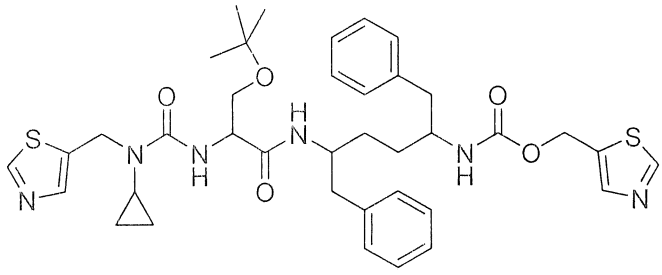
,



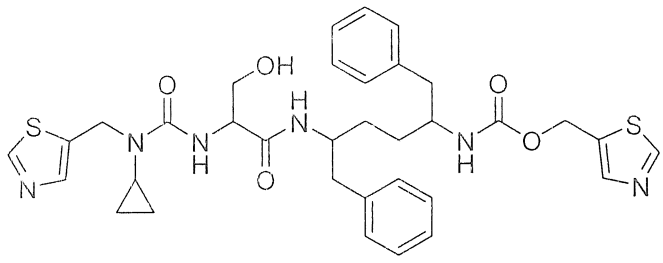
,



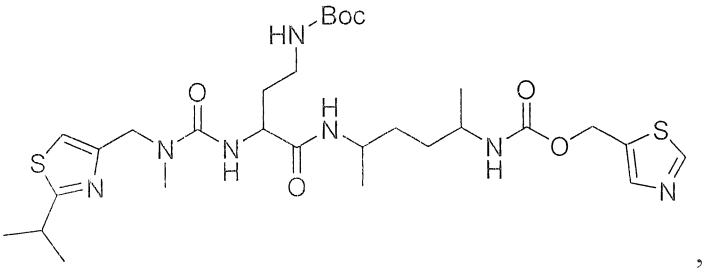
,



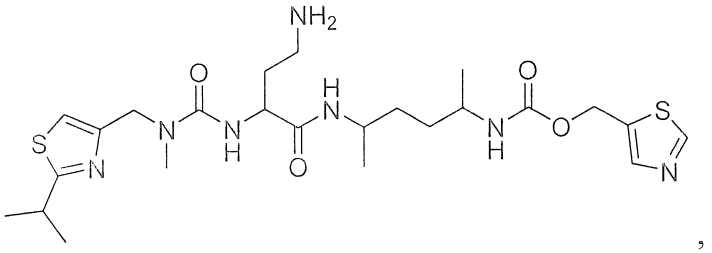
,



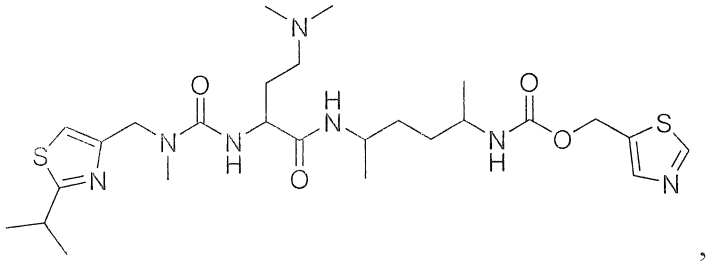
,



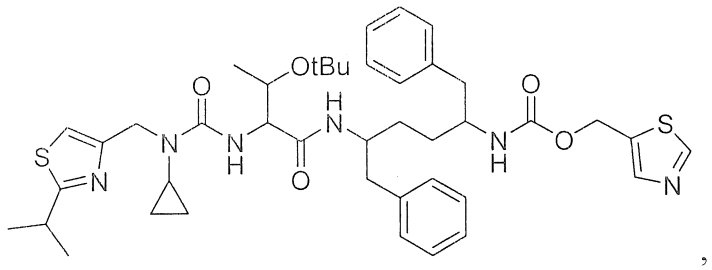
,



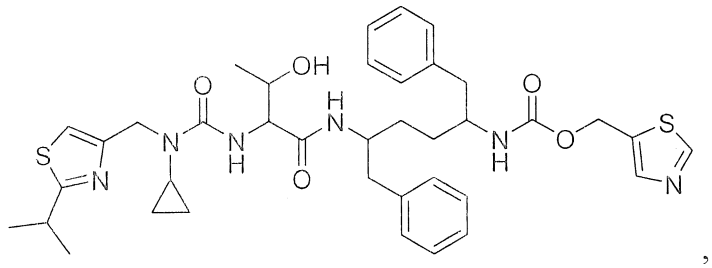
,



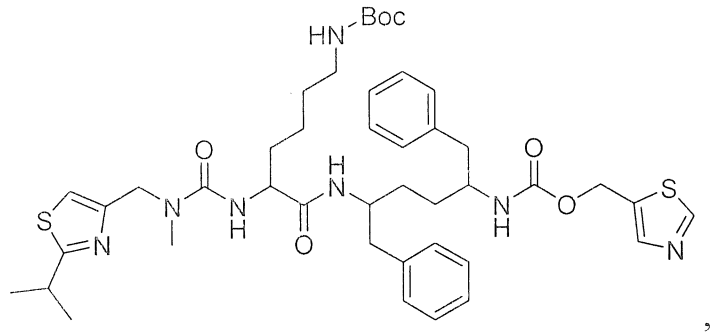
,



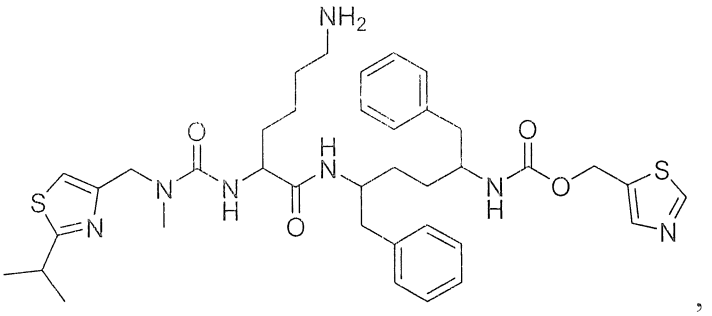
,



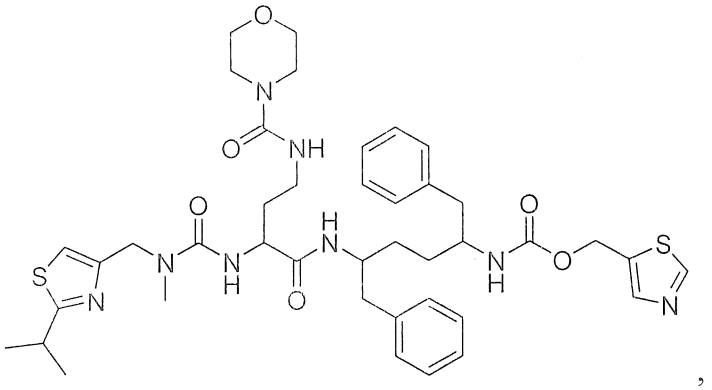
,



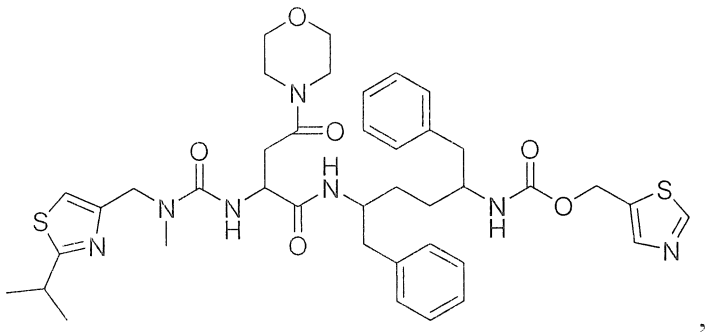
,



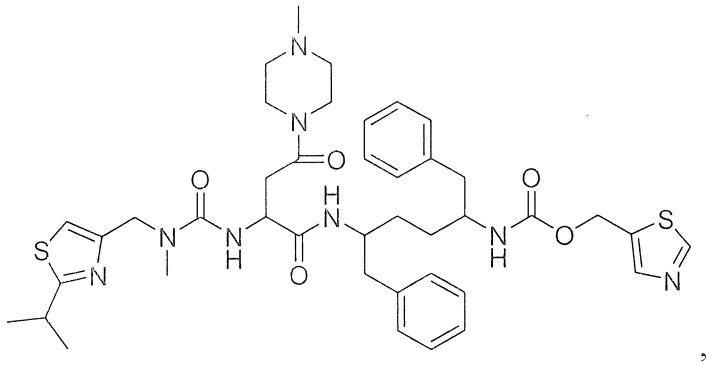
,



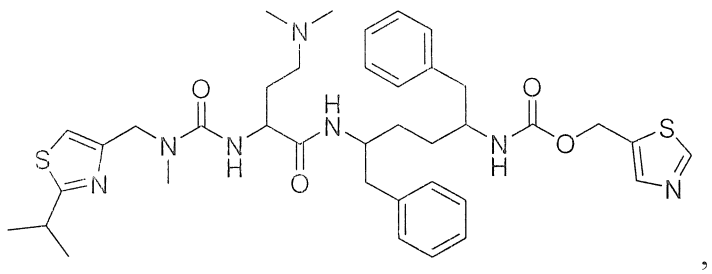
,



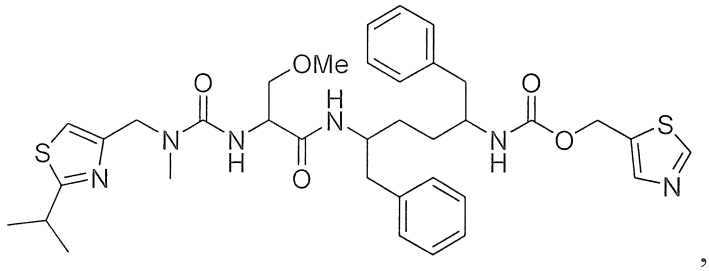
,



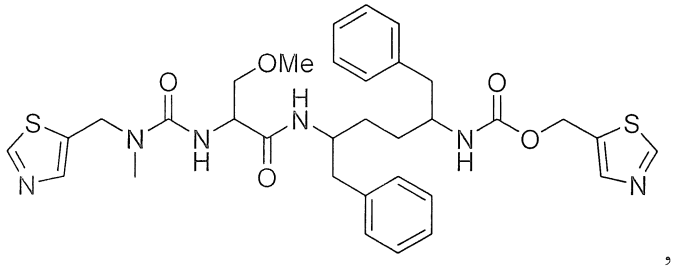
,



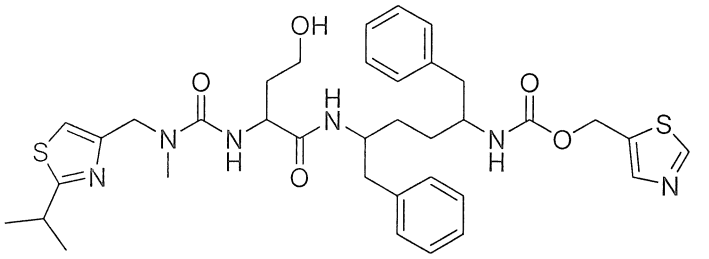
,



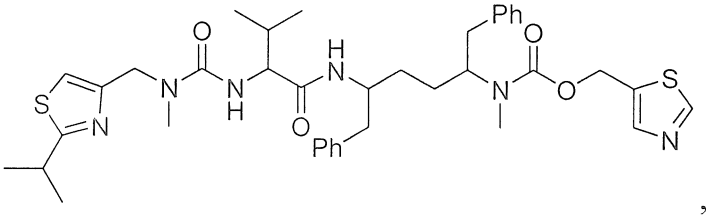
,



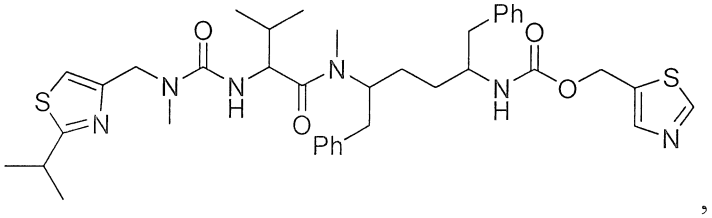
,



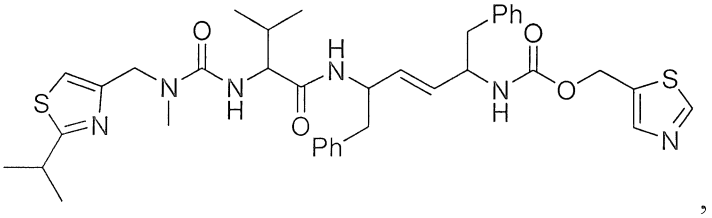
,



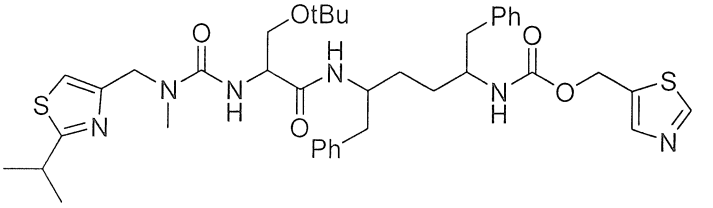
,



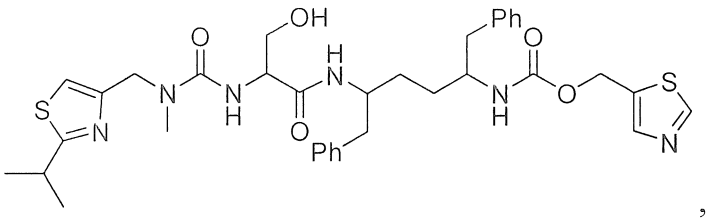
,



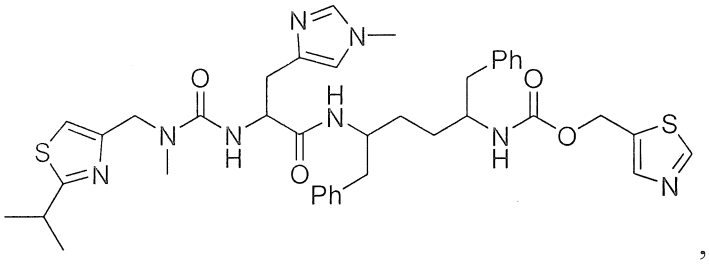
,



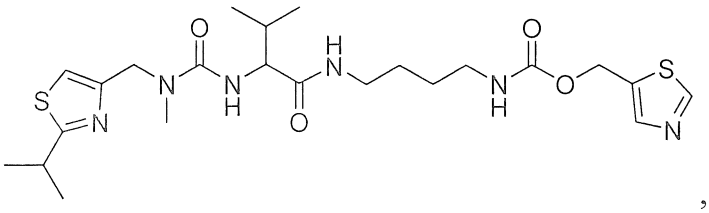
,



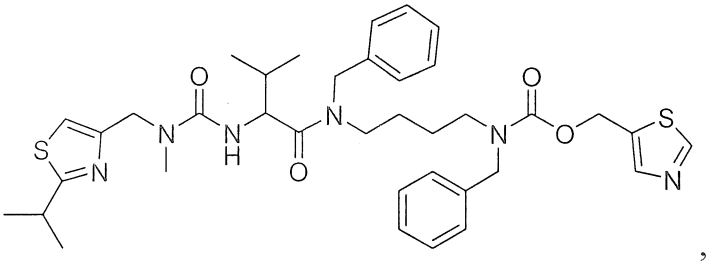
,



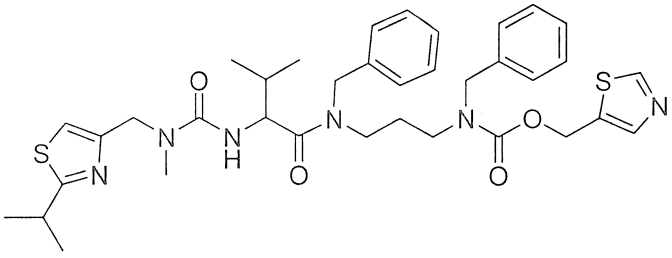
,

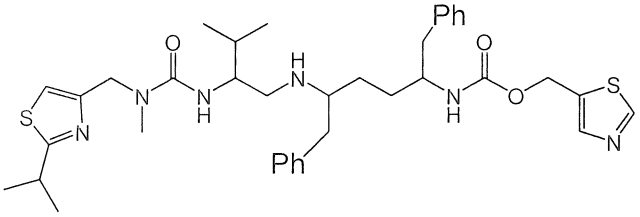


,

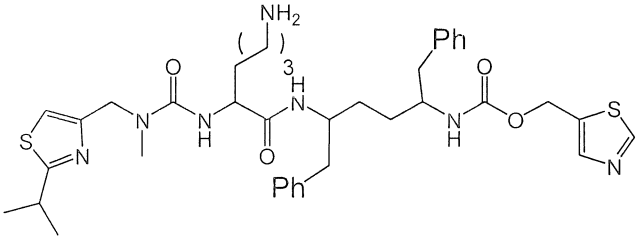


,

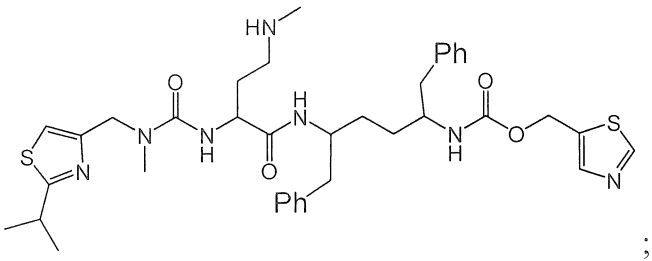




,

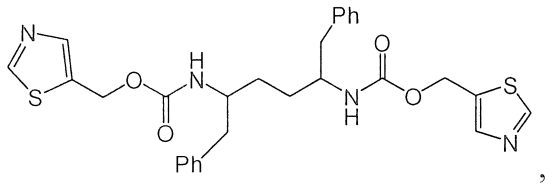


, và



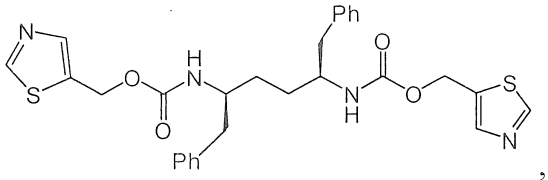
;

kể cả các chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của chúng. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các chất đồng phân lập thể khác. Ví dụ, đối với:

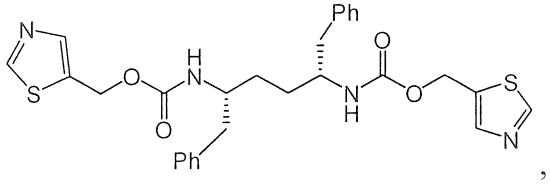


,

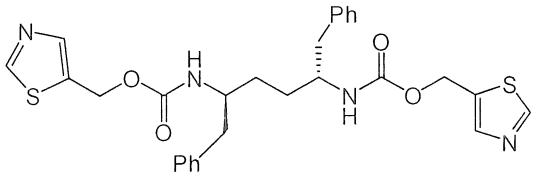
các chất đồng phân lập thể được dự tính bao gồm ít nhất là:



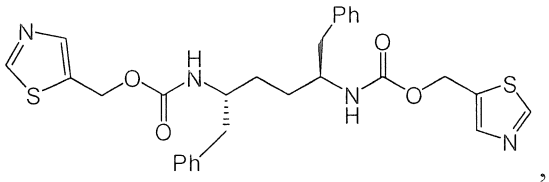
,



,



, và



,

cũng như hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất đồng phân trong số các chất đồng phân lập thể này.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là $-C(R^6)_2-$, -C(O)-, $-S(O_2)-$, $-N(R^7)-C(O)-$, hoặc -O-C(O)-. Nếu L^1 là $-C(R^6)_2-$, thì mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl, trong đó alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl là như được xác định và lấy làm ví dụ ở đây. Các

ví dụ không giới hạn về $-C(R^6)_2-$ bao gồm $-CH_2-$, -CH(alkyl)-, -CH(alkyl được thế)-, -CH(heteroalkyl)-, $-C(alkyl)_2-$, $-C(alkyl\ được\ thế)_2-$, $-C(heteroalkyl)_2-$, -C(alkyl)(alkyl được thế)-, -C(heteroalkyl)(alkyl được thế)-, và -C(alkyl)(heteroalkyl)-, trong đó alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl là như được xác định và lấy làm ví dụ ở đây. Nếu L^1 là $-N(R^7)-C(O)-$, thì R^7 là H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế là như được xác định và lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^2 là $-C(R^6)_2-$ hoặc -C(O)-. Nếu L^2 là $-C(R^6)_2-$, thì mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ H, alkyl, alkyl được thế hoặc heteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl có thể bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl được xác định hoặc được mô tả ở đây. Các ví dụ không giới hạn về $-C(R^6)_2-$ bao gồm $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(-CH_2CH_3)-$, $-CH(-CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(-CH(CH_3)_2)-$, $-CH(-CH_2CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(-CH_2CH(CH_3)_2)-$, $-CH(-CH(CH_3)CH_2CH_3)-$, $-CH(-C(CH_3)_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2CH_2OH)-$, v.v..

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi L^3 độc lập là liên kết cộng hoá trị, alkylen hoặc alkylen được thế. Nếu nhóm L^3 bất kỳ là alkylen, thì các ví dụ không giới hạn về alkylen bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkylen được xác định hoặc được mô tả ở đây. Nếu nhóm L^3 bất kỳ là alkylen được thế, thì các ví dụ không giới hạn về alkylen được thế bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkylen được thế được xác định hoặc được mô tả ở đây. Ví dụ, alkylen được thế bao gồm alkylen được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OH, alkylen được thế bằng một hoặc nhiều nhóm ete, ví dụ nhóm -O-Bn, alkylen được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hoặc alkylen được thế bằng tổ hợp gồm hai hoặc nhiều nhóm thế (ví dụ -OH và halogen, halogen và ete, v.v.).

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi L^3 là giống nhau, tức là mỗi L^3 alkylen giống nhau hoặc alkylen được thế giống nhau.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi L^3 là khác nhau, tức là một nhóm L^3 là alkylen và nhóm L^3 còn lại là alkylen được thế, một nhóm L^3 là alkylen và nhóm L^3 còn lại là nhóm alkylen khác, hoặc một nhóm L^3 là alkylen được

thế, và nhóm L^3 còn lại là nhóm alkylen được thế khác.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi L^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết cộng hoá trị, alkylen, alkylen được thế, -O-, -CH_2-O-, và -NH-. Nếu L^4 là alkylen, thì nhóm alkylen này bao gồm nhóm alkylen bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây. Nếu L^4 là alkylen được thế, thì nhóm thế này bao gồm nhóm alkylen bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế như được xác định ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai L^4 là giống nhau, tức là cả hai L^4 đều là liên kết cộng hoá trị, đều là -O-, đều là -CH_2-O-, (trong đó nhóm CH_2 được gắn với gốc "A" hoặc gốc "Ar" trong công thức I), đều là alkylen được thế hoặc không được thế, hoặc đều là -NH-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi L^4 là khác nhau. Ví dụ, một L^4 là liên kết cộng hoá trị và L^4 còn lại là -O-, một L^4 là liên kết cộng hoá trị và L^4 còn lại là -CH_2-O- (trong đó nhóm CH_2 được gắn với gốc "A" hoặc gốc "Ar" trong công thức I), một L^4 là liên kết cộng hoá trị và L^4 còn lại là -NH-, một L^4 -O- và L^4 còn lại là -CH_2-O- (trong đó nhóm CH_2 được gắn với gốc "A" hoặc gốc "Ar" trong công thức I), một L^4 là -O- và L^4 còn lại là -NH-, một L^4 là -CH_2-O- (trong đó nhóm CH_2 được gắn với gốc "A" hoặc gốc "Ar" trong công thức I) và L^4 còn lại là -NH-, một L4 là liên kết cộng hoá trị và L^4 còn lại là alkylen được thế hoặc không được thế, một L^4 là alkylen được thế và L^4 còn lại là alkylen không được thế, một L^4 là alken được thế hoặc không được thế và L^4 còn lại là -O-, một L^4 là alkylen được thế hoặc không được thế và L^4 còn lại là -CH_2-O- (trong đó nhóm CH_2 được gắn với gốc "A" hoặc gốc "Ar" trong công thức I), hoặc một L^4 là alkylen được thế hoặc không được thế và L^4 còn lại là -NH-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi A độc lập là H, alkyl, alkyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, với điều kiện nếu A là H, thì p bằng 0. Nếu nhóm A bất kỳ là alkyl, thì nhóm alkyl này bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây. Nếu nhóm A bất kỳ là alkyl được thế, thì nhóm alkyl này bao gồm nhóm alkyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây. Nếu nhóm A bất kỳ là aryl, thì nhóm aryl này bao gồm nhóm aryl bất

kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây. Nếu nhóm A bất kỳ là aryl được thế, thì nhóm aryl này bao gồm nhóm aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây. Nếu nhóm A bất kỳ là heteroxyclyl, thì nhóm heteroxyclyl này bao gồm nhóm heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây. Nếu nhóm A bất kỳ là heteroxyclyl được thế, thì nhóm heteroxyclyl này là nhóm heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi A là H và mỗi p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi A là alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm alkyl là nhóm alkyl được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và, nếu có mặt, thì các nhóm thế trên alkyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi A là aryl được thế hoặc không được thế, trong đó aryl là nhóm aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và, nếu có mặt, thì các nhóm thế trên aryl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây. Theo một phương án cụ thể, A là phenyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi A là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroxyclyl là nhóm heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và, nếu có mặt, thì các nhóm thế trên heteroxyclyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, một nhóm A là H và nhóm A còn lại là alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó alkyl là nhóm alkyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và, nếu có mặt, thì nhóm thế trên alkyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, một nhóm A là H và nhóm A còn lại là aryl được thế hoặc không được thế, trong đó aryl là aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và nhóm thế trên aryl này là nhóm thế bất kỳ được

xác định và lấy làm ví dụ ở đây. Theo một phương án cụ thể, một nhóm A là phenyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, một nhóm A là H và nhóm A còn lại là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroxyclyl là heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên heteroxyclyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, một nhóm A là alkyl được thế hoặc không được thế, và nhóm A còn lại là aryl được thế hoặc không được thế, trong đó alkyl và aryl là alkyl hoặc aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên alkyl hoặc aryl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, một nhóm A là alkyl được thế hoặc không được thế, và nhóm A còn lại là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó alkyl và heteroxyclyl là alkyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên alkyl hoặc heteroxyclyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, một nhóm A là aryl được thế hoặc không được thế, và nhóm A còn lại là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, trong đó aryl và heteroxyclyl là aryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên aryl hoặc heteroxyclyl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, Z^1 là -O- hoặc -$N(R^7)$-. Nếu Z^1 là -$N(R^7)$-, thì R^7 là H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, Z^2 là -O- hoặc -$N(R^7)$-. Nếu Z^2 là -$N(R^7)$-, thì R^7 là H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl,

cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, Z^1 và Z^2 là giống nhau, ví dụ cả Z^1 và Z^2 đều là -O-, hoặc cả Z^1 và Z^2 đều là -N(R^7)-, trong đó R^7 là H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, Z^1 và Z^2 là khác nhau, ví dụ Z^1 là -O- và Z^2 là -N(R^7)-, Z^1 là -N(R^7)- và Z^2 là -O-, hoặc cả Z^1 và Z^2 đều là -N(R^7)- nhưng R^7 trong Z^1 là khác với R^7 trong Z^2. Nếu Z^1 hoặc Z^2 là -N(R^7)-, thì R^7 là H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, Y là heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl, trong đó heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl là heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây. Theo một phương án cụ thể, Y là heteroxyclylalkyl, ví dụ thiazolylmetyl (-CH_2-thiazolyl).

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, X là heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl, trong đó heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl là heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây. Theo một phương án cụ thể, X là heteroxyclylalkyl, ví dụ thiazolylmetyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, X và Y là khác nhau, ví dụ X và Y là các heteroxyclyl khác nhau, X và Y là các heteroxyclylalkyl khác nhau, X là heteroxyclyl và Y là heteroxyclylalkyl, hoặc X là heteroxyclylalkyl và Y là

heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl là heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, X và Y là giống nhau. Theo một phương án cụ thể, cả X và Y đều là các heteroxyclylalkyl, ví dụ thiazolylmetyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi Ar là aryl, aryl được thế, heteroaryl, hoặc heteroaryl được thế, trong đó aryl hoặc heteroaryl là aryl hoặc heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên aryl hoặc heteroaryl bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi Ar là giống nhau, ví dụ mỗi Ar là aryl chẳng hạn như phenyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi Ar là khác nhau, ví dụ một nhóm Ar là aryl được thế hoặc không được thế và nhóm Ar còn lại là heteroaryl được thế hoặc không được thế, mỗi Ar là aryl được thế hoặc không được thế khác nhau, hoặc mỗi Ar là heteroaryl được thế hoặc không được thế khác nhau, trong đó aryl và heteroaryl là aryl hoặc heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, và nếu có mặt, thì các nhóm thế trên aryl hoặc heteroaryl này bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^1, R^3, và R^5 độc lập là H, alkyl, hoặc alkyl được thế, trong đó alkyl và alkyl được thế bao gồm nhóm bất kỳ trong số alkyl hoặc alkyl được thế được xác định hoặc được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^1, R^3, và R^5 là giống nhau. Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm R^1, R^3, và R^5 là H. Theo một phương án cụ thể khác, mỗi nhóm R^1, R^3, và R^5 là alkyl, ví dụ một trong số các nhóm alkyl được xác định hoặc được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^1, R^3, và R^5 là khác nhau.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, một nhóm trong số các nhóm R^1, R^3, và R^5 khác với hai nhóm còn lại.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và mỗi nhóm R^2 độc lập là H, alkyl, alkyl được thế, arylheteroalkyl, arylalkyl, hoặc heteroxyclylalkyl, trong đó alkyl, alkyl được thế, arylheteroalkyl, aryl alkyl, hoặc heteroxyclylalkyl là alkyl, alkyl được thế, arylheteroalkyl, aryl alkyl, hoặc heteroxyclylalkyl bất kỳ được xác định hoặc được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và R^2 là H.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, n bằng 1, m bằng 2, và R^2 là H.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là alkyl. Theo một phương án cụ thể, ít nhất một nhóm R^2 là metyl. Theo một phương án cụ thể khác, ít nhất một nhóm R^2 là etyl. Theo một phương án cụ thể khác, ít nhất một nhóm R^2 là i-propyl. Theo một phương án cụ thể khác, ít nhất một nhóm R^2 là t-butyl. Theo phương án cụ thể khác nữa, một nhóm R^2 là H, và nhóm R^2 còn lại là metyl. Theo phương án cụ thể khác nữa, một nhóm R^2 là H, và nhóm R^2 còn lại là etyl. Theo phương án cụ thể khác nữa, một nhóm R^2 là H, và nhóm R^2 còn lại là i-propyl. Theo phương án cụ thể khác nữa, một nhóm R^2 là H, và nhóm R^2 còn lại là t-butyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và R^2 là alkyl được thế. Theo một phương án cụ thể, ít nhất một nhóm R^2 là -$CH(CH_3)OH$ hoặc -$CH(CH_3)O$(t-Bu).

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là arylheteroalkyl. Theo một phương án cụ thể, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, benzyl-O-CH_2-, i-propyl, -$CH(CH_3)$OBn, -$CH_2CH(CH_3)$-O-tBu, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2OH, -CH_2OtBu, -$CH_2CH_2NH_2$, -CH_2CH_2NH-P (trong đó P là nhóm bảo vệ chẳng hạn như Boc, Ac, metansulfonyl, v.v.), -CH_2CH_2-morpholin, -$CH_2C(O)OH$, -$CH_2C(O)$OtBu, và -$CH_2C(O)$-NH_2.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là arylheteroalkyl. Theo một phương án cụ thể, cả n và m đều bằng 1, một nhóm R^2 là H và một nhóm R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl,

etyl, benzyl-O-CH_2-, i-propyl, -$CH(CH_3)OBn$, -$CH_2CH(CH_3)$-O-tBu, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2OH, -CH_2OtBu, -$CH_2CH_2NH_2$, -CH_2CH_2NH-P (nếu P là nhóm bảo vệ chẳng hạn như Boc, Ac, metansulfonyl, v.v.), -CH_2CH_2-morpholin, -$CH_2C(O)OH$, -$CH_2C(O)OtBu$, và -$CH_2C(O)$-NH_2.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, R^4 là H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl, trong đó alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl là alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl bất kỳ được xác định hoặc được mô tả ở đây. Theo một phương án cụ thể, R^4 là H.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, R^6 là H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl, trong đó alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl là alkyl, alkyl được thế, hoặc heteroalkyl bất kỳ được xác định hoặc được mô tả ở đây. Theo một phương án cụ thể, R^6 là H.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^8 và R^9 là một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, và -CN, trong đó nếu R^8 hoặc R^9 là alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế, thì alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, hoặc heteroxyclyl được thế này là nhóm như vậy bất kỳ được xác định hoặc được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, R^8 và R^9 là giống nhau. Theo một phương án cụ thể, cả R^8 và R^9 đều là H.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, R^8 và R^9 là khác nhau Theo một phương án cụ thể, R^8 là alkyl và R^9 là H. Theo phương án cụ thể khác nữa, R^8 là i-propyl và R^9 là H.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ là nhóm -alkylen-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong

số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-alkylen-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-alkylen-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl, và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-alkylen-heteroaryl, trong đó gốc alkylen và heteroaryl này là gốc alkylen và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-alkylen-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl, và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-O-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-CH_2-O-aryl, trong đó gốc alkylen và

aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-OCH_2-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-NH-aryl, trong đó gốc alkylen và aryl này là gốc alkylen và aryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-O-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-CH_2-O-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-OCH_2-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-NH-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-O-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-CH_2-O-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong

số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-OCH_2-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-NH-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-O-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-CH_2-O-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-OCH_2-heteroxyclyl, trong đó

gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-NH-heteroxyclyl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl này là gốc alkylen, aryl, và heteroxyclyl moieties được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroxyclyl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-O-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-CH_2-O-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-OCH_2-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong

số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-aryl-NH-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-O-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-CH_2-O-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-OCH_2-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-NH-aryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-heteroaryl, trong đó gốc

alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-O-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroxyclyl-CH_2-O-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-OCH_2-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm -alkylen-heteroaryl-NH-heteroaryl, trong đó gốc alkylen, aryl, và heteroaryl này là gốc alkylen, aryl, và heteroaryl bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây, tuỳ ý được thế trên alkylen và/hoặc aryl và/hoặc heteroaryl bằng một hoặc nhiều nhóm thế bất kỳ được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc trong số các gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ là nhóm alkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là nhóm alkyl, trong đó các nhóm alkyl này là giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là -CH_2-phenyl và cả X và Y đều là -CH_2-heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl và Y là -CH_2-heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl và X là -CH_2-heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl và Y là -CH_2-thiazolyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl và X là -CH_2-thiazolyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl và cả X và Y đều là -CH_2-thiazolyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl, cả X và Y đều là -CH_2-thiazolyl, và cả n và m đều bằng 1.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl, cả X và Y đều là -CH_2-thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl, cả X và Y đều là -CH_2-thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một R^2 là C_1-C_6 hydroxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl, cả X và Y đều là -CH_2-thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là C_2-C_{10} alkoxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl, cả X và Y đều là -CH_2-thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là C_7-C_{14} arylalkyloxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là -CH_2-phenyl, cả X và Y đều là -CH_2-thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là C_1-C_6 aminoalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc -L^3-A-

$(L^4\text{-}Ar)_p$ đều là $-CH_2$-phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$-thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 là C_1-C_6 aminoalkyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng nhóm bảo vệ amin được chọn từ axyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroxyclylaxyl, và benzyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3\text{-}A\text{-}(L^4\text{-}Ar)_p$ đều là $-CH_2$-phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$-thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và ít nhất một nhóm R^2 heteroxyclylalkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả hai gốc $-L^3\text{-}A\text{-}(L^4\text{-}Ar)_p$ đều là $-CH_2$-phenyl, cả X và Y đều là $-CH_2$-thiazolyl, cả n và m đều bằng 1, và L^2 là $-CH_2$-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc $-L^3\text{-}A\text{-}(L^4\text{-}Ar)_p$ là $-CH_2$-phenyl-CH_2-phenyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc $-L^3\text{-}A\text{-}(L^4\text{-}Ar)_p$ là $-CH_2$- heteroaryl-CH_2-phenyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc $-L^3\text{-}A\text{-}(L^4\text{-}Ar)_p$ là $-CH_2$-phenyl-CH_2-heteroaryl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, ít nhất một gốc $-L^3\text{-}A\text{-}(L^4\text{-}Ar)_p$ là $-CH_2$- heteroaryl-CH_2-heteroaryl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả X và Y đều là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, cả X và Y đều là heteroarylalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, và cả hai nhóm $-L^3\text{-}A\text{-}(L^4\text{-}Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3\text{-}A\text{-}(L^4\text{-}Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, và L^2 là $-CH_2$-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3\text{-}A\text{-}(L^4\text{-}Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -

CH_2-, và cả m và n đều bằng 1.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, và R^1 là H.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, và Z^1 là -N(alkyl)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, và Z^1 là -$N(CH_3)$-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(alkyl)-, và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -$N(CH_3)$-, và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(alkyl)-, Z^2 là -O-, và Y là -CH_2-4-thiazol được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(alkyl)-, Z^2 là -O-, và R^8-Y là -CH_2-(2-alkyl-4-thiazol).

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, và R^8-Y là -CH_2-(2-iPr-4-thiazol).

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -

CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(alkyl)-, Z^2 là -O-, Y là -CH_2-4-thiazol được thế hoặc không được thế, và X là -CH_2-5-thiazol được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(alkyl)-, Z^2 là -O-, Y là -CH_2-4-thiazol được thế hoặc không được thế, và X là -CH_2-5-thiazol không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, R^8-Y là -CH_2-(2-iPr-4-thiazol), và X là -CH_2-5-thiazol không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc hydroxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc -CH_2-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này là vòng có 5 hoặc 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc -CH_2-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này là vòng 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc -CH_2-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này là vòng 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó gốc -CH_2- của nó được liên kết với nguyên tử nitơ trong vòng.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc -CH_2-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này được chọn từ nhóm bao gồm piperadyl, piperazyl, và morpholinyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc -CH_2-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này được chọn từ nhóm bao gồm piperadyl, piperazyl, và morpholinyl, và gốc -CH_2- của nó được liên kết với

nguyên tử nitơ trong vòng của heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc aminoalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc aminoalkyl được thế bằng nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, alkylsulfonyl, Boc, Cbz, và Fmoc.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc etylaxetamit ($-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$).

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, R^8-Y là $-CH_2$-(2-iPr-4-thiazol), X là $-CH_2$-5-thiazol không được thế, và R^2 độc lập là H hoặc hydroxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, R^8-Y là $-CH_2$-(2-iPr-4-thiazol), X là $-CH_2$-5-thiazol không được thế, và một nhóm R^2 là H và nhóm R^2 còn lại là hydroxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, R^8-Y là $-CH_2$-(2-iPr-4-thiazol), X là $-CH_2$-5-thiazol không được thế, và một nhóm R^2 là H và nhóm R^2 còn lại là hydroxymetyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là $-CH_2-$, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, R^8-Y là $-CH_2$-(2-iPr-4-thiazol), X là $-CH_2$-5-thiazol không được thế, và mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc $-CH_2$-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này là vòng có 5 hoặc 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -

CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, R^8-Y là -CH_2-(2-iPr-4-thiazol), X là -CH_2-5-thiazol không được thế, và mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc -CH_2-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này được chọn từ nhóm bao gồm piperadyl, piperazyl, và morpholinyl, và gốc -CH_2- của nó được liên kết với nguyên tử nitơ trong vòng của heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, R^8-Y là -CH_2-(2-iPr-4-thiazol), X là -CH_2-5-thiazol không được thế, và một nhóm R^2 là H và nhóm R^2 còn lại là -CH_2-heteroxyclyl, trong đó gốc heteroxyclyl này được chọn từ nhóm bao gồm piperadyl, piperazyl, và morpholinyl, và gốc -CH_2- của nó được liên kết với nguyên tử nitơ trong vòng của heteroxyclyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, R^8-Y là -CH_2-(2-iPr-4-thiazol), X là -CH_2-5-thiazol không được thế, và mỗi nhóm R^2 độc lập là H hoặc aminoalkyl được thế bằng nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, alkylsulfonyl, Boc, Cbz, và Fmoc.

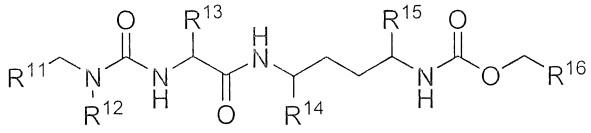
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, R^8-Y là -CH_2-(2-iPr-4-thiazol), X là -CH_2-5-thiazol không được thế, và một nhóm R^2 là H và nhóm R^2 còn lại là aminoalkyl được thế bằng nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, alkylsulfonyl, Boc, Cbz, và Fmoc.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(H)-, Z^2 là -O-, R^8-Y là -CH_2-(2-iPr-4-thiazol), X là -CH_2-5-thiazol không được thế, và một nhóm R^2 là H và nhóm R^2 còn lại là etylaxetamit (-$CH_2CH_2NHC(O)CH_3$).

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức I, L^1 là -C(O)-, R^4 là H, cả hai nhóm -L^3-A-(L^4-Ar)$_p$ đều là benzyl được thế hoặc không được thế, L^2 là -

CH_2-, cả m và n đều bằng 1, R^1 là H, Z^1 là -N(alkyl)-, Z^2 là -O-, và Y là -CH_2-thiazol được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, este, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng, có cấu trúc được thể hiện trong công thức IIA:



Công thức IIA

trong đó mỗi nhóm R^{11} và R^{16} độc lập là heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế; và mỗi nhóm R^{12}, R^{13}, R^{14}, và R^{15} độc lập là H, -C_{1-4} alkyl hoặc -C_{1-4} alkyl được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{13} là H, -C_{1-4} alkyl, -$(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$, -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)$-$NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$, -$(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ hoặc -$(CH_2)_{1-3}$-R^{23}; mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là H, -C_{1-4} alkyl hoặc arylalkyl; mỗi nhóm R^{17} và R^{18} độc lập là H hoặc -C_{1-3} alkyl; R^{19} là H, -C_{1-4} alkyl hoặc arylalkyl; mỗi nhóm R^{20} và R^{21} độc lập là H, -C_{1-3} alkyl, -$C(O)R^{17}$ hoặc -$S(O)_2R^{17}$; hoặc R^{20} và R^{21}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O; R^{22} là H, -C_{1-3} alkyl, -OR^{19} hoặc -$NR^{20}R^{21}$; và R^{23} là vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O.

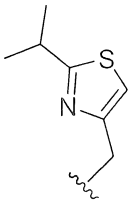
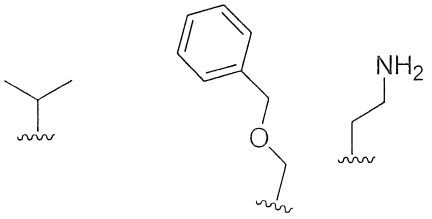
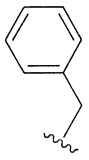
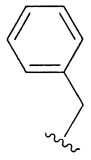
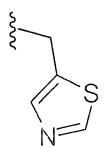
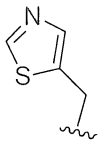
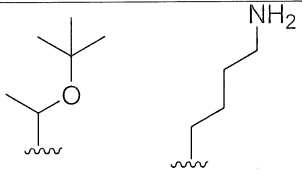
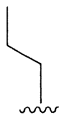
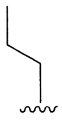
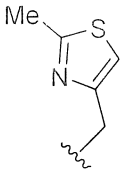
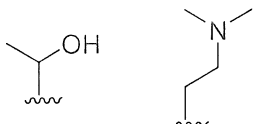
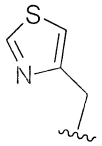
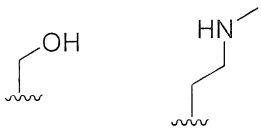
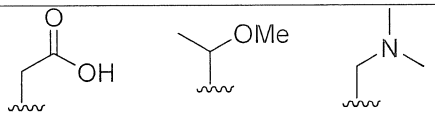
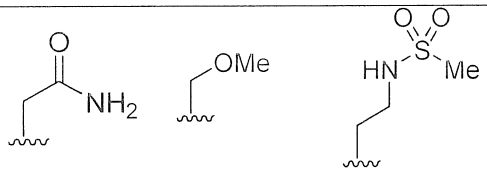
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{13} là -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)$-$NR^{20}R^{21}$, hoặc -$(CH_2)_{1-3}$-$R^{23}$ trong đó R^{20} và R^{21} tạo thành vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O hoặc R^{23} là vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O, và vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh này tuỳ ý được thế bằng C_{1-2} alkyl.

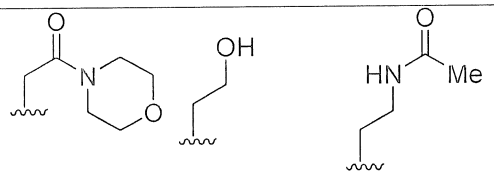
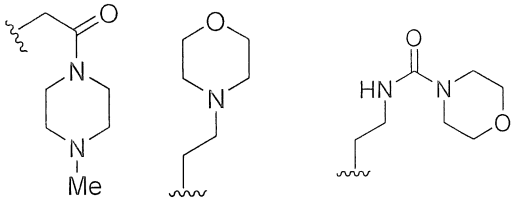
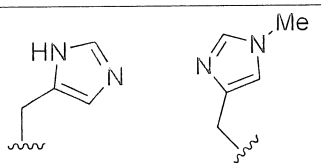
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{13} là -$(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$. Theo một phương án cụ thể, R^{13} là nhóm C_{1-2} hydroxyalkyl hoặc C_{1-6} alkoxyalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{13} là -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$. Theo một phương án cụ thể, R^{13} là nhóm C_{1-4}alkylen-NH_2, C_{1-4}alkylen-NHP (trong đó P là nhóm bảo vệ như Boc, Fmoc, Cbz, Ac, trifloaxetyl, nhóm toluensulfony, benzyl, v.v.), hoặc nhóm C_{1-4}alkylen-N(alkyl)$_2$.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{13} là -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)$-$NR^{20}R^{21}$. Theo một phương án cụ thể, R^{13} là nhóm C_{1-4}alkylen-$C(O)NH_2$ hoặc nhóm C_{1-4}alkylen-C(O)N(alkyl)$_2$.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, mỗi nhóm R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, và R^{16} độc lập được chọn từ nhóm được trình bày trong bảng dưới đây:

R^{11}	R^{12}	R^{13}	R^{14}	R^{15}	R^{16}
	H				
	Me	Me 			
		H 	Et	Et	
		Et 	Me	Me	
			H	H	
					

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là heteroxyclylalkyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là arylalkyl được thế hoặc không được thế, và R^{16} là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heteroxyclyl được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là heteroxyclylalkyl không được thế, cả R^{14} và R^{15} đều là arylalkyl không được thế, và R^{16}là heteroxyclyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là hydroxyalkyl, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là arylalkyl được thế hoặc không được thế, và R^{16} là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heteroxyclyl được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là hydroxyalkyl, cả R^{14} và R^{15} đều là arylalkyl không được thế, và R^{16} là heteroxyclyl không được thế.

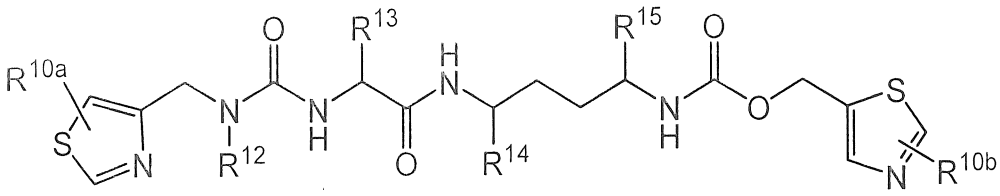
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} aminoalkyl được bảo vệ hoặc không được bảo vệ, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là arylalkyl được thế hoặc không được thế, và R^{16} là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{11} là

heteroxyclyl được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là aminoalkyl được bảo vệ, cả R^{14} và R^{15} đều là arylalkyl không được thế, và R^{16} là heteroxyclyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIA, R^{11} là heteroxyclyl được thế, R^{12} là alkyl, R^{13} là aminoalkyl được axyl hoá, cả R^{14} và R^{15} đều là arylalkyl không được thế, và R^{16} là heteroxyclyl không được thế.

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, chất đồng phân lập thể và/hoặc este dược dụng của chúng, có cấu trúc IIB dưới đây:

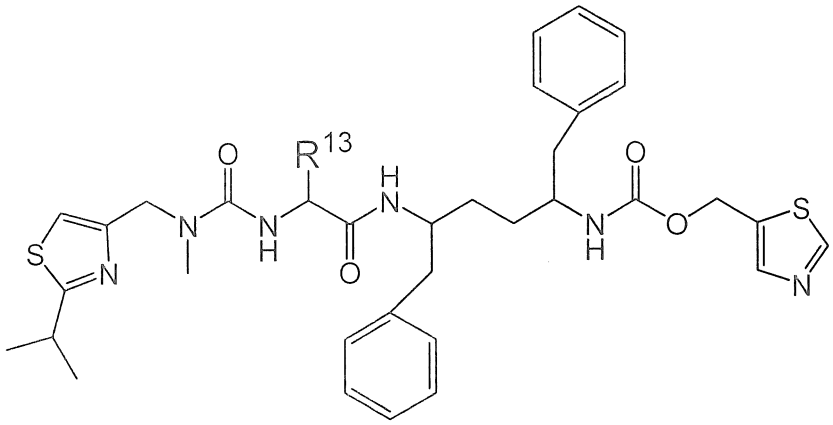


Công thức IIB

mỗi nhóm R^{10a} và R^{10b} độc lập là H hoặc -C_{1-4} alkyl; R^{12} là H hoặc -CH_3; R^{13} là H, -C_{1-4} alkyl, -$(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$, -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$, -$(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ hoặc -$(CH_2)_{1-3}$-R^{23}; mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là H, -C_{1-4} alkyl hoặc arylalkyl; mỗi nhóm R^{17} và R^{18} độc lập là H hoặc -C_{1-3} alkyl; R^{19} là H, -C_{1-4} alkyl hoặc arylalkyl; mỗi nhóm R^{20} và R^{21} độc lập là H, -C_{1-3} alkyl, -$C(O)R^{17}$ hoặc -$S(O)_2R^{17}$; hoặc R^{20} và R^{21}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O; R^{22} là H, -C_{1-3}alkyl, -OR^{19} hoặc -$NR^{20}R^{21}$; và R^{23} là vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIB, R^{13} là -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)$-$NR^{20}R^{21}$, hoặc -$(CH_2)_{1-3}$-$R^{23}$ trong đó R^{20} và R^{21} tạo thành vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O hoặc R^{23} là vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O, và vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh này tuỳ ý được thế bằng C_{1-2} alkyl.

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, chất đồng phân lập thể và/hoặc este dược dụng của chúng, có cấu trúc IIC dưới đây:



Công thức IIC

trong đó: R^{13} là H, -C_{1-4} alkyl, -$(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$, -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)$ $NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ hoặc -$(CH_2)_{1-3}$-R^{23}; mỗi nhóm R^{17} và R^{18} độc lập là H hoặc C_{1-3} alkyl; R^{19} là H, -C_{1-4} alkyl hoặc arylalkyl; mỗi nhóm R^{20} và R^{21} độc lập là H, -C_{1-3} alkyl, -$C(O)R^{17}$ hoặc -$S(O)_2R^{17}$; hoặc R^{20} và R^{21}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O; R^{22} là H, -C_{1-3}alkyl, -OR^{19} hoặc -$NR^{20}R^{21}$; và R^{23} là vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O.

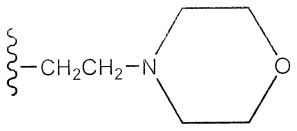
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIC, R^{13} là -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)$-$NR^{20}R^{21}$, hoặc -$(CH_2)_{1-3}$-$R^{23}$ trong đó R^{20} và R^{21} tạo thành vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O hoặc R^{23} là vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O, và vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh này tuỳ ý được thế bằng C_{1-2} alkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIC, R^{13} là -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$. Theo một phương án cụ thể, R^{13} là nhóm C_{1-4}alkylen-NH_2, C_{1-4}alkylen-NHP (trong đó P là nhóm bảo vệ như Boc, Fmoc, Cbz, Ac, trifloaxetyl, nhóm toluensulfony, benzyl, v.v.), hoặc nhóm C_{1-4}alkylen-N(alkyl)$_2$.

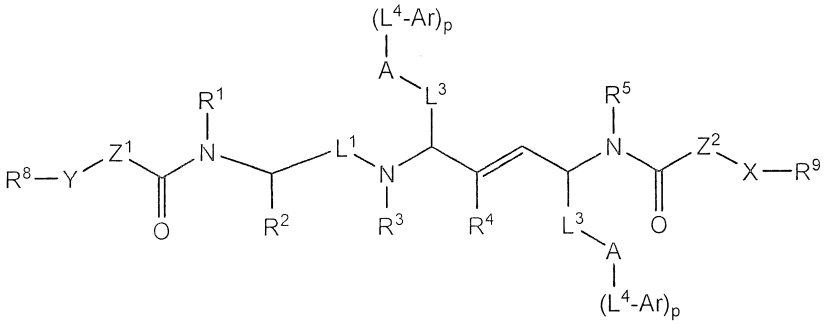
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIC, R^{13} là -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)$-$NR^{20}R^{21}$. Theo một phương án cụ thể, R^{13} là nhóm C_{1-4}alkylen-$C(O)NH_2$ hoặc nhóm C_{1-4}alkylen-C(O)N(alkyl)$_2$.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IIC, R^{13} là -CH_2OH, -

$CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ hoặc



Theo phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, chất đồng phân lập thể và/hoặc este dược dụng của chúng, có cấu trúc IID dưới đây:



Công thức IID

trong đó,

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $-C(R^6)_2-$, -C(O)-, $-S(O_2)-$, $-N(R^7)-C(O)-$, và -O-C(O)-;

mỗi L^3 độc lập là liên kết cộng hoá trị, alkylen, hoặc alkylen được thế;

mỗi L^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết cộng hoá trị, alkylen, alkylen được thế, -O-, $-CH_2-O-$, và -NH-;

mỗi A độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, và heteroxyclyl được thế,

với điều kiện nếu A là H, thì p bằng 0;

mỗi Z^1 và Z^2 độc lập là -O- hoặc $-N(R^7)-$;

Y và X độc lập được chọn từ nhóm bao gồm heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

mỗi Ar độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aryl, aryl được thế, heteroaryl, và heteroaryl được thế;

mỗi nhóm R^1, R^3, và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, arylalkyl, và arylalkyl được thế;

R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, alkoxyalkyl,

hydroxyalkyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkyl được thế, arylalkyl, arylalkyl được thế, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, -alkylen-C(O)-OH, -alkylen-C(O)-Oalkyl, -alkylen-C(O)amino, -alkylen-C(O)-alkyl;

R^4 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, và heteroalkyl;

mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclyl được thế, heteroxyclyl, và heteroxyclyl được thế;

mỗi nhóm R^8 và R^9 là một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, heteroxyclyl, heteroxyclyl được thế, và -CN; và

mỗi p độc lập bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là $-C(R^6)_2-$.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là $-CH_2-$.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, mỗi L^3 là alkylen.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, mỗi L^3 là $-CH_2-$.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, mỗi A là aryl hoặc aryl được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, mỗi A là phenyl hoặc phenyl được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, X là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, X là thiazolylmetyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Y là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Y là thiazolylmetyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Z^1 là -N(R^7)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Z^1 là -NH-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Z^1 là -N(alkyl)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Z^1 là -N(CH_3)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -C(R^6)$_2$- và X và Y là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2- và X và Y là heteroxyclylalkyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2- và X và Y là thiazolylmetyl.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -C(R^6)$_2$- và Z^1 là -N(R^7)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2- và Z^1 là -N(R^7)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2- và Z^1 là -NH-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2- và Z^1 là -N(alkyl)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2- và Z^1 là -N(CH_3)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -C(R^6)$_2$- và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, mỗi L^3 là alkylen và mỗi A là aryl hoặc aryl được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, mỗi L^3 là -CH_2- và mỗi A là aryl hoặc aryl được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, mỗi L^3-A là

benzyl hoặc benzyl được thế.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, X và Y là heteroxyclylalkyl và Z^1 là -N(R^7)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, X và Y là thiazolylmetyl và Z^1 là -N(R^7)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, X và Y là thiazolylmetyl và Z^1 là -N(alkyl)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, X và Y là thiazolylmetyl và Z^1 là -N(CH_3)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, X và Y là thiazolylmetyl và Z^1 là -NH-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, X và Y là heteroxyclylalkyl và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, X và Y là thiazolylmetyl và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Z^1 là -N(R^7)- và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Z^1 là -N(alkyl)- và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Z^1 là -N(CH_3)- và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, Z^1 là -NH- và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -C(R^6)$_2$-, X và Y là heteroxyclylalkyl, và Z^1 là -N(R^7)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2-, X và Y là heteroxyclylalkyl, và Z^1 là -N(R^7)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2-, X và

Y là thiazolylmetyl, và Z^1 là -N(R^7)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2-, X và Y là thiazolylmetyl, và Z^1 là -N(alkyl)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2-, X và Y là thiazolylmetyl, và Z^1 là -N(CH_3)-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2-, X và Y là thiazolylmetyl, và Z^1 là -NH-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -C(R^6)$_2$-; X và Y là heteroxyclylalkyl; và Z^2 là -O-.

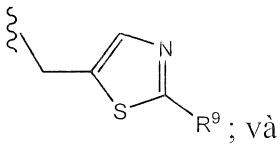
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2-; X và Y là heteroxyclylalkyl; và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2-; X và Y là thiazolylmetyl; và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -C(R^6)$_2$-; mỗi L^3 là alkylen; mỗi A là aryl hoặc aryl được thế; X và Y là heteroxyclylalkyl; Z^1 là -N(R^7)-; và Z^2 là -O-.

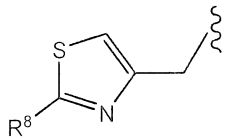
Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2-; mỗi L^3-A là benzyl hoặc benzyl được thế; X và Y là thiazolylmetyl; Z^1 là -N(CH_3)-; và Z^2 là -O-.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức IID, L^1 là -CH_2-; mỗi L^3-A là benzyl hoặc benzyl được thế; Z^1 là -N(CH_3)-; Z^2 là -O-; X là



; và

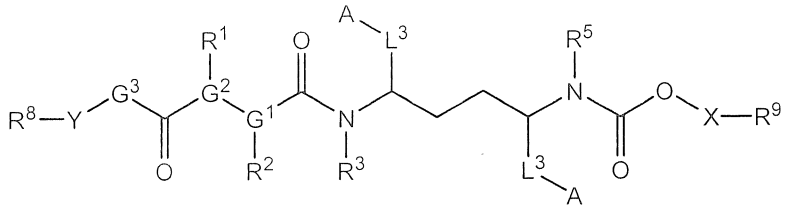
Y là



.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối, solvat, các

đồng phân lập thể và/hoặc các este dược dụng của nó, có cấu trúc IV như dưới đây:



trong đó,

mỗi L^3 độc lập là allkylene hoặc alkylen được thế;

mỗi A độc lập là aryl hoặc aryl được thế;

X là heteroxyclylalkyl;

Y là heteroxyclylalkyl hoặc alkyl;

G^1 và G^2 độc lập là CH hoặc N, với điều kiện G^1 và G^2 khác nhau;

G^3 là $–NR^7-$ hoặc –O-;

mỗi R^1, R^3, R^5, và R^7 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, arylalkyl, và arylalky được thế;

R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl được thế, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, trialkylsiloxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl được thế, aminoalkyl, aminoalkyl được thế, -alkylen-$N(R^a)$-C(O)-alkyl, -alkylen-NR^a-C(O)-$N(R^a)_2$, -alkylen-NR^a-C(=N-R^b)-$N(R^a)_2$, -alkylen-C(=N-R^b)-$N(R^a)_2$, -alkylen-C(O)-OH, -alkylen-C(O)-Oalkyl, và -alkylen-C(O)-$N(R^c)_2$;

mỗi R^8 và R^9 là một hoặc nhiều nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, halogen và –CN;

mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, và alkyl được thế;

R^b được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, CN, và $–S(O_2)$-alkyl; và

mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkyl được thế, heteroxyclyl, và $–S(O_2)$-alkyl.

Theo một số phương án của hợp chất công thức IV, mỗi L^3 là alkylen, ví dụ bất kỳ hợp chất nào được mô tả ở đây, ví dụ $–CH_2-$, và mỗi A là phenyl. Theo một phương

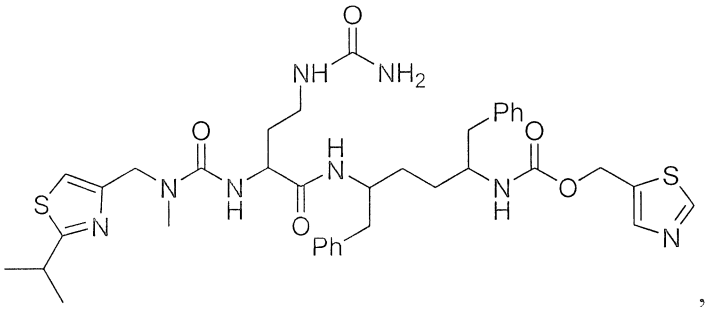
cụ thể, cả hai gốc $-L^3$-A đều là benzyl.

Theo một số phương án khác của hợp chất có công thức IV, cả X và Y đều là heteroaryl (ví dụ, bất kỳ heteroaryl nào được mô tả ở đây). Theo một phương án cụ thể, cả X và Y đều là thiazolyl.

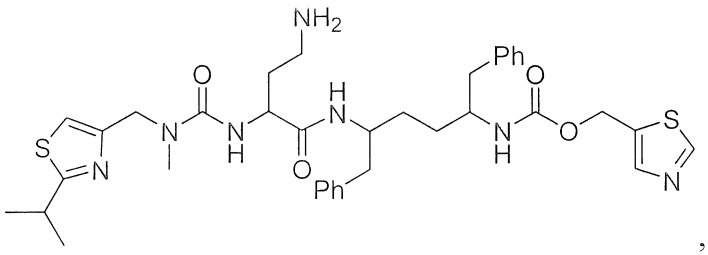
Trong một số phương án của hợp chất có công thức IV, G^1 là CH, và G^2 là N. Theo một phương án cụ thể, G^2 là N và R^1 là H. Theo một phương án khác, G^2 là N, R^1 là H, và G^3 là NR^7. Theo một phương án khác nữa, G^2 là N, R^1 là H, và G^3 là NCH_3.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức IV, R^2 là aminoalkyl được thế hoặc không được thế. Theo một phương án cụ thể, R^2 là aminoalkyl được thế hoặc không được thế, G^2 là N và R^1 là H, và cả X và Y đều là thiazolyl. Theo một phương án khác, R^2 là $-CH_2CH_2$-NHR^d, trong đó R^d được chọn từ một nhóm bao gồm H, haloalkyl, $-C(O)$-$N(R^a)_2$, $-C(=N$-$R^b)$-$N(R^a)_2$, hydroxyalkyl, $-C(N(R^a)_2)=CHNO_2$, -C(O)-alkyl, G^2 là N và R^1 là H, và cả X và Y đều là thiazolyl. Theo một phương án khác nữa, R^2 là $-CH_2CH_2$-NH-C(O)-alkyl.

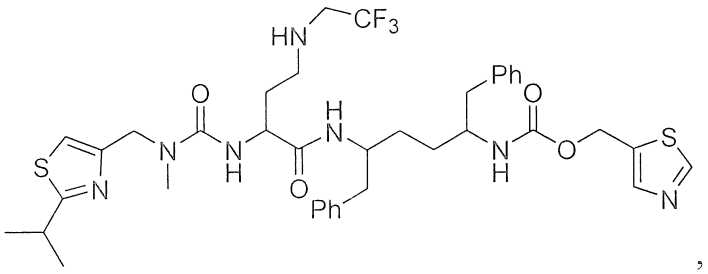
Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức IV có các cấu trúc như sau:



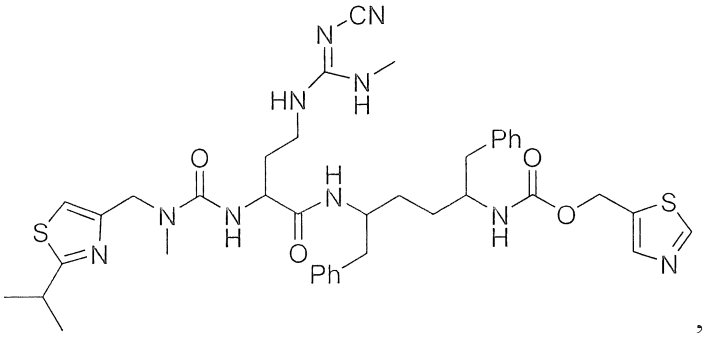
,



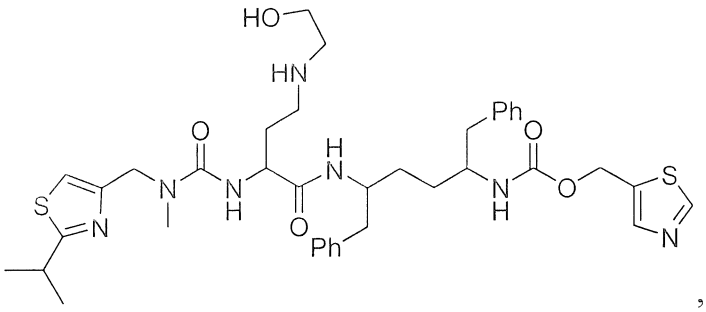
,



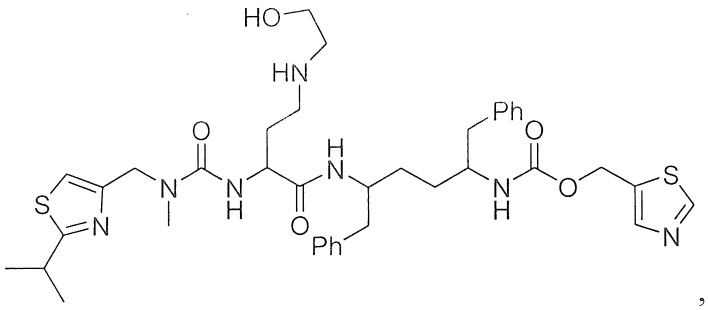
,



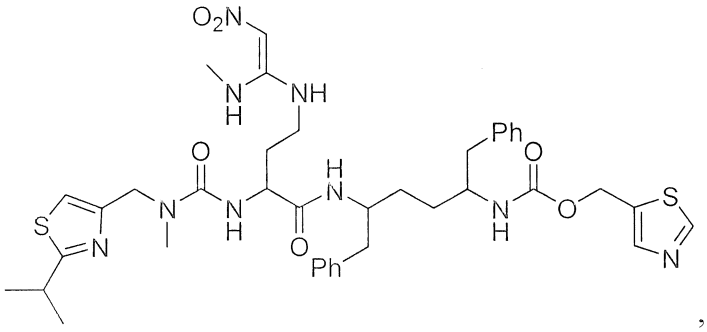
,



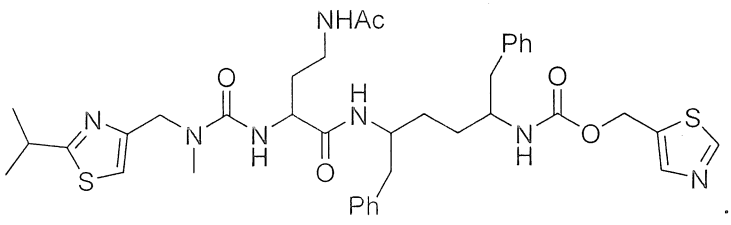
,



,



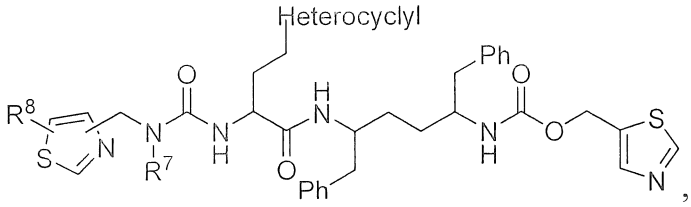
, và



.

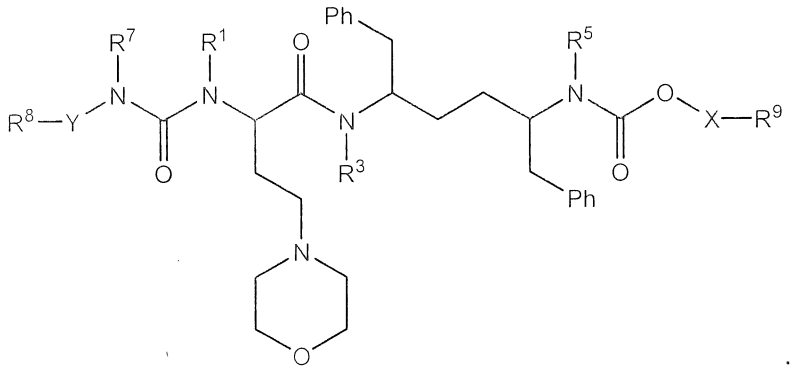
Theo các phương án khác, các hợp chất có công thức IV có công thức chung

như sau:



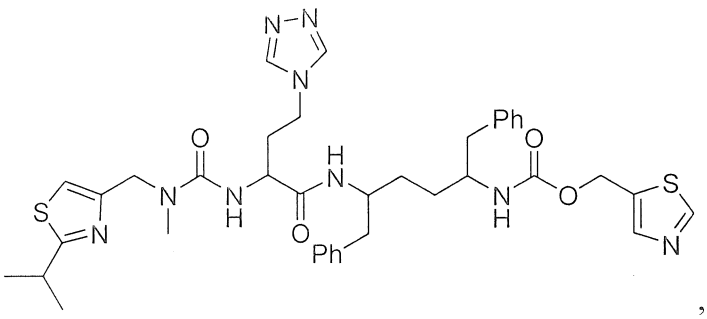
, trong đó "Heteroxyclyl" ở công thức trên được thế hoặc không được thế. Ví dụ, theo một phương án cụ thể, "Heteroxyclyl" này, ví dụ là heteroaryl được thế hoặc không được thế, và thuộc các heteroaryl được mô tả ở đây. Theo các phương án khác, "Heteroxyclyl" này là heterocycloalkyl được thế hoặc không được thế, bao gồm bất kỳ heterocycloalkyl nào được mô tả ở đây Theo một phương án cụ thể, heteroxyclyl này là morpholinyl không được thế. Theo một phương án cụ thể hơn, heteroxyclyl này là morpholinyl không được thế và R^8 là alkyl.

Theo các phương án khác, các hợp chất có công thức IV có công thức chung như sau:

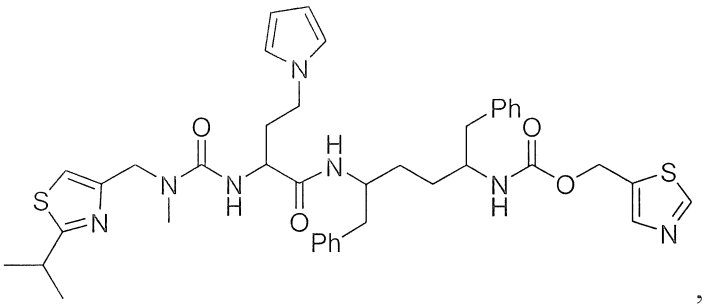


. Theo một phương án riêng của các hợp chất có công thức trên, X và Y đều là heteroarylalkyl.

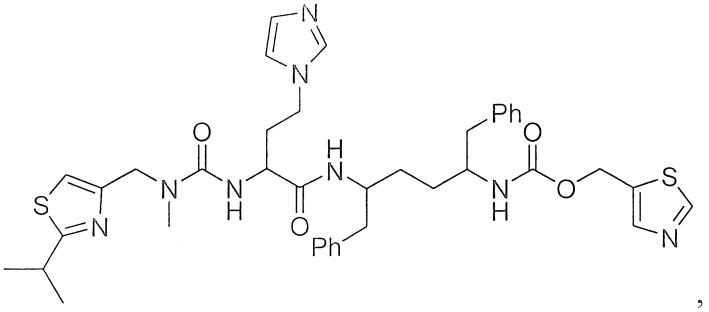
Theo các phương án riêng biệt khác, các hợp chất có công thức IV có các cấu trúc như như sau:



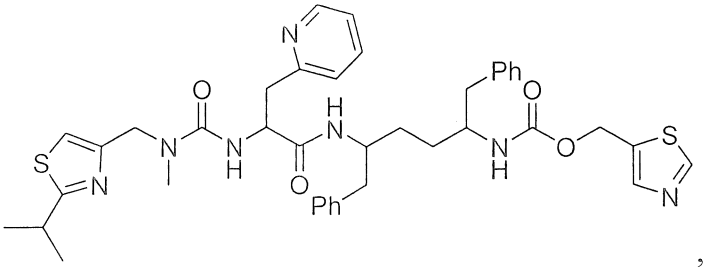
,



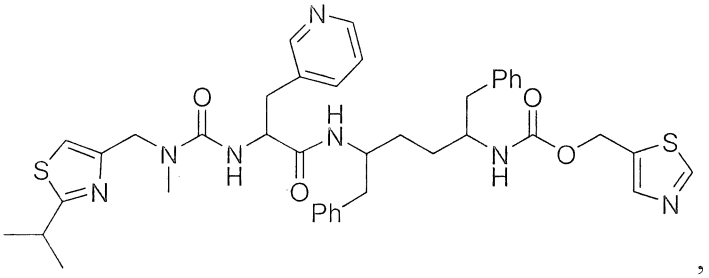
,



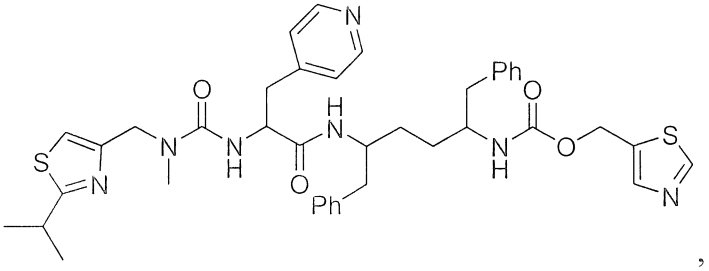
,



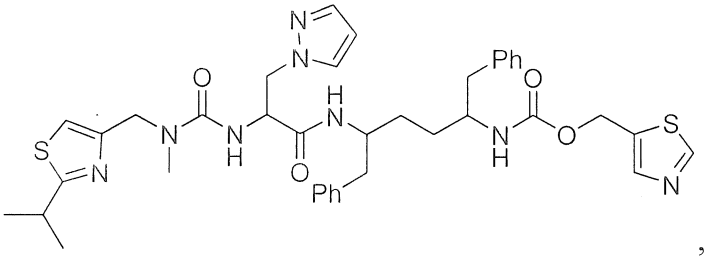
,



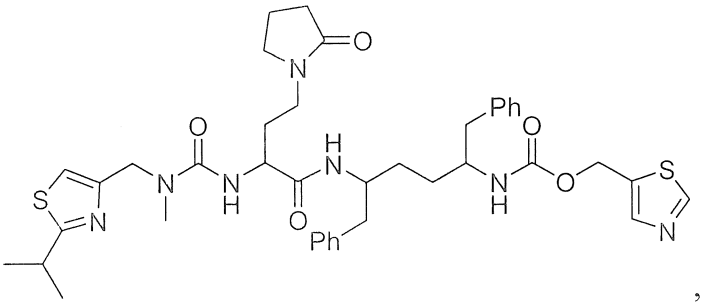
,



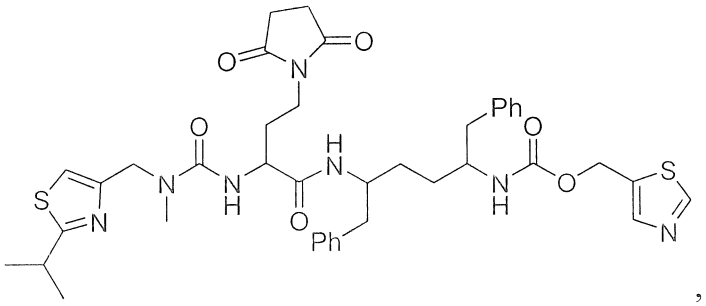
,



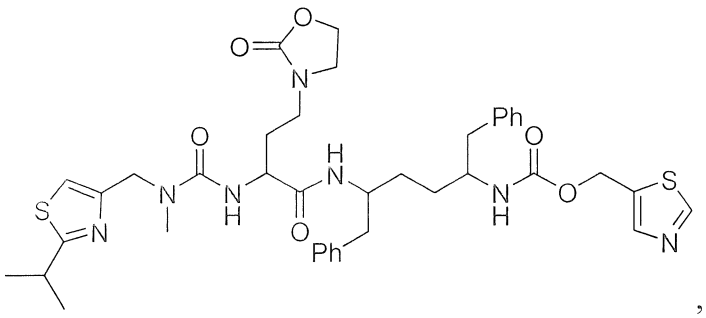
,



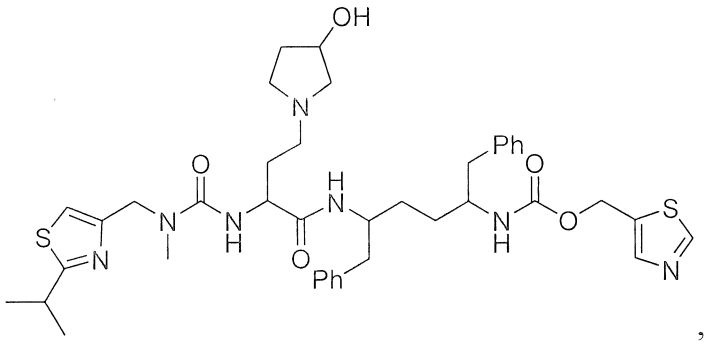
,



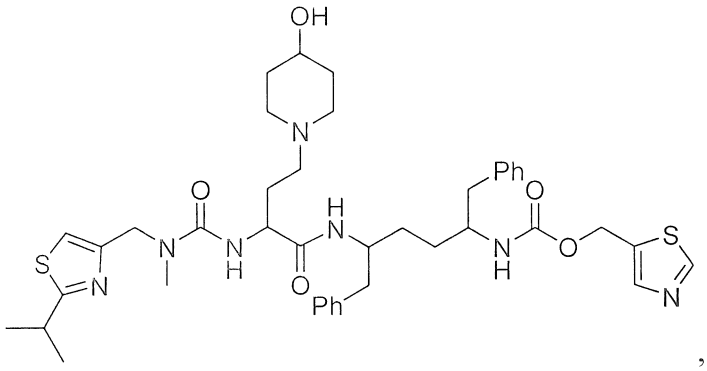
,



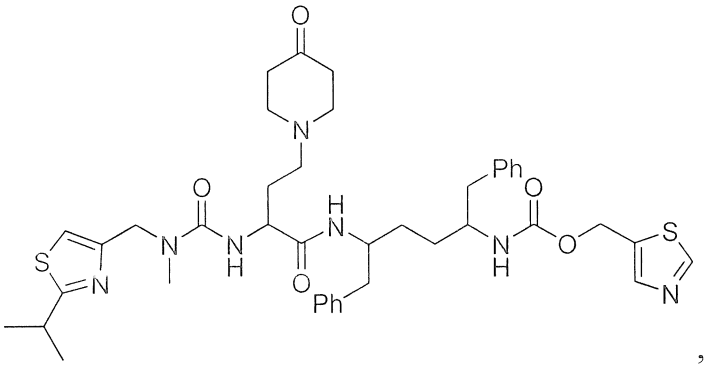
,



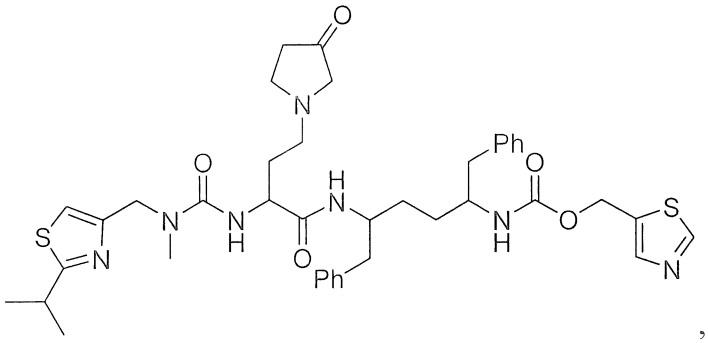
,



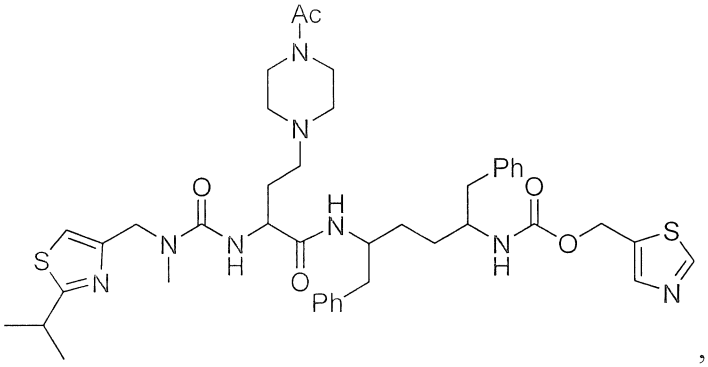
,



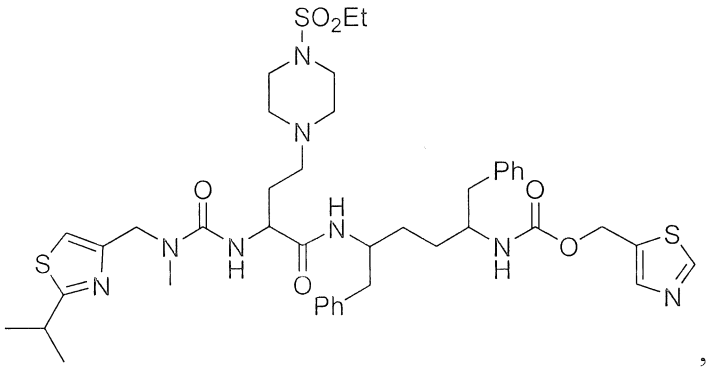
,



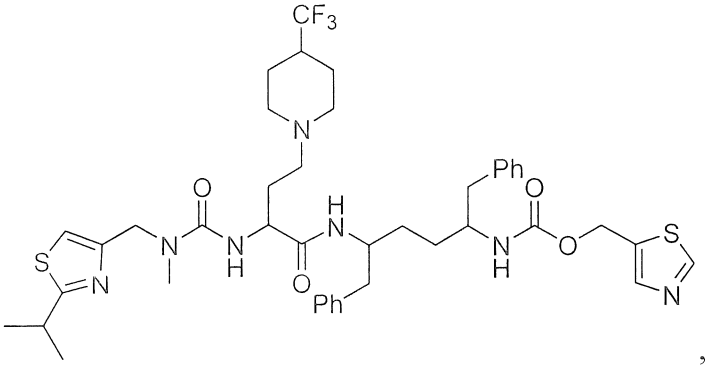
,



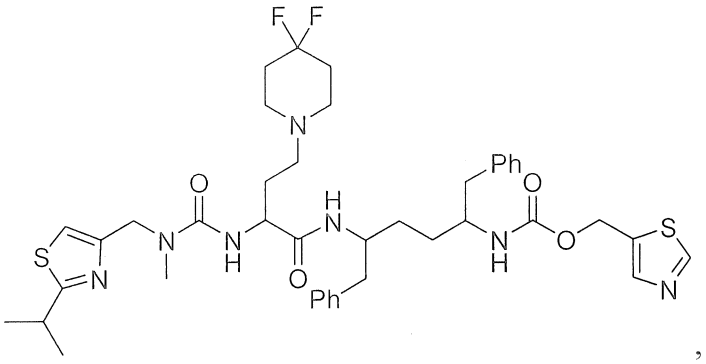
,



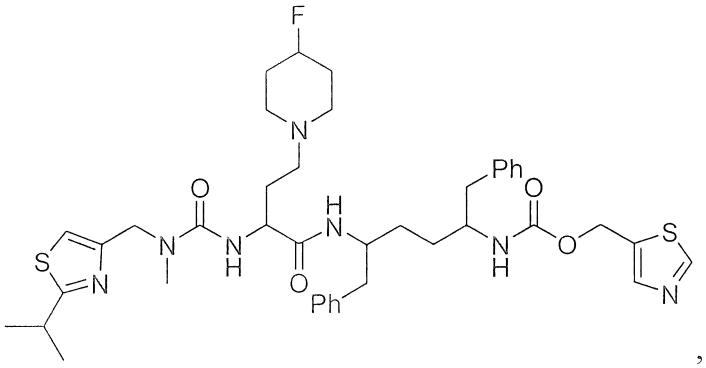
,



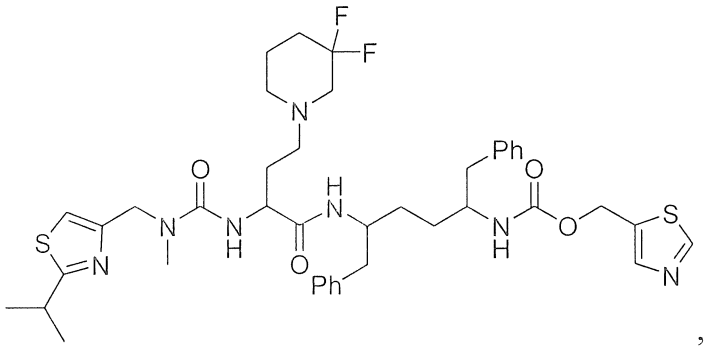
,



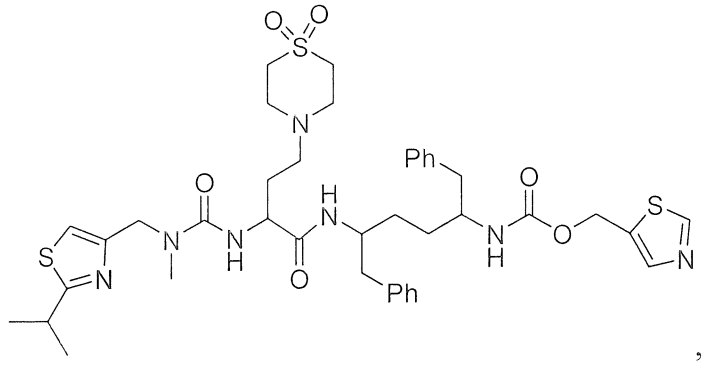
,



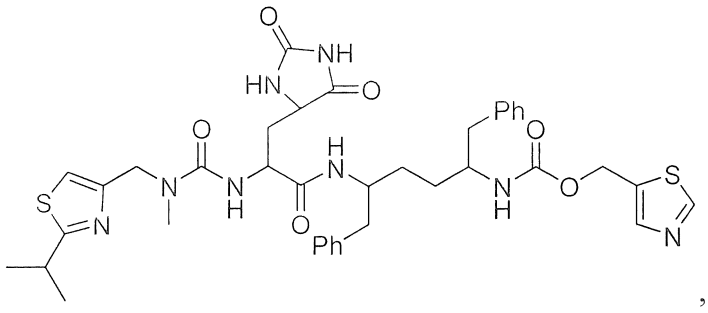
,



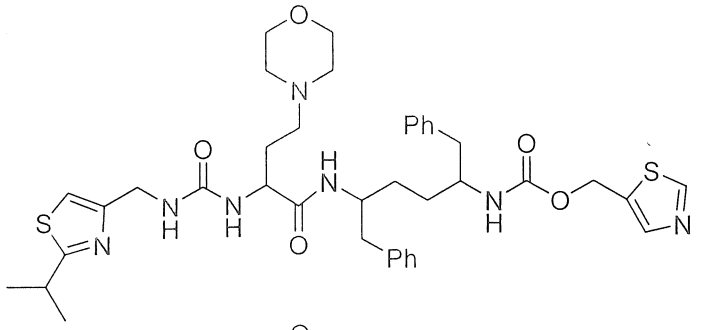
,

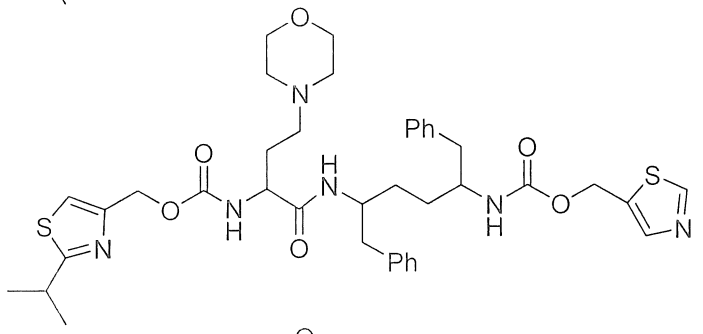


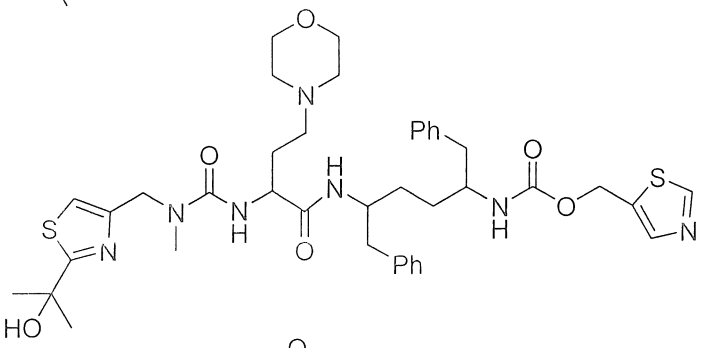
,

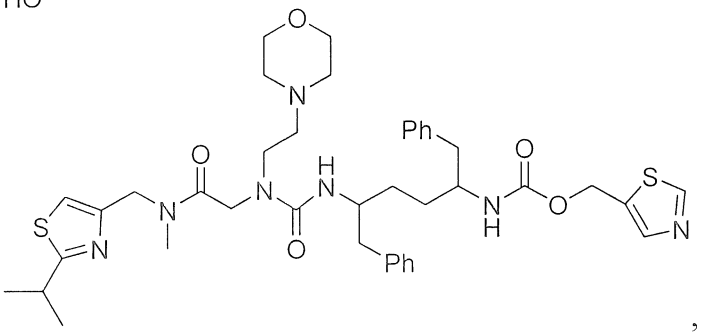


,

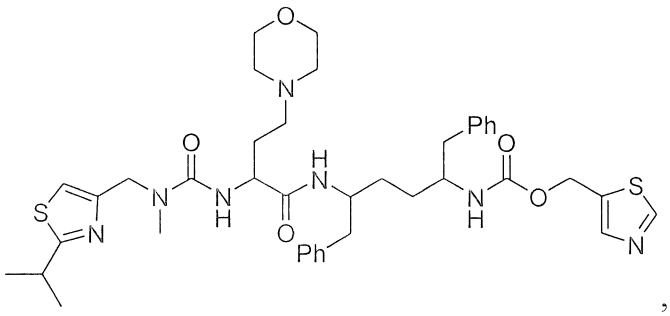




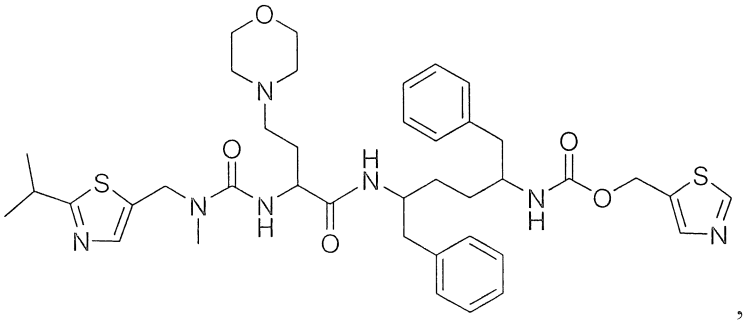




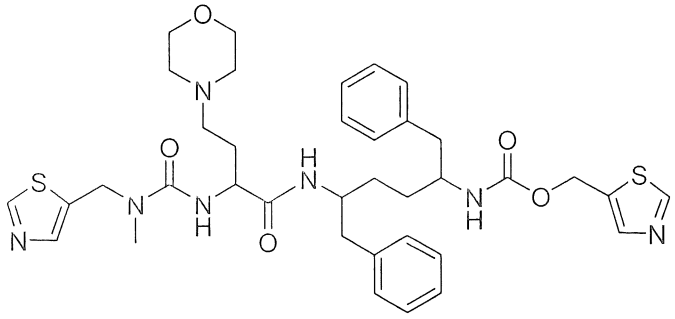
,



,

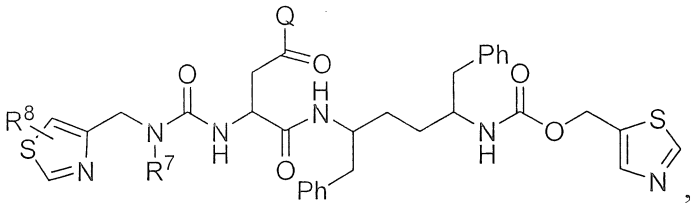


, và



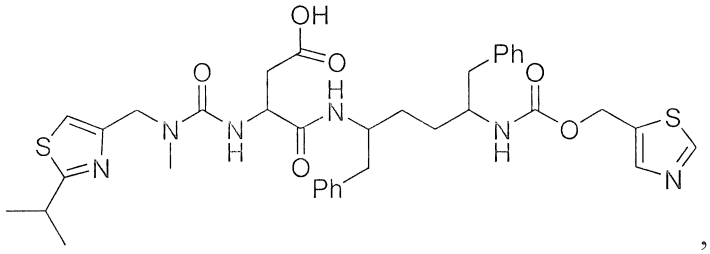
.

Theo các phương án khác, các hợp chất công thức IV có công thức chung như sau:

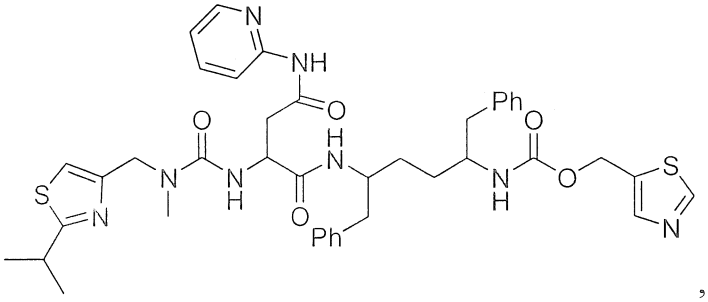


,

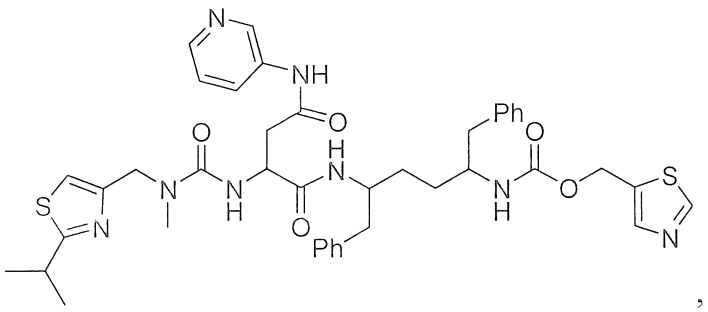
trong đó Q là –OH hoặc -N(R^a)$_2$. Theo một phương án cụ thể, Q là –OH. Theo một phương án khác, Q là -N(R^a)$_2$. Theo một phương án khác nữa, Q là–NH-pyridyl, -NH-pyrrolyl, hoặc –NH-S(O_2)-alkyl. Theo các phương án riêng biệt khác, các hợp chất có công thức chung ở trên có những cấu trúc như sau:



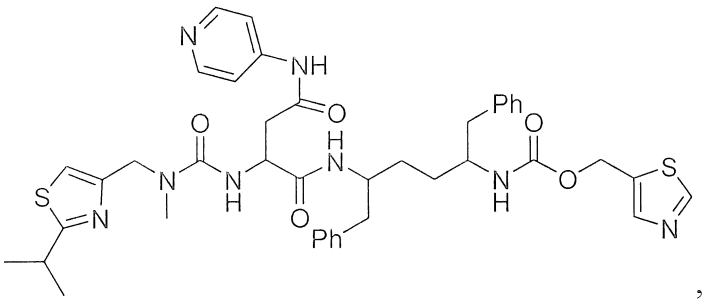
,



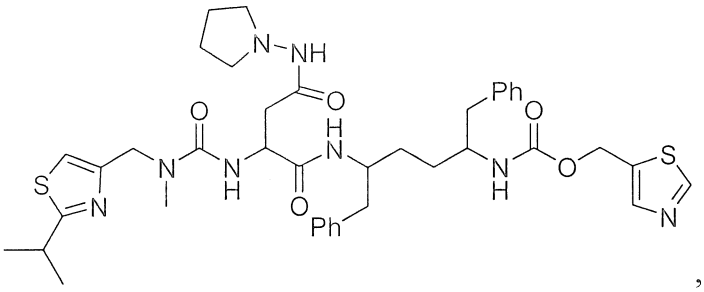
,



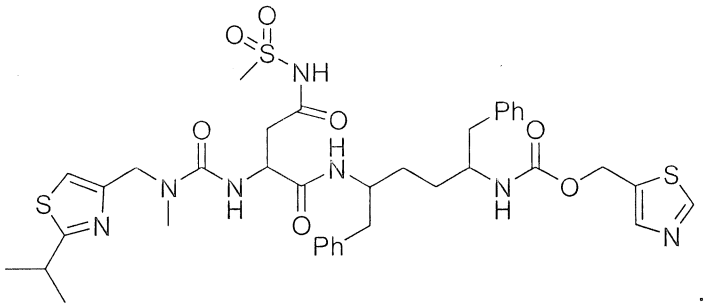
,



,

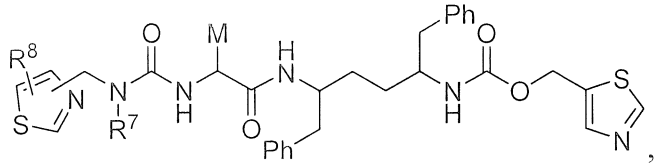


, và



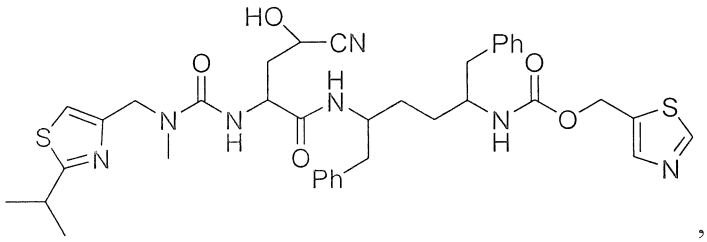
.

Theo các phương án khác, các hợp chất công thức IV có công thức chung như dưới đây:

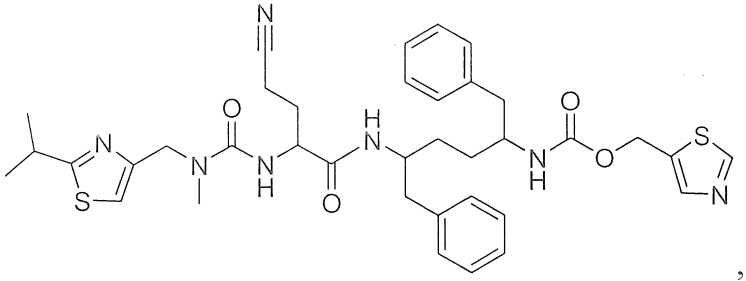


,

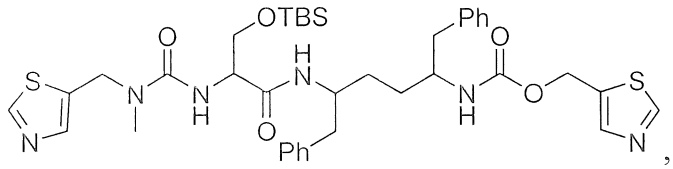
trong đó M là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo các phương án cụ thể, M là alkyl được thế, ví dụ hydroxylalkyl, hydroxylalkyl được thế, cyanoalkyl, cyanoalkyl được thế và trialkylsiloxyalkyl. Theo các phương án cụ thể khác, các hợp chất có công thức chung ở trên có các cấu trúc như sau:



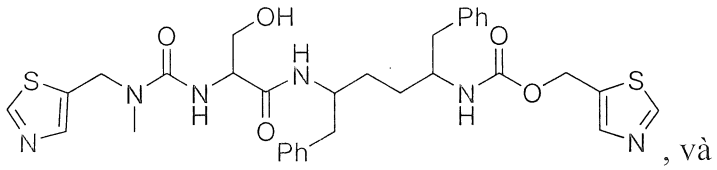
,



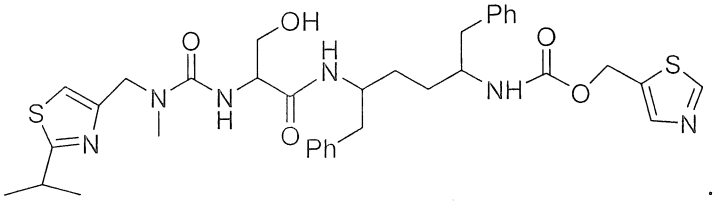
,



,

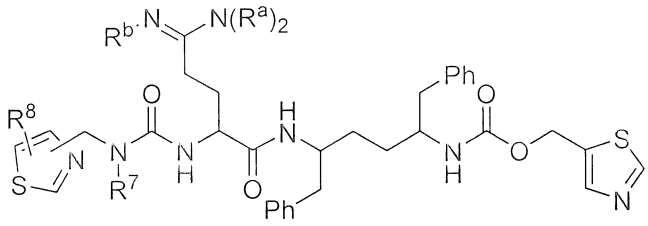


, và

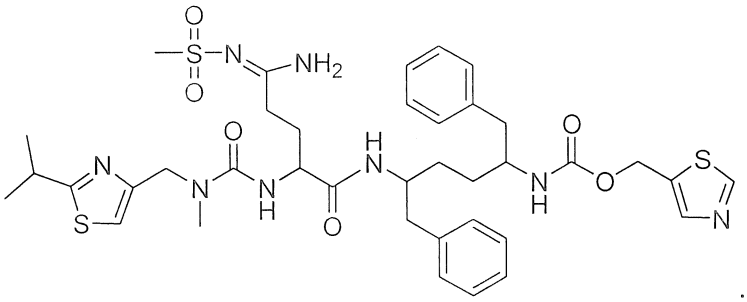


.

Theo các phương án khác, các hợp chất công thức IV có công thức chung như sau:

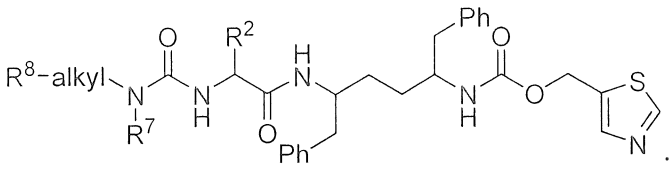


. Theo các phương án cụ thể, một hợp chất có công thức chung như trên có cấu trúc như dưới đây:

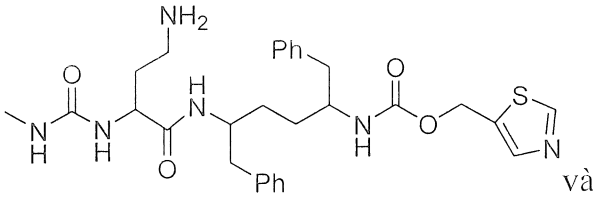


.

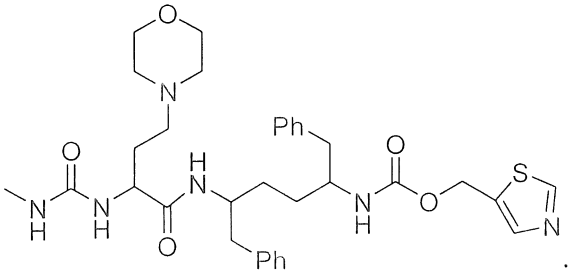
Theo các phương án khác của hợp chất có công thức IV, Y là alkyl. Theo các phương án cụ thể, những hợp chất như vậy có công thức chung như sau:



. Theo các phương án nhất định, R^8-Y- là alkyl, ví dụ bất kỳ alkyl nào được mô tả ở đây. Ở một phương án cụ thể, R^8-Y- là metyl. Những phương án cụ thể của công thức chung ở trên bao gồm những cấu trúc dưới đây:

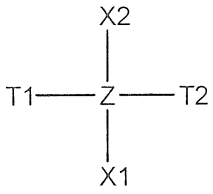


và



.

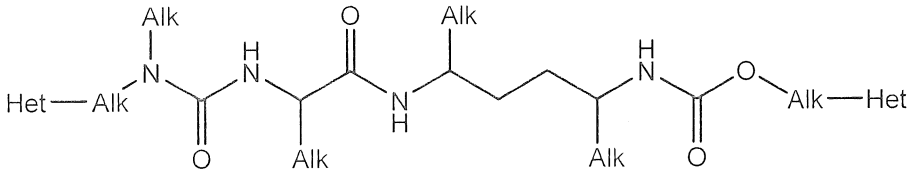
Theo một phương án khác nữa, hợp chất có công thức I được nêu dưới đây dưới dạng bảng (Bảng 6) dưới dạng hợp chất có công thức chung II:



Công thức II

Các hợp chất có công thức chung II được thể hiện dưới dạng cấu trúc "nhân" (Z) được thế bằng bốn gốc T1, T2, X1 và X2. Cấu trúc nhân Z được thể hiện trong Bảng 1. Các điểm gắn T1, T2, X1 và X2 được thể hiện trên từng cấu trúc trong số các cấu trúc nhân được thể hiện trong Bảng 1. Các bảng từ Bảng 2 đến Bảng 5 lần lượt thể hiện cấu trúc của các gốc T1, T2, X1 và X2. Điểm gắn của cấu trúc nhân Z được thể hiện trong từng cấu trúc trong số các cấu trúc của T1, T2, X1 và X2. Mỗi cấu trúc nhân Z trong Bảng 1, và mỗi nhóm thế T1, T2, X1 và X2 và các bảng từ Bảng 2 đến

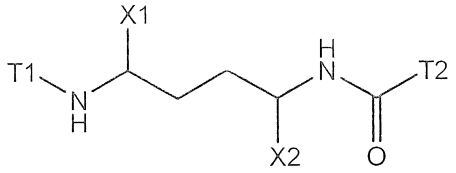
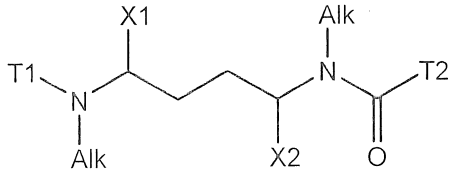
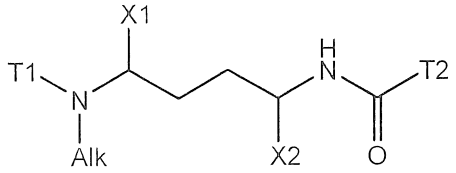
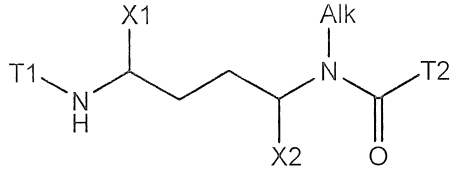
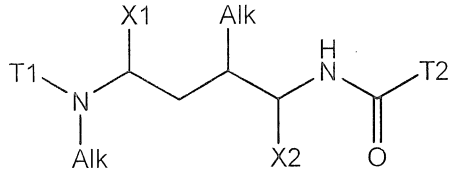
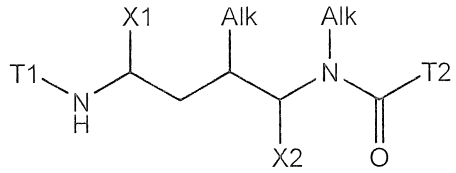
Bảng 5 được thể hiện bằng "mã" gồm một chữ cái và một chữ số. Từng cấu trúc của hợp chất có công thức II có thể được ký hiệu dưới dạng bảng bằng cách kết hợp "mã" thể hiện mỗi cấu trúc của gốc bằng cách sử dụng ký kiệu như sau: Z.T1.T2.X1.X2. Theo đó, ví dụ ký hiệu Z1.T1A.T2B.X1A.X2A sẽ thể hiện cấu trúc sau:



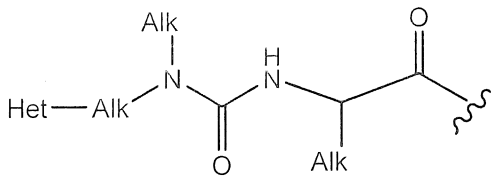
Trong các cấu trúc được thể hiện trong các bảng từ Bảng 1 đến Bảng 5, thuật ngữ "Alk" nghĩa là nhóm alkyl, xycloalkyl, hoặc alkylen được thế hoặc không được thế, trong đó thuật ngữ "alkyl", "xycloalkyl", và "alkylen" là như được xác định ở đây. "Alk" nghĩa là nhóm alkyl hoặc xycloalkyl khi được thể hiện dưới dạng hoá trị một, và nghĩa là nhóm alkylen khi được thể hiện dưới dạng hoá trị hai. "Het" là nhóm heteroxyclyl hoặc heteroxyclylen được thế hoặc không được thế, trong đó thuật ngữ "heteroxyclyl" là như được xác định ở đây, và thuật ngữ "heteroxyclylen" nghĩa là nhóm heteroxyclyl như được xác định ở đây, trong đó một nguyên tử hydro đã được thay thế bằng một hoá trị mở (tương tự với alkylen), nhờ đó xác định nhóm heteroxyclyl hoá trị hai. "Het" là heteroxyclyl khi được thể hiện dưới dạng hoá trị một, và là heteroxyclylen khi được thể hiện dưới dạng hoá trị hai. "Ar" là nhóm aryl hoặc arylen được thế hoặc không được thế, trong đó thuật ngữ "aryl" là như được xác định ở đây, và thuật ngữ "arylen" nghĩa là nhóm aryl như được xác định ở đây, trong đó một nguyên tử hydro đã được thay thế bằng một hoá trị mở (tương tự với alkylen), nhờ đó xác định nhóm aryl hoá trị hai. "Ar" là aryl khi được thể hiện dưới dạng hoá trị một, và arylen khi được thể hiện dưới dạng hoá trị hai. Khi được thế, "Alk", "Het", và "Ar" có thể được thế bằng nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế được xác định hoặc lấy làm ví dụ ở đây. Ví dụ, các nhóm thế trên "Alk" có thể bao gồm ete, halogen, -OH, amit, amin, v.v., các nhóm thế trên "Het" có thể bao gồm alkyl, aryl, cacbonyl, -OH, halogen, và các nhóm thế trên "Ar" có thể bao gồm alkyl, aryl, -OH, halogen, v.v., với điều kiện cấu trúc thu được là hợp lý về mặt hoá học, và có thể tạo ra hợp chất đủ ổn định để bào chế chế phẩm dược dụng. Nếu một cấu trúc hoặc cấu trúc thứ cấp được thể hiện trong các bảng dưới đây chứa nhiều hơn một nhóm "Alk", "Het" hoặc "Ar", thì các nhóm này được chọn một cách độc lập và có thể là giống hoặc khác nhau. Theo

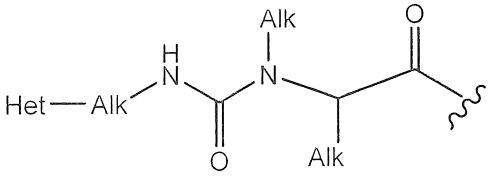
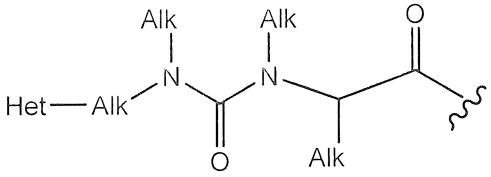
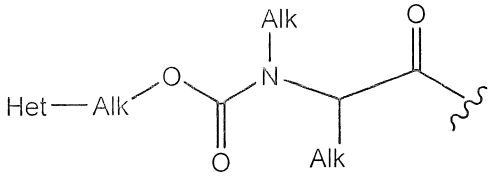
đó, ví dụ mỗi nhóm trong số các nhóm "Alk" có cấu trúc thứ cấp T1A được chọn một cách độc lập và có thể là giống hoặc khác nhau.

Bảng 1: Các cấu trúc nhân

Mã	Cấu trúc nhân
Z1	
Z2	
Z3	
Z4	
Z5	
Z6	

Bảng 2: Các cấu trúc T1

Mã	Cấu trúc T1
T1A	

Mã	Cấu trúc T1
T1B	
T1C	
T1D	

Bảng 3: Các cấu trúc T2

Mã	Cấu trúc T2
T2A	-O-Alk-Het
T2B	-NH-Alk-Het
T2C	-N(Alk)-Alk-Het
T2D	-N(Alk)-Het

Bảng 4: Các cấu trúc X1

Mã	Cấu trúc X1
X1A	-Alk
X1B	-Alk-Ar
X1C	-Alk-Het
X1D	-Alk-Ar-O-Alk-Ar
X1E	-Alk-Ar-O-Alk-Het

Bảng 5: Các cấu trúc X2

Mã	Cấu trúc X2
X2A	-Alk
X2B	-Alk-Ar

Mã	Cấu trúc X2
X2C	-Alk-Het
X2D	-Alk-Ar-O-Alk-Ar
X2E	-Alk-Ar-O-Alk-Het

Bảng 6: Danh mục các hợp chất có cấu trúc theo công thức II

Z1.T1A.T2A.X1A.X2A,	Z2.T1A.T2A.X1A.X2A,	Z3.T1A.T2A.X1A.X2A,
Z4.T1A.T2A.X1A.X2A,	Z5.T1A.T2A.X1A.X2A,	Z6.T1A.T2A.X1A.X2A,
Z1.T1B.T2A.X1A.X2A,	Z2.T1B.T2A.X1A.X2A,	Z3.T1B.T2A.X1A.X2A,
Z4.T1B.T2A.X1A.X2A,	Z5.T1B.T2A.X1A.X2A,	Z6.T1B.T2A.X1A.X2A,
Z1.T1C.T2A.X1A.X2A,	Z2.T1C.T2A.X1A.X2A,	Z3.T1C.T2A.X1A.X2A,
Z4.T1C.T2A.X1A.X2A,	Z5.T1C.T2A.X1A.X2A,	Z6.T1C.T2A.X1A.X2A,
Z1.T1D.T2A.X1A.X2A,	Z2.T1D.T2A.X1A.X2A,	Z3.T1D.T2A.X1A.X2A,
Z4.T1D.T2A.X1A.X2A,	Z5.T1D.T2A.X1A.X2A,	Z6.T1D.T2A.X1A.X2A,
Z1.T1A.T2B.X1A.X2A,	Z2.T1A.T2B.X1A.X2A,	Z3.T1A.T2B.X1A.X2A,
Z4.T1A.T2B.X1A.X2A,	Z5.T1A.T2B.X1A.X2A,	Z6.T1A.T2B.X1A.X2A,
Z1.T1B.T2B.X1A.X2A,	Z2.T1B.T2B.X1A.X2A,	Z3.T1B.T2B.X1A.X2A,
Z4.T1B.T2B.X1A.X2A,	Z5.T1B.T2B.X1A.X2A,	Z6.T1B.T2B.X1A.X2A,
Z1.T1C.T2B.X1A.X2A,	Z2.T1C.T2B.X1A.X2A,	Z3.T1C.T2B.X1A.X2A,
Z4.T1C.T2B.X1A.X2A,	Z5.T1C.T2B.X1A.X2A,	Z6.T1C.T2B.X1A.X2A,
Z1.T1D.T2B.X1A.X2A,	Z2.T1D.T2B.X1A.X2A,	Z3.T1D.T2B.X1A.X2A,
Z4.T1D.T2B.X1A.X2A,	Z5.T1D.T2B.X1A.X2A,	Z6.T1D.T2B.X1A.X2A,
Z1.T1A.T2C.X1A.X2A,	Z2.T1A.T2C.X1A.X2A,	Z3.T1A.T2C.X1A.X2A,
Z4.T1A.T2C.X1A.X2A,	Z5.T1A.T2C.X1A.X2A,	Z6.T1A.T2C.X1A.X2A,
Z1.T1B.T2C.X1A.X2A,	Z2.T1B.T2C.X1A.X2A,	Z3.T1B.T2C.X1A.X2A,
Z4.T1B.T2C.X1A.X2A,	Z5.T1B.T2C.X1A.X2A,	Z6.T1B.T2C.X1A.X2A,
Z1.T1C.T2C.X1A.X2A,	Z2.T1C.T2C.X1A.X2A,	Z3.T1C.T2C.X1A.X2A,
Z4.T1C.T2C.X1A.X2A,	Z5.T1C.T2C.X1A.X2A,	Z6.T1C.T2C.X1A.X2A,
Z1.T1D.T2C.X1A.X2A,	Z2.T1D.T2C.X1A.X2A,	Z3.T1D.T2C.X1A.X2A,
Z4.T1D.T2C.X1A.X2A,	Z5.T1D.T2C.X1A.X2A,	Z6.T1D.T2C.X1A.X2A,

Z1.T1A.T2D.X1A.X2A, Z2.T1A.T2D.X1A.X2A, Z3.T1A.T2D.X1A.X2A,
Z4.T1A.T2D.X1A.X2A, Z5.T1A.T2D.X1A.X2A, Z6.T1A.T2D.X1A.X2A,
Z1.T1B.T2D.X1A.X2A, Z2.T1B.T2D.X1A.X2A, Z3.T1B.T2D.X1A.X2A,
Z4.T1B.T2D.X1A.X2A, Z5.T1B.T2D.X1A.X2A, Z6.T1B.T2D.X1A.X2A,
Z1.T1C.T2D.X1A.X2A, Z2.T1C.T2D.X1A.X2A, Z3.T1C.T2D.X1A.X2A,
Z4.T1C.T2D.X1A.X2A, Z5.T1C.T2D.X1A.X2A, Z6.T1C.T2D.X1A.X2A,
Z1.T1D.T2D.X1A.X2A, Z2.T1D.T2D.X1A.X2A, Z3.T1D.T2D.X1A.X2A,
Z4.T1D.T2D.X1A.X2A, Z5.T1D.T2D.X1A.X2A, Z6.T1D.T2D.X1A.X2A,
Z1.T1A.T2A.X1B.X2A, Z2.T1A.T2A.X1B.X2A, Z3.T1A.T2A.X1B.X2A,
Z4.T1A.T2A.X1B.X2A, Z5.T1A.T2A.X1B.X2A, Z6.T1A.T2A.X1B.X2A,
Z1.T1B.T2A.X1B.X2A, Z2.T1B.T2A.X1B.X2A, Z3.T1B.T2A.X1B.X2A,
Z4.T1B.T2A.X1B.X2A, Z5.T1B.T2A.X1B.X2A, Z6.T1B.T2A.X1B.X2A,
Z1.T1C.T2A.X1B.X2A, Z2.T1C.T2A.X1B.X2A, Z3.T1C.T2A.X1B.X2A,
Z4.T1C.T2A.X1B.X2A, Z5.T1C.T2A.X1B.X2A, Z6.T1C.T2A.X1B.X2A,
Z1.T1D.T2A.X1B.X2A, Z2.T1D.T2A.X1B.X2A, Z3.T1D.T2A.X1B.X2A,
Z4.T1D.T2A.X1B.X2A, Z5.T1D.T2A.X1B.X2A, Z6.T1D.T2A.X1B.X2A,
Z1.T1A.T2B.X1B.X2A, Z2.T1A.T2B.X1B.X2A, Z3.T1A.T2B.X1B.X2A,
Z4.T1A.T2B.X1B.X2A, Z5.T1A.T2B.X1B.X2A, Z6.T1A.T2B.X1B.X2A,
Z1.T1B.T2B.X1B.X2A, Z2.T1B.T2B.X1B.X2A, Z3.T1B.T2B.X1B.X2A,
Z4.T1B.T2B.X1B.X2A, Z5.T1B.T2B.X1B.X2A, Z6.T1B.T2B.X1B.X2A,
Z1.T1C.T2B.X1B.X2A, Z2.T1C.T2B.X1B.X2A, Z3.T1C.T2B.X1B.X2A,
Z4.T1C.T2B.X1B.X2A, Z5.T1C.T2B.X1B.X2A, Z6.T1C.T2B.X1B.X2A,
Z1.T1D.T2B.X1B.X2A, Z2.T1D.T2B.X1B.X2A, Z3.T1D.T2B.X1B.X2A,
Z4.T1D.T2B.X1B.X2A, Z5.T1D.T2B.X1B.X2A, Z6.T1D.T2B.X1B.X2A,
Z1.T1A.T2C.X1B.X2A, Z2.T1A.T2C.X1B.X2A, Z3.T1A.T2C.X1B.X2A,
Z4.T1A.T2C.X1B.X2A, Z5.T1A.T2C.X1B.X2A, Z6.T1A.T2C.X1B.X2A,
Z1.T1B.T2C.X1B.X2A, Z2.T1B.T2C.X1B.X2A, Z3.T1B.T2C.X1B.X2A,
Z4.T1B.T2C.X1B.X2A, Z5.T1B.T2C.X1B.X2A, Z6.T1B.T2C.X1B.X2A,
Z1.T1C.T2C.X1B.X2A, Z2.T1C.T2C.X1B.X2A, Z3.T1C.T2C.X1B.X2A,
Z4.T1C.T2C.X1B.X2A, Z5.T1C.T2C.X1B.X2A, Z6.T1C.T2C.X1B.X2A,
Z1.T1D.T2C.X1B.X2A, Z2.T1D.T2C.X1B.X2A, Z3.T1D.T2C.X1B.X2A,
Z4.T1D.T2C.X1B.X2A, Z5.T1D.T2C.X1B.X2A, Z6.T1D.T2C.X1B.X2A,

Z1.T1A.T2D.X1B.X2A, Z2.T1A.T2D.X1B.X2A, Z3.T1A.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1A.T2D.X1B.X2A, Z5.T1A.T2D.X1B.X2A, Z6.T1A.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1B.T2D.X1B.X2A, Z2.T1B.T2D.X1B.X2A, Z3.T1B.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1B.T2D.X1B.X2A, Z5.T1B.T2D.X1B.X2A, Z6.T1B.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1C.T2D.X1B.X2A, Z2.T1C.T2D.X1B.X2A, Z3.T1C.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1C.T2D.X1B.X2A, Z5.T1C.T2D.X1B.X2A, Z6.T1C.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1D.T2D.X1B.X2A, Z2.T1D.T2D.X1B.X2A, Z3.T1D.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1D.T2D.X1B.X2A, Z5.T1D.T2D.X1B.X2A, Z6.T1D.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1A.T2A.X1C.X2A, Z2.T1A.T2A.X1C.X2A, Z3.T1A.T2A.X1C.X2A,
Z4.T1A.T2A.X1C.X2A, Z5.T1A.T2A.X1C.X2A, Z6.T1A.T2A.X1C.X2A,
Z1.T1B.T2A.X1C.X2A, Z2.T1B.T2A.X1C.X2A, Z3.T1B.T2A.X1C.X2A,
Z4.T1B.T2A.X1C.X2A, Z5.T1B.T2A.X1C.X2A, Z6.T1B.T2A.X1C.X2A,
Z1.T1C.T2A.X1C.X2A, Z2.T1C.T2A.X1C.X2A, Z3.T1C.T2A.X1C.X2A,
Z4.T1C.T2A.X1C.X2A, Z5.T1C.T2A.X1C.X2A, Z6.T1C.T2A.X1C.X2A,
Z1.T1D.T2A.X1C.X2A, Z2.T1D.T2A.X1C.X2A, Z3.T1D.T2A.X1C.X2A,
Z4.T1D.T2A.X1C.X2A, Z5.T1D.T2A.X1C.X2A, Z6.T1D.T2A.X1C.X2A,
Z1.T1A.T2B.X1C.X2A, Z2.T1A.T2B.X1C.X2A, Z3.T1A.T2B.X1C.X2A,
Z4.T1A.T2B.X1C.X2A, Z5.T1A.T2B.X1C.X2A, Z6.T1A.T2B.X1C.X2A,
Z1.T1B.T2B.X1C.X2A, Z2.T1B.T2B.X1C.X2A, Z3.T1B.T2B.X1C.X2A,
Z4.T1B.T2B.X1C.X2A, Z5.T1B.T2B.X1C.X2A, Z6.T1B.T2B.X1C.X2A,
Z1.T1C.T2B.X1C.X2A, Z2.T1C.T2B.X1C.X2A, Z3.T1C.T2B.X1C.X2A,
Z4.T1C.T2B.X1C.X2A, Z5.T1C.T2B.X1C.X2A, Z6.T1C.T2B.X1C.X2A,
Z1.T1D.T2B.X1C.X2A, Z2.T1D.T2B.X1C.X2A, Z3.T1D.T2B.X1C.X2A,
Z4.T1D.T2B.X1C.X2A, Z5.T1D.T2B.X1C.X2A, Z6.T1D.T2B.X1C.X2A,
Z1.T1A.T2C.X1C.X2A, Z2.T1A.T2C.X1C.X2A, Z3.T1A.T2C.X1C.X2A,
Z4.T1A.T2C.X1C.X2A, Z5.T1A.T2C.X1C.X2A, Z6.T1A.T2C.X1C.X2A,
Z1.T1B.T2C.X1C.X2A, Z2.T1B.T2C.X1C.X2A, Z3.T1B.T2C.X1C.X2A,
Z4.T1B.T2C.X1C.X2A, Z5.T1B.T2C.X1C.X2A, Z6.T1B.T2C.X1C.X2A,
Z1.T1C.T2C.X1C.X2A, Z2.T1C.T2C.X1C.X2A, Z3.T1C.T2C.X1C.X2A,
Z4.T1C.T2C.X1C.X2A, Z5.T1C.T2C.X1C.X2A, Z6.T1C.T2C.X1C.X2A,
Z1.T1D.T2C.X1C.X2A, Z2.T1D.T2C.X1C.X2A, Z3.T1D.T2C.X1C.X2A,
Z4.T1D.T2C.X1C.X2A, Z5.T1D.T2C.X1C.X2A, Z6.T1D.T2C.X1C.X2A,

Z1.T1A.T2D.X1C.X2A, Z2.T1A.T2D.X1C.X2A, Z3.T1A.T2D.X1C.X2A,
Z4.T1A.T2D.X1C.X2A, Z5.T1A.T2D.X1C.X2A, Z6.T1A.T2D.X1C.X2A,
Z1.T1B.T2D.X1C.X2A, Z2.T1B.T2D.X1C.X2A, Z3.T1B.T2D.X1C.X2A,
Z4.T1B.T2D.X1C.X2A, Z5.T1B.T2D.X1C.X2A, Z6.T1B.T2D.X1C.X2A,
Z1.T1C.T2D.X1C.X2A, Z2.T1C.T2D.X1C.X2A, Z3.T1C.T2D.X1C.X2A,
Z4.T1C.T2D.X1C.X2A, Z5.T1C.T2D.X1C.X2A, Z6.T1C.T2D.X1C.X2A,
Z1.T1D.T2D.X1C.X2A, Z2.T1D.T2D.X1C.X2A, Z3.T1D.T2D.X1C.X2A,
Z4.T1D.T2D.X1C.X2A, Z5.T1D.T2D.X1C.X2A, Z6.T1D.T2D.X1C.X2A,
Z1.T1A.T2A.X1D.X2A, Z2.T1A.T2A.X1D.X2A, Z3.T1A.T2A.X1D.X2A,
Z4.T1A.T2A.X1D.X2A, Z5.T1A.T2A.X1D.X2A, Z6.T1A.T2A.X1D.X2A,
Z1.T1B.T2A.X1D.X2A, Z2.T1B.T2A.X1D.X2A, Z3.T1B.T2A.X1D.X2A,
Z4.T1B.T2A.X1D.X2A, Z5.T1B.T2A.X1D.X2A, Z6.T1B.T2A.X1D.X2A,
Z1.T1C.T2A.X1D.X2A, Z2.T1C.T2A.X1D.X2A, Z3.T1C.T2A.X1D.X2A,
Z4.T1C.T2A.X1D.X2A, Z5.T1C.T2A.X1D.X2A, Z6.T1C.T2A.X1D.X2A,
Z1.T1D.T2A.X1D.X2A, Z2.T1D.T2A.X1D.X2A, Z3.T1D.T2A.X1D.X2A,
Z4.T1D.T2A.X1D.X2A, Z5.T1D.T2A.X1D.X2A, Z6.T1D.T2A.X1D.X2A,
Z1.T1A.T2B.X1D.X2A, Z2.T1A.T2B.X1D.X2A, Z3.T1A.T2B.X1D.X2A,
Z4.T1A.T2B.X1D.X2A, Z5.T1A.T2B.X1D.X2A, Z6.T1A.T2B.X1D.X2A,
Z1.T1B.T2B.X1D.X2A, Z2.T1B.T2B.X1D.X2A, Z3.T1B.T2B.X1D.X2A,
Z4.T1B.T2B.X1D.X2A, Z5.T1B.T2B.X1D.X2A, Z6.T1B.T2B.X1D.X2A,
Z1.T1C.T2B.X1D.X2A, Z2.T1C.T2B.X1D.X2A, Z3.T1C.T2B.X1D.X2A,
Z4.T1C.T2B.X1D.X2A, Z5.T1C.T2B.X1D.X2A, Z6.T1C.T2B.X1D.X2A,
Z1.T1D.T2B.X1D.X2A, Z2.T1D.T2B.X1D.X2A, Z3.T1D.T2B.X1D.X2A,
Z4.T1D.T2B.X1D.X2A, Z5.T1D.T2B.X1D.X2A, Z6.T1D.T2B.X1D.X2A,
Z1.T1A.T2C.X1D.X2A, Z2.T1A.T2C.X1D.X2A, Z3.T1A.T2C.X1D.X2A,
Z4.T1A.T2C.X1D.X2A, Z5.T1A.T2C.X1D.X2A, Z6.T1A.T2C.X1D.X2A,
Z1.T1B.T2C.X1D.X2A, Z2.T1B.T2C.X1D.X2A, Z3.T1B.T2C.X1D.X2A,
Z4.T1B.T2C.X1D.X2A, Z5.T1B.T2C.X1D.X2A, Z6.T1B.T2C.X1D.X2A,
Z1.T1C.T2C.X1D.X2A, Z2.T1C.T2C.X1D.X2A, Z3.T1C.T2C.X1D.X2A,
Z4.T1C.T2C.X1D.X2A, Z5.T1C.T2C.X1D.X2A, Z6.T1C.T2C.X1D.X2A,
Z1.T1D.T2C.X1D.X2A, Z2.T1D.T2C.X1D.X2A, Z3.T1D.T2C.X1D.X2A,
Z4.T1D.T2C.X1D.X2A, Z5.T1D.T2C.X1D.X2A, Z6.T1D.T2C.X1D.X2A,

Z1.T1A.T2D.X1D.X2A, Z2.T1A.T2D.X1D.X2A, Z3.T1A.T2D.X1D.X2A,
Z4.T1A.T2D.X1D.X2A, Z5.T1A.T2D.X1D.X2A, Z6.T1A.T2D.X1D.X2A,
Z1.T1B.T2D.X1D.X2A, Z2.T1B.T2D.X1D.X2A, Z3.T1B.T2D.X1D.X2A,
Z4.T1B.T2D.X1D.X2A, Z5.T1B.T2D.X1D.X2A, Z6.T1B.T2D.X1D.X2A,
Z1.T1C.T2D.X1D.X2A, Z2.T1C.T2D.X1D.X2A, Z3.T1C.T2D.X1D.X2A,
Z4.T1C.T2D.X1D.X2A, Z5.T1C.T2D.X1D.X2A, Z6.T1C.T2D.X1D.X2A,
Z1.T1D.T2D.X1D.X2A, Z2.T1D.T2D.X1D.X2A, Z3.T1D.T2D.X1D.X2A,
Z4.T1D.T2D.X1D.X2A, Z5.T1D.T2D.X1D.X2A, Z6.T1D.T2D.X1D.X2A,
Z1.T1A.T2A.X1E.X2A, Z2.T1A.T2A.X1E.X2A, Z3.T1A.T2A.X1E.X2A,
Z4.T1A.T2A.X1E.X2A, Z5.T1A.T2A.X1E.X2A, Z6.T1A.T2A.X1E.X2A,
Z1.T1B.T2A.X1E.X2A, Z2.T1B.T2A.X1E.X2A, Z3.T1B.T2A.X1E.X2A,
Z4.T1B.T2A.X1E.X2A, Z5.T1B.T2A.X1E.X2A, Z6.T1B.T2A.X1E.X2A,
Z1.T1C.T2A.X1E.X2A, Z2.T1C.T2A.X1E.X2A, Z3.T1C.T2A.X1E.X2A,
Z4.T1C.T2A.X1E.X2A, Z5.T1C.T2A.X1E.X2A, Z6.T1C.T2A.X1E.X2A,
Z1.T1D.T2A.X1E.X2A, Z2.T1D.T2A.X1E.X2A, Z3.T1D.T2A.X1E.X2A,
Z4.T1D.T2A.X1E.X2A, Z5.T1D.T2A.X1E.X2A, Z6.T1D.T2A.X1E.X2A,
Z1.T1A.T2B.X1E.X2A, Z2.T1A.T2B.X1E.X2A, Z3.T1A.T2B.X1E.X2A,
Z4.T1A.T2B.X1E.X2A, Z5.T1A.T2B.X1E.X2A, Z6.T1A.T2B.X1E.X2A,
Z1.T1B.T2B.X1E.X2A, Z2.T1B.T2B.X1E.X2A, Z3.T1B.T2B.X1E.X2A,
Z4.T1B.T2B.X1E.X2A, Z5.T1B.T2B.X1E.X2A, Z6.T1B.T2B.X1E.X2A,
Z1.T1C.T2B.X1E.X2A, Z2.T1C.T2B.X1E.X2A, Z3.T1C.T2B.X1E.X2A,
Z4.T1C.T2B.X1E.X2A, Z5.T1C.T2B.X1E.X2A, Z6.T1C.T2B.X1E.X2A,
Z1.T1D.T2B.X1E.X2A, Z2.T1D.T2B.X1E.X2A, Z3.T1D.T2B.X1E.X2A,
Z4.T1D.T2B.X1E.X2A, Z5.T1D.T2B.X1E.X2A, Z6.T1D.T2B.X1E.X2A,
Z1.T1A.T2C.X1E.X2A, Z2.T1A.T2C.X1E.X2A, Z3.T1A.T2C.X1E.X2A,
Z4.T1A.T2C.X1E.X2A, Z5.T1A.T2C.X1E.X2A, Z6.T1A.T2C.X1E.X2A,
Z1.T1B.T2C.X1E.X2A, Z2.T1B.T2C.X1E.X2A, Z3.T1B.T2C.X1E.X2A,
Z4.T1B.T2C.X1E.X2A, Z5.T1B.T2C.X1E.X2A, Z6.T1B.T2C.X1E.X2A,
Z1.T1C.T2C.X1E.X2A, Z2.T1C.T2C.X1E.X2A, Z3.T1C.T2C.X1E.X2A,
Z4.T1C.T2C.X1E.X2A, Z5.T1C.T2C.X1E.X2A, Z6.T1C.T2C.X1E.X2A,
Z1.T1D.T2C.X1E.X2A, Z2.T1D.T2C.X1E.X2A, Z3.T1D.T2C.X1E.X2A,
Z4.T1D.T2C.X1E.X2A, Z5.T1D.T2C.X1E.X2A, Z6.T1D.T2C.X1E.X2A,

Z1.T1A.T2D.X1E.X2A, Z2.T1A.T2D.X1E.X2A, Z3.T1A.T2D.X1E.X2A,
Z4.T1A.T2D.X1E.X2A, Z5.T1A.T2D.X1E.X2A, Z6.T1A.T2D.X1E.X2A,
Z1.T1B.T2D.X1E.X2A, Z2.T1B.T2D.X1E.X2A, Z3.T1B.T2D.X1E.X2A,
Z4.T1B.T2D.X1E.X2A, Z5.T1B.T2D.X1E.X2A, Z6.T1B.T2D.X1E.X2A,
Z1.T1C.T2D.X1E.X2A, Z2.T1C.T2D.X1E.X2A, Z3.T1C.T2D.X1E.X2A,
Z4.T1C.T2D.X1E.X2A, Z5.T1C.T2D.X1E.X2A, Z6.T1C.T2D.X1E.X2A,
Z1.T1D.T2D.X1E.X2A, Z2.T1D.T2D.X1E.X2A, Z3.T1D.T2D.X1E.X2A,
Z4.T1D.T2D.X1E.X2A, Z5.T1D.T2D.X1E.X2A, Z6.T1D.T2D.X1E.X2A,
Z1.T1A.T2A.X1A.X2B, Z2.T1A.T2A.X1A.X2B, Z3.T1A.T2A.X1A.X2B,
Z4.T1A.T2A.X1A.X2B, Z5.T1A.T2A.X1A.X2B, Z6.T1A.T2A.X1A.X2B,
Z1.T1B.T2A.X1A.X2B, Z2.T1B.T2A.X1A.X2B, Z3.T1B.T2A.X1A.X2B,
Z4.T1B.T2A.X1A.X2B, Z5.T1B.T2A.X1A.X2B, Z6.T1B.T2A.X1A.X2B,
Z1.T1C.T2A.X1A.X2B, Z2.T1C.T2A.X1A.X2B, Z3.T1C.T2A.X1A.X2B,
Z4.T1C.T2A.X1A.X2B, Z5.T1C.T2A.X1A.X2B, Z6.T1C.T2A.X1A.X2B,
Z1.T1D.T2A.X1A.X2B, Z2.T1D.T2A.X1A.X2B, Z3.T1D.T2A.X1A.X2B,
Z4.T1D.T2A.X1A.X2B, Z5.T1D.T2A.X1A.X2B, Z6.T1D.T2A.X1A.X2B,
Z1.T1A.T2B.X1A.X2B, Z2.T1A.T2B.X1A.X2B, Z3.T1A.T2B.X1A.X2B,
Z4.T1A.T2B.X1A.X2B, Z5.T1A.T2B.X1A.X2B, Z6.T1A.T2B.X1A.X2B,
Z1.T1B.T2B.X1A.X2B, Z2.T1B.T2B.X1A.X2B, Z3.T1B.T2B.X1A.X2B,
Z4.T1B.T2B.X1A.X2B, Z5.T1B.T2B.X1A.X2B, Z6.T1B.T2B.X1A.X2B,
Z1.T1C.T2B.X1A.X2B, Z2.T1C.T2B.X1A.X2B, Z3.T1C.T2B.X1A.X2B,
Z4.T1C.T2B.X1A.X2B, Z5.T1C.T2B.X1A.X2B, Z6.T1C.T2B.X1A.X2B,
Z1.T1D.T2B.X1A.X2B, Z2.T1D.T2B.X1A.X2B, Z3.T1D.T2B.X1A.X2B,
Z4.T1D.T2B.X1A.X2B, Z5.T1D.T2B.X1A.X2B, Z6.T1D.T2B.X1A.X2B,
Z1.T1A.T2C.X1A.X2B, Z2.T1A.T2C.X1A.X2B, Z3.T1A.T2C.X1A.X2B,
Z4.T1A.T2C.X1A.X2B, Z5.T1A.T2C.X1A.X2B, Z6.T1A.T2C.X1A.X2B,
Z1.T1B.T2C.X1A.X2B, Z2.T1B.T2C.X1A.X2B, Z3.T1B.T2C.X1A.X2B,
Z4.T1B.T2C.X1A.X2B, Z5.T1B.T2C.X1A.X2B, Z6.T1B.T2C.X1A.X2B,
Z1.T1C.T2C.X1A.X2B, Z2.T1C.T2C.X1A.X2B, Z3.T1C.T2C.X1A.X2B,
Z4.T1C.T2C.X1A.X2B, Z5.T1C.T2C.X1A.X2B, Z6.T1C.T2C.X1A.X2B,
Z1.T1D.T2C.X1A.X2B, Z2.T1D.T2C.X1A.X2B, Z3.T1D.T2C.X1A.X2B,
Z4.T1D.T2C.X1A.X2B, Z5.T1D.T2C.X1A.X2B, Z6.T1D.T2C.X1A.X2B,

Z1.T1A.T2D.X1A.X2B, Z2.T1A.T2D.X1A.X2B, Z3.T1A.T2D.X1A.X2B,
Z4.T1A.T2D.X1A.X2B, Z5.T1A.T2D.X1A.X2B, Z6.T1A.T2D.X1A.X2B,
Z1.T1B.T2D.X1A.X2B, Z2.T1B.T2D.X1A.X2B, Z3.T1B.T2D.X1A.X2B,
Z4.T1B.T2D.X1A.X2B, Z5.T1B.T2D.X1A.X2B, Z6.T1B.T2D.X1A.X2B,
Z1.T1C.T2D.X1A.X2B, Z2.T1C.T2D.X1A.X2B, Z3.T1C.T2D.X1A.X2B,
Z4.T1C.T2D.X1A.X2B, Z5.T1C.T2D.X1A.X2B, Z6.T1C.T2D.X1A.X2B,
Z1.T1D.T2D.X1A.X2B, Z2.T1D.T2D.X1A.X2B, Z3.T1D.T2D.X1A.X2B,
Z4.T1D.T2D.X1A.X2B, Z5.T1D.T2D.X1A.X2B, Z6.T1D.T2D.X1A.X2B,
Z1.T1A.T2A.X1B.X2B, Z2.T1A.T2A.X1B.X2B, Z3.T1A.T2A.X1B.X2B,
Z4.T1A.T2A.X1B.X2B, Z5.T1A.T2A.X1B.X2B, Z6.T1A.T2A.X1B.X2B,
Z1.T1B.T2A.X1B.X2B, Z2.T1B.T2A.X1B.X2B, Z3.T1B.T2A.X1B.X2B,
Z4.T1B.T2A.X1B.X2B, Z5.T1B.T2A.X1B.X2B, Z6.T1B.T2A.X1B.X2B,
Z1.T1C.T2A.X1B.X2B, Z2.T1C.T2A.X1B.X2B, Z3.T1C.T2A.X1B.X2B,
Z4.T1C.T2A.X1B.X2B, Z5.T1C.T2A.X1B.X2B, Z6.T1C.T2A.X1B.X2B,
Z1.T1D.T2A.X1B.X2B, Z2.T1D.T2A.X1B.X2B, Z3.T1D.T2A.X1B.X2B,
Z4.T1D.T2A.X1B.X2B, Z5.T1D.T2A.X1B.X2B, Z6.T1D.T2A.X1B.X2B,
Z1.T1A.T2B.X1B.X2B, Z2.T1A.T2B.X1B.X2B, Z3.T1A.T2B.X1B.X2B,
Z4.T1A.T2B.X1B.X2B, Z5.T1A.T2B.X1B.X2B, Z6.T1A.T2B.X1B.X2B,
Z1.T1B.T2B.X1B.X2B, Z2.T1B.T2B.X1B.X2B, Z3.T1B.T2B.X1B.X2B,
Z4.T1B.T2B.X1B.X2B, Z5.T1B.T2B.X1B.X2B, Z6.T1B.T2B.X1B.X2B,
Z1.T1C.T2B.X1B.X2B, Z2.T1C.T2B.X1B.X2B, Z3.T1C.T2B.X1B.X2B,
Z4.T1C.T2B.X1B.X2B, Z5.T1C.T2B.X1B.X2B, Z6.T1C.T2B.X1B.X2B,
Z1.T1D.T2B.X1B.X2B, Z2.T1D.T2B.X1B.X2B, Z3.T1D.T2B.X1B.X2B,
Z4.T1D.T2B.X1B.X2B, Z5.T1D.T2B.X1B.X2B, Z6.T1D.T2B.X1B.X2B,
Z1.T1A.T2C.X1B.X2B, Z2.T1A.T2C.X1B.X2B, Z3.T1A.T2C.X1B.X2B,
Z4.T1A.T2C.X1B.X2B, Z5.T1A.T2C.X1B.X2B, Z6.T1A.T2C.X1B.X2B,
Z1.T1B.T2C.X1B.X2B, Z2.T1B.T2C.X1B.X2B, Z3.T1B.T2C.X1B.X2B,
Z4.T1B.T2C.X1B.X2B, Z5.T1B.T2C.X1B.X2B, Z6.T1B.T2C.X1B.X2B,
Z1.T1C.T2C.X1B.X2B, Z2.T1C.T2C.X1B.X2B, Z3.T1C.T2C.X1B.X2B,
Z4.T1C.T2C.X1B.X2B, Z5.T1C.T2C.X1B.X2B, Z6.T1C.T2C.X1B.X2B,
Z1.T1D.T2C.X1B.X2B, Z2.T1D.T2C.X1B.X2B, Z3.T1D.T2C.X1B.X2B,
Z4.T1D.T2C.X1B.X2B, Z5.T1D.T2C.X1B.X2B, Z6.T1D.T2C.X1B.X2B,

Z1.T1A.T2D.X1B.X2B, Z2.T1A.T2D.X1B.X2B, Z3.T1A.T2D.X1B.X2B,
Z4.T1A.T2D.X1B.X2B, Z5.T1A.T2D.X1B.X2B, Z6.T1A.T2D.X1B.X2B,
Z1.T1B.T2D.X1B.X2B, Z2.T1B.T2D.X1B.X2B, Z3.T1B.T2D.X1B.X2B,
Z4.T1B.T2D.X1B.X2B, Z5.T1B.T2D.X1B.X2B, Z6.T1B.T2D.X1B.X2B,
Z1.T1C.T2D.X1B.X2B, Z2.T1C.T2D.X1B.X2B, Z3.T1C.T2D.X1B.X2B,
Z4.T1C.T2D.X1B.X2B, Z5.T1C.T2D.X1B.X2B, Z6.T1C.T2D.X1B.X2B,
Z1.T1D.T2D.X1B.X2B, Z2.T1D.T2D.X1B.X2B, Z3.T1D.T2D.X1B.X2B,
Z4.T1D.T2D.X1B.X2B, Z5.T1D.T2D.X1B.X2B, Z6.T1D.T2D.X1B.X2B,
Z1.T1A.T2A.X1C.X2B, Z2.T1A.T2A.X1C.X2B, Z3.T1A.T2A.X1C.X2B,
Z4.T1A.T2A.X1C.X2B, Z5.T1A.T2A.X1C.X2B, Z6.T1A.T2A.X1C.X2B,
Z1.T1B.T2A.X1C.X2B, Z2.T1B.T2A.X1C.X2B, Z3.T1B.T2A.X1C.X2B,
Z4.T1B.T2A.X1C.X2B, Z5.T1B.T2A.X1C.X2B, Z6.T1B.T2A.X1C.X2B,
Z1.T1C.T2A.X1C.X2B, Z2.T1C.T2A.X1C.X2B, Z3.T1C.T2A.X1C.X2B,
Z4.T1C.T2A.X1C.X2B, Z5.T1C.T2A.X1C.X2B, Z6.T1C.T2A.X1C.X2B,
Z1.T1D.T2A.X1C.X2B, Z2.T1D.T2A.X1C.X2B, Z3.T1D.T2A.X1C.X2B,
Z4.T1D.T2A.X1C.X2B, Z5.T1D.T2A.X1C.X2B, Z6.T1D.T2A.X1C.X2B,
Z1.T1A.T2B.X1C.X2B, Z2.T1A.T2B.X1C.X2B, Z3.T1A.T2B.X1C.X2B,
Z4.T1A.T2B.X1C.X2B, Z5.T1A.T2B.X1C.X2B, Z6.T1A.T2B.X1C.X2B,
Z1.T1B.T2B.X1C.X2B, Z2.T1B.T2B.X1C.X2B, Z3.T1B.T2B.X1C.X2B,
Z4.T1B.T2B.X1C.X2B, Z5.T1B.T2B.X1C.X2B, Z6.T1B.T2B.X1C.X2B,
Z1.T1C.T2B.X1C.X2B, Z2.T1C.T2B.X1C.X2B, Z3.T1C.T2B.X1C.X2B,
Z4.T1C.T2B.X1C.X2B, Z5.T1C.T2B.X1C.X2B, Z6.T1C.T2B.X1C.X2B,
Z1.T1D.T2B.X1C.X2B, Z2.T1D.T2B.X1C.X2B, Z3.T1D.T2B.X1C.X2B,
Z4.T1D.T2B.X1C.X2B, Z5.T1D.T2B.X1C.X2B, Z6.T1D.T2B.X1C.X2B,
Z1.T1A.T2C.X1C.X2B, Z2.T1A.T2C.X1C.X2B, Z3.T1A.T2C.X1C.X2B,
Z4.T1A.T2C.X1C.X2B, Z5.T1A.T2C.X1C.X2B, Z6.T1A.T2C.X1C.X2B,
Z1.T1B.T2C.X1C.X2B, Z2.T1B.T2C.X1C.X2B, Z3.T1B.T2C.X1C.X2B,
Z4.T1B.T2C.X1C.X2B, Z5.T1B.T2C.X1C.X2B, Z6.T1B.T2C.X1C.X2B,
Z1.T1C.T2C.X1C.X2B, Z2.T1C.T2C.X1C.X2B, Z3.T1C.T2C.X1C.X2B,
Z4.T1C.T2C.X1C.X2B, Z5.T1C.T2C.X1C.X2B, Z6.T1C.T2C.X1C.X2B,
Z1.T1D.T2C.X1C.X2B, Z2.T1D.T2C.X1C.X2B, Z3.T1D.T2C.X1C.X2B,
Z4.T1D.T2C.X1C.X2B, Z5.T1D.T2C.X1C.X2B, Z6.T1D.T2C.X1C.X2B,

Z1.T1A.T2D.X1C.X2B, Z2.T1A.T2D.X1C.X2B, Z3.T1A.T2D.X1C.X2B,
Z4.T1A.T2D.X1C.X2B, Z5.T1A.T2D.X1C.X2B, Z6.T1A.T2D.X1C.X2B,
Z1.T1B.T2D.X1C.X2B, Z2.T1B.T2D.X1C.X2B, Z3.T1B.T2D.X1C.X2B,
Z4.T1B.T2D.X1C.X2B, Z5.T1B.T2D.X1C.X2B, Z6.T1B.T2D.X1C.X2B,
Z1.T1C.T2D.X1C.X2B, Z2.T1C.T2D.X1C.X2B, Z3.T1C.T2D.X1C.X2B,
Z4.T1C.T2D.X1C.X2B, Z5.T1C.T2D.X1C.X2B, Z6.T1C.T2D.X1C.X2B,
Z1.T1D.T2D.X1C.X2B, Z2.T1D.T2D.X1C.X2B, Z3.T1D.T2D.X1C.X2B,
Z4.T1D.T2D.X1C.X2B, Z5.T1D.T2D.X1C.X2B, Z6.T1D.T2D.X1C.X2B,
Z1.T1A.T2A.X1D.X2B, Z2.T1A.T2A.X1D.X2B, Z3.T1A.T2A.X1D.X2B,
Z4.T1A.T2A.X1D.X2B, Z5.T1A.T2A.X1D.X2B, Z6.T1A.T2A.X1D.X2B,
Z1.T1B.T2A.X1D.X2B, Z2.T1B.T2A.X1D.X2B, Z3.T1B.T2A.X1D.X2B,
Z4.T1B.T2A.X1D.X2B, Z5.T1B.T2A.X1D.X2B, Z6.T1B.T2A.X1D.X2B,
Z1.T1C.T2A.X1D.X2B, Z2.T1C.T2A.X1D.X2B, Z3.T1C.T2A.X1D.X2B,
Z4.T1C.T2A.X1D.X2B, Z5.T1C.T2A.X1D.X2B, Z6.T1C.T2A.X1D.X2B,
Z1.T1D.T2A.X1D.X2B, Z2.T1D.T2A.X1D.X2B, Z3.T1D.T2A.X1D.X2B,
Z4.T1D.T2A.X1D.X2B, Z5.T1D.T2A.X1D.X2B, Z6.T1D.T2A.X1D.X2B,
Z1.T1A.T2B.X1D.X2B, Z2.T1A.T2B.X1D.X2B, Z3.T1A.T2B.X1D.X2B,
Z4.T1A.T2B.X1D.X2B, Z5.T1A.T2B.X1D.X2B, Z6.T1A.T2B.X1D.X2B,
Z1.T1B.T2B.X1D.X2B, Z2.T1B.T2B.X1D.X2B, Z3.T1B.T2B.X1D.X2B,
Z4.T1B.T2B.X1D.X2B, Z5.T1B.T2B.X1D.X2B, Z6.T1B.T2B.X1D.X2B,
Z1.T1C.T2B.X1D.X2B, Z2.T1C.T2B.X1D.X2B, Z3.T1C.T2B.X1D.X2B,
Z4.T1C.T2B.X1D.X2B, Z5.T1C.T2B.X1D.X2B, Z6.T1C.T2B.X1D.X2B,
Z1.T1D.T2B.X1D.X2B, Z2.T1D.T2B.X1D.X2B, Z3.T1D.T2B.X1D.X2B,
Z4.T1D.T2B.X1D.X2B, Z5.T1D.T2B.X1D.X2B, Z6.T1D.T2B.X1D.X2B,
Z1.T1A.T2C.X1D.X2B, Z2.T1A.T2C.X1D.X2B, Z3.T1A.T2C.X1D.X2B,
Z4.T1A.T2C.X1D.X2B, Z5.T1A.T2C.X1D.X2B, Z6.T1A.T2C.X1D.X2B,
Z1.T1B.T2C.X1D.X2B, Z2.T1B.T2C.X1D.X2B, Z3.T1B.T2C.X1D.X2B,
Z4.T1B.T2C.X1D.X2B, Z5.T1B.T2C.X1D.X2B, Z6.T1B.T2C.X1D.X2B,
Z1.T1C.T2C.X1D.X2B, Z2.T1C.T2C.X1D.X2B, Z3.T1C.T2C.X1D.X2B,
Z4.T1C.T2C.X1D.X2B, Z5.T1C.T2C.X1D.X2B, Z6.T1C.T2C.X1D.X2B,
Z1.T1D.T2C.X1D.X2B, Z2.T1D.T2C.X1D.X2B, Z3.T1D.T2C.X1D.X2B,
Z4.T1D.T2C.X1D.X2B, Z5.T1D.T2C.X1D.X2B, Z6.T1D.T2C.X1D.X2B,

Z1.T1A.T2D.X1D.X2B, Z2.T1A.T2D.X1D.X2B, Z3.T1A.T2D.X1D.X2B,
Z4.T1A.T2D.X1D.X2B, Z5.T1A.T2D.X1D.X2B, Z6.T1A.T2D.X1D.X2B,
Z1.T1B.T2D.X1D.X2B, Z2.T1B.T2D.X1D.X2B, Z3.T1B.T2D.X1D.X2B,
Z4.T1B.T2D.X1D.X2B, Z5.T1B.T2D.X1D.X2B, Z6.T1B.T2D.X1D.X2B,
Z1.T1C.T2D.X1D.X2B, Z2.T1C.T2D.X1D.X2B, Z3.T1C.T2D.X1D.X2B,
Z4.T1C.T2D.X1D.X2B, Z5.T1C.T2D.X1D.X2B, Z6.T1C.T2D.X1D.X2B,
Z1.T1D.T2D.X1D.X2B, Z2.T1D.T2D.X1D.X2B, Z3.T1D.T2D.X1D.X2B,
Z4.T1D.T2D.X1D.X2B, Z5.T1D.T2D.X1D.X2B, Z6.T1D.T2D.X1D.X2B,
Z1.T1A.T2A.X1E.X2B, Z2.T1A.T2A.X1E.X2B, Z3.T1A.T2A.X1E.X2B,
Z4.T1A.T2A.X1E.X2B, Z5.T1A.T2A.X1E.X2B, Z6.T1A.T2A.X1E.X2B,
Z1.T1B.T2A.X1E.X2B, Z2.T1B.T2A.X1E.X2B, Z3.T1B.T2A.X1E.X2B,
Z4.T1B.T2A.X1E.X2B, Z5.T1B.T2A.X1E.X2B, Z6.T1B.T2A.X1E.X2B,
Z1.T1C.T2A.X1E.X2B, Z2.T1C.T2A.X1E.X2B, Z3.T1C.T2A.X1E.X2B,
Z4.T1C.T2A.X1E.X2B, Z5.T1C.T2A.X1E.X2B, Z6.T1C.T2A.X1E.X2B,
Z1.T1D.T2A.X1E.X2B, Z2.T1D.T2A.X1E.X2B, Z3.T1D.T2A.X1E.X2B,
Z4.T1D.T2A.X1E.X2B, Z5.T1D.T2A.X1E.X2B, Z6.T1D.T2A.X1E.X2B,
Z1.T1A.T2B.X1E.X2B, Z2.T1A.T2B.X1E.X2B, Z3.T1A.T2B.X1E.X2B,
Z4.T1A.T2B.X1E.X2B, Z5.T1A.T2B.X1E.X2B, Z6.T1A.T2B.X1E.X2B,
Z1.T1B.T2B.X1E.X2B, Z2.T1B.T2B.X1E.X2B, Z3.T1B.T2B.X1E.X2B,
Z4.T1B.T2B.X1E.X2B, Z5.T1B.T2B.X1E.X2B, Z6.T1B.T2B.X1E.X2B,
Z1.T1C.T2B.X1E.X2B, Z2.T1C.T2B.X1E.X2B, Z3.T1C.T2B.X1E.X2B,
Z4.T1C.T2B.X1E.X2B, Z5.T1C.T2B.X1E.X2B, Z6.T1C.T2B.X1E.X2B,
Z1.T1D.T2B.X1E.X2B, Z2.T1D.T2B.X1E.X2B, Z3.T1D.T2B.X1E.X2B,
Z4.T1D.T2B.X1E.X2B, Z5.T1D.T2B.X1E.X2B, Z6.T1D.T2B.X1E.X2B,
Z1.T1A.T2C.X1E.X2B, Z2.T1A.T2C.X1E.X2B, Z3.T1A.T2C.X1E.X2B,
Z4.T1A.T2C.X1E.X2B, Z5.T1A.T2C.X1E.X2B, Z6.T1A.T2C.X1E.X2B,
Z1.T1B.T2C.X1E.X2B, Z2.T1B.T2C.X1E.X2B, Z3.T1B.T2C.X1E.X2B,
Z4.T1B.T2C.X1E.X2B, Z5.T1B.T2C.X1E.X2B, Z6.T1B.T2C.X1E.X2B,
Z1.T1C.T2C.X1E.X2B, Z2.T1C.T2C.X1E.X2B, Z3.T1C.T2C.X1E.X2B,
Z4.T1C.T2C.X1E.X2B, Z5.T1C.T2C.X1E.X2B, Z6.T1C.T2C.X1E.X2B,
Z1.T1D.T2C.X1E.X2B, Z2.T1D.T2C.X1E.X2B, Z3.T1D.T2C.X1E.X2B,
Z4.T1D.T2C.X1E.X2B, Z5.T1D.T2C.X1E.X2B, Z6.T1D.T2C.X1E.X2B,

Z1.T1A.T2D.X1E.X2B, Z2.T1A.T2D.X1E.X2B, Z3.T1A.T2D.X1E.X2B,
Z4.T1A.T2D.X1E.X2B, Z5.T1A.T2D.X1E.X2B, Z6.T1A.T2D.X1E.X2B,
Z1.T1B.T2D.X1E.X2B, Z2.T1B.T2D.X1E.X2B, Z3.T1B.T2D.X1E.X2B,
Z4.T1B.T2D.X1E.X2B, Z5.T1B.T2D.X1E.X2B, Z6.T1B.T2D.X1E.X2B,
Z1.T1C.T2D.X1E.X2B, Z2.T1C.T2D.X1E.X2B, Z3.T1C.T2D.X1E.X2B,
Z4.T1C.T2D.X1E.X2B, Z5.T1C.T2D.X1E.X2B, Z6.T1C.T2D.X1E.X2B,
Z1.T1D.T2D.X1E.X2B, Z2.T1D.T2D.X1E.X2B, Z3.T1D.T2D.X1E.X2B,
Z4.T1D.T2D.X1E.X2B, Z5.T1D.T2D.X1E.X2B, Z6.T1D.T2D.X1E.X2B,
Z1.T1A.T2A.X1A.X2C, Z2.T1A.T2A.X1A.X2C, Z3.T1A.T2A.X1A.X2C,
Z4.T1A.T2A.X1A.X2C, Z5.T1A.T2A.X1A.X2C, Z6.T1A.T2A.X1A.X2C,
Z1.T1B.T2A.X1A.X2C, Z2.T1B.T2A.X1A.X2C, Z3.T1B.T2A.X1A.X2C,
Z4.T1B.T2A.X1A.X2C, Z5.T1B.T2A.X1A.X2C, Z6.T1B.T2A.X1A.X2C,
Z1.T1C.T2A.X1A.X2C, Z2.T1C.T2A.X1A.X2C, Z3.T1C.T2A.X1A.X2C,
Z4.T1C.T2A.X1A.X2C, Z5.T1C.T2A.X1A.X2C, Z6.T1C.T2A.X1A.X2C,
Z1.T1D.T2A.X1A.X2C, Z2.T1D.T2A.X1A.X2C, Z3.T1D.T2A.X1A.X2C,
Z4.T1D.T2A.X1A.X2C, Z5.T1D.T2A.X1A.X2C, Z6.T1D.T2A.X1A.X2C,
Z1.T1A.T2B.X1A.X2C, Z2.T1A.T2B.X1A.X2C, Z3.T1A.T2B.X1A.X2C,
Z4.T1A.T2B.X1A.X2C, Z5.T1A.T2B.X1A.X2C, Z6.T1A.T2B.X1A.X2C,
Z1.T1B.T2B.X1A.X2C, Z2.T1B.T2B.X1A.X2C, Z3.T1B.T2B.X1A.X2C,
Z4.T1B.T2B.X1A.X2C, Z5.T1B.T2B.X1A.X2C, Z6.T1B.T2B.X1A.X2C,
Z1.T1C.T2B.X1A.X2C, Z2.T1C.T2B.X1A.X2C, Z3.T1C.T2B.X1A.X2C,
Z4.T1C.T2B.X1A.X2C, Z5.T1C.T2B.X1A.X2C, Z6.T1C.T2B.X1A.X2C,
Z1.T1D.T2B.X1A.X2C, Z2.T1D.T2B.X1A.X2C, Z3.T1D.T2B.X1A.X2C,
Z4.T1D.T2B.X1A.X2C, Z5.T1D.T2B.X1A.X2C, Z6.T1D.T2B.X1A.X2C,
Z1.T1A.T2C.X1A.X2C, Z2.T1A.T2C.X1A.X2C, Z3.T1A.T2C.X1A.X2C,
Z4.T1A.T2C.X1A.X2C, Z5.T1A.T2C.X1A.X2C, Z6.T1A.T2C.X1A.X2C,
Z1.T1B.T2C.X1A.X2C, Z2.T1B.T2C.X1A.X2C, Z3.T1B.T2C.X1A.X2C,
Z4.T1B.T2C.X1A.X2C, Z5.T1B.T2C.X1A.X2C, Z6.T1B.T2C.X1A.X2C,
Z1.T1C.T2C.X1A.X2C, Z2.T1C.T2C.X1A.X2C, Z3.T1C.T2C.X1A.X2C,
Z4.T1C.T2C.X1A.X2C, Z5.T1C.T2C.X1A.X2C, Z6.T1C.T2C.X1A.X2C,
Z1.T1D.T2C.X1A.X2C, Z2.T1D.T2C.X1A.X2C, Z3.T1D.T2C.X1A.X2C,
Z4.T1D.T2C.X1A.X2C, Z5.T1D.T2C.X1A.X2C, Z6.T1D.T2C.X1A.X2C,

Z1.T1A.T2D.X1A.X2C, Z2.T1A.T2D.X1A.X2C, Z3.T1A.T2D.X1A.X2C,
Z4.T1A.T2D.X1A.X2C, Z5.T1A.T2D.X1A.X2C, Z6.T1A.T2D.X1A.X2C,
Z1.T1B.T2D.X1A.X2C, Z2.T1B.T2D.X1A.X2C, Z3.T1B.T2D.X1A.X2C,
Z4.T1B.T2D.X1A.X2C, Z5.T1B.T2D.X1A.X2C, Z6.T1B.T2D.X1A.X2C,
Z1.T1C.T2D.X1A.X2C, Z2.T1C.T2D.X1A.X2C, Z3.T1C.T2D.X1A.X2C,
Z4.T1C.T2D.X1A.X2C, Z5.T1C.T2D.X1A.X2C, Z6.T1C.T2D.X1A.X2C,
Z1.T1D.T2D.X1A.X2C, Z2.T1D.T2D.X1A.X2C, Z3.T1D.T2D.X1A.X2C,
Z4.T1D.T2D.X1A.X2C, Z5.T1D.T2D.X1A.X2C, Z6.T1D.T2D.X1A.X2C,
Z1.T1A.T2A.X1B.X2C, Z2.T1A.T2A.X1B.X2C, Z3.T1A.T2A.X1B.X2C,
Z4.T1A.T2A.X1B.X2C, Z5.T1A.T2A.X1B.X2C, Z6.T1A.T2A.X1B.X2C,
Z1.T1B.T2A.X1B.X2C, Z2.T1B.T2A.X1B.X2C, Z3.T1B.T2A.X1B.X2C,
Z4.T1B.T2A.X1B.X2C, Z5.T1B.T2A.X1B.X2C, Z6.T1B.T2A.X1B.X2C,
Z1.T1C.T2A.X1B.X2C, Z2.T1C.T2A.X1B.X2C, Z3.T1C.T2A.X1B.X2C,
Z4.T1C.T2A.X1B.X2C, Z5.T1C.T2A.X1B.X2C, Z6.T1C.T2A.X1B.X2C,
Z1.T1D.T2A.X1B.X2C, Z2.T1D.T2A.X1B.X2C, Z3.T1D.T2A.X1B.X2C,
Z4.T1D.T2A.X1B.X2C, Z5.T1D.T2A.X1B.X2C, Z6.T1D.T2A.X1B.X2C,
Z1.T1A.T2B.X1B.X2C, Z2.T1A.T2B.X1B.X2C, Z3.T1A.T2B.X1B.X2C,
Z4.T1A.T2B.X1B.X2C, Z5.T1A.T2B.X1B.X2C, Z6.T1A.T2B.X1B.X2C,
Z1.T1B.T2B.X1B.X2C, Z2.T1B.T2B.X1B.X2C, Z3.T1B.T2B.X1B.X2C,
Z4.T1B.T2B.X1B.X2C, Z5.T1B.T2B.X1B.X2C, Z6.T1B.T2B.X1B.X2C,
Z1.T1C.T2B.X1B.X2C, Z2.T1C.T2B.X1B.X2C, Z3.T1C.T2B.X1B.X2C,
Z4.T1C.T2B.X1B.X2C, Z5.T1C.T2B.X1B.X2C, Z6.T1C.T2B.X1B.X2C,
Z1.T1D.T2B.X1B.X2C, Z2.T1D.T2B.X1B.X2C, Z3.T1D.T2B.X1B.X2C,
Z4.T1D.T2B.X1B.X2C, Z5.T1D.T2B.X1B.X2C, Z6.T1D.T2B.X1B.X2C,
Z1.T1A.T2C.X1B.X2C, Z2.T1A.T2C.X1B.X2C, Z3.T1A.T2C.X1B.X2C,
Z4.T1A.T2C.X1B.X2C, Z5.T1A.T2C.X1B.X2C, Z6.T1A.T2C.X1B.X2C,
Z1.T1B.T2C.X1B.X2C, Z2.T1B.T2C.X1B.X2C, Z3.T1B.T2C.X1B.X2C,
Z4.T1B.T2C.X1B.X2C, Z5.T1B.T2C.X1B.X2C, Z6.T1B.T2C.X1B.X2C,
Z1.T1C.T2C.X1B.X2C, Z2.T1C.T2C.X1B.X2C, Z3.T1C.T2C.X1B.X2C,
Z4.T1C.T2C.X1B.X2C, Z5.T1C.T2C.X1B.X2C, Z6.T1C.T2C.X1B.X2C,
Z1.T1D.T2C.X1B.X2C, Z2.T1D.T2C.X1B.X2C, Z3.T1D.T2C.X1B.X2C,
Z4.T1D.T2C.X1B.X2C, Z5.T1D.T2C.X1B.X2C, Z6.T1D.T2C.X1B.X2C,

Z1.T1A.T2D.X1B.X2C, Z2.T1A.T2D.X1B.X2C, Z3.T1A.T2D.X1B.X2C,
Z4.T1A.T2D.X1B.X2C, Z5.T1A.T2D.X1B.X2C, Z6.T1A.T2D.X1B.X2C,
Z1.T1B.T2D.X1B.X2C, Z2.T1B.T2D.X1B.X2C, Z3.T1B.T2D.X1B.X2C,
Z4.T1B.T2D.X1B.X2C, Z5.T1B.T2D.X1B.X2C, Z6.T1B.T2D.X1B.X2C,
Z1.T1C.T2D.X1B.X2C, Z2.T1C.T2D.X1B.X2C, Z3.T1C.T2D.X1B.X2C,
Z4.T1C.T2D.X1B.X2C, Z5.T1C.T2D.X1B.X2C, Z6.T1C.T2D.X1B.X2C,
Z1.T1D.T2D.X1B.X2C, Z2.T1D.T2D.X1B.X2C, Z3.T1D.T2D.X1B.X2C,
Z4.T1D.T2D.X1B.X2C, Z5.T1D.T2D.X1B.X2C, Z6.T1D.T2D.X1B.X2C,
Z1.T1A.T2A.X1C.X2C, Z2.T1A.T2A.X1C.X2C, Z3.T1A.T2A.X1C.X2C,
Z4.T1A.T2A.X1C.X2C, Z5.T1A.T2A.X1C.X2C, Z6.T1A.T2A.X1C.X2C,
Z1.T1B.T2A.X1C.X2C, Z2.T1B.T2A.X1C.X2C, Z3.T1B.T2A.X1C.X2C,
Z4.T1B.T2A.X1C.X2C, Z5.T1B.T2A.X1C.X2C, Z6.T1B.T2A.X1C.X2C,
Z1.T1C.T2A.X1C.X2C, Z2.T1C.T2A.X1C.X2C, Z3.T1C.T2A.X1C.X2C,
Z4.T1C.T2A.X1C.X2C, Z5.T1C.T2A.X1C.X2C, Z6.T1C.T2A.X1C.X2C,
Z1.T1D.T2A.X1C.X2C, Z2.T1D.T2A.X1C.X2C, Z3.T1D.T2A.X1C.X2C,
Z4.T1D.T2A.X1C.X2C, Z5.T1D.T2A.X1C.X2C, Z6.T1D.T2A.X1C.X2C,
Z1.T1A.T2B.X1C.X2C, Z2.T1A.T2B.X1C.X2C, Z3.T1A.T2B.X1C.X2C,
Z4.T1A.T2B.X1C.X2C, Z5.T1A.T2B.X1C.X2C, Z6.T1A.T2B.X1C.X2C,
Z1.T1B.T2B.X1C.X2C, Z2.T1B.T2B.X1C.X2C, Z3.T1B.T2B.X1C.X2C,
Z4.T1B.T2B.X1C.X2C, Z5.T1B.T2B.X1C.X2C, Z6.T1B.T2B.X1C.X2C,
Z1.T1C.T2B.X1C.X2C, Z2.T1C.T2B.X1C.X2C, Z3.T1C.T2B.X1C.X2C,
Z4.T1C.T2B.X1C.X2C, Z5.T1C.T2B.X1C.X2C, Z6.T1C.T2B.X1C.X2C,
Z1.T1D.T2B.X1C.X2C, Z2.T1D.T2B.X1C.X2C, Z3.T1D.T2B.X1C.X2C,
Z4.T1D.T2B.X1C.X2C, Z5.T1D.T2B.X1C.X2C, Z6.T1D.T2B.X1C.X2C,
Z1.T1A.T2C.X1C.X2C, Z2.T1A.T2C.X1C.X2C, Z3.T1A.T2C.X1C.X2C,
Z4.T1A.T2C.X1C.X2C, Z5.T1A.T2C.X1C.X2C, Z6.T1A.T2C.X1C.X2C,
Z1.T1B.T2C.X1C.X2C, Z2.T1B.T2C.X1C.X2C, Z3.T1B.T2C.X1C.X2C,
Z4.T1B.T2C.X1C.X2C, Z5.T1B.T2C.X1C.X2C, Z6.T1B.T2C.X1C.X2C,
Z1.T1C.T2C.X1C.X2C, Z2.T1C.T2C.X1C.X2C, Z3.T1C.T2C.X1C.X2C,
Z4.T1C.T2C.X1C.X2C, Z5.T1C.T2C.X1C.X2C, Z6.T1C.T2C.X1C.X2C,
Z1.T1D.T2C.X1C.X2C, Z2.T1D.T2C.X1C.X2C, Z3.T1D.T2C.X1C.X2C,
Z4.T1D.T2C.X1C.X2C, Z5.T1D.T2C.X1C.X2C, Z6.T1D.T2C.X1C.X2C,

Z1.T1A.T2D.X1C.X2C, Z2.T1A.T2D.X1C.X2C, Z3.T1A.T2D.X1C.X2C,
Z4.T1A.T2D.X1C.X2C, Z5.T1A.T2D.X1C.X2C, Z6.T1A.T2D.X1C.X2C,
Z1.T1B.T2D.X1C.X2C, Z2.T1B.T2D.X1C.X2C, Z3.T1B.T2D.X1C.X2C,
Z4.T1B.T2D.X1C.X2C, Z5.T1B.T2D.X1C.X2C, Z6.T1B.T2D.X1C.X2C,
Z1.T1C.T2D.X1C.X2C, Z2.T1C.T2D.X1C.X2C, Z3.T1C.T2D.X1C.X2C,
Z4.T1C.T2D.X1C.X2C, Z5.T1C.T2D.X1C.X2C, Z6.T1C.T2D.X1C.X2C,
Z1.T1D.T2D.X1C.X2C, Z2.T1D.T2D.X1C.X2C, Z3.T1D.T2D.X1C.X2C,
Z4.T1D.T2D.X1C.X2C, Z5.T1D.T2D.X1C.X2C, Z6.T1D.T2D.X1C.X2C,
Z1.T1A.T2A.X1D.X2C, Z2.T1A.T2A.X1D.X2C, Z3.T1A.T2A.X1D.X2C,
Z4.T1A.T2A.X1D.X2C, Z5.T1A.T2A.X1D.X2C, Z6.T1A.T2A.X1D.X2C,
Z1.T1B.T2A.X1D.X2C, Z2.T1B.T2A.X1D.X2C, Z3.T1B.T2A.X1D.X2C,
Z4.T1B.T2A.X1D.X2C, Z5.T1B.T2A.X1D.X2C, Z6.T1B.T2A.X1D.X2C,
Z1.T1C.T2A.X1D.X2C, Z2.T1C.T2A.X1D.X2C, Z3.T1C.T2A.X1D.X2C,
Z4.T1C.T2A.X1D.X2C, Z5.T1C.T2A.X1D.X2C, Z6.T1C.T2A.X1D.X2C,
Z1.T1D.T2A.X1D.X2C, Z2.T1D.T2A.X1D.X2C, Z3.T1D.T2A.X1D.X2C,
Z4.T1D.T2A.X1D.X2C, Z5.T1D.T2A.X1D.X2C, Z6.T1D.T2A.X1D.X2C,
Z1.T1A.T2B.X1D.X2C, Z2.T1A.T2B.X1D.X2C, Z3.T1A.T2B.X1D.X2C,
Z4.T1A.T2B.X1D.X2C, Z5.T1A.T2B.X1D.X2C, Z6.T1A.T2B.X1D.X2C,
Z1.T1B.T2B.X1D.X2C, Z2.T1B.T2B.X1D.X2C, Z3.T1B.T2B.X1D.X2C,
Z4.T1B.T2B.X1D.X2C, Z5.T1B.T2B.X1D.X2C, Z6.T1B.T2B.X1D.X2C,
Z1.T1C.T2B.X1D.X2C, Z2.T1C.T2B.X1D.X2C, Z3.T1C.T2B.X1D.X2C,
Z4.T1C.T2B.X1D.X2C, Z5.T1C.T2B.X1D.X2C, Z6.T1C.T2B.X1D.X2C,
Z1.T1D.T2B.X1D.X2C, Z2.T1D.T2B.X1D.X2C, Z3.T1D.T2B.X1D.X2C,
Z4.T1D.T2B.X1D.X2C, Z5.T1D.T2B.X1D.X2C, Z6.T1D.T2B.X1D.X2C,
Z1.T1A.T2C.X1D.X2C, Z2.T1A.T2C.X1D.X2C, Z3.T1A.T2C.X1D.X2C,
Z4.T1A.T2C.X1D.X2C, Z5.T1A.T2C.X1D.X2C, Z6.T1A.T2C.X1D.X2C,
Z1.T1B.T2C.X1D.X2C, Z2.T1B.T2C.X1D.X2C, Z3.T1B.T2C.X1D.X2C,
Z4.T1B.T2C.X1D.X2C, Z5.T1B.T2C.X1D.X2C, Z6.T1B.T2C.X1D.X2C,
Z1.T1C.T2C.X1D.X2C, Z2.T1C.T2C.X1D.X2C, Z3.T1C.T2C.X1D.X2C,
Z4.T1C.T2C.X1D.X2C, Z5.T1C.T2C.X1D.X2C, Z6.T1C.T2C.X1D.X2C,
Z1.T1D.T2C.X1D.X2C, Z2.T1D.T2C.X1D.X2C, Z3.T1D.T2C.X1D.X2C,
Z4.T1D.T2C.X1D.X2C, Z5.T1D.T2C.X1D.X2C, Z6.T1D.T2C.X1D.X2C,

Z1.T1A.T2D.X1D.X2C, Z2.T1A.T2D.X1D.X2C, Z3.T1A.T2D.X1D.X2C,
Z4.T1A.T2D.X1D.X2C, Z5.T1A.T2D.X1D.X2C, Z6.T1A.T2D.X1D.X2C,
Z1.T1B.T2D.X1D.X2C, Z2.T1B.T2D.X1D.X2C, Z3.T1B.T2D.X1D.X2C,
Z4.T1B.T2D.X1D.X2C, Z5.T1B.T2D.X1D.X2C, Z6.T1B.T2D.X1D.X2C,
Z1.T1C.T2D.X1D.X2C, Z2.T1C.T2D.X1D.X2C, Z3.T1C.T2D.X1D.X2C,
Z4.T1C.T2D.X1D.X2C, Z5.T1C.T2D.X1D.X2C, Z6.T1C.T2D.X1D.X2C,
Z1.T1D.T2D.X1D.X2C, Z2.T1D.T2D.X1D.X2C, Z3.T1D.T2D.X1D.X2C,
Z4.T1D.T2D.X1D.X2C, Z5.T1D.T2D.X1D.X2C, Z6.T1D.T2D.X1D.X2C,
Z1.T1A.T2A.X1E.X2C, Z2.T1A.T2A.X1E.X2C, Z3.T1A.T2A.X1E.X2C,
Z4.T1A.T2A.X1E.X2C, Z5.T1A.T2A.X1E.X2C, Z6.T1A.T2A.X1E.X2C,
Z1.T1B.T2A.X1E.X2C, Z2.T1B.T2A.X1E.X2C, Z3.T1B.T2A.X1E.X2C,
Z4.T1B.T2A.X1E.X2C, Z5.T1B.T2A.X1E.X2C, Z6.T1B.T2A.X1E.X2C,
Z1.T1C.T2A.X1E.X2C, Z2.T1C.T2A.X1E.X2C, Z3.T1C.T2A.X1E.X2C,
Z4.T1C.T2A.X1E.X2C, Z5.T1C.T2A.X1E.X2C, Z6.T1C.T2A.X1E.X2C,
Z1.T1D.T2A.X1E.X2C, Z2.T1D.T2A.X1E.X2C, Z3.T1D.T2A.X1E.X2C,
Z4.T1D.T2A.X1E.X2C, Z5.T1D.T2A.X1E.X2C, Z6.T1D.T2A.X1E.X2C,
Z1.T1A.T2B.X1E.X2C, Z2.T1A.T2B.X1E.X2C, Z3.T1A.T2B.X1E.X2C,
Z4.T1A.T2B.X1E.X2C, Z5.T1A.T2B.X1E.X2C, Z6.T1A.T2B.X1E.X2C,
Z1.T1B.T2B.X1E.X2C, Z2.T1B.T2B.X1E.X2C, Z3.T1B.T2B.X1E.X2C,
Z4.T1B.T2B.X1E.X2C, Z5.T1B.T2B.X1E.X2C, Z6.T1B.T2B.X1E.X2C,
Z1.T1C.T2B.X1E.X2C, Z2.T1C.T2B.X1E.X2C, Z3.T1C.T2B.X1E.X2C,
Z4.T1C.T2B.X1E.X2C, Z5.T1C.T2B.X1E.X2C, Z6.T1C.T2B.X1E.X2C,
Z1.T1D.T2B.X1E.X2C, Z2.T1D.T2B.X1E.X2C, Z3.T1D.T2B.X1E.X2C,
Z4.T1D.T2B.X1E.X2C, Z5.T1D.T2B.X1E.X2C, Z6.T1D.T2B.X1E.X2C,
Z1.T1A.T2C.X1E.X2C, Z2.T1A.T2C.X1E.X2C, Z3.T1A.T2C.X1E.X2C,
Z4.T1A.T2C.X1E.X2C, Z5.T1A.T2C.X1E.X2C, Z6.T1A.T2C.X1E.X2C,
Z1.T1B.T2C.X1E.X2C, Z2.T1B.T2C.X1E.X2C, Z3.T1B.T2C.X1E.X2C,
Z4.T1B.T2C.X1E.X2C, Z5.T1B.T2C.X1E.X2C, Z6.T1B.T2C.X1E.X2C,
Z1.T1C.T2C.X1E.X2C, Z2.T1C.T2C.X1E.X2C, Z3.T1C.T2C.X1E.X2C,
Z4.T1C.T2C.X1E.X2C, Z5.T1C.T2C.X1E.X2C, Z6.T1C.T2C.X1E.X2C,
Z1.T1D.T2C.X1E.X2C, Z2.T1D.T2C.X1E.X2C, Z3.T1D.T2C.X1E.X2C,
Z4.T1D.T2C.X1E.X2C, Z5.T1D.T2C.X1E.X2C, Z6.T1D.T2C.X1E.X2C,

Z1.T1A.T2D.X1E.X2C, Z2.T1A.T2D.X1E.X2C, Z3.T1A.T2D.X1E.X2C,
Z4.T1A.T2D.X1E.X2C, Z5.T1A.T2D.X1E.X2C, Z6.T1A.T2D.X1E.X2C,
Z1.T1B.T2D.X1E.X2C, Z2.T1B.T2D.X1E.X2C, Z3.T1B.T2D.X1E.X2C,
Z4.T1B.T2D.X1E.X2C, Z5.T1B.T2D.X1E.X2C, Z6.T1B.T2D.X1E.X2C,
Z1.T1C.T2D.X1E.X2C, Z2.T1C.T2D.X1E.X2C, Z3.T1C.T2D.X1E.X2C,
Z4.T1C.T2D.X1E.X2C, Z5.T1C.T2D.X1E.X2C, Z6.T1C.T2D.X1E.X2C,
Z1.T1D.T2D.X1E.X2C, Z2.T1D.T2D.X1E.X2C, Z3.T1D.T2D.X1E.X2C,
Z4.T1D.T2D.X1E.X2C, Z5.T1D.T2D.X1E.X2C, Z6.T1D.T2D.X1E.X2C,
Z1.T1A.T2A.X1A.X2D, Z2.T1A.T2A.X1A.X2D, Z3.T1A.T2A.X1A.X2D,
Z4.T1A.T2A.X1A.X2D, Z5.T1A.T2A.X1A.X2D, Z6.T1A.T2A.X1A.X2D,
Z1.T1B.T2A.X1A.X2D, Z2.T1B.T2A.X1A.X2D, Z3.T1B.T2A.X1A.X2D,
Z4.T1B.T2A.X1A.X2D, Z5.T1B.T2A.X1A.X2D, Z6.T1B.T2A.X1A.X2D,
Z1.T1C.T2A.X1A.X2D, Z2.T1C.T2A.X1A.X2D, Z3.T1C.T2A.X1A.X2D,
Z4.T1C.T2A.X1A.X2D, Z5.T1C.T2A.X1A.X2D, Z6.T1C.T2A.X1A.X2D,
Z1.T1D.T2A.X1A.X2D, Z2.T1D.T2A.X1A.X2D, Z3.T1D.T2A.X1A.X2D,
Z4.T1D.T2A.X1A.X2D, Z5.T1D.T2A.X1A.X2D, Z6.T1D.T2A.X1A.X2D,
Z1.T1A.T2B.X1A.X2D, Z2.T1A.T2B.X1A.X2D, Z3.T1A.T2B.X1A.X2D,
Z4.T1A.T2B.X1A.X2D, Z5.T1A.T2B.X1A.X2D, Z6.T1A.T2B.X1A.X2D,
Z1.T1B.T2B.X1A.X2D, Z2.T1B.T2B.X1A.X2D, Z3.T1B.T2B.X1A.X2D,
Z4.T1B.T2B.X1A.X2D, Z5.T1B.T2B.X1A.X2D, Z6.T1B.T2B.X1A.X2D,
Z1.T1C.T2B.X1A.X2D, Z2.T1C.T2B.X1A.X2D, Z3.T1C.T2B.X1A.X2D,
Z4.T1C.T2B.X1A.X2D, Z5.T1C.T2B.X1A.X2D, Z6.T1C.T2B.X1A.X2D,
Z1.T1D.T2B.X1A.X2D, Z2.T1D.T2B.X1A.X2D, Z3.T1D.T2B.X1A.X2D,
Z4.T1D.T2B.X1A.X2D, Z5.T1D.T2B.X1A.X2D, Z6.T1D.T2B.X1A.X2D,
Z1.T1A.T2C.X1A.X2D, Z2.T1A.T2C.X1A.X2D, Z3.T1A.T2C.X1A.X2D,
Z4.T1A.T2C.X1A.X2D, Z5.T1A.T2C.X1A.X2D, Z6.T1A.T2C.X1A.X2D,
Z1.T1B.T2C.X1A.X2D, Z2.T1B.T2C.X1A.X2D, Z3.T1B.T2C.X1A.X2D,
Z4.T1B.T2C.X1A.X2D, Z5.T1B.T2C.X1A.X2D, Z6.T1B.T2C.X1A.X2D,
Z1.T1C.T2C.X1A.X2D, Z2.T1C.T2C.X1A.X2D, Z3.T1C.T2C.X1A.X2D,
Z4.T1C.T2C.X1A.X2D, Z5.T1C.T2C.X1A.X2D, Z6.T1C.T2C.X1A.X2D,
Z1.T1D.T2C.X1A.X2D, Z2.T1D.T2C.X1A.X2D, Z3.T1D.T2C.X1A.X2D,
Z4.T1D.T2C.X1A.X2D, Z5.T1D.T2C.X1A.X2D, Z6.T1D.T2C.X1A.X2D,

Z1.T1A.T2D.X1A.X2D, Z2.T1A.T2D.X1A.X2D, Z3.T1A.T2D.X1A.X2D,
Z4.T1A.T2D.X1A.X2D, Z5.T1A.T2D.X1A.X2D, Z6.T1A.T2D.X1A.X2D,
Z1.T1B.T2D.X1A.X2D, Z2.T1B.T2D.X1A.X2D, Z3.T1B.T2D.X1A.X2D,
Z4.T1B.T2D.X1A.X2D, Z5.T1B.T2D.X1A.X2D, Z6.T1B.T2D.X1A.X2D,
Z1.T1C.T2D.X1A.X2D, Z2.T1C.T2D.X1A.X2D, Z3.T1C.T2D.X1A.X2D,
Z4.T1C.T2D.X1A.X2D, Z5.T1C.T2D.X1A.X2D, Z6.T1C.T2D.X1A.X2D,
Z1.T1D.T2D.X1A.X2D, Z2.T1D.T2D.X1A.X2D, Z3.T1D.T2D.X1A.X2D,
Z4.T1D.T2D.X1A.X2D, Z5.T1D.T2D.X1A.X2D, Z6.T1D.T2D.X1A.X2D,
Z1.T1A.T2A.X1B.X2D, Z2.T1A.T2A.X1B.X2D, Z3.T1A.T2A.X1B.X2D,
Z4.T1A.T2A.X1B.X2D, Z5.T1A.T2A.X1B.X2D, Z6.T1A.T2A.X1B.X2D,
Z1.T1B.T2A.X1B.X2D, Z2.T1B.T2A.X1B.X2D, Z3.T1B.T2A.X1B.X2D,
Z4.T1B.T2A.X1B.X2D, Z5.T1B.T2A.X1B.X2D, Z6.T1B.T2A.X1B.X2D,
Z1.T1C.T2A.X1B.X2D, Z2.T1C.T2A.X1B.X2D, Z3.T1C.T2A.X1B.X2D,
Z4.T1C.T2A.X1B.X2D, Z5.T1C.T2A.X1B.X2D, Z6.T1C.T2A.X1B.X2D,
Z1.T1D.T2A.X1B.X2D, Z2.T1D.T2A.X1B.X2D, Z3.T1D.T2A.X1B.X2D,
Z4.T1D.T2A.X1B.X2D, Z5.T1D.T2A.X1B.X2D, Z6.T1D.T2A.X1B.X2D,
Z1.T1A.T2B.X1B.X2D, Z2.T1A.T2B.X1B.X2D, Z3.T1A.T2B.X1B.X2D,
Z4.T1A.T2B.X1B.X2D, Z5.T1A.T2B.X1B.X2D, Z6.T1A.T2B.X1B.X2D,
Z1.T1B.T2B.X1B.X2D, Z2.T1B.T2B.X1B.X2D, Z3.T1B.T2B.X1B.X2D,
Z4.T1B.T2B.X1B.X2D, Z5.T1B.T2B.X1B.X2D, Z6.T1B.T2B.X1B.X2D,
Z1.T1C.T2B.X1B.X2D, Z2.T1C.T2B.X1B.X2D, Z3.T1C.T2B.X1B.X2D,
Z4.T1C.T2B.X1B.X2D, Z5.T1C.T2B.X1B.X2D, Z6.T1C.T2B.X1B.X2D,
Z1.T1D.T2B.X1B.X2D, Z2.T1D.T2B.X1B.X2D, Z3.T1D.T2B.X1B.X2D,
Z4.T1D.T2B.X1B.X2D, Z5.T1D.T2B.X1B.X2D, Z6.T1D.T2B.X1B.X2D,
Z1.T1A.T2C.X1B.X2D, Z2.T1A.T2C.X1B.X2D, Z3.T1A.T2C.X1B.X2D,
Z4.T1A.T2C.X1B.X2D, Z5.T1A.T2C.X1B.X2D, Z6.T1A.T2C.X1B.X2D,
Z1.T1B.T2C.X1B.X2D, Z2.T1B.T2C.X1B.X2D, Z3.T1B.T2C.X1B.X2D,
Z4.T1B.T2C.X1B.X2D, Z5.T1B.T2C.X1B.X2D, Z6.T1B.T2C.X1B.X2D,
Z1.T1C.T2C.X1B.X2D, Z2.T1C.T2C.X1B.X2D, Z3.T1C.T2C.X1B.X2D,
Z4.T1C.T2C.X1B.X2D, Z5.T1C.T2C.X1B.X2D, Z6.T1C.T2C.X1B.X2D,
Z1.T1D.T2C.X1B.X2D, Z2.T1D.T2C.X1B.X2D, Z3.T1D.T2C.X1B.X2D,
Z4.T1D.T2C.X1B.X2D, Z5.T1D.T2C.X1B.X2D, Z6.T1D.T2C.X1B.X2D,

Z1.T1A.T2D.X1B.X2D, Z2.T1A.T2D.X1B.X2D, Z3.T1A.T2D.X1B.X2D,
Z4.T1A.T2D.X1B.X2D, Z5.T1A.T2D.X1B.X2D, Z6.T1A.T2D.X1B.X2D,
Z1.T1B.T2D.X1B.X2D, Z2.T1B.T2D.X1B.X2D, Z3.T1B.T2D.X1B.X2D,
Z4.T1B.T2D.X1B.X2D, Z5.T1B.T2D.X1B.X2D, Z6.T1B.T2D.X1B.X2D,
Z1.T1C.T2D.X1B.X2D, Z2.T1C.T2D.X1B.X2D, Z3.T1C.T2D.X1B.X2D,
Z4.T1C.T2D.X1B.X2D, Z5.T1C.T2D.X1B.X2D, Z6.T1C.T2D.X1B.X2D,
Z1.T1D.T2D.X1B.X2D, Z2.T1D.T2D.X1B.X2D, Z3.T1D.T2D.X1B.X2D,
Z4.T1D.T2D.X1B.X2D, Z5.T1D.T2D.X1B.X2D, Z6.T1D.T2D.X1B.X2D,
Z1.T1A.T2A.X1C.X2D, Z2.T1A.T2A.X1C.X2D, Z3.T1A.T2A.X1C.X2D,
Z4.T1A.T2A.X1C.X2D, Z5.T1A.T2A.X1C.X2D, Z6.T1A.T2A.X1C.X2D,
Z1.T1B.T2A.X1C.X2D, Z2.T1B.T2A.X1C.X2D, Z3.T1B.T2A.X1C.X2D,
Z4.T1B.T2A.X1C.X2D, Z5.T1B.T2A.X1C.X2D, Z6.T1B.T2A.X1C.X2D,
Z1.T1C.T2A.X1C.X2D, Z2.T1C.T2A.X1C.X2D, Z3.T1C.T2A.X1C.X2D,
Z4.T1C.T2A.X1C.X2D, Z5.T1C.T2A.X1C.X2D, Z6.T1C.T2A.X1C.X2D,
Z1.T1D.T2A.X1C.X2D, Z2.T1D.T2A.X1C.X2D, Z3.T1D.T2A.X1C.X2D,
Z4.T1D.T2A.X1C.X2D, Z5.T1D.T2A.X1C.X2D, Z6.T1D.T2A.X1C.X2D,
Z1.T1A.T2B.X1C.X2D, Z2.T1A.T2B.X1C.X2D, Z3.T1A.T2B.X1C.X2D,
Z4.T1A.T2B.X1C.X2D, Z5.T1A.T2B.X1C.X2D, Z6.T1A.T2B.X1C.X2D,
Z1.T1B.T2B.X1C.X2D, Z2.T1B.T2B.X1C.X2D, Z3.T1B.T2B.X1C.X2D,
Z4.T1B.T2B.X1C.X2D, Z5.T1B.T2B.X1C.X2D, Z6.T1B.T2B.X1C.X2D,
Z1.T1C.T2B.X1C.X2D, Z2.T1C.T2B.X1C.X2D, Z3.T1C.T2B.X1C.X2D,
Z4.T1C.T2B.X1C.X2D, Z5.T1C.T2B.X1C.X2D, Z6.T1C.T2B.X1C.X2D,
Z1.T1D.T2B.X1C.X2D, Z2.T1D.T2B.X1C.X2D, Z3.T1D.T2B.X1C.X2D,
Z4.T1D.T2B.X1C.X2D, Z5.T1D.T2B.X1C.X2D, Z6.T1D.T2B.X1C.X2D,
Z1.T1A.T2C.X1C.X2D, Z2.T1A.T2C.X1C.X2D, Z3.T1A.T2C.X1C.X2D,
Z4.T1A.T2C.X1C.X2D, Z5.T1A.T2C.X1C.X2D, Z6.T1A.T2C.X1C.X2D,
Z1.T1B.T2C.X1C.X2D, Z2.T1B.T2C.X1C.X2D, Z3.T1B.T2C.X1C.X2D,
Z4.T1B.T2C.X1C.X2D, Z5.T1B.T2C.X1C.X2D, Z6.T1B.T2C.X1C.X2D,
Z1.T1C.T2C.X1C.X2D, Z2.T1C.T2C.X1C.X2D, Z3.T1C.T2C.X1C.X2D,
Z4.T1C.T2C.X1C.X2D, Z5.T1C.T2C.X1C.X2D, Z6.T1C.T2C.X1C.X2D,
Z1.T1D.T2C.X1C.X2D, Z2.T1D.T2C.X1C.X2D, Z3.T1D.T2C.X1C.X2D,
Z4.T1D.T2C.X1C.X2D, Z5.T1D.T2C.X1C.X2D, Z6.T1D.T2C.X1C.X2D,

Z1.T1A.T2D.X1C.X2D, Z2.T1A.T2D.X1C.X2D, Z3.T1A.T2D.X1C.X2D,
Z4.T1A.T2D.X1C.X2D, Z5.T1A.T2D.X1C.X2D, Z6.T1A.T2D.X1C.X2D,
Z1.T1B.T2D.X1C.X2D, Z2.T1B.T2D.X1C.X2D, Z3.T1B.T2D.X1C.X2D,
Z4.T1B.T2D.X1C.X2D, Z5.T1B.T2D.X1C.X2D, Z6.T1B.T2D.X1C.X2D,
Z1.T1C.T2D.X1C.X2D, Z2.T1C.T2D.X1C.X2D, Z3.T1C.T2D.X1C.X2D,
Z4.T1C.T2D.X1C.X2D, Z5.T1C.T2D.X1C.X2D, Z6.T1C.T2D.X1C.X2D,
Z1.T1D.T2D.X1C.X2D, Z2.T1D.T2D.X1C.X2D, Z3.T1D.T2D.X1C.X2D,
Z4.T1D.T2D.X1C.X2D, Z5.T1D.T2D.X1C.X2D, Z6.T1D.T2D.X1C.X2D,
Z1.T1A.T2A.X1D.X2D, Z2.T1A.T2A.X1D.X2D, Z3.T1A.T2A.X1D.X2D,
Z4.T1A.T2A.X1D.X2D, Z5.T1A.T2A.X1D.X2D, Z6.T1A.T2A.X1D.X2D,
Z1.T1B.T2A.X1D.X2D, Z2.T1B.T2A.X1D.X2D, Z3.T1B.T2A.X1D.X2D,
Z4.T1B.T2A.X1D.X2D, Z5.T1B.T2A.X1D.X2D, Z6.T1B.T2A.X1D.X2D,
Z1.T1C.T2A.X1D.X2D, Z2.T1C.T2A.X1D.X2D, Z3.T1C.T2A.X1D.X2D,
Z4.T1C.T2A.X1D.X2D, Z5.T1C.T2A.X1D.X2D, Z6.T1C.T2A.X1D.X2D,
Z1.T1D.T2A.X1D.X2D, Z2.T1D.T2A.X1D.X2D, Z3.T1D.T2A.X1D.X2D,
Z4.T1D.T2A.X1D.X2D, Z5.T1D.T2A.X1D.X2D, Z6.T1D.T2A.X1D.X2D,
Z1.T1A.T2B.X1D.X2D, Z2.T1A.T2B.X1D.X2D, Z3.T1A.T2B.X1D.X2D,
Z4.T1A.T2B.X1D.X2D, Z5.T1A.T2B.X1D.X2D, Z6.T1A.T2B.X1D.X2D,
Z1.T1B.T2B.X1D.X2D, Z2.T1B.T2B.X1D.X2D, Z3.T1B.T2B.X1D.X2D,
Z4.T1B.T2B.X1D.X2D, Z5.T1B.T2B.X1D.X2D, Z6.T1B.T2B.X1D.X2D,
Z1.T1C.T2B.X1D.X2D, Z2.T1C.T2B.X1D.X2D, Z3.T1C.T2B.X1D.X2D,
Z4.T1C.T2B.X1D.X2D, Z5.T1C.T2B.X1D.X2D, Z6.T1C.T2B.X1D.X2D,
Z1.T1D.T2B.X1D.X2D, Z2.T1D.T2B.X1D.X2D, Z3.T1D.T2B.X1D.X2D,
Z4.T1D.T2B.X1D.X2D, Z5.T1D.T2B.X1D.X2D, Z6.T1D.T2B.X1D.X2D,
Z1.T1A.T2C.X1D.X2D, Z2.T1A.T2C.X1D.X2D, Z3.T1A.T2C.X1D.X2D,
Z4.T1A.T2C.X1D.X2D, Z5.T1A.T2C.X1D.X2D, Z6.T1A.T2C.X1D.X2D,
Z1.T1B.T2C.X1D.X2D, Z2.T1B.T2C.X1D.X2D, Z3.T1B.T2C.X1D.X2D,
Z4.T1B.T2C.X1D.X2D, Z5.T1B.T2C.X1D.X2D, Z6.T1B.T2C.X1D.X2D,
Z1.T1C.T2C.X1D.X2D, Z2.T1C.T2C.X1D.X2D, Z3.T1C.T2C.X1D.X2D,
Z4.T1C.T2C.X1D.X2D, Z5.T1C.T2C.X1D.X2D, Z6.T1C.T2C.X1D.X2D,
Z1.T1D.T2C.X1D.X2D, Z2.T1D.T2C.X1D.X2D, Z3.T1D.T2C.X1D.X2D,
Z4.T1D.T2C.X1D.X2D, Z5.T1D.T2C.X1D.X2D, Z6.T1D.T2C.X1D.X2D,

Z1.T1A.T2D.X1D.X2D, Z2.T1A.T2D.X1D.X2D, Z3.T1A.T2D.X1D.X2D,
Z4.T1A.T2D.X1D.X2D, Z5.T1A.T2D.X1D.X2D, Z6.T1A.T2D.X1D.X2D,
Z1.T1B.T2D.X1D.X2D, Z2.T1B.T2D.X1D.X2D, Z3.T1B.T2D.X1D.X2D,
Z4.T1B.T2D.X1D.X2D, Z5.T1B.T2D.X1D.X2D, Z6.T1B.T2D.X1D.X2D,
Z1.T1C.T2D.X1D.X2D, Z2.T1C.T2D.X1D.X2D, Z3.T1C.T2D.X1D.X2D,
Z4.T1C.T2D.X1D.X2D, Z5.T1C.T2D.X1D.X2D, Z6.T1C.T2D.X1D.X2D,
Z1.T1D.T2D.X1D.X2D, Z2.T1D.T2D.X1D.X2D, Z3.T1D.T2D.X1D.X2D,
Z4.T1D.T2D.X1D.X2D, Z5.T1D.T2D.X1D.X2D, Z6.T1D.T2D.X1D.X2D,
Z1.T1A.T2A.X1E.X2D, Z2.T1A.T2A.X1E.X2D, Z3.T1A.T2A.X1E.X2D,
Z4.T1A.T2A.X1E.X2D, Z5.T1A.T2A.X1E.X2D, Z6.T1A.T2A.X1E.X2D,
Z1.T1B.T2A.X1E.X2D, Z2.T1B.T2A.X1E.X2D, Z3.T1B.T2A.X1E.X2D,
Z4.T1B.T2A.X1E.X2D, Z5.T1B.T2A.X1E.X2D, Z6.T1B.T2A.X1E.X2D,
Z1.T1C.T2A.X1E.X2D, Z2.T1C.T2A.X1E.X2D, Z3.T1C.T2A.X1E.X2D,
Z4.T1C.T2A.X1E.X2D, Z5.T1C.T2A.X1E.X2D, Z6.T1C.T2A.X1E.X2D,
Z1.T1D.T2A.X1E.X2D, Z2.T1D.T2A.X1E.X2D, Z3.T1D.T2A.X1E.X2D,
Z4.T1D.T2A.X1E.X2D, Z5.T1D.T2A.X1E.X2D, Z6.T1D.T2A.X1E.X2D,
Z1.T1A.T2B.X1E.X2D, Z2.T1A.T2B.X1E.X2D, Z3.T1A.T2B.X1E.X2D,
Z4.T1A.T2B.X1E.X2D, Z5.T1A.T2B.X1E.X2D, Z6.T1A.T2B.X1E.X2D,
Z1.T1B.T2B.X1E.X2D, Z2.T1B.T2B.X1E.X2D, Z3.T1B.T2B.X1E.X2D,
Z4.T1B.T2B.X1E.X2D, Z5.T1B.T2B.X1E.X2D, Z6.T1B.T2B.X1E.X2D,
Z1.T1C.T2B.X1E.X2D, Z2.T1C.T2B.X1E.X2D, Z3.T1C.T2B.X1E.X2D,
Z4.T1C.T2B.X1E.X2D, Z5.T1C.T2B.X1E.X2D, Z6.T1C.T2B.X1E.X2D,
Z1.T1D.T2B.X1E.X2D, Z2.T1D.T2B.X1E.X2D, Z3.T1D.T2B.X1E.X2D,
Z4.T1D.T2B.X1E.X2D, Z5.T1D.T2B.X1E.X2D, Z6.T1D.T2B.X1E.X2D,
Z1.T1A.T2C.X1E.X2D, Z2.T1A.T2C.X1E.X2D, Z3.T1A.T2C.X1E.X2D,
Z4.T1A.T2C.X1E.X2D, Z5.T1A.T2C.X1E.X2D, Z6.T1A.T2C.X1E.X2D,
Z1.T1B.T2C.X1E.X2D, Z2.T1B.T2C.X1E.X2D, Z3.T1B.T2C.X1E.X2D,
Z4.T1B.T2C.X1E.X2D, Z5.T1B.T2C.X1E.X2D, Z6.T1B.T2C.X1E.X2D,
Z1.T1C.T2C.X1E.X2D, Z2.T1C.T2C.X1E.X2D, Z3.T1C.T2C.X1E.X2D,
Z4.T1C.T2C.X1E.X2D, Z5.T1C.T2C.X1E.X2D, Z6.T1C.T2C.X1E.X2D,
Z1.T1D.T2C.X1E.X2D, Z2.T1D.T2C.X1E.X2D, Z3.T1D.T2C.X1E.X2D,
Z4.T1D.T2C.X1E.X2D, Z5.T1D.T2C.X1E.X2D, Z6.T1D.T2C.X1E.X2D,

Z1.T1A.T2D.X1E.X2D, Z2.T1A.T2D.X1E.X2D, Z3.T1A.T2D.X1E.X2D,
Z4.T1A.T2D.X1E.X2D, Z5.T1A.T2D.X1E.X2D, Z6.T1A.T2D.X1E.X2D,
Z1.T1B.T2D.X1E.X2D, Z2.T1B.T2D.X1E.X2D, Z3.T1B.T2D.X1E.X2D,
Z4.T1B.T2D.X1E.X2D, Z5.T1B.T2D.X1E.X2D, Z6.T1B.T2D.X1E.X2D,
Z1.T1C.T2D.X1E.X2D, Z2.T1C.T2D.X1E.X2D, Z3.T1C.T2D.X1E.X2D,
Z4.T1C.T2D.X1E.X2D, Z5.T1C.T2D.X1E.X2D, Z6.T1C.T2D.X1E.X2D,
Z1.T1D.T2D.X1E.X2D, Z2.T1D.T2D.X1E.X2D, Z3.T1D.T2D.X1E.X2D,
Z4.T1D.T2D.X1E.X2D, Z5.T1D.T2D.X1E.X2D, Z6.T1D.T2D.X1E.X2D,
Z1.T1A.T2A.X1A.X2E, Z2.T1A.T2A.X1A.X2E, Z3.T1A.T2A.X1A.X2E,
Z4.T1A.T2A.X1A.X2E, Z5.T1A.T2A.X1A.X2E, Z6.T1A.T2A.X1A.X2E,
Z1.T1B.T2A.X1A.X2E, Z2.T1B.T2A.X1A.X2E, Z3.T1B.T2A.X1A.X2E,
Z4.T1B.T2A.X1A.X2E, Z5.T1B.T2A.X1A.X2E, Z6.T1B.T2A.X1A.X2E,
Z1.T1C.T2A.X1A.X2E, Z2.T1C.T2A.X1A.X2E, Z3.T1C.T2A.X1A.X2E,
Z4.T1C.T2A.X1A.X2E, Z5.T1C.T2A.X1A.X2E, Z6.T1C.T2A.X1A.X2E,
Z1.T1D.T2A.X1A.X2E, Z2.T1D.T2A.X1A.X2E, Z3.T1D.T2A.X1A.X2E,
Z4.T1D.T2A.X1A.X2E, Z5.T1D.T2A.X1A.X2E, Z6.T1D.T2A.X1A.X2E,
Z1.T1A.T2B.X1A.X2E, Z2.T1A.T2B.X1A.X2E, Z3.T1A.T2B.X1A.X2E,
Z4.T1A.T2B.X1A.X2E, Z5.T1A.T2B.X1A.X2E, Z6.T1A.T2B.X1A.X2E,
Z1.T1B.T2B.X1A.X2E, Z2.T1B.T2B.X1A.X2E, Z3.T1B.T2B.X1A.X2E,
Z4.T1B.T2B.X1A.X2E, Z5.T1B.T2B.X1A.X2E, Z6.T1B.T2B.X1A.X2E,
Z1.T1C.T2B.X1A.X2E, Z2.T1C.T2B.X1A.X2E, Z3.T1C.T2B.X1A.X2E,
Z4.T1C.T2B.X1A.X2E, Z5.T1C.T2B.X1A.X2E, Z6.T1C.T2B.X1A.X2E,
Z1.T1D.T2B.X1A.X2E, Z2.T1D.T2B.X1A.X2E, Z3.T1D.T2B.X1A.X2E,
Z4.T1D.T2B.X1A.X2E, Z5.T1D.T2B.X1A.X2E, Z6.T1D.T2B.X1A.X2E,
Z1.T1A.T2C.X1A.X2E, Z2.T1A.T2C.X1A.X2E, Z3.T1A.T2C.X1A.X2E,
Z4.T1A.T2C.X1A.X2E, Z5.T1A.T2C.X1A.X2E, Z6.T1A.T2C.X1A.X2E,
Z1.T1B.T2C.X1A.X2E, Z2.T1B.T2C.X1A.X2E, Z3.T1B.T2C.X1A.X2E,
Z4.T1B.T2C.X1A.X2E, Z5.T1B.T2C.X1A.X2E, Z6.T1B.T2C.X1A.X2E,
Z1.T1C.T2C.X1A.X2E, Z2.T1C.T2C.X1A.X2E, Z3.T1C.T2C.X1A.X2E,
Z4.T1C.T2C.X1A.X2E, Z5.T1C.T2C.X1A.X2E, Z6.T1C.T2C.X1A.X2E,
Z1.T1D.T2C.X1A.X2E, Z2.T1D.T2C.X1A.X2E, Z3.T1D.T2C.X1A.X2E,
Z4.T1D.T2C.X1A.X2E, Z5.T1D.T2C.X1A.X2E, Z6.T1D.T2C.X1A.X2E,

Z1.T1A.T2D.X1A.X2E, Z2.T1A.T2D.X1A.X2E, Z3.T1A.T2D.X1A.X2E,
Z4.T1A.T2D.X1A.X2E, Z5.T1A.T2D.X1A.X2E, Z6.T1A.T2D.X1A.X2E,
Z1.T1B.T2D.X1A.X2E, Z2.T1B.T2D.X1A.X2E, Z3.T1B.T2D.X1A.X2E,
Z4.T1B.T2D.X1A.X2E, Z5.T1B.T2D.X1A.X2E, Z6.T1B.T2D.X1A.X2E,
Z1.T1C.T2D.X1A.X2E, Z2.T1C.T2D.X1A.X2E, Z3.T1C.T2D.X1A.X2E,
Z4.T1C.T2D.X1A.X2E, Z5.T1C.T2D.X1A.X2E, Z6.T1C.T2D.X1A.X2E,
Z1.T1D.T2D.X1A.X2E, Z2.T1D.T2D.X1A.X2E, Z3.T1D.T2D.X1A.X2E,
Z4.T1D.T2D.X1A.X2E, Z5.T1D.T2D.X1A.X2E, Z6.T1D.T2D.X1A.X2E,
Z1.T1A.T2A.X1B.X2E, Z2.T1A.T2A.X1B.X2E, Z3.T1A.T2A.X1B.X2E,
Z4.T1A.T2A.X1B.X2E, Z5.T1A.T2A.X1B.X2E, Z6.T1A.T2A.X1B.X2E,
Z1.T1B.T2A.X1B.X2E, Z2.T1B.T2A.X1B.X2E, Z3.T1B.T2A.X1B.X2E,
Z4.T1B.T2A.X1B.X2E, Z5.T1B.T2A.X1B.X2E, Z6.T1B.T2A.X1B.X2E,
Z1.T1C.T2A.X1B.X2E, Z2.T1C.T2A.X1B.X2E, Z3.T1C.T2A.X1B.X2E,
Z4.T1C.T2A.X1B.X2E, Z5.T1C.T2A.X1B.X2E, Z6.T1C.T2A.X1B.X2E,
Z1.T1D.T2A.X1B.X2E, Z2.T1D.T2A.X1B.X2E, Z3.T1D.T2A.X1B.X2E,
Z4.T1D.T2A.X1B.X2E, Z5.T1D.T2A.X1B.X2E, Z6.T1D.T2A.X1B.X2E,
Z1.T1A.T2B.X1B.X2E, Z2.T1A.T2B.X1B.X2E, Z3.T1A.T2B.X1B.X2E,
Z4.T1A.T2B.X1B.X2E, Z5.T1A.T2B.X1B.X2E, Z6.T1A.T2B.X1B.X2E,
Z1.T1B.T2B.X1B.X2E, Z2.T1B.T2B.X1B.X2E, Z3.T1B.T2B.X1B.X2E,
Z4.T1B.T2B.X1B.X2E, Z5.T1B.T2B.X1B.X2E, Z6.T1B.T2B.X1B.X2E,
Z1.T1C.T2B.X1B.X2E, Z2.T1C.T2B.X1B.X2E, Z3.T1C.T2B.X1B.X2E,
Z4.T1C.T2B.X1B.X2E, Z5.T1C.T2B.X1B.X2E, Z6.T1C.T2B.X1B.X2E,
Z1.T1D.T2B.X1B.X2E, Z2.T1D.T2B.X1B.X2E, Z3.T1D.T2B.X1B.X2E,
Z4.T1D.T2B.X1B.X2E, Z5.T1D.T2B.X1B.X2E, Z6.T1D.T2B.X1B.X2E,
Z1.T1A.T2C.X1B.X2E, Z2.T1A.T2C.X1B.X2E, Z3.T1A.T2C.X1B.X2E,
Z4.T1A.T2C.X1B.X2E, Z5.T1A.T2C.X1B.X2E, Z6.T1A.T2C.X1B.X2E,
Z1.T1B.T2C.X1B.X2E, Z2.T1B.T2C.X1B.X2E, Z3.T1B.T2C.X1B.X2E,
Z4.T1B.T2C.X1B.X2E, Z5.T1B.T2C.X1B.X2E, Z6.T1B.T2C.X1B.X2E,
Z1.T1C.T2C.X1B.X2E, Z2.T1C.T2C.X1B.X2E, Z3.T1C.T2C.X1B.X2E,
Z4.T1C.T2C.X1B.X2E, Z5.T1C.T2C.X1B.X2E, Z6.T1C.T2C.X1B.X2E,
Z1.T1D.T2C.X1B.X2E, Z2.T1D.T2C.X1B.X2E, Z3.T1D.T2C.X1B.X2E,
Z4.T1D.T2C.X1B.X2E, Z5.T1D.T2C.X1B.X2E, Z6.T1D.T2C.X1B.X2E,

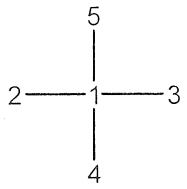
Z1.T1A.T2D.X1B.X2E, Z2.T1A.T2D.X1B.X2E, Z3.T1A.T2D.X1B.X2E,
Z4.T1A.T2D.X1B.X2E, Z5.T1A.T2D.X1B.X2E, Z6.T1A.T2D.X1B.X2E,
Z1.T1B.T2D.X1B.X2E, Z2.T1B.T2D.X1B.X2E, Z3.T1B.T2D.X1B.X2E,
Z4.T1B.T2D.X1B.X2E, Z5.T1B.T2D.X1B.X2E, Z6.T1B.T2D.X1B.X2E,
Z1.T1C.T2D.X1B.X2E, Z2.T1C.T2D.X1B.X2E, Z3.T1C.T2D.X1B.X2E,
Z4.T1C.T2D.X1B.X2E, Z5.T1C.T2D.X1B.X2E, Z6.T1C.T2D.X1B.X2E,
Z1.T1D.T2D.X1B.X2E, Z2.T1D.T2D.X1B.X2E, Z3.T1D.T2D.X1B.X2E,
Z4.T1D.T2D.X1B.X2E, Z5.T1D.T2D.X1B.X2E, Z6.T1D.T2D.X1B.X2E,
Z1.T1A.T2A.X1C.X2E, Z2.T1A.T2A.X1C.X2E, Z3.T1A.T2A.X1C.X2E,
Z4.T1A.T2A.X1C.X2E, Z5.T1A.T2A.X1C.X2E, Z6.T1A.T2A.X1C.X2E,
Z1.T1B.T2A.X1C.X2E, Z2.T1B.T2A.X1C.X2E, Z3.T1B.T2A.X1C.X2E,
Z4.T1B.T2A.X1C.X2E, Z5.T1B.T2A.X1C.X2E, Z6.T1B.T2A.X1C.X2E,
Z1.T1C.T2A.X1C.X2E, Z2.T1C.T2A.X1C.X2E, Z3.T1C.T2A.X1C.X2E,
Z4.T1C.T2A.X1C.X2E, Z5.T1C.T2A.X1C.X2E, Z6.T1C.T2A.X1C.X2E,
Z1.T1D.T2A.X1C.X2E, Z2.T1D.T2A.X1C.X2E, Z3.T1D.T2A.X1C.X2E,
Z4.T1D.T2A.X1C.X2E, Z5.T1D.T2A.X1C.X2E, Z6.T1D.T2A.X1C.X2E,
Z1.T1A.T2B.X1C.X2E, Z2.T1A.T2B.X1C.X2E, Z3.T1A.T2B.X1C.X2E,
Z4.T1A.T2B.X1C.X2E, Z5.T1A.T2B.X1C.X2E, Z6.T1A.T2B.X1C.X2E,
Z1.T1B.T2B.X1C.X2E, Z2.T1B.T2B.X1C.X2E, Z3.T1B.T2B.X1C.X2E,
Z4.T1B.T2B.X1C.X2E, Z5.T1B.T2B.X1C.X2E, Z6.T1B.T2B.X1C.X2E,
Z1.T1C.T2B.X1C.X2E, Z2.T1C.T2B.X1C.X2E, Z3.T1C.T2B.X1C.X2E,
Z4.T1C.T2B.X1C.X2E, Z5.T1C.T2B.X1C.X2E, Z6.T1C.T2B.X1C.X2E,
Z1.T1D.T2B.X1C.X2E, Z2.T1D.T2B.X1C.X2E, Z3.T1D.T2B.X1C.X2E,
Z4.T1D.T2B.X1C.X2E, Z5.T1D.T2B.X1C.X2E, Z6.T1D.T2B.X1C.X2E,
Z1.T1A.T2C.X1C.X2E, Z2.T1A.T2C.X1C.X2E, Z3.T1A.T2C.X1C.X2E,
Z4.T1A.T2C.X1C.X2E, Z5.T1A.T2C.X1C.X2E, Z6.T1A.T2C.X1C.X2E,
Z1.T1B.T2C.X1C.X2E, Z2.T1B.T2C.X1C.X2E, Z3.T1B.T2C.X1C.X2E,
Z4.T1B.T2C.X1C.X2E, Z5.T1B.T2C.X1C.X2E, Z6.T1B.T2C.X1C.X2E,
Z1.T1C.T2C.X1C.X2E, Z2.T1C.T2C.X1C.X2E, Z3.T1C.T2C.X1C.X2E,
Z4.T1C.T2C.X1C.X2E, Z5.T1C.T2C.X1C.X2E, Z6.T1C.T2C.X1C.X2E,
Z1.T1D.T2C.X1C.X2E, Z2.T1D.T2C.X1C.X2E, Z3.T1D.T2C.X1C.X2E,
Z4.T1D.T2C.X1C.X2E, Z5.T1D.T2C.X1C.X2E, Z6.T1D.T2C.X1C.X2E,

Z1.T1A.T2D.X1C.X2E, Z2.T1A.T2D.X1C.X2E, Z3.T1A.T2D.X1C.X2E,
Z4.T1A.T2D.X1C.X2E, Z5.T1A.T2D.X1C.X2E, Z6.T1A.T2D.X1C.X2E,
Z1.T1B.T2D.X1C.X2E, Z2.T1B.T2D.X1C.X2E, Z3.T1B.T2D.X1C.X2E,
Z4.T1B.T2D.X1C.X2E, Z5.T1B.T2D.X1C.X2E, Z6.T1B.T2D.X1C.X2E,
Z1.T1C.T2D.X1C.X2E, Z2.T1C.T2D.X1C.X2E, Z3.T1C.T2D.X1C.X2E,
Z4.T1C.T2D.X1C.X2E, Z5.T1C.T2D.X1C.X2E, Z6.T1C.T2D.X1C.X2E,
Z1.T1D.T2D.X1C.X2E, Z2.T1D.T2D.X1C.X2E, Z3.T1D.T2D.X1C.X2E,
Z4.T1D.T2D.X1C.X2E, Z5.T1D.T2D.X1C.X2E, Z6.T1D.T2D.X1C.X2E,
Z1.T1A.T2A.X1D.X2E, Z2.T1A.T2A.X1D.X2E, Z3.T1A.T2A.X1D.X2E,
Z4.T1A.T2A.X1D.X2E, Z5.T1A.T2A.X1D.X2E, Z6.T1A.T2A.X1D.X2E,
Z1.T1B.T2A.X1D.X2E, Z2.T1B.T2A.X1D.X2E, Z3.T1B.T2A.X1D.X2E,
Z4.T1B.T2A.X1D.X2E, Z5.T1B.T2A.X1D.X2E, Z6.T1B.T2A.X1D.X2E,
Z1.T1C.T2A.X1D.X2E, Z2.T1C.T2A.X1D.X2E, Z3.T1C.T2A.X1D.X2E,
Z4.T1C.T2A.X1D.X2E, Z5.T1C.T2A.X1D.X2E, Z6.T1C.T2A.X1D.X2E,
Z1.T1D.T2A.X1D.X2E, Z2.T1D.T2A.X1D.X2E, Z3.T1D.T2A.X1D.X2E,
Z4.T1D.T2A.X1D.X2E, Z5.T1D.T2A.X1D.X2E, Z6.T1D.T2A.X1D.X2E,
Z1.T1A.T2B.X1D.X2E, Z2.T1A.T2B.X1D.X2E, Z3.T1A.T2B.X1D.X2E,
Z4.T1A.T2B.X1D.X2E, Z5.T1A.T2B.X1D.X2E, Z6.T1A.T2B.X1D.X2E,
Z1.T1B.T2B.X1D.X2E, Z2.T1B.T2B.X1D.X2E, Z3.T1B.T2B.X1D.X2E,
Z4.T1B.T2B.X1D.X2E, Z5.T1B.T2B.X1D.X2E, Z6.T1B.T2B.X1D.X2E,
Z1.T1C.T2B.X1D.X2E, Z2.T1C.T2B.X1D.X2E, Z3.T1C.T2B.X1D.X2E,
Z4.T1C.T2B.X1D.X2E, Z5.T1C.T2B.X1D.X2E, Z6.T1C.T2B.X1D.X2E,
Z1.T1D.T2B.X1D.X2E, Z2.T1D.T2B.X1D.X2E, Z3.T1D.T2B.X1D.X2E,
Z4.T1D.T2B.X1D.X2E, Z5.T1D.T2B.X1D.X2E, Z6.T1D.T2B.X1D.X2E,
Z1.T1A.T2C.X1D.X2E, Z2.T1A.T2C.X1D.X2E, Z3.T1A.T2C.X1D.X2E,
Z4.T1A.T2C.X1D.X2E, Z5.T1A.T2C.X1D.X2E, Z6.T1A.T2C.X1D.X2E,
Z1.T1B.T2C.X1D.X2E, Z2.T1B.T2C.X1D.X2E, Z3.T1B.T2C.X1D.X2E,
Z4.T1B.T2C.X1D.X2E, Z5.T1B.T2C.X1D.X2E, Z6.T1B.T2C.X1D.X2E,
Z1.T1C.T2C.X1D.X2E, Z2.T1C.T2C.X1D.X2E, Z3.T1C.T2C.X1D.X2E,
Z4.T1C.T2C.X1D.X2E, Z5.T1C.T2C.X1D.X2E, Z6.T1C.T2C.X1D.X2E,
Z1.T1D.T2C.X1D.X2E, Z2.T1D.T2C.X1D.X2E, Z3.T1D.T2C.X1D.X2E,
Z4.T1D.T2C.X1D.X2E, Z5.T1D.T2C.X1D.X2E, Z6.T1D.T2C.X1D.X2E,

Z1.T1A.T2D.X1D.X2E, Z2.T1A.T2D.X1D.X2E, Z3.T1A.T2D.X1D.X2E,
Z4.T1A.T2D.X1D.X2E, Z5.T1A.T2D.X1D.X2E, Z6.T1A.T2D.X1D.X2E,
Z1.T1B.T2D.X1D.X2E, Z2.T1B.T2D.X1D.X2E, Z3.T1B.T2D.X1D.X2E,
Z4.T1B.T2D.X1D.X2E, Z5.T1B.T2D.X1D.X2E, Z6.T1B.T2D.X1D.X2E,
Z1.T1C.T2D.X1D.X2E, Z2.T1C.T2D.X1D.X2E, Z3.T1C.T2D.X1D.X2E,
Z4.T1C.T2D.X1D.X2E, Z5.T1C.T2D.X1D.X2E, Z6.T1C.T2D.X1D.X2E,
Z1.T1D.T2D.X1D.X2E, Z2.T1D.T2D.X1D.X2E, Z3.T1D.T2D.X1D.X2E,
Z4.T1D.T2D.X1D.X2E, Z5.T1D.T2D.X1D.X2E, Z6.T1D.T2D.X1D.X2E,
Z1.T1A.T2A.X1E.X2E, Z2.T1A.T2A.X1E.X2E, Z3.T1A.T2A.X1E.X2E,
Z4.T1A.T2A.X1E.X2E, Z5.T1A.T2A.X1E.X2E, Z6.T1A.T2A.X1E.X2E,
Z1.T1B.T2A.X1E.X2E, Z2.T1B.T2A.X1E.X2E, Z3.T1B.T2A.X1E.X2E,
Z4.T1B.T2A.X1E.X2E, Z5.T1B.T2A.X1E.X2E, Z6.T1B.T2A.X1E.X2E,
Z1.T1C.T2A.X1E.X2E, Z2.T1C.T2A.X1E.X2E, Z3.T1C.T2A.X1E.X2E,
Z4.T1C.T2A.X1E.X2E, Z5.T1C.T2A.X1E.X2E, Z6.T1C.T2A.X1E.X2E,
Z1.T1D.T2A.X1E.X2E, Z2.T1D.T2A.X1E.X2E, Z3.T1D.T2A.X1E.X2E,
Z4.T1D.T2A.X1E.X2E, Z5.T1D.T2A.X1E.X2E, Z6.T1D.T2A.X1E.X2E,
Z1.T1A.T2B.X1E.X2E, Z2.T1A.T2B.X1E.X2E, Z3.T1A.T2B.X1E.X2E,
Z4.T1A.T2B.X1E.X2E, Z5.T1A.T2B.X1E.X2E, Z6.T1A.T2B.X1E.X2E,
Z1.T1B.T2B.X1E.X2E, Z2.T1B.T2B.X1E.X2E, Z3.T1B.T2B.X1E.X2E,
Z4.T1B.T2B.X1E.X2E, Z5.T1B.T2B.X1E.X2E, Z6.T1B.T2B.X1E.X2E,
Z1.T1C.T2B.X1E.X2E, Z2.T1C.T2B.X1E.X2E, Z3.T1C.T2B.X1E.X2E,
Z4.T1C.T2B.X1E.X2E, Z5.T1C.T2B.X1E.X2E, Z6.T1C.T2B.X1E.X2E,
Z1.T1D.T2B.X1E.X2E, Z2.T1D.T2B.X1E.X2E, Z3.T1D.T2B.X1E.X2E,
Z4.T1D.T2B.X1E.X2E, Z5.T1D.T2B.X1E.X2E, Z6.T1D.T2B.X1E.X2E,
Z1.T1A.T2C.X1E.X2E, Z2.T1A.T2C.X1E.X2E, Z3.T1A.T2C.X1E.X2E,
Z4.T1A.T2C.X1E.X2E, Z5.T1A.T2C.X1E.X2E, Z6.T1A.T2C.X1E.X2E,
Z1.T1B.T2C.X1E.X2E, Z2.T1B.T2C.X1E.X2E, Z3.T1B.T2C.X1E.X2E,
Z4.T1B.T2C.X1E.X2E, Z5.T1B.T2C.X1E.X2E, Z6.T1B.T2C.X1E.X2E,
Z1.T1C.T2C.X1E.X2E, Z2.T1C.T2C.X1E.X2E, Z3.T1C.T2C.X1E.X2E,
Z4.T1C.T2C.X1E.X2E, Z5.T1C.T2C.X1E.X2E, Z6.T1C.T2C.X1E.X2E,
Z1.T1D.T2C.X1E.X2E, Z2.T1D.T2C.X1E.X2E, Z3.T1D.T2C.X1E.X2E,
Z4.T1D.T2C.X1E.X2E, Z5.T1D.T2C.X1E.X2E, Z6.T1D.T2C.X1E.X2E,

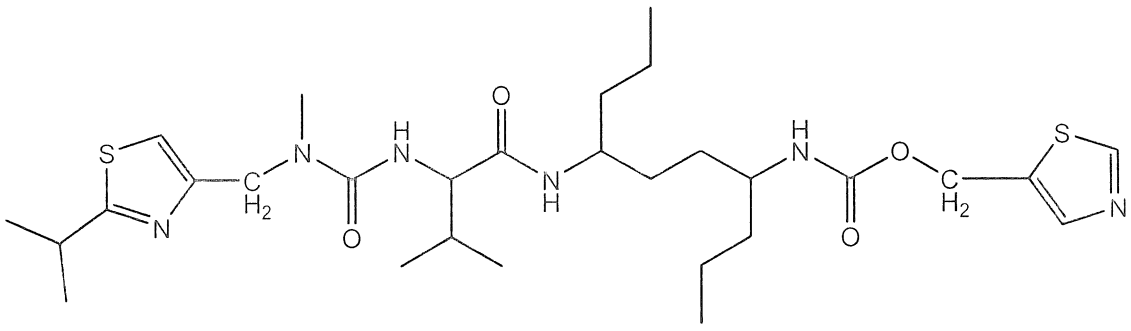
Z1.T1A.T2D.X1E.X2E, Z2.T1A.T2D.X1E.X2E, Z3.T1A.T2D.X1E.X2E,
Z4.T1A.T2D.X1E.X2E, Z5.T1A.T2D.X1E.X2E, Z6.T1A.T2D.X1E.X2E,
Z1.T1B.T2D.X1E.X2E, Z2.T1B.T2D.X1E.X2E, Z3.T1B.T2D.X1E.X2E,
Z4.T1B.T2D.X1E.X2E, Z5.T1B.T2D.X1E.X2E, Z6.T1B.T2D.X1E.X2E,
Z1.T1C.T2D.X1E.X2E, Z2.T1C.T2D.X1E.X2E, Z3.T1C.T2D.X1E.X2E,
Z4.T1C.T2D.X1E.X2E, Z5.T1C.T2D.X1E.X2E, Z6.T1C.T2D.X1E.X2E,
Z1.T1D.T2D.X1E.X2E, Z2.T1D.T2D.X1E.X2E, Z3.T1D.T2D.X1E.X2E,
Z4.T1D.T2D.X1E.X2E, Z5.T1D.T2D.X1E.X2E, và Z6.T1D.T2D.X1E.X2E.

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất có công thức I được lựa chọn được nêu dưới đây dưới dạng bảng (Bảng 12) dưới dạng hợp chất có công thức chung III (dưới đây):



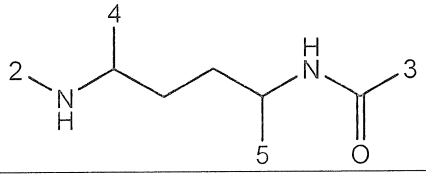
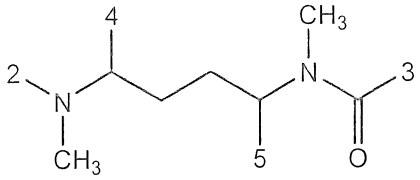
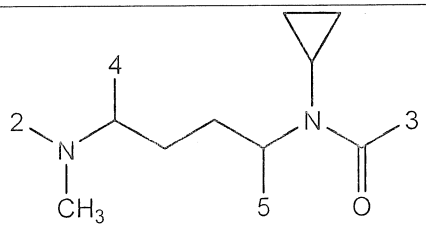
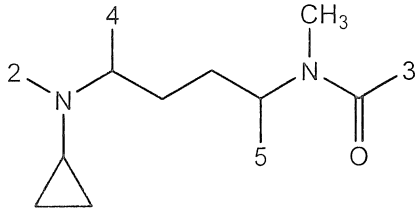
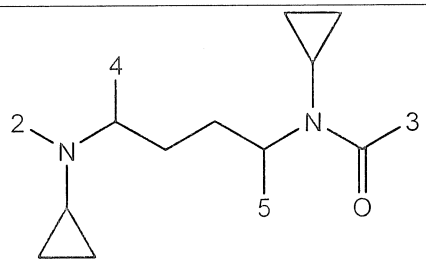
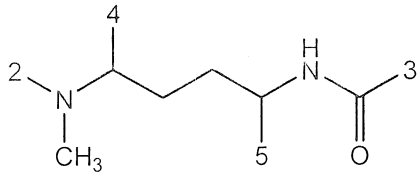
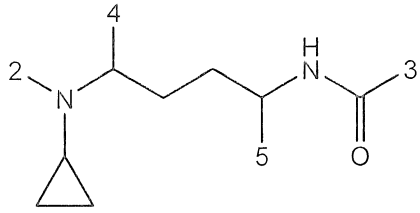
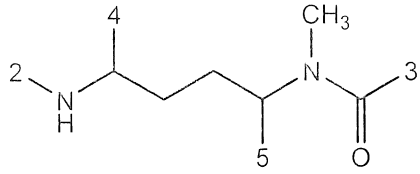
Công thức III

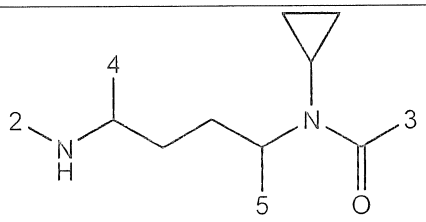
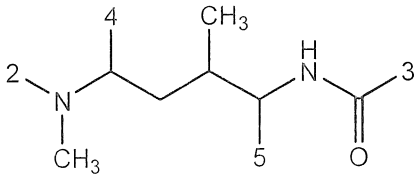
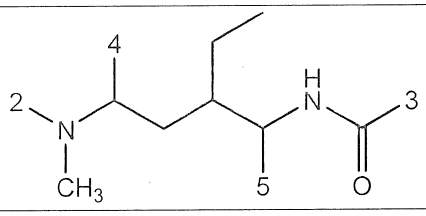
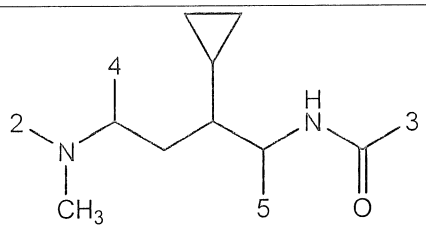
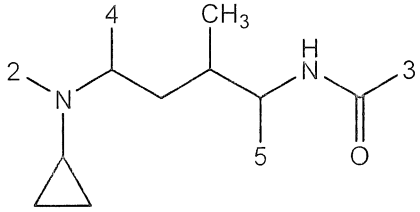
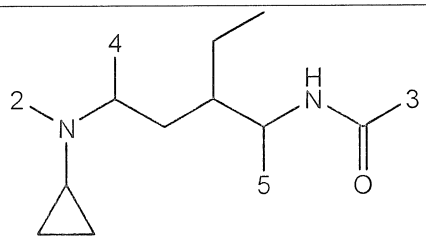
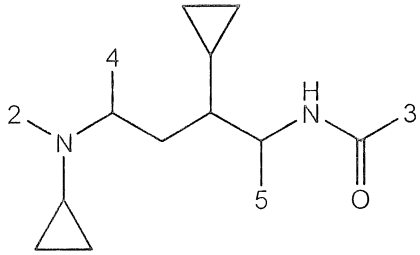
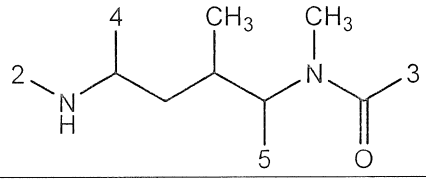
trong đó 1, 2, 3, 4 và 5 là như được xác định trong các bảng từ Bảng 7 đến Bảng 11 dưới đây. Từng hợp chất được ký hiệu dưới dạng bảng bằng cách kết hợp "mã" thể hiện từng cấu trúc của gốc bằng cách sử dụng ký hiệu như sau: 1.2.3.4.5. Theo đó, ví dụ ký hiệu 1a.2a.3a.4a.5a thể hiện cấu trúc sau:

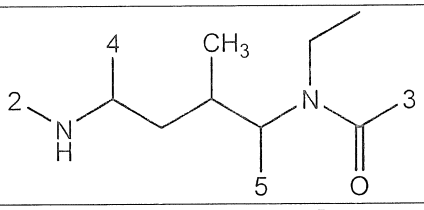
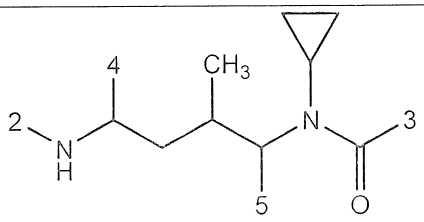
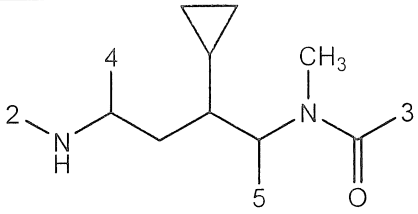
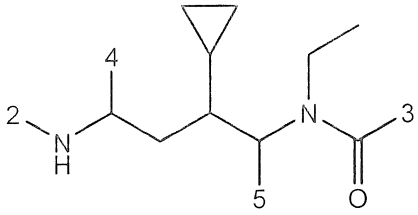
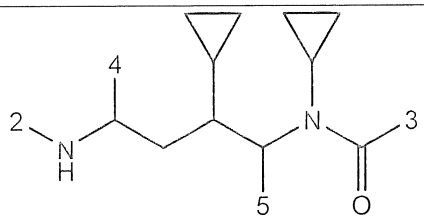


Bảng 7: Các cấu trúc "1"

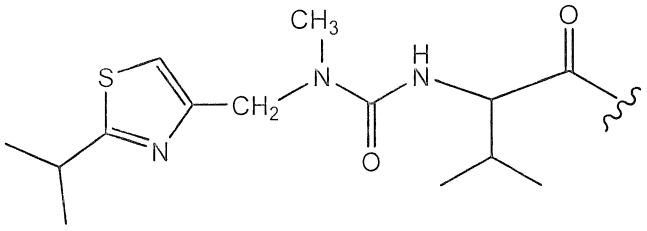
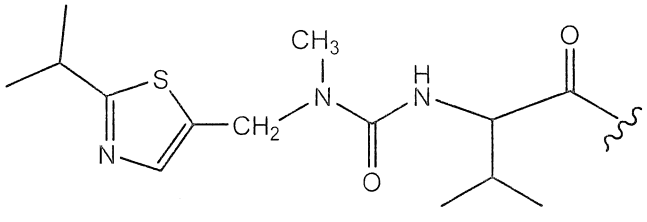
Mã	Cấu trúc "1"

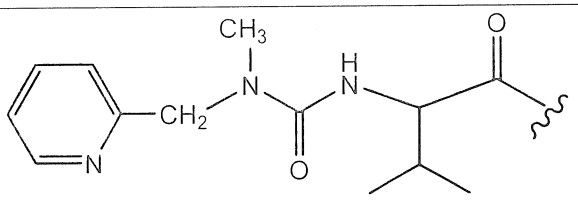
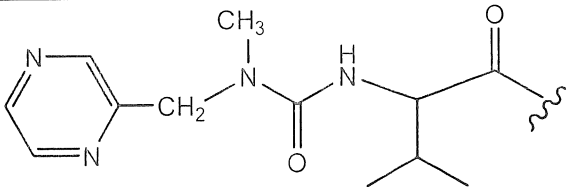
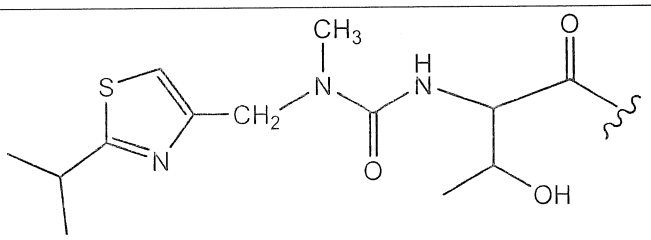
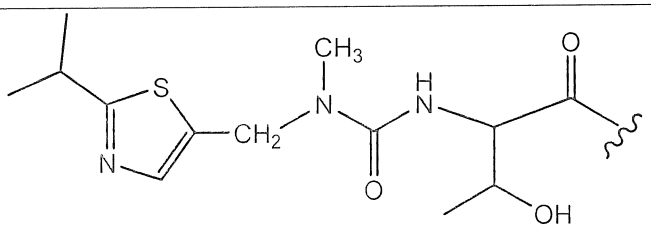
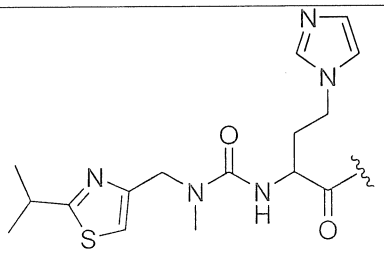
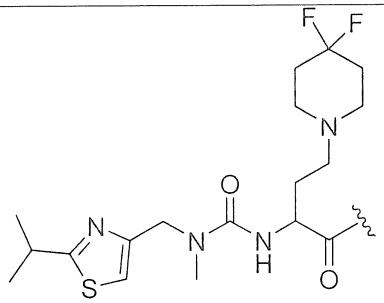
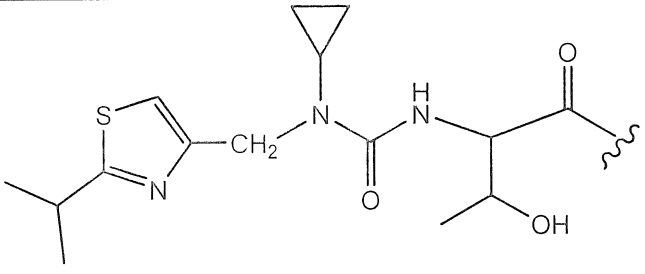
Mã	Cấu trúc "1"
1a	
1b	
1c	
1d	
1e	
1f	
1g	
1h	

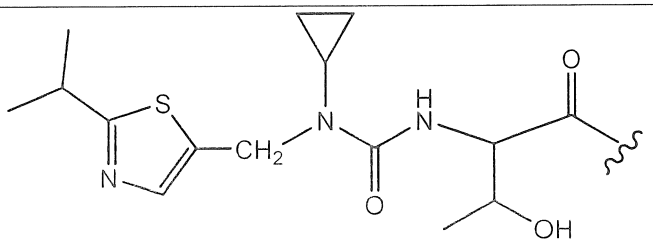
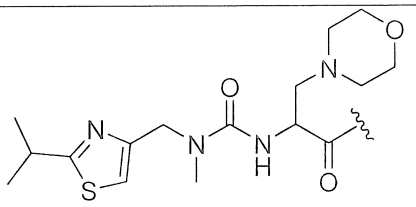
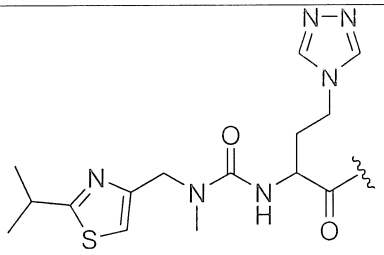
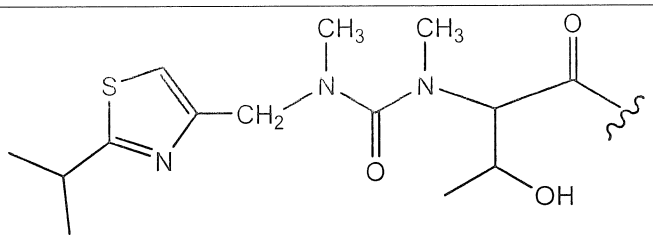
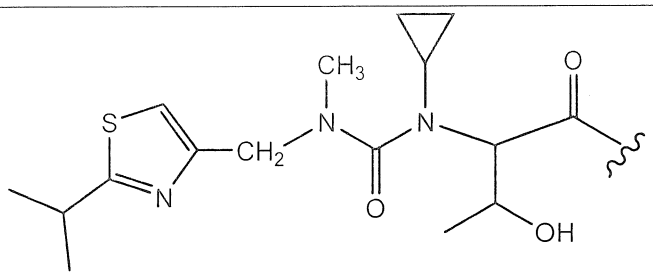
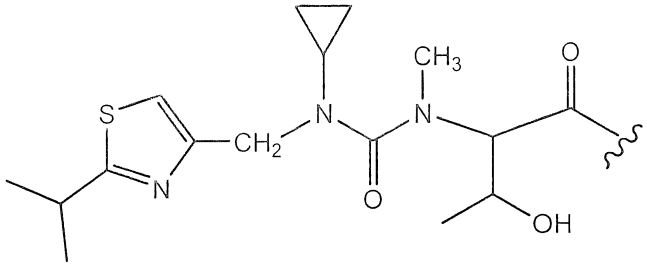
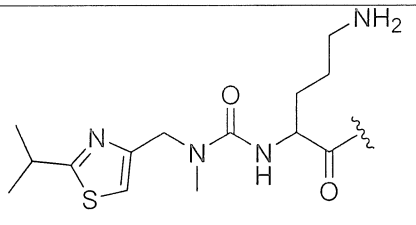
Mã	Cấu trúc "I"
Ii	
Ij	
Ik	
Il	
Im	
In	
Io	
Ip	

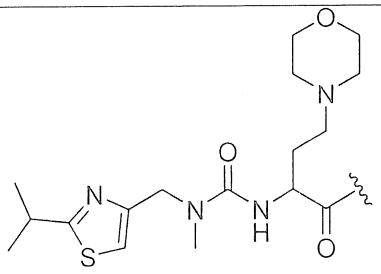
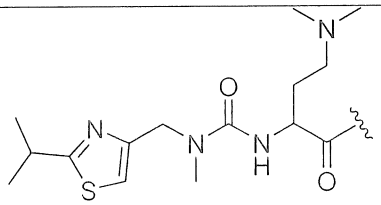
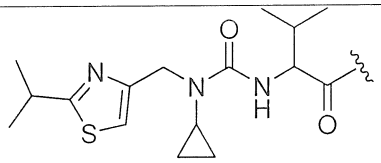
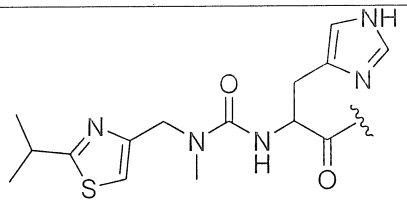
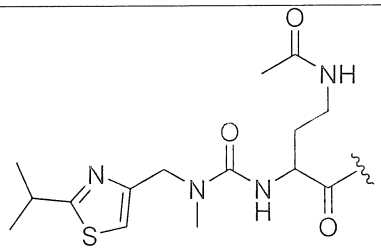
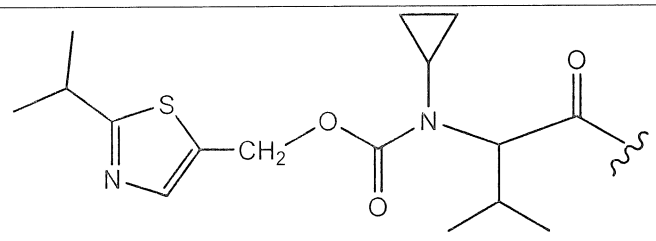
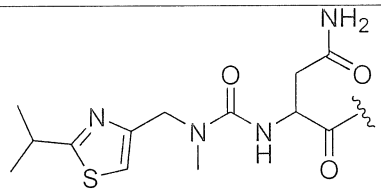
Mã	Cấu trúc "1"
1q	
1r	
1s	
1t	
1u	

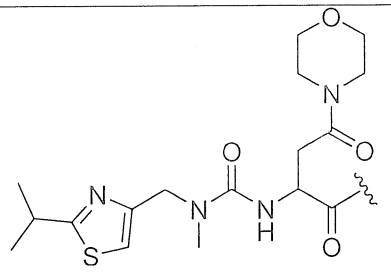
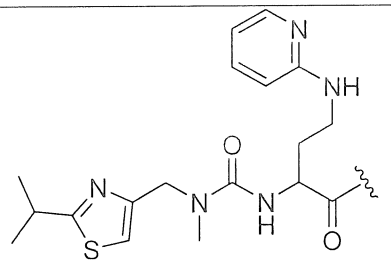
Bảng 8: Các cấu trúc "2"

Mã	Cấu trúc "2"
2a	
2b	

Mã	Cấu trúc "2"
2c	
2d	
2e	
2f	
2g	
2h	
2i	

Mã	Cấu trúc "2"
2j	
2k	
2l	
2m	
2n	
2o	
2p	

Mã	Cấu trúc "2"
2q	
2r	
2s	
2t	
2u	
2v	
2w	

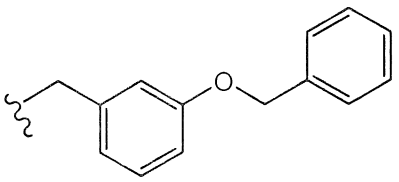
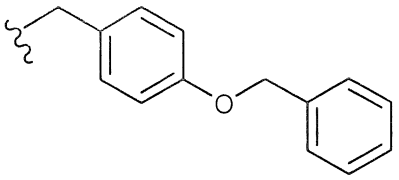
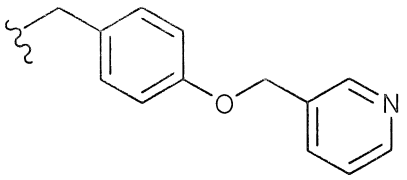
Mã	Cấu trúc "2"
2x	
2y	

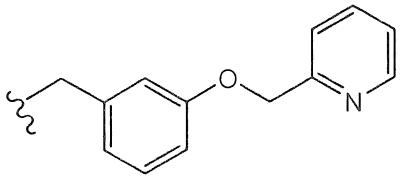
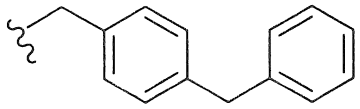
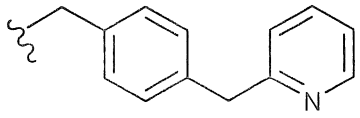
Bảng 9: Các cấu trúc "3"

Mã	Cấu trúc "3"
3a	-O-CH_2-(5-thiazolyl)
3b	-O-CH_2-(3-pyridyl)
3c	-NH-CH_2-(5-thiazolyl)
3d	-NH-CH_2-(3-pyridyl)
3e	-N(CH_3)-CH_2-(5-thiazolyl)
3f	-N(CH_3)-CH_2-(3-pyridyl)
3g	-N(CH_3)-(5-thiazolyl)
3h	-N(CH_3)-(3-pyridyl)

Bảng 10: Các cấu trúc "4"

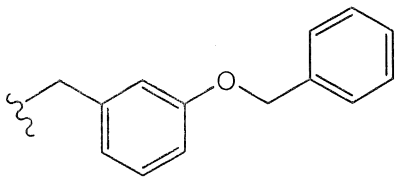
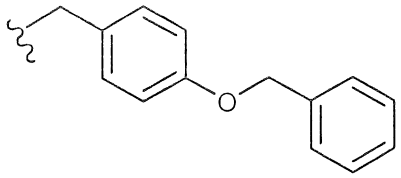
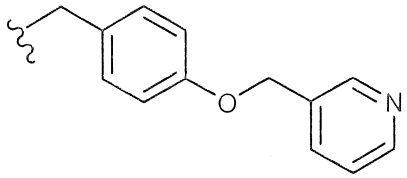
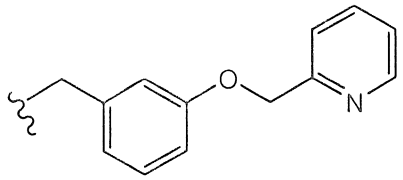
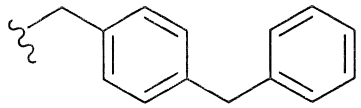
Mã	Cấu trúc "4"

Mã	Cấu trúc "4"
4a	n-propyl
4b	i-butyl
4c	-CH_2-xyclohexyl
4d	-CH_2-phenyl
4e	-CH_2-(4-metoxyphenyl)
4f	-CH_2-(3-flophenyl)
4g	-CH_2-(4-pyridyl)
4h	-CH_2-(3-pyridyl)
4i	-CH_2-(2-pyridyl)
4j	-CH_2CH_2-(4-morpholinyl)
4k	
4l	
4m	

Mã	Cấu trúc "4"
4n	
4o	
4p	

Bảng 11: Các cấu trúc "5"

Mã	Cấu trúc "5"
5a	n-propyl
5b	i-butyl
5c	-CH_2-xyclohexyl
5d	-CH_2-phenyl
5e	-CH_2-(4-metoxyphenyl)
5f	-CH_2-(3-flophenyl)
5g	-CH_2-(4-pyridyl)
5h	-CH_2-(3-pyridyl)
5i	-CH_2-(2-pyridyl)
5j	-CH_2CH_2-(4-morpholinyl)

Mã	Cấu trúc "5"
5k	
5l	
5m	
5n	
5o	

Bảng 12: Danh mục các hợp chất có cấu trúc theo công thức III

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

. . .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế chống lại P450 ở mức tương đương hoặc tốt hơn so với hoạt tính ức chế của hợp chất như được thể hiện bởi IC_{50} nhỏ hơn khoảng 2000nM, nhỏ hơn khoảng 1500nM, nhỏ hơn khoảng 1000nM, nhỏ hơn khoảng 900nM, nhỏ hơn khoảng 800nM, nhỏ hơn khoảng 700nM, nhỏ hơn khoảng 650nM, nhỏ hơn khoảng 600nM, nhỏ hơn khoảng 550nM, nhỏ hơn khoảng 500nM, nhỏ hơn khoảng 400nM, nhỏ hơn khoảng 350nM, nhỏ hơn khoảng 300nM, nhỏ hơn khoảng 250nM, nhỏ hơn khoảng 200nM, nhỏ hơn khoảng 100nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 50 nM.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đối với đồng enzym của P450, ví dụ 3A, trong khoảng được thể hiện bởi IC_{50} từ khoảng 2000nM đến khoảng 100nM, từ khoảng 1000nM đến khoảng 100nM, từ khoảng 900nM đến khoảng 200nM, từ khoảng 800nM đến khoảng 300nM, từ khoảng 700nM đến khoảng 200nM, từ khoảng 600nM đến khoảng 200nM, từ khoảng 500nM đến khoảng 200nM, từ khoảng 700nM đến khoảng 300nM, từ khoảng 600nM đến khoảng 300nM, từ khoảng 700nM đến khoảng 400nM, từ khoảng 600nM đến khoảng 400nM, từ khoảng 400nM đến khoảng 100nM, từ khoảng 300nM đến khoảng 100nM, hoặc từ khoảng 600nM đến khoảng 150 nM.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đối với P450 ở mức tương đương hoặc tốt hơn so với hoạt tính ức chế của hợp chất như được thể hiện bởi IC_{50} nhỏ hơn khoảng 2000nM, nhỏ hơn khoảng 1500nM, nhỏ hơn khoảng 1000nM, nhỏ hơn khoảng 900nM, nhỏ hơn khoảng 800nM, nhỏ hơn khoảng 700nM, nhỏ hơn khoảng 650nM, nhỏ hơn khoảng 600nM, nhỏ hơn khoảng 550nM,

nhỏ hơn khoảng 500nM, nhỏ hơn khoảng 400nM, nhỏ hơn khoảng 350nM, nhỏ hơn khoảng 300nM, nhỏ hơn khoảng 250nM, nhỏ hơn khoảng 200nM, nhỏ hơn khoảng 100nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 50nM, với điều kiện hợp chất này hầu như không có hoạt tính sinh học khác ngoài hoạt tính ức chế đối với P450 của nó. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính giảm hoặc hầu như không có hoạt tính ức chế proteaza, trong đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mức độ ức chế proteaza như được thể hiện bởi EC_{50} đối với HIV lớn hơn khoảng 1000nM, lớn hơn khoảng 900nM, lớn hơn khoảng 800nM, lớn hơn khoảng 700nM, lớn hơn khoảng 600nM, lớn hơn khoảng 500nM, lớn hơn khoảng 400nM, lớn hơn khoảng 300nM, lớn hơn khoảng 200nM, lớn hơn khoảng 100nM, lớn hơn khoảng 50nM, lớn hơn khoảng 40nM, lớn hơn khoảng 30nM, lớn hơn khoảng 20nM, lớn hơn khoảng 10nM, lớn hơn khoảng 5nM, hoặc lớn hơn khoảng 1nM.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với một hoặc nhiều đồng enzym của P450, bao gồm, song không chỉ giới hạn ở, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, và 3A4, 5, 7, v.v..

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với đồng enzym của P450 liên quan đến quá trình chuyển hoá các thuốc kháng virut, ví dụ indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, v.v..

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với một hoặc nhiều đồng enzym của P450, song không có hoạt tính đối với (các) đồng enzym khác. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với P450 3A, song lại có hoạt tính ức chế giảm, không đáng kể, hoặc tối thiểu đối với một đồng enzym khác của P450, ví dụ P450 2C9.

Dược phẩm

Hợp chất theo sáng chế được bào chế với các chất mang và tá dược thông thường, được lựa chọn phù hợp với thực hành thông thường. Viên nén sẽ chứa tá dược, chất gây trượt, chất độn, chất kết dính và các chất tương tự. Dược phẩm trong nước được bào chế ở dạng vô trùng, và thường là đẳng trương khi được dự định để phân phối bằng đường dùng khác đường miệng. Tất cả các dược phẩm có thể chứa tùy ý các tá dược như các tá dược được mô tả trong tài liệu: Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986), tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu đến toàn

bộ. Các tá dược bao gồm axit ascorbic và các chất chống oxy hoá khác, chất tạo chelat như EDTA, carbohydrat như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và các chất tương tự. Độ pH của dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 11, nhưng thường nằm trong khoảng từ 7 đến 10.

Mặc dù có thể sử dụng các hoạt chất ở dạng riêng rẽ song tốt hơn nếu bào chế chúng dưới dạng dược phẩm. Dược phẩm theo sáng chế, cả loại dùng trong thú y và dùng cho người, có thể chứa ít nhất một hoạt chất, ví dụ hợp chất theo sáng chế, cùng với một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được và tuỳ ý với các thành phần trị liệu khác. (Các) chất mang phải là "chấp nhận được" ở chỗ chúng tương hợp với các thành phần khác trong dược phẩm và không có hại về mặt sinh lý đối với người dùng chúng.

Dược phẩm theo sáng chế bao gồm các dược phẩm phù hợp với các đường dùng thuốc nêu trên. Thuận tiện nếu dược phẩm này có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược. Các kỹ thuật bào chế và công thức thông thường được mô tả trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu đến toàn bộ. Các phương pháp như vậy bao gồm công đoạn kết hợp hoạt chất với chất mang là một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Nói chung, dược phẩm này được bào chế bằng cách kết hợp hoạt chất với chất mang dạng lỏng hoặc chất mang dạng rắn đã nghiền mịn hoặc cả hai loại chất mang này một cách đồng đều và kỹ lưỡng, rồi tạo hình sản phẩm, nếu cần thiết.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng theo đường miệng có thể được bào chế dưới dạng các đơn vị riêng rẽ như viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi đơn vị chứa hoạt chất với lượng định trước; dưới dạng bột hoặc hạt; dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước; hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dạng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng dạng nước trong dầu. Hoạt chất cũng có thể được sử dụng dưới dạng viên thuốc lớn, thuốc tê hoặc bột nhão.

Viên nén được bào chế bằng cách nén hoặc đúc, tuỳ ý với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Viên nén được néncó thể được bào chế bằng cách nén trong thiết bị thích hợp, hoạt chất ở dạng trơn chảy tự do như dạng bột hoặc hạt, tuỳ ý được trộn với chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng trơ, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén được đúc có thể được bào chế bằng cách đúc hỗn hợp gồm

hoạt chất ở dạng bột đã được làm ẩm bằng chất pha loãng dạng lỏng trơ trong thiết bị thích hợp. Viên nén có thể tuỳ ý được bao hoặc tạo khía và tuỳ ý được bào chế để giải phóng chậm hoặc giải phóng có kiểm soát hoạt chất.

Để sử dụng cho mắt hoặc các mô bên ngoài khác, ví dụ miệng và da, tốt hơn nếu dược phẩm này được sử dụng dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem dùng tại chỗ chứa (các) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,075 đến 20% trọng lượng/trọng lượng (chứa (các) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20% với mức tăng 0,1% trọng lượng/trọng lượng như 0,6% trọng lượng/trọng lượng, 0,7% trọng lượng/trọng lượng, v.v.), tốt hơn là từ 0,2 đến 15% trọng lượng/trọng lượng và tốt nhất là từ 0,5 đến 10% trọng lượng/trọng lượng chẳng hạn. Nếu được bào chế dưới dạng thuốc mỡ, hoạt chất có thể được sử dụng cùng với chất nền thuốc mỡ dạng parafin hoặc chất nền thuốc mỡ dễ trộn lẫn với nước. Theo cách khác, hoạt chất có thể được bào chế dưới dạng kem cùng với chất nền kem dầu trong nước.

Nếu cần, pha nước trong chất nền kem có thể chứa, ví dụ ít nhất 30% trọng lượng/trọng lượng rượu polyhydric, tức là rượu chứa hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan 1,3-diol, manitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol (kể cả PEG 400) và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nếu dược phẩm dùng tại chỗ có thể chứa hợp chất làm tăng khả năng hấp thu hoặc thấm hoạt chất qua da hoặc vùng cần tác động khác. Các ví dụ về chất làm tăng khả năng thấm qua da như vậy bao gồm dimetyl sulfoxit và các chất tương tự có liên quan.

Pha dầu trong nhũ tương theo sáng chế có thể được tạo ra từ các thành phần đã biết theo phương pháp đã biết. Mặc dù pha này có thể chỉ chứa chất nhũ hoá (hay còn được gọi là chất tạo nhũ), song tốt hơn nếu pha này chứa hỗn hợp gồm ít nhất một chất nhũ hoá cùng với chất béo hoặc dầu hoặc cả chất béo và dầu. Tốt hơn nếu chất nhũ hoá ưa nước được sử dụng cùng với chất nhũ hoá ưa chất béo có tác dụng như một chất ổn định. Cũng tốt hơn nếu sử dụng cả dầu và chất béo. (Các) chất nhũ hoá, có hoặc không có (các) chất ổn định, cùng nhau tạo thành sản phẩm được gọi là sáp nhũ hoá, và sáp này cùng với dầu và chất béo tạo thành sản phẩm gọi là chất nền thuốc mỡ nhũ hoá, sản phẩm này tạo thành pha phân tán dạng dầu trong dược phẩm dạng kem.

Chất tạo nhũ và chất ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm Tween® 60, Span® 80, rượu xetostearylic, rượu benzylic, rượu

myristylic, glyxeryl mono-stearat và natri lauryl sulfat.

Dầu hoặc chất béo thích hợp đối với dược phẩm được lựa chọn trên cơ sở phải đạt được các đặc tính thẩm mỹ mong muốn. Tốt hơn nếu dược phẩm dạng kem phải không nhờn, không mang màu và là sản phẩm dễ rửa với độ đặc thích hợp để tránh bị rỉ ra khỏi tuýp thuốc hoặc hoặc đồ chứa khác. Các este alkyl dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh, mono hoặc dibazơ như di-isoadipat, isoxetyl stearat, dieste propylen glycol của axit béo dầu dừa, isopropyl myristat, dexyl oleat, isopropyl palmitat, butyl stearat, 2-etylhexyl palmitat hoặc hỗn hợp gồm các este mạch nhánh đã biết như Crodamol CAP có thể được sử dụng, trong đó ba este cuối cùng như vừa nêu trên đây là este được ưu tiên hơn. Các este này có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng kết hợp tuỳ thuộc vào các đặc tính cần thiết. Theo cách khác, các lipit có điểm nóng chảy cao như parafin mềm trắng và/hoặc dầu parafin hoặc dầu khoáng khác có thể được sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng và tuỳ ý với các chất trị liệu khác. Dược phẩm chứa hoạt chất có thể ở dạng bất kỳ thích hợp cho phương pháp dùng thuốc được dự kiến. Khi được sử dụng theo đường miệng chẳng hạn, viên nén, viên hình thoi, viên ngậm, hỗn dịch nước hoặc dầu, bột hoặc hạt dễ phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, xirô hoặc cồn ngọt có thể được bào chế. Dược phẩm để dùng theo đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để bào chế dược phẩm và dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra dược phẩm có mùi vị dễ chịu. Viên nén chứa hoạt chất kết hợp với tá dược không độc dược dụng thích hợp để bào chế viên nén là được chấp nhận. Các tá dược này có thể là chất pha loãng trơ như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmeloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất phân tán như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất kết dính như xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc acaxia; và chất làm trơn như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc chẳng hạn. Viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm tạo vi nang để làm chậm quá trình phân tán và hấp thu ở đường dạ dày – ruột và nhờ đó tạo tác dụng duy trì trong thời gian dài hơn. Ví dụ, các nguyên liệu làm chậm thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat một mình

hoặc kết hợp với sáp có thể được sử dụng.

Dược phẩm để dùng theo đường miệng cũng có thể được bào chế dưới dạng viên nang gelatin cứng, trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng trơ dạng rắn, ví dụ canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất được trộn với nước hoặc môi trường dầu như dầu lạc, dầu parafin hoặc dầu ôliu.

Hỗn dịch nước theo sáng chế chứa hoạt chất kết hợp với các tá dược thích hợp để bào chế hỗn dịch nước. Các tá dược này bao gồm chất tạo hỗn dịch như natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrolidon, gôm tragacan và gôm acaxia, và chất phân tán hoặc chất thấm ướt như phosphatit có sẵn trong tự nhiên (ví dụ lexitin), sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ polyoxyetylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo chuỗi dài (ví dụ heptadecaetylenoxyxetanol), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este không hoàn toàn thu được từ axit béo và hexitol anhydrit (ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat). Hỗn dịch nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản như etyl hoặc n-propyl p-hydroxy-benzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo hương vị và một hoặc nhiều chất tạo ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Hỗn dịch dầu có thể được bào chế bằng cách tạo hỗn dịch hoạt chất trong dầu thực vật như dầu lạc, dầu ôliu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như dầu parafin. Hỗn dịch dùng theo đường miệng có thể chứa chất làm đặc như sáp ong, parafin rắn hoặc rượu xetylic. Chất tạo ngọt, như các chất được mô tả ở đây, và chất tạo hương vị có thể được thêm vào để tạo ra dược phẩm dùng theo đường miệng có hương vị dễ chịu. Các dược phẩm này có thể được bảo quản bằng cách thêm chất chống oxy hoá như axit ascorbic vào.

Bột và hạt dễ phân tán theo sáng chế thích hợp để bào chế hỗn dịch nước bằng cách thêm nước vào, được bào chế bằng cách kết hợp hoạt chất với chất phân tán hoặc chất thấm ướt, chất tạo hỗn dịch, và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo hỗn dịch thích hợp là các chất được lấy làm ví dụ ở trên. Các tá dược khác, ví dụ chất tạo ngọt, chất tạo hương vị và chất tạo màu cũng có thể có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được bào chế dưới dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật như dầu ôliu hoặc hoặc dầu lạc, dầu khoáng như dầu parafin, hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất nhũ hoá thích hợp bao gồm gôm có sẵn trong tự nhiên như gôm acaxia và gôm tragacan, phosphatit có sẵn trong tự nhiên như lexitin thu được từ đậu tương, các este hoặc este không hoàn toàn thu được từ axit béo và hexitol anhydrit như sorbitan monooleat, và sản phẩm ngưng tụ của các este không hoàn toàn này với etylen oxit như polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương theo sáng chế cũng có thể chứa chất tạo ngọt và chất tạo hương vị. Xirô và cồn ngọt có thể được bào chế cùng với chất tạo ngọt như glyxerol, sorbitol hoặc sucroza. Dược phẩm này cũng có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản, chất tạo hương vị hoặc chất tạo màu.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng thuốc tiêm vô trùng như hỗn dịch tiêm vô trùng trong nước hoặc trong dầu. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt thích hợp đã được đề cập đến ở trên. Thuốc tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được chấp nhận để sử dụng ngoài đường tiêu hoá như dung dịch trong 1,3-butan-diol hoặc được bào chế dưới dạng bột đông khô. Trong số các chất dẫn và dung môi được chấp nhận có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dung dịch dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Theo mục đích này, dầu không bay hơi nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể được sử dụng để bào chế thuốc tiêm.

Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với chất mang để tạo dược phẩm dạng liều đơn sẽ thay đổi tuỳ thuộc vào vật chủ được điều trị và đường dùng thuốc cụ thể. Ví dụ, dược phẩm giải phóng theo thời gian để sử dụng theo đường miệng cho người có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg được bào chế với chất mang với lượng thích hợp và thuận tiện, lượng này có thể thay đổi trong khoảng từ 5 đến 95% tổng trọng lượng dược phẩm (tỷ lệ trọng lượng:trọng lượng). Dược phẩm này có thể được bào chế để cung cấp hoạt chất với lượng có thể xác định được một cách dễ dàng để sử dụng. Ví dụ, dung dịch chứa nước để tiêm truyền theo đường trong tĩnh mạch có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 500µg hoạt chất

trong mỗi mililít dung dịch để có thể tiêm truyền lượng thích hợp với tốc độ khoảng 30mL/giờ.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt, trong đó hoạt chất được hoà tan hoặc tạo hỗn dịch trong chất mang thích hợp, cụ thể là dung môi chứa nước dùng cho hoạt chất. Tốt hơn nếu hoạt chất có mặt trong dược phẩm này với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20%, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10%, cụ thể là khoảng 1,5% trọng lượng/trọng lượng.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng tại chỗ trong miệng bao gồm viên ngậm chứa hoạt chất trong chất nền mang hương vị, thường là sucroza và gôm acaxia hoặc tragacan; viên hình thoi chứa hoạt chất trong chất nền trơ như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và gôm acaxia; và thuốc xúc miệng chứa hoạt chất trong chất mang dạng lỏng thích hợp.

Dược phẩm để dùng theo đường trực tràng có thể được bào chế dưới dạng thuốc đạn cùng với chất nền thích hợp chứa bơ cacao hoặc salixylat chẳng hạn.

Dược phẩm thích hợp để dùng theo đường trong phổi hoặc mũi có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500µm chẳng hạn (bao gồm cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500µm với mức tăng như 0,5µm, 1µm, 30µm, 35µm, v.v.), dược phẩm này được sử dụng bằng cách xông nhanh qua đường mũi hoặc bằng cách xông qua miệng để đi đến các túi phế nang. Dược phẩm thích hợp bao gồm dung dịch chứa hoạt chất trong nước hoặc trong dầu. Dược phẩm thích hợp để sử dụng dưới dạng khí dung hoặc bột khô có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường và có thể được dùng cùng với các chất trị liệu khác như các hợp chất đã được sử dụng trước đây để điều trị hoặc phòng ngừa lây nhiễm như được mô tả ở đây.

Dược phẩm thích hợp để dùng theo đường âm đạo được bào chế dưới dạng thuốc đặt âm đạo, nút bông, kem, gel, bột nhão, bọt hoặc dược phẩm dùng để phun chứa chất mang thích hợp đã biết trong lĩnh vực này, ngoài hoạt chất.

Dược phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hoá bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước, dung dịch này có thể chứa chất chống oxy hoá, chất đệm, chất kìm khuẩn và chất tan để làm cho dược phẩm trở nên đẳng trương với máu của đối tượng dùng thuốc theo dự kiến; và hỗn dịch vô trùng chứa nước và không chứa nước, hỗn dịch này có thể chứa chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc.

Dược phẩm có thể được bào chế trong đồ chứa liều đơn vị hoặc hoặc nhiều liều, ví dụ ống và lọ đóng kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện làm khô ở nhiệt độ thấp (đông khô), sau đó chỉ cần thêm chất mang dạng lỏng vô trùng, ví dụ nước để pha thuốc tiêm, vào ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và hỗn dịch tiêm pha khi dùng thuốc được bào chế từ bột, hạt và viên nén vô trùng thuộc loại đã được mô tả ở trên. Dược phẩm dạng liều đơn vị được ưu tiên là dược phẩm chứa hoạt chất với liều hằng ngày hoặc phân liều đơn vị hằng ngày, như được mô tả ở trên, hoặc phần thích hợp của chúng.

Cần hiểu rằng ngoài các thành phần được đề cập đến trong sáng chế, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất khác thường dùng trong lĩnh vực này đối với loại dược phẩm có liên quan, ví dụ dược phẩm thích hợp để sử dụng theo đường miệng có thể chứa chất tạo hương vị.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng trong thú y chứa ít nhất một hoạt chất, ví dụ hợp chất theo sáng chế, cùng với chất mang dùng trong thú y.

Chất mang dùng trong thú y là chất hữu ích để sử dụng chế phẩm và có thể là chất rắn, chất lỏng hoặc chất khí trơ hoặc được chấp nhận trong lĩnh vực thú y và tương hợp với hoạt chất. Chế phẩm thu ý này có thể được sử dụng theo đường miệng, ngoài đường tiêu hoá hoặc qua đường mong muốn bất kỳ khác.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế để giải phóng có kiểm soát hoạt chất để cho phép dùng thuốc ít thường xuyên hơn hoặc để cải thiện đặc tính dược động học hoặc độc tính của hoạt chất. Do đó, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế được bào chế để giải phóng kéo dài hoặc có kiểm soát.

Liều hữu hiệu của hoạt chất phụ thuộc ít nhất vào tính chất của bệnh được điều trị, độc tính, hợp chất được sử dụng để điều trị dự phòng (với liều thấp hơn) hoặc chống lại bệnh hoặc tình trạng bệnh, phương pháp phân phối thuốc, và dược phẩm, và liều này sẽ được thầy thuốc lâm sàng xác định bằng cách sử dụng các nghiên cứu về bậc liều lượng thông thường. Liều hữu hiệu được trông đợi có thể nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều này thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mg/kg thể trọng mỗi ngày. Cụ thể hơn, liều này thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5mg/kg thể trọng mỗi ngày. Cụ thể hơn nữa, liều này thường nằm trong

khoảng từ 0,05 đến 0,5mg/kg thể trọng mỗi ngày. Ví dụ, liều hằng ngày dùng cho người lớn có thể trọng khoảng 70kg có thể nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg, hoặc nằm trong khoảng từ 5mg đến 500mg, và có thể được sử dụng dưới dạng liều đơn hoặc liều đa.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, kết hợp với ít nhất một chất trị liệu bổ sung, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Theo sáng chế, chất trị liệu được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là chất bất kỳ có tác dụng điều trị khi được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, chất trị liệu được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là chất bất kỳ tham gia vào quá trình chuyển hoá oxy hoá nhờ các enzym sắc tố tế bào P450, đặc biệt là monooxygenaza sắc tố tế bào P450, ví dụ 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, v.v..

Theo một ví dụ khác, chất trị liệu được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là chất bất kỳ trong số chất kháng virut, ví dụ chất kháng HIV, chất kháng HCV, v.v., chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, chất điều biến miễn dịch, ví dụ chất ức chế miễn dịch, chất kháng u, chất hóa trị, chất hữu ích để điều trị bệnh tim mạch, bệnh thần kinh, v.v..

Theo ví dụ khác nữa, chất trị liệu được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là chất ức chế bơm proton, thuốc chống động kinh, thuốc kháng viêm không steroit (NSAID), thuốc làm giảm đường huyết dùng theo đường miệng, angiotensin II, sulfonylure, chất chẹn beta, chất chống trầm cảm, chất chống loạn thần, hoặc thuốc gây mê bất kỳ, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo ví dụ khác nữa, chất trị liệu được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là chất bất kỳ trong số 1) chất kháng sinh macrolit, ví dụ clarithromyxin, erythromyxin, telithromyxin, 2) chất chống loạn nhịp, ví dụ quinidin=>3-OH, 3) benzodiazepin, ví dụ alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) chất điều biến miễn dịch, ví dụ xyclosporin, tacrolimus (FK506), 5) chất kháng virut HIV, ví dụ

indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) chất hỗ trợ nhu động, ví dụ xisaprit, 7) chất kháng histamin, ví dụ astemizol, clopheniramin, terfenadin, 8) chất chẹn kênh canxi, ví dụ amlodipin, diltiazem, felodipin, lercanidipin, nifedipin, nisoldipin, nitrendipin, verapamil, 9) chất ức chế HMG CoA reductaza, ví dụ atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin, hoặc 10) steroit 6beta-OH, ví dụ estradiol, hydrocortison, progesteron, testosteron.

Theo một ví dụ khác nữa, chất trị liệu được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là chất bất kỳ trong số alfentanyl, aprepitant, aripiprazol, buspiron, cafergot, cafein, TMU, xilostazol, cocain, codein được loại metyl ở vị trí N, dapson, dextromethorphan, doxetaxel, domperidon, eplerenon, fentanyl, finasterit, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocain, metadon, nateglinit, ondansetron, pimozit, propranolol, quetiapin, quinin, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifen, taxol, terfenadin, trazodon, vincristin, zaleplon, hoặc zolpidem hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, kết hợp với ít nhất một chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có tác dụng ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HCV không nucleosit, chấc ức chế CCR5, và tổ hợp của chúng, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, kết hợp với ít nhất một chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolit A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudin, emtrixitabin, didanosin, stavudin, zalxitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvuxitabin, alovudin, MIV-210, Raxivir (±-FTC), D-d4FC,

phosphazit, fozivudin tidoxil, apricitibin, AVX754, amdoxovir, KP-1461, và fosalvudine tidoxil (formerly HDP 99.0003), tenofovir disoproxil fumarat, adefovir dipivoxil, GS-9131, curcumin, dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicafeoylquinic, dẫn xuất của axit 3,5-dicafeoylquinic, axit aurintricacboxylic, dẫn xuất của axit aurintricacboxylic, este phenetyl của axit cafeic, dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, dẫn xuất của tyrphostin, querxetin, dẫn xuất của querxetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtit, sifuvirtit, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, immunitin, dẫn xuất benzimidazol, dẫn xuất benzo-1,2,4-thiadiazin, dẫn xuất phenylalanin, aplaviroc, vicriviroc, và maraviroc, xyclosporin, FK-506, rapamyxin, taxol, taxoter, clarithromyxin, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimetylglyxyl-N-(2-hydroxy-3-(((4-metoxyphenyl)sulfonyl)(2-metylpropyl)amino)-1-(phenylmetyl)propyl)-3-metyl-L-valinamit), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 và U-103017 và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các thành phần dược dụng cấu tạo nên hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, kết hợp với hai hoặc ba chất trị liệu bổ sung. Ví dụ, hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, được kết hợp với hai hoặc ba chất trị liệu bổ sung được chọn từ các lớp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, và các chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, và các chất ức chế HIV integraza. Hai hoặc ba chất trị liệu bổ sung có thể là các chất trị liệu khác nhau chọn từ cùng một lớp các chất trị liệu, hoặc chúng có thể được chọn từ những lớp chất trị liệu khác nhau. Các hợp chất ở dạng tổ hợp ba hoặc bốn phần như vậy có thể bao gồm các hợp chất có công thức I ở đây, ví dụ một hợp chất có công thức IIA-A hoặc công thức IV. Theo một phương án cụ thể, thành phần dược chất của sáng chế bao gồm hợp chất có công thức IV, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, kết hợp với hai hoặc ba chất trị liệu bổ sung được chọn từ các lớp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, và các

chất ức chế HIV integraza. Theo một phương án cụ thể hơn nữa, thành phần dược chất của sáng chế bao gồm hợp chất theo Ví dụ P, S hoặc X, hoặc các muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của chúng, kết hợp với hai hoặc ba chất trị liệu bổ sung chọn từ các lớp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, và các chất ức chế intergraza HIV. Ví dụ, những cách kết hợp như vậy có thể bao gồm Hợp chất theo Ví dụ P, S, hoặc X, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của chúng, kết hợp với hai hoặc ba chất trị liệu bổ sung chọn từ nhóm bao gồm tenofovir disoproxil fumarat, GS-9131, emtricitabin, elvitegravir, efavrenz, atazanavir, darunavir, raltegravir, và rilpivirin (hoặc các muối, solvat, và/hoặc este của chúng).

Các phương án cụ thể về tổ hợp ba thành phần bao gồm, ví dụ, Ví dụ P/ tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin, ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir, Ví dụ /tenofovir disoproxil fumarat/darunavir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/raltegravir,Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/rilpivirin, Ví dụ P/GS-9131/emtricitabin, Ví dụ P/GS-9131/elvitegravir, Ví dụ P/GS-9131/efavrenz, Ví dụ P/GS-9131/atazanavir, Ví dụ P/GS-9131/darunavir, Ví dụ P/GS-9131/raltegravir, Ví dụ P/GS-9131/rilpivirin, Ví dụ P/emtricitabin/elvitegravir, Ví dụ P/emtricitabin/efavrenz, Ví dụ P/emtricitabin/atazanavir, Ví dụ P/emtricitabin/darunavir, Ví dụ P/emtricitabin/raltegravir, Ví dụ P/emtricitabin/rilpivirin, Ví dụ P/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ P/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ P/elvitegravir/darunavir, Ví dụ P/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ P/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ P/efavrenz/atazanavir, Ví dụ P/efavrenz/darunavir, Ví dụ P/efavrenz/raltegravir, Ví dụ P/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ P/atazanavir/darunavir, Ví dụ P/atazanavir/raltegravir, Ví dụ P/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ P/darunavir/raltegravir, Ví dụ P/darunavir/rilpivirin, Ví dụ P/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/darunavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/raltegravir, Ví dụ S/tenofovir

disoproxil fumarat/rilpivirin, Ví dụ S/GS-9131/emtricitabin, Ví dụ S/GS-9131/elvitegravir, Ví dụ S/GS-9131/efavrenz, Ví dụ S/GS-9131/atazanavir, Ví dụ S/GS-9131/darunavir, Ví dụ S/GS-9131/raltegravir, Ví dụ S/GS-9131/rilpivirin, Ví dụ S/emtricitabin/elvitegravir, Ví dụ S/emtricitabin/efavrenz, Ví dụ S/emtricitabin/atazanavir, Ví dụ S/emtricitabin/darunavir, Ví dụ S/emtricitabin/raltegravir, Ví dụ S/emtricitabin/rilpivirin, Ví dụ S/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ S/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ S/elvitegravir/darunavir, Ví dụ S/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ S/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ S/efavrenz/atazanavir, Ví dụ S/efavrenz/darunavir, Ví dụ S/efavrenz/raltegravir, Ví dụ S/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ S/atazanavir/darunavir, Ví dụ S/atazanavir/raltegravir, Ví dụ S/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ S/darunavir/raltegravir, Ví dụ S/darunavir/rilpivirin, Ví dụ S/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/darunavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/raltegravir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/rilpivirin, Ví dụ X/GS-9131/emtricitabin, Ví dụ X/GS-9131/elvitegravir, Ví dụ X/GS-9131/efavrenz, Ví dụ X/GS-9131/atazanavir, Ví dụ X/GS-9131/darunavir, Ví dụ X/GS-9131/raltegravir, Ví dụ X/GS-9131/rilpivirin, Ví dụ X/emtricitabin/elvitegravir, Ví dụ X/emtricitabin/efavrenz, Ví dụ X/emtricitabin/atazanavir, Ví dụ X/emtricitabin/darunavir, Ví dụ X/emtricitabin/raltegravir, Ví dụ X/emtricitabin/rilpivirin, Ví dụ X/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ X/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ X/elvitegravir/darunavir, Ví dụ X/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ X/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ X/efavrenz/atazanavir, Ví dụ X/efavrenz/darunavir, Ví dụ X/efavrenz/raltegravir, Ví dụ X/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ X/atazanavir/darunavir, Ví dụ X/atazanavir/raltegravir, Ví dụ X/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ X/darunavir/raltegravir, Ví dụ X/darunavir/rilpivirin, và Ví dụ X/raltegravir/rilpivirin(bao gồm các muối, solvat, và/hoặc este dược dụng bất kỳ ở trên).

Các phương án cụ thể của các cách kết hợp bốn phần bao gồm, ví dụ, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/emtricitabin, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/elvitegravir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/GS-

9131/efavrenz, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/atazanavir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/darunavir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/raltegravir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/rilpivirin, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/elvitegravir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/efavrenz, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/atazanavir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/darunavir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/raltegravir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/rilpivirin, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/darunavir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/atazanavir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/darunavir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/raltegravir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/darunavir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/raltegravir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/darunavir/raltegravir, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/darunavir/rilpivirin, Ví dụ P/tenofovir disoproxil fumarat/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ P/GS-9131/emtricitabin/elvitegravir, Ví dụ P/GS-9131/emtricitabin/efavrenz, Ví dụ P/GS-9131/emtricitabin/atazanavir, Ví dụ P/GS-9131/emtricitabin/darunavir, Ví dụ P/GS-9131/emtricitabin/raltegravir, Ví dụ P/GS-9131/emtricitabin/rilpivirin, Ví dụ P/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ P/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ P/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Ví dụ P/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ P/GS-9131/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ P/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Ví dụ P/GS-9131/efavrenz/darunavir, Ví dụ P/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Ví dụ P/GS-9131/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ P/GS-9131/atazanavir/darunavir, Ví dụ P/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Ví dụ P/GS-9131/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ P/GS-9131/darunavir/raltegravir, Ví dụ P/GS-9131/darunavir/rilpivirin, Ví dụ P/GS-9131/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ P/emtricitabin/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ

P/emtricitabin/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ P/emtricitabin/elvitegravir/darunavir, Ví dụ P/emtricitabin/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ P/emtricitabin/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ P/emtricitabin/efavrenz/atazanavir, Ví dụ P/emtricitabin/efavrenz/darunavir, Ví dụ P/emtricitabin/efavrenz/raltegravir, Ví dụ P/emtricitabin/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ P/emtricitabin/atazanavir/darunavir, Ví dụ P/emtricitabin/atazanavir/raltegravir, Ví dụ P/emtricitabin/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ P/emtricitabin/darunavir/raltegravir, Ví dụ P/emtricitabin/darunavir/rilpivirin, Ví dụ P/emtricitabin/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ P/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Ví dụ P/elvitegravir/efavrenz/darunavir, Ví dụ P/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Ví dụ P/elvitegravir/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ P/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Ví dụ P/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Ví dụ P/elvitegravir/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ P/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Ví dụ P/elvitegravir/darunavir/rilpivirin, Ví dụ P/elvitegravir/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ P/efavrenz/atazanavir/darunavir, Ví dụ P/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Ví dụ P/efavrenz/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ P/efavrenz/darunavir/raltegravir, Ví dụ P/efavrenz/darunavir/rilpivirin, Ví dụ P/efavrenz/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ P/atazanavir/darunavir/raltegravir, Ví dụ P/atazanavir/darunavir/rilpivirin, Ví dụ P/darunavir/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/emtricitabin, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/elvitegravir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/efavrenz, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/atazanavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/darunavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/raltegravir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/rilpivirin, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/elvitegravir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/efavrenz, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/atazanavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/darunavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/raltegravir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/rilpivirin, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/darunavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ

fumarat/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/atazanavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/darunavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/raltegravir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/darunavir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/raltegravir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/darunavir/raltegravir, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/darunavir/rilpivirin, Ví dụ S/tenofovir disoproxil fumarat/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ S/GS-9131/emtricitabin/elvitegravir, Ví dụ S/GS-9131/emtricitabin/efavrenz, Ví dụ S/GS-9131/emtricitabin/atazanavir, Ví dụ S/GS-9131/emtricitabin/darunavir, Ví dụ S/GS-9131/emtricitabin/raltegravir, Ví dụ S/GS-9131/emtricitabin/rilpivirin, Ví dụ S/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ S/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ S/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Ví dụ S/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ S/GS-9131/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ S/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Ví dụ S/GS-9131/efavrenz/darunavir, Ví dụ S/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Ví dụ S/GS-9131/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ S/GS-9131/atazanavir/darunavir, Ví dụ S/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Ví dụ S/GS-9131/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ S/GS-9131/darunavir/raltegravir, Ví dụ S/GS-9131/darunavir/rilpivirin, Ví dụ S/GS-9131/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ S/emtricitabin/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ S/emtricitabin/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ S/emtricitabin/elvitegravir/darunavir, Ví dụ S/emtricitabin/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ S/emtricitabin/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ S/emtricitabin/efavrenz/atazanavir, Ví dụ S/emtricitabin/efavrenz/darunavir, Ví dụ S/emtricitabin/efavrenz/raltegravir, Ví dụ S/emtricitabin/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ S/emtricitabin/atazanavir/darunavir, Ví dụ S/emtricitabin/atazanavir/raltegravir, Ví dụ S/emtricitabin/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ S/emtricitabin/darunavir/raltegravir, Ví dụ S/emtricitabin/darunavir/rilpivirin, Ví dụ S/emtricitabin/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ S/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Ví dụ S/elvitegravir/efavrenz/darunavir, Ví dụ S/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Ví dụ S/elvitegravir/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ S/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Ví dụ S/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Ví dụ S/elvitegravir/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ S/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Ví dụ S/elvitegravir/darunavir/rilpivirin, Ví dụ S/elvitegravir/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ S/efavrenz/atazanavir/darunavir, Ví dụ S/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Ví dụ

S/efavrenz/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ S/efavrenz/darunavir/raltegravir, Ví dụ S/efavrenz/darunavir/rilpivirin, Ví dụ S/efavrenz/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ S/atazanavir/darunavir/raltegravir, Ví dụ S/atazanavir/darunavir/rilpivirin, Ví dụ S/darunavir/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/emtricitabin, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/elvitegravir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/efavrenz, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/atazanavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/darunavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/raltegravir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/GS-9131/rilpivirin, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/elvitegravir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/efavrenz, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/atazanavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/darunavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/raltegravir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/rilpivirin, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/darunavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/atazanavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/darunavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/raltegravir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/darunavir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/raltegravir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/darunavir/raltegravir, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/darunavir/rilpivirin, Ví dụ X/tenofovir disoproxil fumarat/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ X/GS-9131/emtricitabin/elvitegravir, Ví dụ X/GS-9131/emtricitabin/efavrenz, Ví dụ X/GS-9131/emtricitabin/atazanavir, Ví dụ X/GS-9131/emtricitabin/darunavir, Ví dụ X/GS-9131/emtricitabin/raltegravir, Ví dụ X/GS-9131/emtricitabin/rilpivirin, Ví dụ X/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ X/GS-

9131/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ X/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Ví dụ X/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ X/GS-9131/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ X/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Ví dụ X/GS-9131/efavrenz/darunavir, Ví dụ X/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Ví dụ X/GS-9131/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ X/GS-9131/atazanavir/darunavir, Ví dụ X/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Ví dụ X/GS-9131/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ X/GS-9131/darunavir/raltegravir, Ví dụ X/GS-9131/darunavir/rilpivirin, Ví dụ X/GS-9131/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ X/emtricitabin/elvitegravir/efavrenz, Ví dụ X/emtricitabin/elvitegravir/atazanavir, Ví dụ X/emtricitabin/elvitegravir/darunavir, Ví dụ X/emtricitabin/elvitegravir/raltegravir, Ví dụ X/emtricitabin/elvitegravir/rilpivirin, Ví dụ X/emtricitabin/efavrenz/atazanavir, Ví dụ X/emtricitabin/efavrenz/darunavir, Ví dụ X/emtricitabin/efavrenz/raltegravir, Ví dụ X/emtricitabin/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ X/emtricitabin/atazanavir/darunavir, Ví dụ X/emtricitabin/atazanavir/raltegravir, Ví dụ X/emtricitabin/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ X/emtricitabin/darunavir/raltegravir, Ví dụ X/emtricitabin/darunavir/rilpivirin, Ví dụ X/emtricitabin/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ X/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Ví dụ X/elvitegravir/efavrenz/darunavir, Ví dụ X/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Ví dụ X/elvitegravir/efavrenz/rilpivirin, Ví dụ X/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Ví dụ X/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Ví dụ X/elvitegravir/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ X/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Ví dụ X/elvitegravir/darunavir/rilpivirin, Ví dụ X/elvitegravir/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ X/efavrenz/atazanavir/darunavir, Ví dụ X/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Ví dụ X/efavrenz/atazanavir/rilpivirin, Ví dụ X/efavrenz/darunavir/raltegravir, Ví dụ X/efavrenz/darunavir/rilpivirin, Ví dụ X/efavrenz/raltegravir/rilpivirin, Ví dụ X/atazanavir/darunavir/raltegravir, Ví dụ X/atazanavir/darunavir/rilpivirin, và Ví dụ X/darunavir/raltegravir/rilpivirin (bao gồm các muối dược dụng, solvat, và/hoặc este bất kỳ ở trên).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp dược phẩm:

a) dược phẩm thứ nhất chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, hoặc este dược dụng của nó; và

b) dược phẩm thứ hai chứa ít nhất một chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có tác dụng ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã

ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, interferon, chất tương tự ribavirin, chất ức chế NS3 proteaza, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế HCV không nucleosit, và các thuốc khác để điều trị HCV, và tổ hợp của chúng.

Đường dùng thuốc

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (sau dây được gọi là hoạt chất) được sử dụng theo đường bất kỳ thích hợp với bệnh được điều trị. Các đường thích hợp bao gồm đường miệng, đường trực tràng, đường mũi, đường tại chỗ (ví dụ má và dưới lưỡi), âm đạo và ngoài đường tiêu hoá (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, trong vỏ và ngoài màng cứng), và các đường dùng tương tự. Cần hiểu rằng đường dùng thuốc được ưu tiên có thể thay đổi theo tình trạng của người dùng thuốc chẳng hạn. Ưu điểm của hợp chất theo sáng chế là chúng có khả dụng sinh học theo đường miệng và có thể dùng theo đường miệng.

Liệu pháp kết hợp

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, ví dụ để ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thành phần hoặc tác nhân có hoạt tính điều trị khác. Tốt hơn nếu thành phần hoặc tác nhân có hoạt tính điều trị khác này được chuyển hoá hoặc tham gia vào quá trình chuyển hoá oxy hoá nhờ các enzym sắc tố tế bào P450, ví dụ các enzym monooxygenaza như 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4,5,7, v.v..

Tổ hợp chứa hợp chất theo sáng chế thường được lựa chọn trên cơ sở bệnh được điều trị, phản ứng chéo của các thành phần và các đặc tính dược học của tổ hợp. Ví dụ, khi điều trị bệnh lây nhiễm (ví dụ nhiễm HIV hoặc HCV), dược phẩm theo sáng chế được kết hợp với các chất kháng nhiễm (như các chất được mô tả ở đây).

Theo một phương án, các ví dụ không giới hạn về tổ hợp thích hợp bao gồm tổ hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất kháng virut, ví dụ chất kháng HIV, chất kháng HCV, v.v., chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, chất điều biến miễn dịch, ví dụ chất ức chế miễn dịch, chất kháng u, chất hóa trị, tác nhân hữu ích để điều trị bệnh tim mạch, bệnh thần kinh, v.v..

Theo một phương án khác, các ví dụ không giới hạn về tổ hợp thích hợp bao gồm tổ hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất ức chế bơm proton, chất chống động kinh, thuốc kháng viêm không steroit (NSAID), chất làm giảm đường huyết dùng theo đường miệng, angiotensin II, sulfonylure, chất chẹn beta, chất chống trầm cảm, chất chống loạn thần, hoặc thuốc gây mê, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác nữa, các ví dụ không giới hạn về tổ hợp thích hợp gồm tổ hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều 1) chất kháng sinh, ví dụ clarithromyxin, erythromyxin, telithromyxin, 2) chất chống loạn nhịp, ví dụ quinidin=>3-OH, 3) benzodiazepin, ví dụ alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) chất điều biến miễn dịch, ví dụ xyclosporin, tacrolimus (FK506), 5) chất kháng virut HIV, ví dụ indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) chất hỗ trợ nhu động, ví dụ cisapride, 7) antihistamins, ví dụ astemizol, chlorpheniramin, terfenidine, 8) chất chẹn kênh canxi, ví dụ amlodipin, diltiazem, felodipin, lercanidipin, nifedipin, nisoldipin, nitrendipin, verapamil, 9) chất ức chế HMG CoA, ví dụ atorvastatin, xerivastatin, lovastatin, simvastatin, hoặc 10) steroit 6beta-OH, ví dụ estradiol, hydrocortison, progesteron, testosteron.

Theo một phương án khác nữa, các ví dụ không giới hạn về tổ hợp thích hợp bao gồm tổ hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm alfentanyl, aprepitant, aripiprazol, buspiron, cafergot, cafein=>TMU, xilostazol, cocain, codein được loại nhóm metyl ở vị trí N, dapson, dextromethorphan, doxetaxel, domperidon, eplerenon, fentanyl, finasterit, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocain, metadon, nateglinit, odanestron, pimozit, propranolol, quetiapin, quinin, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifen, taxol, terfenadin, trazodon, vincristine, zaleplon, và zolpidem hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác nữa, các ví dụ không giới hạn về tổ hợp thích hợp bao gồm tổ hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, và các thuốc

khác để điều trị HIV, interferon, chất tương tự ribavirin, chất ức chế proteaza NS3 của HCV, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế HCV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HCV không nucleosit, và các thuốc khác để điều trị HCV.

Cụ thể hơn, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm 1) amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, GS-8374, PPL-100, DG35, và AG 1859, 2) chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, ví dụ capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolit A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, và TMC-120, TMC-278 (rilpiviren), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, và RDEA806, 3) chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, ví dụ zidovudin, emtrixitabin, didanosin, stavudin, zalxitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvuxitabin, alovudin, MIV-210, raxivir (±-FTC), D-d4FC, emtrixitabin, phosphazit, fozivudin tidoxil, aprixitibin (AVX754), GS-7340, KP-1461, và fosalvudin tidoxil (trước đây được gọi là HDP 99.0003), 4) chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, ví dụ tenofovir disoproxil fumarat và adefovir dipivoxil, 5) chất ức chế HIV integraza, ví dụ curcumin, dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicafeoylquinic, dẫn xuất của axit 3,5-dicaffeoylquinic, axit aurintricacboxylic, dẫn xuất của axit aurintricacboxylic, este phenetyl của axit cafeic, dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, dẫn xuất của tyrphostin, querxetin, dẫn xuất của querxetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, và L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, và BA 011, 6) chất ức chế gp41, ví dụ enfuvirtit, sifuvirtit, FB006M, và TRI-1144, 7) chất ức chế CXCR4, ví dụ AMD-070, 8) chất ức chế xâm nhập, ví dụ SP01A, 9) chất ức chế gp120, ví dụ BMS-488043 hoặc BlockAide/CR, 10) chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, ví dụ imunitin, 11) chất ức chế CCR5, ví dụ aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), và CCR5mAb004, 12) các thuốc khác để điều trị HIV, ví dụ BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT

99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, và PA-1050040 (PA-040), 13) interferon, ví dụ rIFN-alpha 2b pegyl hoá, rIFN-alpha 2a pegyl hoá, rIFN-alpha 2b, rIFN-alpha 2a, IFN alpha liên ứng (infergen), feron, reaferon, intermax alpha, r-IFN-beta, infergen + actimun, IFN-omega cùng với DUROS, albuferon, locteron, Albuferon, Rebif, interferon alpha dùng theo đường miệng, IFNalpha-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, và IFN-beta pegyl hoá, 14) chất tương tự ribavirin, ví dụ rebetol, copegus, viramidin (taribavirin), 15) chất ức chế polymeraza NS5b, ví dụ NM-283, valopixitabin, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, và GSK625433, 16) chất ức chế NS3 proteaza, ví dụ SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, và ITMN-191, 17) chất ức chế alpha-glucosidaza 1, ví dụ MX-3253 (xelgosivir), UT-231B, 18) chất bảo vệ gan, ví dụ IDN-6556, ME 3738, LB-84451, và MitoQ, 19) chất ức chế HCV không nucleosit, ví dụ dẫn xuất benzimidazol, dẫn xuất benzo-1,2,4-thiadiazin, dẫn xuất phenylalanin, A-831, GS-9190, và A-689; và 20) các thuốc khác để điều trị HCV, ví dụ zadaxin, nitazoxanit (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, xivaxir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvaxin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanide, và VX-497 (merimepodib).

Điều cũng đã được tính đến là hợp chất theo sáng chế có thể kết hợp với chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính bất kỳ khác được chuyển hoá đáng kể bởi các enzym monooxygenaza sắc tố tế bào P450, ví dụ monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A, nhờ đó làm giảm lượng hoặc tỷ lệ chuyển hoá chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính khác, qua đó cải thiện các đặc tính dược động học của chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính khác. Sự cải thiện này có thể bao gồm làm làm tăng mức chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính khác trong huyết tương hoặc duy trì mức huyết tương có tác dụng điều trị tốt hơn của chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính khác – so với mức huyết tương của chất trị liệu hoặc thành phần có hoạt tính khác khi không được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Cũng có thể kết hợp hợp chất bất kỳ theo sáng chế với một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác trong một dược phẩm dạng liều đơn vị để dùng đồng thời hoặc tuần tự cho bệnh nhân. Liệu pháp kết hợp có thể được sử dụng theo chế độ đồng

thời hoặc tuần tự. Nếu được sử dụng tuần tự, liệu pháp kết hợp có thể được sử dụng theo hai hoặc nhiều lần.

Việc đồng sử dụng hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị thường dùng để chỉ việc sử dụng đồng thời hoặc tuần tự hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất trị liệu có hoạt tính điều trị khác, sao cho lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác đều có mặt trong cơ thể bệnh nhân.

Đồng sử dụng bao gồm việc sử dụng các liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trước hoặc sau khi sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác, ví dụ sử dụng hợp chất theo sáng chế trong thời gian vài giây, vài phút, hoặc vài giờ khi sử dụng một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác. Ví dụ, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế có thể được được sử dụng trước, sau đó vài giây hoặc vài phút sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác. Theo cách khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác có thể được sử dụng trước, sau đó vài giây hoặc vài phút sử dụng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế. Trong một số trường hợp, có thể cần sử dụng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trước, sau đó khoảng vài giờ (ví dụ 1-12 giờ) sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác. Trong các trường hợp khác, có thể cần sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính điều trị khác trước, sau đó khoảng vài giờ (ví dụ 1-12 giờ) sử dụng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế.

Liệu pháp kết hợp có thể tạo ra "sự hiệp đồng" và "tác dụng hiệp đồng", tức là tác dụng thu được khi các hoạt chất được sử dụng cùng nhau là lớn hơn so với tổng tác dụng thu được khi sử dụng các hợp chất này một cách riêng rẽ. Có thể thu được tác dụng hiệp đồng khi các hoạt chất được: (1) cùng được bào chế và sử dụng hoặc phân phối một cách đồng thời trong chế phẩm kết hợp; (2) được phân phối bằng các chế phẩm riêng rẽ theo cách kế tiếp hoặc song song; hoặc (3) theo một chế độ nhất định khác. Khi được phân phối trong liệu pháp dùng thuốc tuần tự, có thể thu được tác dụng hiệp đồng khi các hợp chất được sử dụng hoặc phân phối theo cách tuần tự, ví dụ trong các viên nén, viên tròn hoặc viên nang riêng rẽ, hoặc bằng các lần tiêm khác nhau trong các bơm tiêm riêng rẽ. Nói chung, trong liệu pháp dùng thuốc tuần tự, liều hữu hiệu của từng hoạt chất được sử dụng theo cách tuần tự, tức là theo thứ tự, trong khi

trong liệu pháp kết hợp, liều hữu hiệu của hai hoặc nhiều hoạt chất được dùng đồng thời.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này dùng lượng có hiệu quả điều trị của tổ hợp gồm thuốc này và hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, với lượng có hiệu quả điều trị.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng mức huyết tương của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng mức huyết tương của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này dùng lượng có hiệu quả điều trị của tổ hợp gồm thuốc này và hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng mức huyết tương của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng,

solvat, và/hoặc este của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng mức huyết tương của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, và trong đó lượng hợp chất theo sáng chế được sử dụng là lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, với lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, với lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho monooxygenaza sắc tố tế bào P450 tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, với lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, với lượng có tác dụng ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 3A.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhiễm HIV, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ

nhóm bao gồm hợp chất có tác dụng ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, và chất ức chế CCR5, với lượng có hiệu quả điều trị.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhiễm HIV, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, kết hợp với lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, và GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolit A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpiviren), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudin, emtrixitabin, didanosin, stavudin, zalxitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvuxitabin, alovudin, MIV-210, raxivir (±-FTC), D-d4FC, emtrixitabin, phosphazit, fozivudin tidoxil, aprixitibin (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosalvudin tidoxil (formerly HDP 99.0003), tenofovir disoproxil fumarat, adefovir dipivoxil, curcumin, dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicafeoylquinic, dẫn xuất của axit 3,5-dicaffeoylquinic, axit aurintricacboxylic, dẫn xuất của axit aurintricacboxylic, este phenetyl của axit cafeic, dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, dẫn xuất của tyrphostin, querxetin, dẫn xuất của querxetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, và BA 011, enfuvirtit, sifuvirtit, FB006M, và TRI-1144, AMD-070, chất ức chế xâm nhập, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, immunitin, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, và PA-1050040 (PA-040).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhiễm HCV, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, kết hợp với lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm rIFN-alpha 2b pegyl hoá, rIFN-alpha 2a pegyl hoá, rIFN-alpha 2b, rIFN-alpha 2a, IFN alpha liên ứng (infergen), feron, reaferon, intermax alpha, r-IFN-beta, infergen + actimmun, IFN-omega cùng với DUROS, locteron, albuferon, rebif, interferon alpha dùng theo đường miệng, IFNalpha-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, và IFN-beta pegyl hoá, rebetol, copegus, viramidin (taribavirin), NM-283, valopixitabin, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (xelgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, dẫn xuất benzimidazol, dẫn xuất benzo-1,2,4-thiadiazin, dẫn xuất phenylalanin, A-831, A-689, zadaxin, nitazoxanit (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, xivaxir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvaxin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanide, và VX-497 (merimepodib).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, để bào chế thuốc dùng để ức chế monooxygenaza sắc tố tế bào P450 ở bệnh nhân.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm HIV.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, để bào chế thuốc dùng để làm tăng mức huyết tương của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

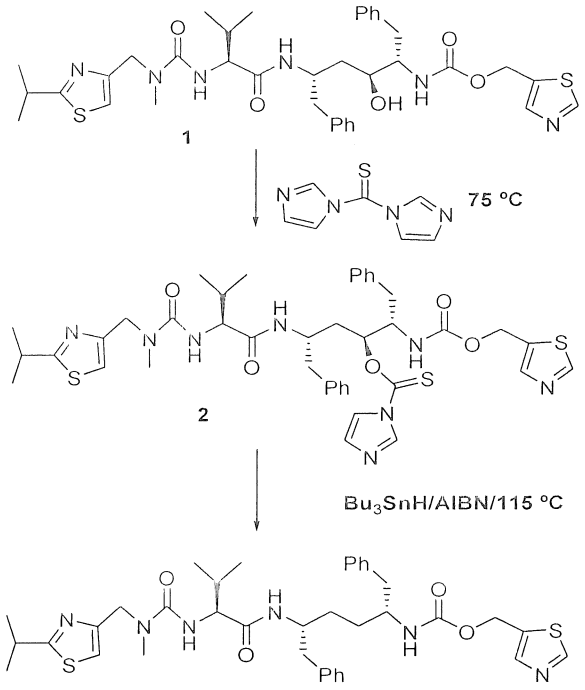
Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó, để bào chế thuốc dùng để

cải thiện các đặc tính dược động học của thuốc được chuyển hoá nhờ monooxygenaza sắc tố tế bào P450.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế hợp chất theo Ví dụ A

Sơ đồ 1



Ví dụ A

Hợp chất 2

Thêm 1,1'-thiocacbonyldiimidazol (890mg, 5,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1 (ritonavir) (1,8g, 2,5mmol) trong 1,2-dicloetan (15ml). Đun nóng hỗn hợp thu được ở 75°C trong 6 giờ và làm nguội xuống 25°C. CHo bay hơi dưới áp suất rút gọn để thu được chất rắn màu trắng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: EtOAc) để thu được Hợp chất 2 (1,6g). m/z: 831,1 $(M+H)^+$.

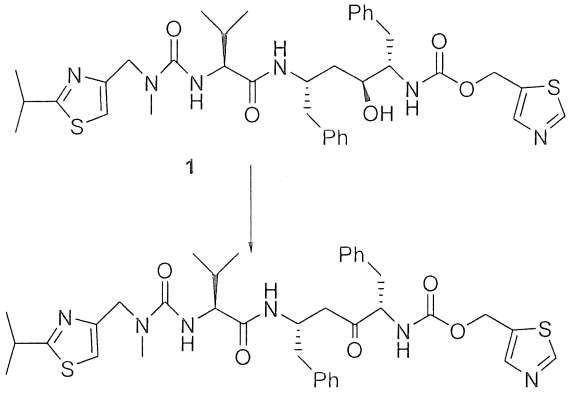
Ví dụ A

Thêm dung dịch chứa Hợp chất 2 (1,6g, 1,9mmol) và 2,2'-azobisisobutyronitril (31mg, 0,19mmol) trong toluen (30ml) vào dung dịch đang hồi lưu chứa tributyltin hydrua (0,78ml, 2,9mmol) trong toluen (130ml) trong 30 phút. Đun nóng hỗn hợp thu được ở 115°C trong 6 giờ và làm nguội xuống 25°C. Loại toluen dưới áp suất rút gọn. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: hexan/EtOAc = 1/10) để thu được hợp chất theo Ví dụ A (560mg). m/z: 705,2 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR

($CDCl_3$) δ 8,79 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,26-7,05 (10H, m), 6,98 (1H, s), 6,28 (1H, m), 6,03 (1H, m), 5,27 (1H, m), 5,23 (2H, s), 4,45-4,22 (2H, m), 4,17 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,67 (4H, m), 2,36 (1H, m), 1,6-1,2 (10H, m), 0,85 (6H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ B

Sơ đồ 2



1

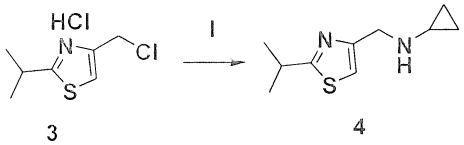
Ví dụ B

Ví dụ B

Thêm periodinan Dess-Martin (61mg, 0,143mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 1 (ritonavir) (98mg, 0,136mmol) trong diclometan (4ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp đó, chia hỗn hợp này thành diclometan và nước muối, lớp diclometan được tách ra, làm khô và cho bay hơi đến khô. Tinh chế bằng CombiFlash® (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc/Hexan 40-80%) để thu được hợp chất theo Ví dụ B dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất theo Ví dụ B được tinh chế thêm bằng cách nghiền với MeOH/hexan để thu được 83mg chất rắn màu trắng. m/z: 719 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ C

Sơ đồ 3



3 4

I. xyclopropylamin, MeCN, nhiệt độ phòng

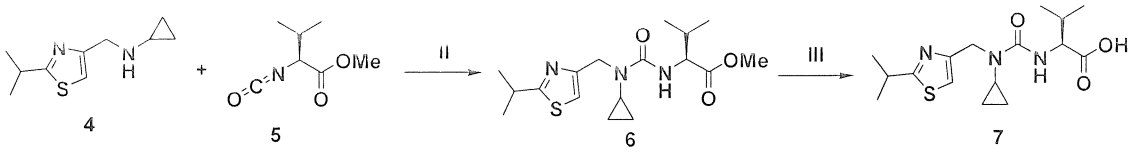
Hợp chất 3

Hợp chất 3 được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Med. Chem. 1998, 41, 602, được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu đến toàn bộ cho tất cả các mục đích.

Hợp chất 4

Nạp xyclopropylamin (8,2ml, 117,8mmol) vào bình phản ứng ở nhiệt độ phòng. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa Hợp chất 3 (1g, 4,71mmol) trong MeCN (8,5ml) vào trong thời gian 5 phút để tạo ra dung dịch màu vàng trong suốt, để yên dung dịch này ở nhiệt độ phòng qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký trên silica gel (giải hấp theo gradien, EtOAc/hexan 0 đến 50%) để thu được 0,65g (70%) Hợp chất 4 dưới dạng chất lỏng màu vàng (LC/MS *m/z* 197 $(M+H)^+$; 218 $(M+Na)^+$).

Sơ đồ 4



II. nhiệt độ phòng, DCM; III. LiOH 1M, THF/H_2O

Hợp chất 5

Hợp chất 5 được mua từ Aldrich hoặc được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Org. Chem. 1994, 59, 1937, được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu đến toàn bộ cho tất cả các mục đích.

Hợp chất 6

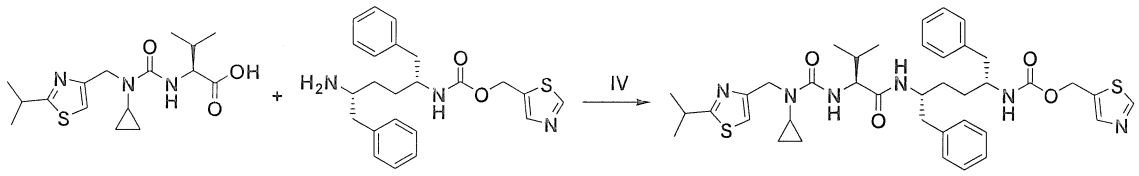
Thêm hợp chất 5 (0,1ml, 0,695mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 4 trong DCM (3ml) ở nhiệt độ phòng. Để yên dung dịch trong suốt thu được ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và phần cặn được sắc ký trực tiếp bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silica gel (giải hấp theo gradien, EtOAc/hexan 0 đến 50%) để thu được 0,218g (89%) Hợp chất 6 (LC/MS *m/z* 354 $(M+H)^+$; 729 $(2M + Na)^+$) dưới dạng thuỷ tinh không màu.

Hợp chất 7

Cho Hợp chất 6 vào THF (5ml) ở nhiệt độ phòng, và thêm LiOH (dung dịch

1M trong H_2O) vào. Tiếp đó, khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng thu được trong 1,5 giờ. Axit hoá hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1M đến độ pH = 3 (theo dõi bằng cách sử dụng dải thử độ pH). Sau đó, chiết hỗn hợp phản ứng đã được axit hoá vài lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô đặc trong chân không để thu được 0,20g (hiệu suất định lượng) Hợp chất 7 (LC/MS *m/z* 340 $(M+H)^+$) dưới dạng màng không màu. Hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 5



7 8 Ví dụ C

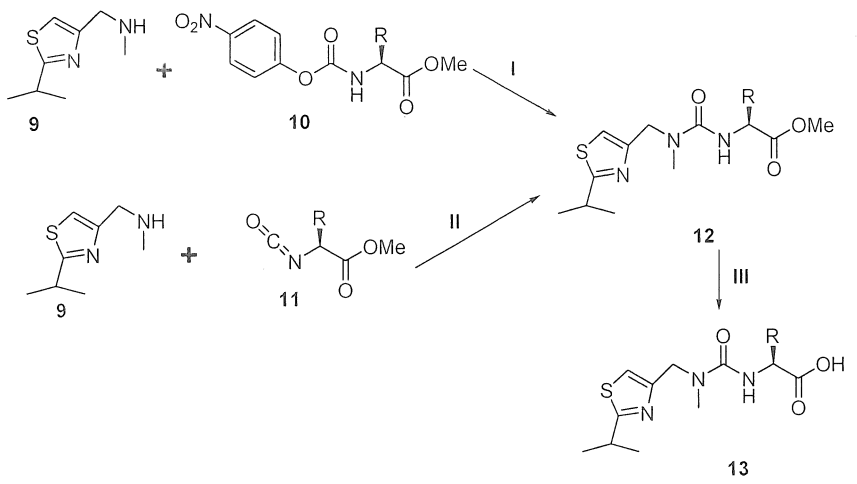
IV. EDC, HOBt, DIPEA, THF

Ví dụ C

Pha loãng Hợp chất 7 (0,034g, 0,100mmol) và Hợp chất 8 (0,034g, 0,083mmol) trong THF (2ml) ở nhiệt độ phòng. Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (0,022ml, 0,125mmol), EDC (0,018ml, 0,099mmol) và HOBt (0,013g, 0,099mmol) vào dung dịch thu được. Tiếp đó, để yên dung dịch này qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được cho vào MeCN (0,5ml) và cho qua bộ lọc Acrodisc LC13 PVDF (0,45µM) trước khi tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,043g (71%) hợp chất theo Ví dụ C dưới dạng chất rắn màu trắng mịn. (^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,27-7,02 (m, 10H); 6,81 (s, 1H); 5,97 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 5,76 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 5,21 (dt, *J* = 7,5, 12,6 Hz, 2H); 5,02, br d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,16 (m, 1H); 3,99 (br t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,27 (vạch năm, *J* = 6,6 Hz, 1H); 2,85-2,50 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,82 (br s, 2H); 1,60-1,22 (m, 4H); 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,90-0,7 (m, 4H); 0,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); LC/MS *m/z* 731 (M^+)).

Điều chế hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ D đến Ví dụ I

Sơ đồ 6



I. Et_3N/DMAP/THF/65°C; II. CH_2Cl_2/25°C; III.
a. NaOH/dioxan/H_2O;
b. HCl

a: R = H
b: R = CH_3
c: R= CH_2CH_3
d: R = CH_2OBn
e: R = $CH(O\text{-}t\text{-}Bu)CH_3$
f: R = $CH(OH)CH_3$

Hợp chất 9

Hợp chất 9 được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Hợp chất 10

Hợp chất có cấu trúc 10 được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Med. Chem. 1998, 41, 602.

Hợp chất 11

Hợp chất có cấu trúc 11 được mua từ Aldrich hoặc được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Org. Chem. 1994, 59, 1937.

Hợp chất 12

Phương pháp 1: Thêm cacbamat của Hợp chất 10 (0,6mmol), tiếp đó là DMAP (16mg) và trietylamin (0,25ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 9 (0,8mmol) trong THF (2ml). Đun nóng hỗn hợp thu được ở 70°C trong hai giờ và pha loãng với EtOAc. Pha hữu cơ được tách ra, và rửa lần lượt với dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hoà, nước, và nước muối, tiếp đó cô đặc dưới áp suất rút gọn. Tinh chế phần cặn sắc ký cột nhanh (silica gel, gradien hexan/EtOAc 1/1 – 1/3) để thu được hợp chất có cấu trúc 12.

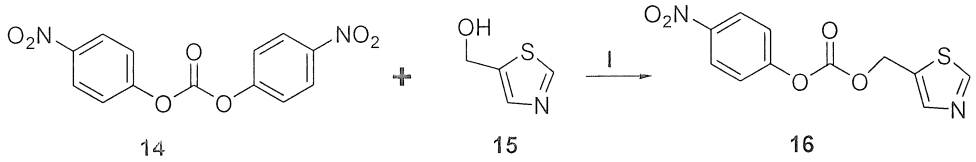
Phương pháp 2: Thêm izoxyanat của Hợp chất 11 (2mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 9 (2,4mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 4 giờ và cô

đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/EtOAc 1/1 – 1/3) để thu được cấu trúc của hợp chất 12.

Hợp chất 13

Thêm natri hydroxit (3,6mmol) vào dung dịch chứa cấu trúc của hợp chất 12 (1,8mmol) trong dioxan (8ml) và nước (8ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 1 giờ và axit hoá bằng HCl trong dioxan (3,6mmol). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ khan. Cô đặc pha hữu cơ đã được làm khô để thu được cấu trúc của hợp chất 13.

Sơ đồ 7



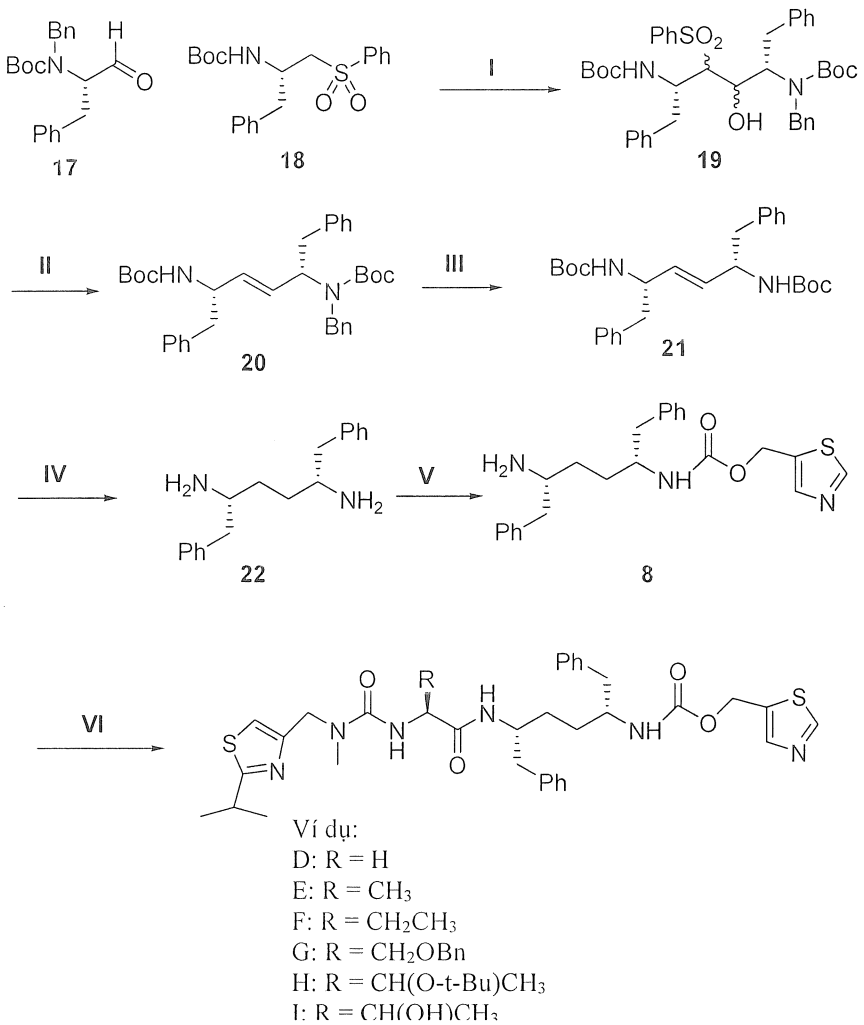
14 15 16

I. Et_3N/DCM

Hợp chất 16

Thêm Hợp chất 14 (19mmol), tiếp đó thêm trietylamin (26mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 15 (mua được từ Molekula) (17mmol) trong DCM (40ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 12 giờ và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và nước muối. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, dung môi rửa giải: hexan/EtOAc = 1/1) để thu được Hợp chất 16 (4,7g).

Sơ đồ 8



Ví dụ:
D: R = H
E: R = CH_3
F: R = CH_2CH_3
G: R = CH_2OBn
H: R = $CH(O\text{-}t\text{-}Bu)CH_3$
I: R = $CH(OH)CH_3$

I. a. n-BuLI/-78 C; b.i-$Bu_2Al(OMe)$; II. a. Ac_2O/pyridine; b. Na-Hg/MeOH/THF; III. Na/NH_3/-33 C; IV. a. H_2/10%Pd/C; b. TFA/DCM; V. 16/Et_3N; VI. acid of structure 13/EDC/HOBt

Hợp chất 17

Hợp chất 17 được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: Tetrahedron 1997, 53, 4769, tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu đến toàn bộ cho tất cả các mục đích.

Hợp chất 18

Hợp chất 18 được điều chế theo quy trình nêu trong tài liệu: J. Org. Chem. 1987, 52, 3759, tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu đến toàn bộ cho tất cả các mục đích.

Hợp chất 19

Đun nóng hồi lưu huyền phù của Hợp chất 18 (7,4mmol) trong THF (200ml) cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Làm lạnh dung dịch này xuống -78°C và thêm nhỏ giọt n-butyllithi (14,8mmol) vào để tạo ra dung dịch chứa dianion của hợp

chất sulfon 18.

Thêm dung dịch chứa MeOH (7,8mmol) trong THF (5ml) vào dung dịch DIBAL-H (7,8mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút và làm lạnh xuống -78°C. Thêm dung dịch chứa Hợp chất 17 (6,6mmol) trong THF (5ml) vào dung dịch DIBAL-H/MeOH thu được ở trên, và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 5 phút nữa. Cho dung dịch chứa phức hợp aldehyt thu được vào dung dịch chứa dianion của hợp chất sulfon 18. Khuấy hỗn hợp thu được ở -78 °C trong 30 phút, dập tắt bằng dung dịch chứa nước NH_4Cl, và đun nóng nhẹ đến 25°C. Sau đó, chiết hỗn hợp thu được với EtOAc, và cô đặc để thu được Hợp chất 19 dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. (m/z 737,3 $(M+Na)^+$.

Ví dụ 20

Thêm Ac_2O (1,5ml), tiếp đó thêm pyridin (3ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 19 trong DCM (20ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ và cô đặc. Hoà tan phần cô đặc thu được trong MeOH (30ml) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 (4,9g), tiếp đó thêm Na-Hg mới được điều chế (6%, 6g) vào dung dịch thu được. Đun nóng nhẹ hỗn hợp thu được đến 25°C và khuấy trong 12 giờ. Tiếp đó, thêm nước (50ml) vào, hỗn hợp thu được được lọc và cô đặc. Pha loãng dịch cô đặc bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, dung môi rửa giải: hexan/EtOAc = 10/1) để thu được Hợp chất 20 (1,4g).

Hợp chất 21

Thêm dung dịch chứa Hợp chất 20 (1,4g) trong THF (2,5ml) vào amoniac dạng lỏng (25ml) ở -33 °C. Thêm từ từ natri vào cho đến khi dung dịch có màu xanh dương bền. Khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ. Tiếp đó, thêm từ từ NH_4Cl dạng rắn (6g) vào, đun nóng nhẹ hỗn hợp thu được đến 25°C, và amoniac được cho bay hơi. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, dung môi rửa giải: hexan/EtOAc = 5/1) để thu được Hợp chất 21 (1,15g).

Hợp chất 22

Hydro hoá hỗn hợp gồm Hợp chất 21 (1,15g) và Pd/C 10% (160mg) trong

MeOH (20ml) trong 12 giờ. Thêm xelit vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút. Tiếp đó, lọc hỗn hợp này và cô đặc để thu được hợp chất trung gian (1g). Hòa tan hợp chất trung gian (700mg) trong DCM (20ml) và TFA (4ml), và khuấy hỗn hợp thu được trong 4 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn. Pha loãng hỗn hợp đã cô bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hoà, nước, và nước muối. Cô đặc hỗn hợp chứa EtOAc đã rửa để thu được Hợp chất 22 (420mg).

Hợp chất 8

Thêm Hợp chất 16 (1,57mmol), tiếp đó thêm diisopropyletylamin (3,14mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 22 (1,57mmol) trong CH_3CN (16ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Tiếp đó, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước và nước muối. Tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: CH_3CN 25%-100% trong nước) để thu được Hợp chất 8 (460mg).

Ví dụ D

Thêm HOBt (15mg), EDC (26mg), và disopropyletylamin (0,25ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 13a (R= H; 0,08mmol) và Hợp chất 8 (0,06mmol) trong THF (1ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ và cô đặc. Tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: CH_3CN 25%-100% trong nước) để thu được hợp chất theo Ví dụ D (27mg). m/z 663,1 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,79 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,25-7,04 (10H, m), 6,98 (1H, s), 6,25 (1H, m), 5,25 (3H, m), 4,40 (2H, s), 4,12 (1H, m), 3,8 (3H, m), 3,22 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,70 (4H, m), 1,60 (4H, m), 1,26 (6 H, d, J = 7 Hz).

Ví dụ E

Hợp chất theo Ví dụ E được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (30mg), chỉ khác là Hợp chất 13b được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 677,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ F

Hợp chất theo Ví dụ F được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (40mg), chỉ khác là Hợp chất 13c được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 691,2 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,80 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,25-7,06 (10H, m),

6,98 (1H, s), 6,35 (1H, m), 6,23 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,12 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,10 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,23 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,68 (4H, m), 1,90 (2H, m), 1,7-1,4 (4H, m), 1,36 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 0,90 (3 H, t, J = 7,3 Hz)

Ví dụ G

Hợp chất theo Ví dụ G được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (84mg), chỉ khác là Hợp chất 13d được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 783,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ H

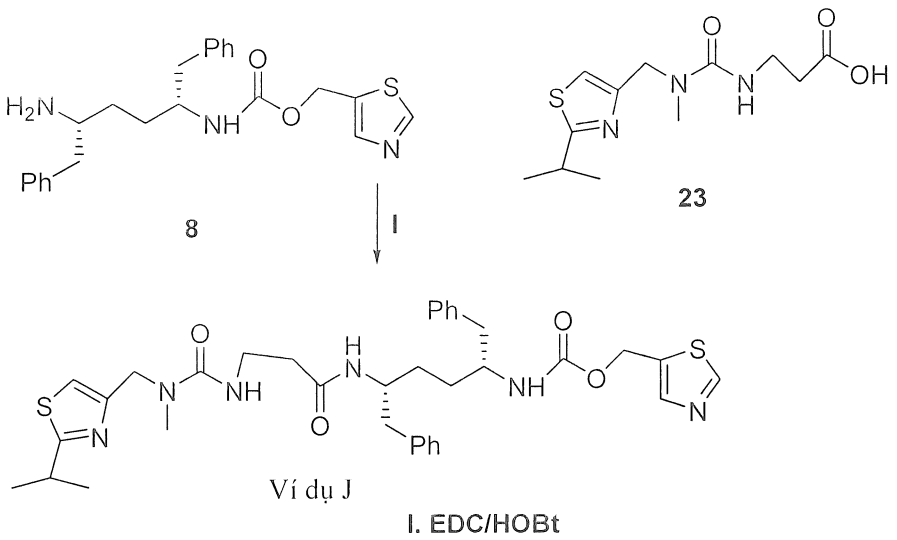
Hợp chất theo Ví dụ H được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (90mg), chỉ khác là Hợp chất 13e được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 763,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ I

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ H (24mg) trong TFA (2ml) và khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ, sau đó cô đặc. Tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: CH_3CN 25%-100% trong nước) để thu được hợp chất theo Ví dụ I (14mg). m/z 707,2 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,82 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,26-7,04 (10H, m), 7,0 (1H, s), 5,25 (2H, s), 4,86 (1H, m), 4,56 (1H, m), 4,37 (2H, m), 4,13 (1H, m), 4,06 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,32 (1H, m), 2,99 (3H, s), 2,8-2,6 (4H, m), 1,6-1,4 (4H, m), 1,37 (6H, m), 1,15 (3H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ J

Sơ đồ 9



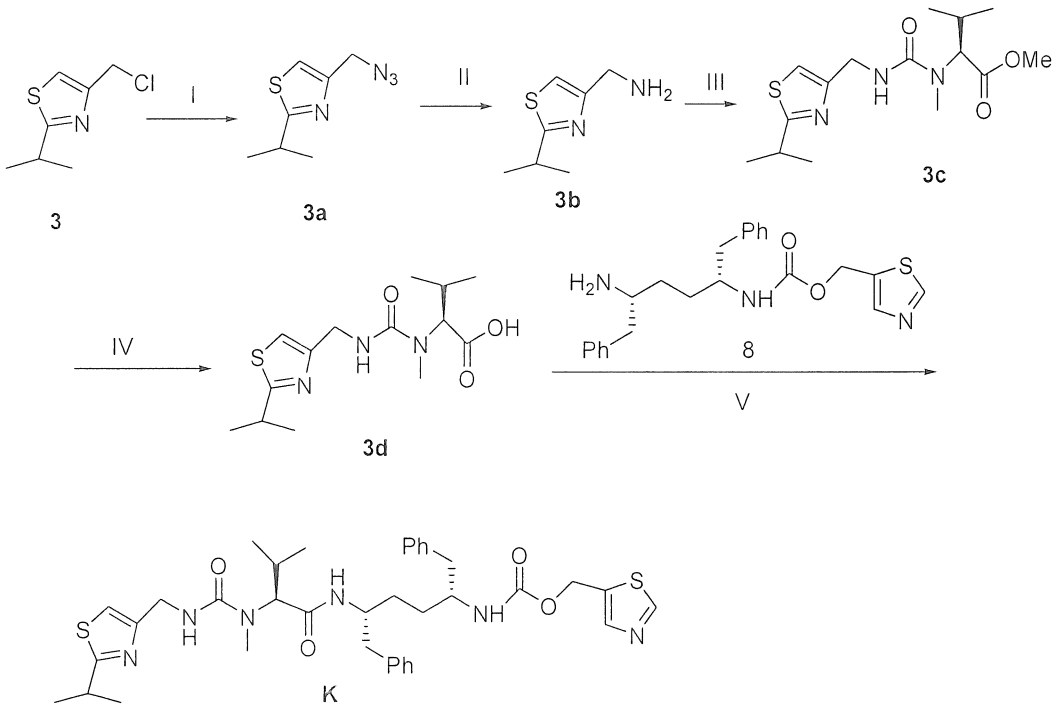
Ví dụ J

Hợp chất 23 được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 13, chỉ khác là metyl 3-izocyanatopropionat được sử dụng thay cho Hợp chất 11.

Hợp chất theo Ví dụ J được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (37mg), chỉ khác là Hợp chất 23 được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 677,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ K

Sơ đồ 10



1. NaN_3/DMF; II. PPh_3/H_2O; III. a. $Cl_3COCOOCCl_3$; b. HCl-$NH_2CHiPrCO_2Et$; IV. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/hợp chất 8

Ví dụ K

Hợp chất 3a

Hợp chất 5a được điều chế theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này nêu trong tài liệu: Synthesis, 823, 1976, tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu đến toàn bộ cho tất cả các mục đích.

Hợp chất 3b

Thêm nước (69µl, 3,9mmol), tiếp đó thêm triphenylphosphin (1,06g, 4,0mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 3a (700mg, 3,9mmol) trong THF (10ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ và hỗn hợp tạo ra được làm khô để thu được Hợp chất 3b, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 3c

Thêm dung dịch chứa Hợp chất 3b (1mmol) và $iPrNEt_2$ (0,38ml, 2,2mmol) trong CH_2Cl_2 (3,5ml) vào dung dịch chứa triphosgen (110mg, 0,37mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) ở 0°C trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút, và thêm dung dịch chứa muối HCl của este metyl của amino N-metyl leuxin (182mg, 1mmol) và $iPrNEt_2$ (0,34ml, 2,2mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ, và pha loãng với EtOAc. Rửa dung dịch thu được bằng bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (2 lần), nước (2 lần), và nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc và tinh chế bằng sắc cột nhanh trên silica gel để thu được Hợp chất 5c (300mg).

Hợp chất 3d

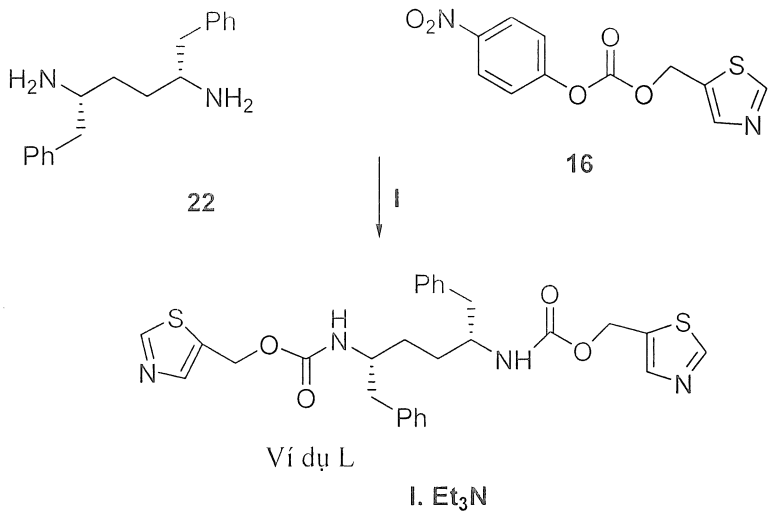
Hợp chất 3d được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 13, chỉ khác là Hợp chất 3c được sử dụng thay cho Hợp chất 12.

Ví dụ K

Ví dụ K được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ D (7mg), chỉ khác là Hợp chất 3d được sử dụng thay cho Hợp chất 13a. m/z 705,2 $(M+H)^+$. ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,8 (1H, m), 7,86 (1H, s), 7,26-6,8 (11H, m), 6,10 (1H, m), 5,5-5,10 (4H, m), 4,46 (2H, m), 4,2-3,75 (3H, m), 3,25 (1H, m), 2,82/2,4 (3 H), 2,8-2,5 (4H, m), 2,17 (1H, m), 1,7-1,2 (10H, m), 0,8 (6H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ L

Sơ đồ 11

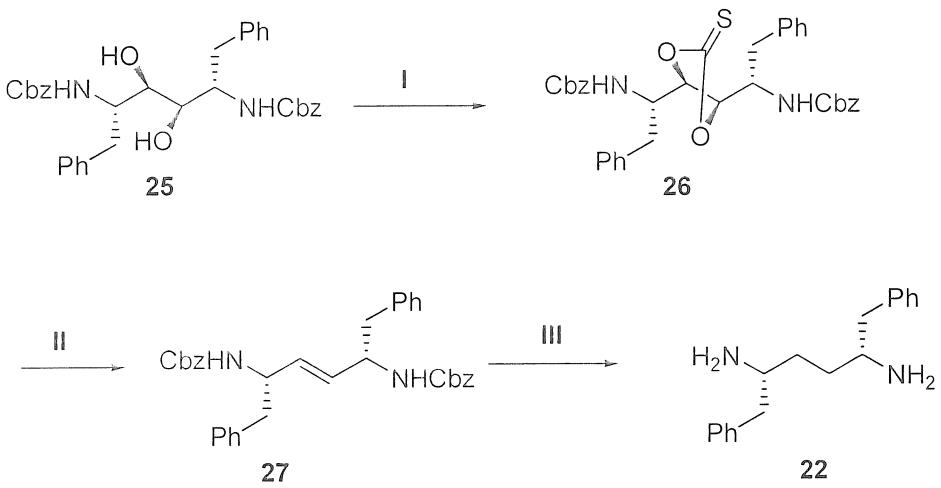


Ví dụ L

Thêm Hợp chất 16 (3,14mmol), tiếp đó thêm trietylamin (4,71mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 22 (1,57mmol) trong CH_3CN (16ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và nước muối. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, dung môi rửa giải: hexan/EtOAc = 1/1) để thu được hợp chất theo Ví dụ L (460mg). m/z 551,2 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,81 (2H, s), 7,85 (2H, s), 7,26-7,0 (10H, m), 5,24 (4H, s), 4,50 (2H, m), 3,87 (2H, m), 2,73 (4H, m), 1,4-1,2 (4H, m).

Quy trình khác để điều chế Hợp chất 22

Sơ đồ 12



I. TCDI/THF/65°C; II. $P(OEt)_3$/160°C; III. Pd 10%/C/i-PrOH/EtOAc Ac

Hợp chất 25

Hợp chất 25 được điều chế theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này được mô tả trong tài liệu: J. Org. Chem. 1996, 61, 444, chỉ khác là chất đồng phân L được điều chế thay cho chất đồng phân D.

Hợp chất 26

Đun nóng hỗn hợp gồm Hợp chất 25 (7,4g) và 1,1'-thiocacbonyldiimidaxol (4,5g) trong THF (260ml) ở 65°C trong 54 giờ. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp thu được dưới áp suất rút gọn. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/EtOAc = 1/1) để thu được Hợp chất 26 (7,33g).

Hợp chất 27

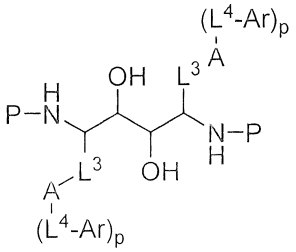
Đun nóng hỗn hợp gồm Hợp chất 26 (7,3g) và trietylphosphit (100ml) ở 160°C trong 4 giờ. Các chất phản ứng dư được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/EtOAc = 3/1) để thu được Hợp chất 27 (5g).

Hợp chất 22

Hydro hóa hỗn hợp gồm Hợp chất 27 (250mg) trong i-PrOH/EtOAc (5mL/5mL) trong 14 giờ với sự có mặt của Pd/C 10% (75mg). Thêm Xelit vào hỗn hợp thu được, và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Lọc và cho bay hơi dung môi để thu được Hợp chất 22 (116mg).

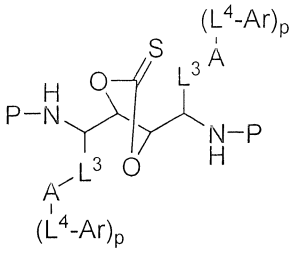
Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhận thấy rằng quy trình nêu trong Sơ đồ 12 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất 1,4-diamin

được thế ở vị 1,4 khác nhau tương tự với Hợp chất 22. Ví dụ, hợp chất 2,3-dihydroxy-1,4-diamin được bảo vệ amin tương tự với Hợp chất 25 có thể được điều chế:



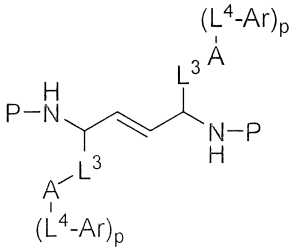
Chất tương tự Hợp chất 25

trong đó L^3, A, Ar, và P là như được xác định ở đây, và nhóm bảo vệ "P" là nhóm bảo vệ amin bất kỳ được mô tả trong tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene và Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9). Tiếp đó, các chất tương tự Hợp chất 25 có thể được chuyển hoá theo các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 12, để tạo ra các chất tương tự Hợp chất 26:



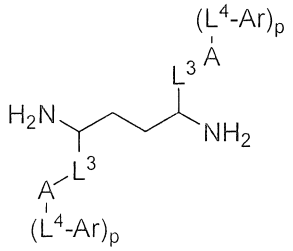
Chất tương tự Hợp chất 26;

Chất tương tự Hợp chất 27:



Chất tương tự Hợp chất 27; và

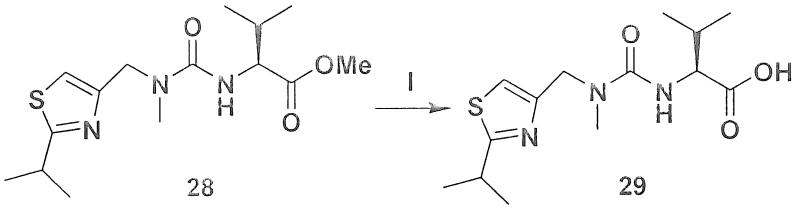
Chất tương tự Hợp chất 22:



Chất tương tự Hợp chất 22.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ M và Ví dụ N

Sơ đồ 13



28 29

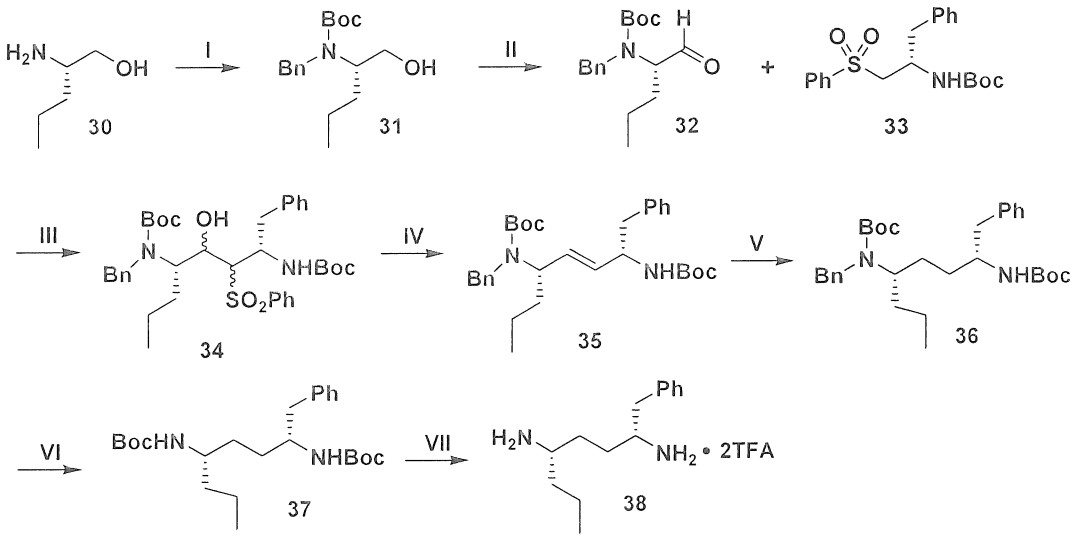
I. a. LiOH, THF/H_2O, 25 °C; b. HCl

Hợp chất 29

Hợp chất 28 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 6 (được mô tả trong Sơ đồ 4), chỉ khác là Hợp chất 9 được sử dụng thay cho Hợp chất 4.

Thêm dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (4,6ml, 4,6mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 28 (0,757g, 2,31mmol) trong THF (9ml) ở nhiệt độ phòng. Sau thời gian 1,5 giờ, thêm dung dịch HCl 1M (7ml, 7mmol) vào và chiết kỹ hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (5 x 15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được 0,677g (93%) Hợp chất 29 dưới dạng chất rắn dạng thuỷ tinh không màu (LC/MS *m/z* 314,0 $(M+H)^+$), hợp chất này được sử dụng trong quy trình tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 14



I. a. PhCHO, MeOH; b. $NaBH_4$; c. Boc_2O, THF/H_2O. II. $Pyr{\cdot}SO_3$, Et_3N, DMSO 0°C. III. *n*-BuLi, $MeOAl(i\text{-}Bu)_2$, THF, -78°C; IV. a. Ac_2O, pyr, CH_2Cl_2; b. Na 6%/Hg, Na_2HPO_4, MeOH; V. H_2, Pd 10%/C, MeOH; VI. Na/NH_3, THF, -35°C. VII. TFA 20%/DCM

Hợp chất 30

Hợp chất 30 được mua từ Aldrich Chemical Co., và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 31

Thêm benzaldehyt (8,1ml, 80mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 30 (8,25g, 80mmol) trong MeOH (50ml) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và thêm từng phần $NaBH_4$ (3,33g, 88mmol) vào. Sau khi để tăng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ, thêm axit axetic băng (2ml) vào. Cô đặc dung dịch nhớt thu được trong chân không. Thêm EtOAc và H_2O (50ml mỗi loại) vào và chiết pha nước bằng EtOAc. Các Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà, nước muối, và cô đặc trong chân không. Cho sản phẩm thu được vào THF (25ml) và H_2O (25ml) ở nhiệt độ phòng và thêm Boc_2O (15,1g, 69,2mmol) vào để tạo ra huyền phù mờ đục, khuấy mạnh huyền phù này trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. THF được loại bỏ trong chân không, và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô đặc trong chân không. Sắc ký trên SiO_2 (3/1 Hex/EtOAC) để thu được 18,5g (79%) Hợp chất 31 dưới dạng dầu không màu (LC/MS *m/z* 293,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất 32

Pha loãng Hợp chất 31 (5,95g, 20,3mmol) và Et_3N (9,9ml, 71mmol) trong

DMSO (65ml) và để yên ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi làm lạnh xuống 0°C. Thêm pyridin•SO_3 trong một phần vào và giữ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 5°C để ngăn ngừa quá trình đông lạnh. Sau thời gian 45 phút, rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà, H_2O, và làm khô trên $MgSO_4$ khan trước khi cô trong chân không (nhiệt độ bồn: 25°C) để thu được 4,39g (74%) Hợp chất 32 dưới dạng dầu màu vàng, trong suốt, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (chất đồng phân quay quang chính) 9,36 (br s, 1H); 5,01 (d, J = 15 Hz, 1H); 4,12 (d, J = 15 Hz, 1H); 3,45 (m, 1H); 2,04-1,88 (m, 1H); 1,80-1,58 (m, 1H); 1,54-1,20 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H). (chất đồng phân quay quang phụ) 9,46 (br s, 1H); 4,71 (d, J = 15 Hz, 1H); 4,20 (d, J = 15 Hz, 1H); 3,78 (m, 1H); 2,04-1,88 (m, 1H); 1,80-1,58 (m, 1H); 1,54-1,20 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Hợp chất 34

Đun nóng hồi lưu huyền phù chứa Hợp chất 33 (6,23g, 16,6mmol) trong THF (500ml) cho đến khi thu được dung dịch đồng nhất. Làm lạnh dung dịch thu được đến -78°C và thêm dung dịch *n*-BuLi 1,6M (19,7ml, 31,5mmol) vào để thu được dung dịch màu vàng trong suốt. Trong khi đó, DIBAL-OMe được điều chế bằng cách pha loãng DIBAL-H (1M trong hexan, 18,1ml, 18,1mmol) trong THF (8ml) và làm lạnh đến 0°C trước khi thêm MeOH (0,73ml, 18,1mmol) vào. Dung dịch này được để yên trong khi pha loãng Hợp chất 32 (4,39g, 15,1mmol) trong THF (15ml) và làm lạnh đến -78°C. Thêm dung dịch DIBAL-OMe qua ống vào dung dịch chứa Hợp chất 32 và để yên trong 5 phút trước khi thêm vào dung dịch chứa dianion lưu huỳnh. Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được để yên ở -78°C trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl (100ml) vào ở -78°C và để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ phòng. Thêm nước vào cho đến khi toàn bộ các chất rắn kết tủa được hoà tan và tách riêng các lớp. Lớp THF được cô trong chân không trong khi lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, và xử lý nhũ tương thu được bằng NaOH dạng rắn cho đến khi thu được hỗn hợp hai lớp đồng nhất. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 khan. Tiến hành cô trong chân không để thu được 9,57g (95%) Hợp chất 34 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (LC/MS *m/z*: 689,3 $(M+Na)^+$), hợp chất này được sử dụng trong

quy trình tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 35

Tạo huyền phù Hợp chất 34 thô trong CH_2Cl_2 (65ml), tiếp đó thêm pyridin (6,7ml, 83mmol) và anhydrua axetic (3,5ml, 36,5mmol) vào. Dung dịch thu được được để yên ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm MeOH (6ml) vào và sau thời gian 10 phút, rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối. Thêm nước vào để tạo ra hỗn hợp hai lớp, các lớp được tách ra và pha nước được chiết lại bằng CH_2Cl_2. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không để thu được 8,95g (88%) chất rắn màu trắng, chất rắn này được cho ngay vào MeOH (100ml). Thêm Na_2HPO_4 (11,4g, 80,3mmol) vào và làm lạnh huyền phù đặc thu được đến 0°C trước khi thêm từng phần Na-Hg (6%, 14,5g, 37,8mmol) vào. Sau khi để yên ở nhiệt độ phòng qua đêm, thêm H_2O (30ml) vào và lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm Xelit. MeOH được loại bỏ trong chân không và chiết phần cặn chứa nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không để thu được dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (EtOAc 0-15%/hexan) để thu được 2,14g (34%) Hợp chất 35 dưới dạng dầu không màu (LC/MS *m/z*: 531,2 $(M+Na)^+$).

Hợp chất 36

Pha loãng Hợp chất 35 (1,73g, 3,4mmol) trong MeOH (7,5ml) và thêm Pd/C 10% (0,36g, 0,34mmol) vào. Môi trường được thay thế bằng bóng H_2 và để yên hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm Xelit, rửa dịch lọc vài lần bằng MeOH, các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được 1,45g (83%) Hợp chất 36 dưới dạng dầu không màu (LC/MS *m/z*: 533,2 $(M+Na)^+$), hợp chất này được sử dụng trong quy trình tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 37

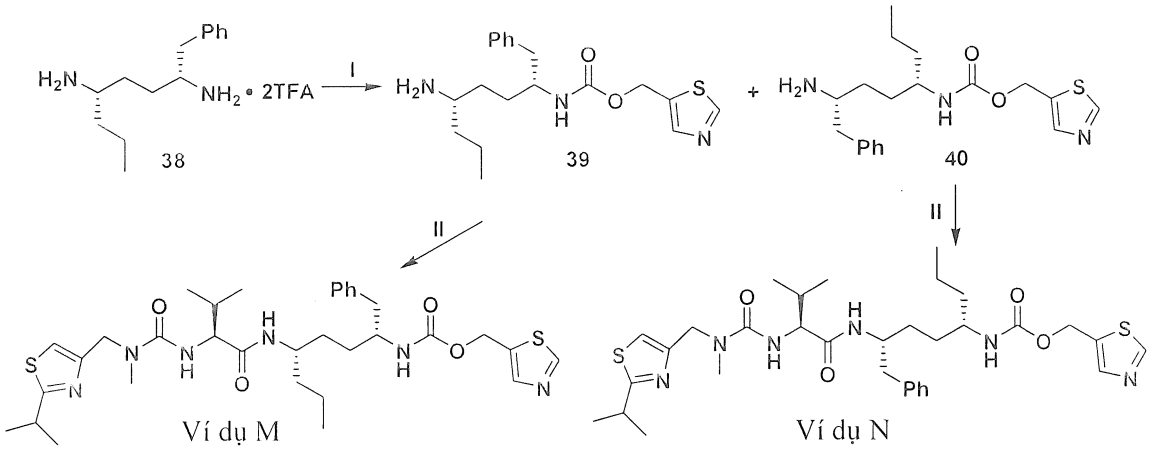
Pha loãng Hợp chất 36 (0,528g, 1,03mmol) trong THF (3ml) và thêm vào amoniac dạng lỏng (khoảng 20ml) ở -35°C. Thêm Na với từng miếng nhỏ vào cho đến khi thu được màu xanh dương bền. Sau thời gian 1,5 giờ, thêm từng phần NH_4Cl dạng rắn vào cho đến khi Na còn lại tan hết và để amoniac thoát ra ở nhiệt độ môi trường. Thêm nước và EtOAc (20ml mỗi loại) vào, và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp

hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được 0,395g (91%) Hợp chất 37 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các quy trình tiếp theo (LC/MS *m/z*: 421,1 $(M+H)^+$; 443,2 $(M+Na)^+$).

Hợp chất 38

Pha loãng Hợp chất 37 (0,362g, 0,861mmol) trong CH_2Cl_2 (3,2ml). Thêm axit trifloaxetic (0,8ml) vào và dung dịch trong suốt thu được được để yên qua đêm. Sau khi cô trong chân không, phần cặn thu được được chưng cất đồng sôi với toluen vài lần để loại TFA dư. Thu được 0,382g (99%) muối bis-trifloaxetat của Hợp chất 38 dưới dạng dầu không màu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (LC/MS *m/z*: 221,1$(M+H)^+$).

Sơ đồ 15



I. cacbonat 16, DIPEA, MeCN; II. axit 29, EDC, HOBt, DIPEA, THF

Hợp chất 39 và Hợp chất 40

Pha loãng Hợp chất 38 (0,382g, 0,852mmol) trong MeCN (10ml) và thêm *N,N*-diisopropyletylamin (0,60ml, 3,41mmol), tiếp đó thêm dung dịch chứa Hợp chất 16 trong MeCN (1,5ml) vào. Dung dịch màu vàng, trong suốt thu được được để yên ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được cho vào hỗn hợp $CHCl_3$/IPA với tỷ lệ 3/1 (thể tích/thể tích, 13ml) và xử lý bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (3ml). Pha loãng huyền phù thu được bằng H_2O (3ml), và chiết kỹ lớp nước bằng hỗn hợp $CHCl_3$/IPA với tỷ lệ 3/1. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên hỗn hợp Na_2SO_4 khan/Na_2CO_3 khan với tỷ lệ 3/2 (trọng

lượng/trọng lượng) và cô trong chân không. Sắc ký trên SiO_2 ($MeOH/CH_2Cl_2$ 0-20%) để thu được 0,043g (14%) Hợp chất 39 dưới dạng màng không màu (LC/MS *m/z*: 362,1 $(M+H)^+$) và 0,105g (34%) Hợp chất 40 dưới dạng màng không màu (LC/MS *m/z*: 362,1 $(M+H)^+$).

Ví dụ M

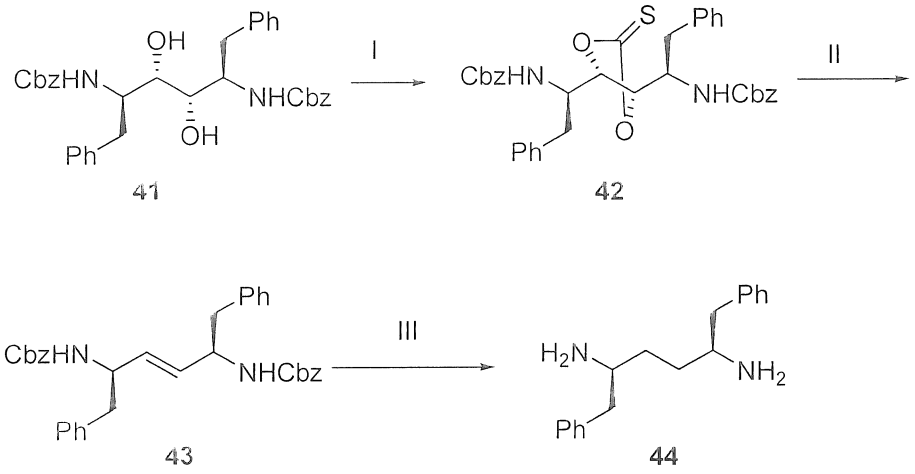
Nạp Hợp chất 39 (0,048g, 0,133mmol) vào bình phản ứng và thêm Hợp chất 29 dưới dạng dung dịch 0,2M trong THF (0,8ml, 0,160mmol) vào. Thêm THF (1ml), tiếp đó thêm DIPEA (0,026ml, 0,145mmol), HOBt (0,022g, 0,160mmol) và cuối cùng thêm EDC (0,028ml, 0,160mmol) vào. Dung dịch không màu, trong suốt thu được được để yên qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được sắc ký trên SiO_2 (0-20% $MeOH/CH_2Cl_2$). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp LC/MS điều chế để thu được 0,018g (20%) hợp chất theo Ví dụ M dưới dạng màng không màu LC/MS *m/z*: 657,2 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H); 7,88 (br s, 1H); 7,27-7,04 (m, 5H); 7,04 (s, 1H); 6,60-6,20 (m, 2H); 5,22 (m, 2H); 5,12 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,50 (m, 2H); 4,01 (br s, 1H); 3,83 (m, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,10-2,94 (m, 3H); 2,74 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 1,64-1,15 (m, 8H); 1,40 (d, J = 6,9Hz, 6H); 0,96 (m, 6H); 0,83 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ N

Hợp chất theo Ví dụ N được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ M, trong đó sử dụng các chất phản ứng sau: Hợp chất 40 (0,055g, 0,152mmol); Hợp chất 29 (0,92ml dung dịch THF 0,2M, 0,183mmol); THF (1ml); DIPEA (0,040ml, 0,228mmol); HOBt (0,025g, 0,182mmol); EDC (0,032ml, 0,182mmol). Tách được 0,087g (87%) hợp chất theo Ví dụ N dưới dạng màng không màu (LC/MS *m/z*: 657,2 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR CDCl3, 300 MHz) δ 8,84 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,27-7,04 (m, 5H); 7,04 (s, 1H); 6,28 (br s, 1H); 6,12 (br s, 1H); 5,25 (m, 2H); 5,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,62-4,32 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 4,01 (br s, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,10-2,90 (m, 3H); 2,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 2,29 (m, 1H); 1,65-1,18 (m, 8H); 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 1,00-0,78 (m, 9H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ O và Ví dụ P

Sơ đồ 16



I. TCDI/THF/65°C; II. $P(OEt)_3$/160°C; III. H_2, Pd 10%/C

Hợp chất 41

Hợp chất 41 được điều chế theo quy trình được mô tả trong tài liệu: *J. Org. Chem.* 1996, *61*, 444-450.

Hợp chất 42

Đun nóng hỗn hợp gồm Hợp chất 41 (1,73g, 3mmol) và 1,1'-thiocacbonyldiimidazol (1,14g, 6,1mmol) trong THF (60ml) ở 65°C trong 72 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng dung dịch HCl 1N, nước, và nước muối, và làm khô trên $MgSO_4$. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/EtOAc = 1/1) để thu được Hợp chất 42 (980mg). m/z: 611,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 43

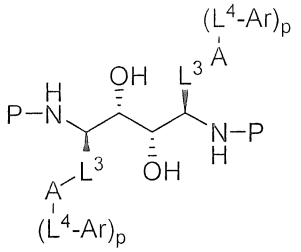
Đun nóng hỗn hợp gồm Hợp chất 42 (980mg) và trietyl phosphit (10ml) ở 160°C trong 14 giờ. Các chất phản ứng dư được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Tái kết tinh từ hỗn hợp gồm hexan (11ml) và EtOAc (3,6ml) để thu được Hợp chất 57 (580mg). m/z: 557,3 $(M+Na)^+$.

Hợp chất 44

Hydro hoá hỗn hợp gồm Hợp chất 43 (580mg) trong i-PrOH/EtOAc (12ml/12ml) dưới áp suất cao (100 psi (khoảng 690 kPa)) trong 24 giờ với sự có mặt của Pd/C 10% (200mg). Thêm Xelit vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút. Lọc

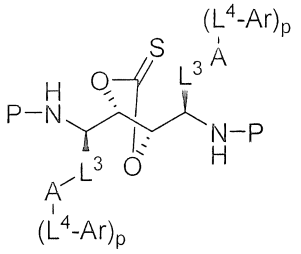
và cho bay hơi để thu được Hợp chất 44 (285mg). m/z: 269,1 $(M+H)^+$.

Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhận thấy rằng quy trình được mô tả trong Sơ đồ 16 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất 1,4-diamin được thế ở vị trí 1,4 khác nhau tương tự với Hợp chất 44. Ví dụ, hợp chất 2,3-dihydroxy-1,4-diamin được bảo vệ amin tương tự với Hợp chất 41 có thể được điều chế:



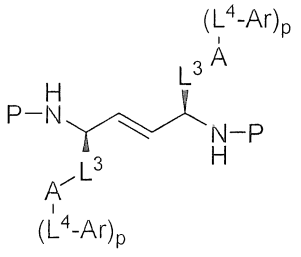
Chất tương tự Hợp chất 41

trong đó L^3, A, Ar, và P là như được xác định ở đây, và nhóm bảo vệ "P" là nhóm bảo vệ amin bất kỳ được mô tả trong tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene và Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9). Tiếp đó, các chất tương tự Hợp chất 41 có thể được chuyển hoá theo các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 16 để tạo ra các chất tương tự Hợp chất 42:



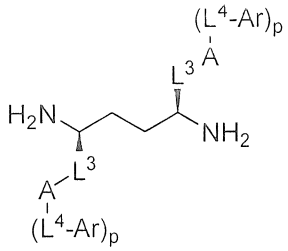
Chất tương tự Hợp chất 42;

Chất tương tự Hợp chất 43:



Chất tương tự Hợp chất 43; và

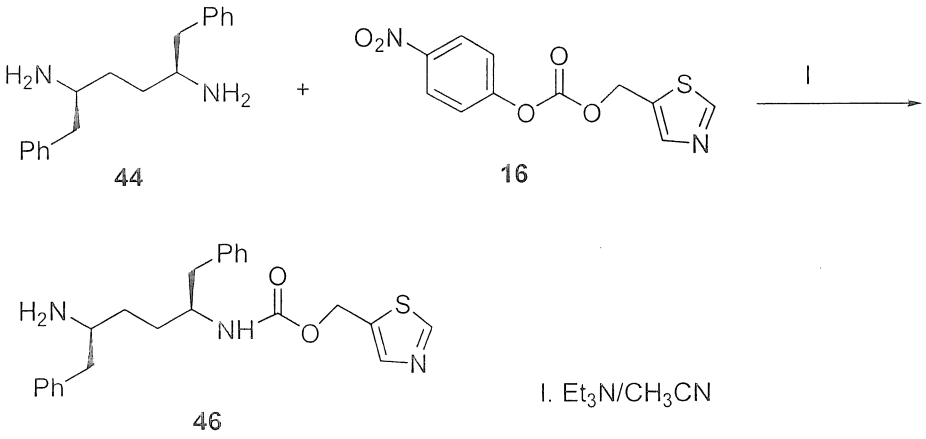
Chất tương tự Hợp chất 44:



Chất tương tự Hợp chất 44.

Ngoài ra, cũng cần thấy rằng các cấu hình hoá học lập thể khác với các cấu hình đã được thể hiện (tức là chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang) có thể được điều chế bằng cách lựa chọn các chất tương tự Hợp chất 41 có cấu hình hoá học lập thể thích hợp ở các tâm không đối xứng.

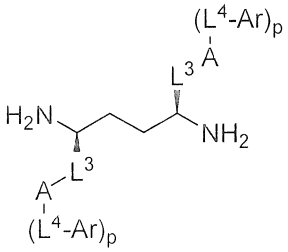
Sơ đồ 17



Hợp chất 46

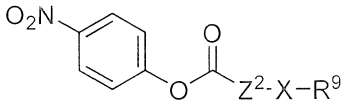
Thêm Hợp chất 16 (892mg, 3,2mmol), tiếp đó thêm diisopropyletylamin (1,2ml, 7mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 45 (950mg, 3,5mmol) trong CH_3CN (36ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ ở 25°C. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà, nước, và nước muối. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, EtOAc 100% trên CH_2Cl_2/MeOH với tỷ lệ 4/1) để thu được Hợp chất 46 (770mg). m/z: 410,1 $(M+H)^+$.

Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhận thấy rằng quy trình được mô tả trong Sơ đồ 17 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất khác nhau tương tự với Hợp chất 46. Ví dụ, các hợp chất 1,4-diamin tương tự với Hợp chất 44 có thể được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế được bàn luận ở trên:



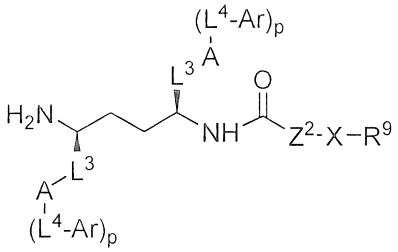
Chất tương tự Hợp chất 44.

Tiếp đó, có thể cho các chất tương tự Hợp chất 44 phản ứng với các chất tương tự Hợp chất 16:



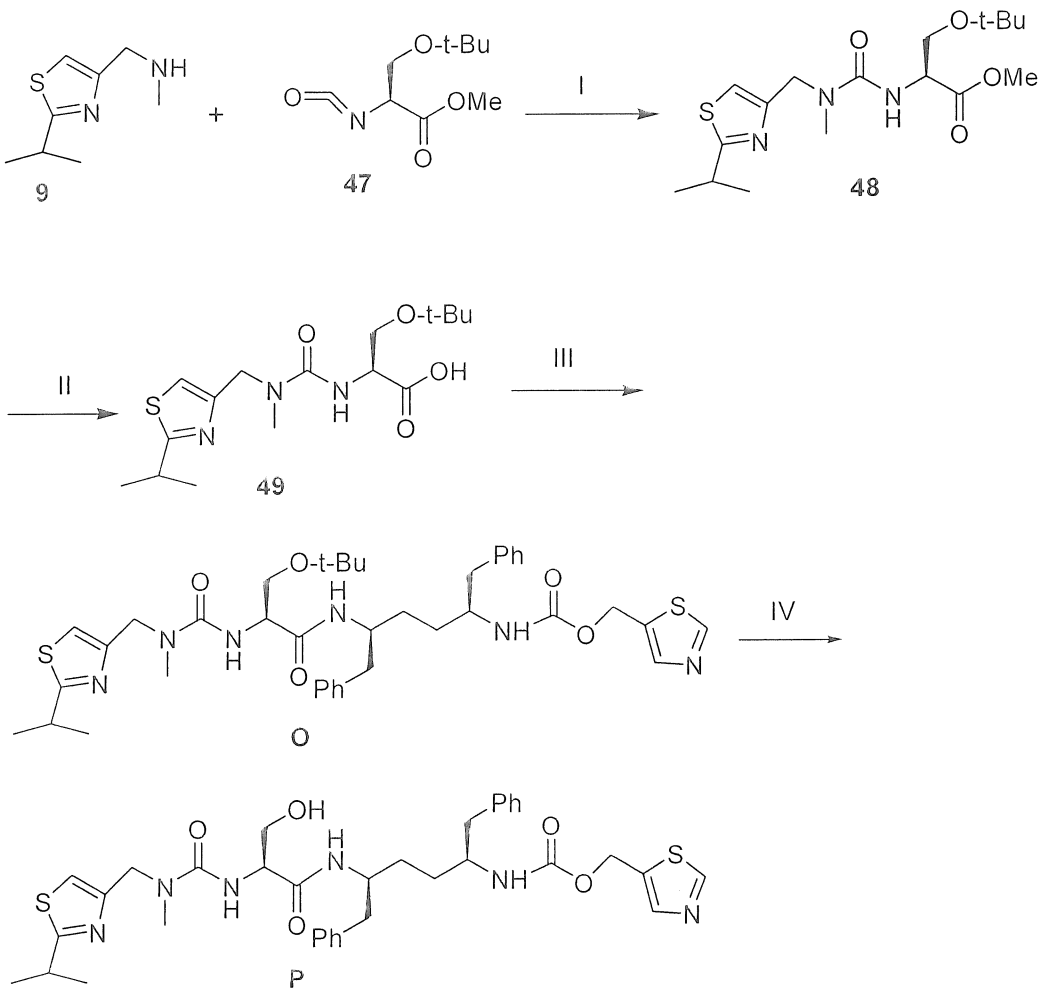
Chất tương tự Hợp chất 16,

(trong đó Z^2, X, và R^9 là như được xác định ở đây) để tạo ra các chất tương tự Hợp chất 46:



Ngoài ra, cũng cần thấy rằng các cấu hình hoá học lập thể khác với các cấu hình đã được thể hiện (tức là chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang) có thể được điều chế bằng cách lựa chọn các chất tương tự Hợp chất 44 có cấu hình hoá học lập thể thích hợp ở các tâm không đối xứng.

Sơ đồ 18



I. CH_2Cl_2/25°C; II. a. NaOH/dioxan/H_2O; b. HCl; III. amin 46/EDC/HOBt; IV. a. TFA; b. NaOH

Hợp chất 47

Hợp chất 47 được mua từ TCI.

Hợp chất 48

Thêm Hợp chất 47 (500mg, 2,5mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 9 (500mg, 3mmol) trong CH_2Cl_2 (3ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 14 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan/EtOAc = 1/1,5) để thu được Hợp chất 48 (242mg). m/z: 372,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 49

Thêm natri hydroxit (40mg, 1mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 48 (240mg, 0,65mmol) trong dioxan (4ml) và nước (4ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ và axit hoá bằng dung dịch HCl 4N trong dioxan (0,25ml, 1mmol). Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc và pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$. Tiến hành Cô đặc để thu

được Hợp chất 49 (200mg). m/z: 356,2 $(M-H)^+$.

Ví dụ O

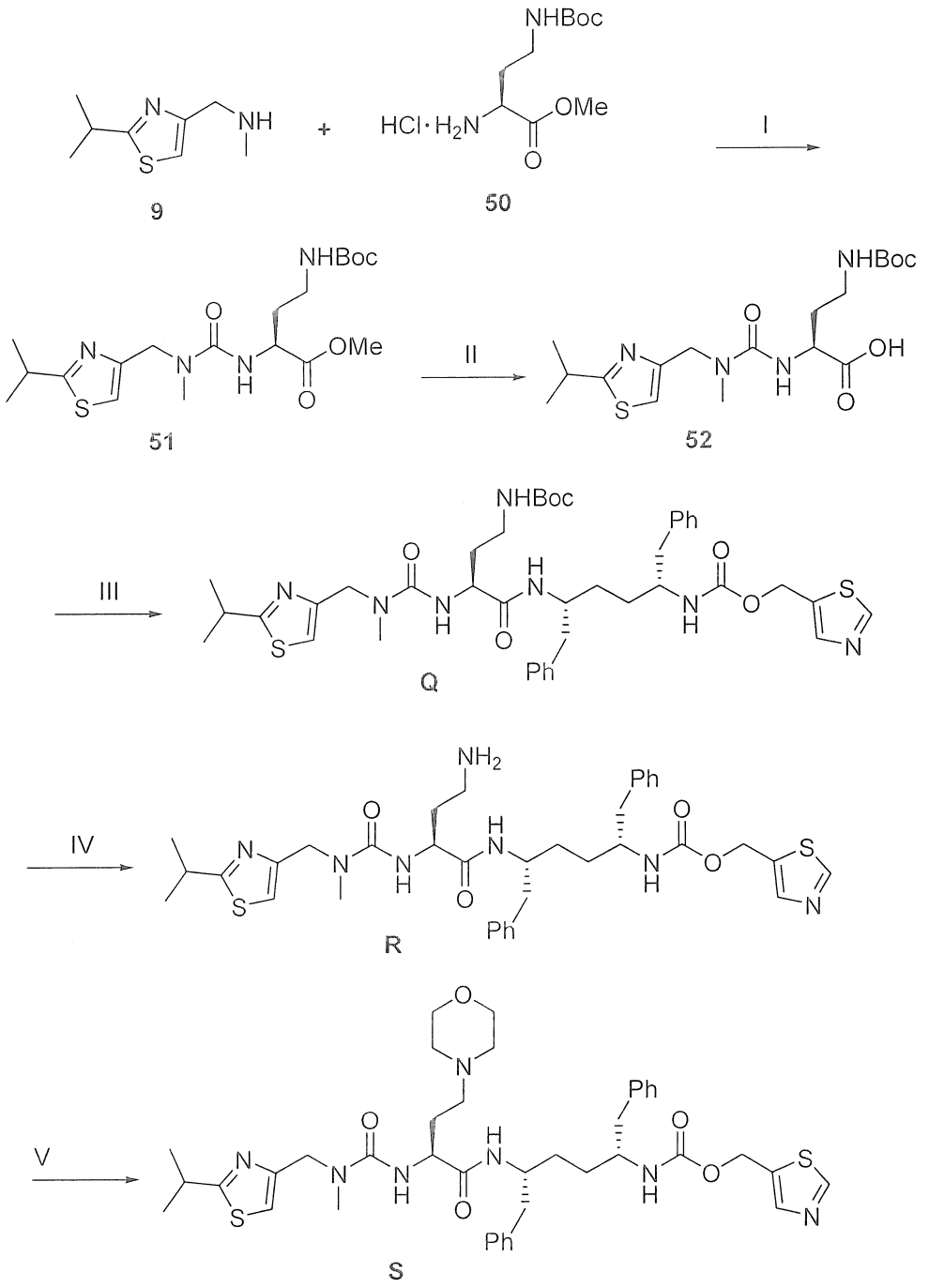
Thêm HOBt (15mg, 0,11mmol), EDC (20µl, 0,11mmol), và disopropyletylamin (0,2ml) vào dung dịch chứa axit 49 tương ứng (30mg, 0,08mmol) và Hợp chất 46 (22mg, 0,05mmol) trong THF (1ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan/EtOAc = 1/5 đến 0/100) để thu được hợp chất theo Ví dụ O (17mg). m/z: 749,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ P

Thêm TFA (2ml) vào hợp chất theo Ví dụ O (17mg). Khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ và cô đặc. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng THF (2ml) và thêm dung dịch NaOH 1,0N vào cho đến khi thu được độ pH = 11. Khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút, và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc) để thu được hợp chất theo Ví dụ P (12mg). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,76 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,25-6,9 (11H, m), 6,51 (1 H, rộng), 5,42 (1H, m), 5,18 (2H, m), 4,42 (2H, m), 4,22 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,23 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,9-2,5 (4H, m), 1,6-1,2 (10H, m); m/z: 693,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ Q, Ví dụ R, và Ví dụ S

Sơ đồ 19



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2; II. LiOH, THF/H_2O;
III. Hợp chất 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF;
IV. a. HCl/dioxan; b. Na_2CO_3; V. $(BrCH_2CH_2)_2O$, $NaHCO_3$, DMF

Hợp chất 50

Hợp chất 50 được mua từ Chem Impex International, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 51

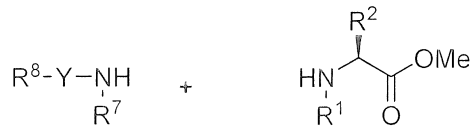
Hoà tan Hợp chất 50 (7,0g, 26,0mmol) trong CH_2Cl_2 (330ml) và thêm 1,1-

cacbonyldiimidazol (4,22g, 26,0mmol), tiếp đó thêm i-Pr_2NEt (19ml, 104mmol) vào. Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 12 giờ. Hoà tan Hợp chất 9 (4,44g, 26,0mmol) trong 20ml CH_2Cl_2 và thêm vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 7 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc/Hexan 66-100%) để thu được Hợp chất 51 (7,34g). m/z: 429,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 52

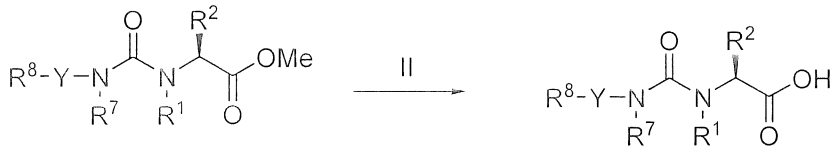
Hoà tan Hợp chất 51 (7,34g, 17,13mmol) trong THF (90ml) và thêm dung dịch LiOH 1M trong nước (35ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 0,5 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (51ml) và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp thu được đến pH = 2. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi để thu được Hợp chất 52 (7,00g). Hợp chất 52 thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z: 415,0 $(M+H)^+$.

Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhận thấy rằng quy trình được mô tả trong Sơ đồ 19 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất khác nhau tương tự với Hợp chất 51 và Hợp chất 52. Ví dụ, có thể cho các amin tương tự với Hợp chất 9 phản ứng với este amino thích hợp tương tự với Hợp chất 50:



Chất tương tự Hợp chất 9 Chất tương tự Hợp chất 50

để tạo ra các hợp chất tương tự với Hợp chất 51, cho hợp chất này phản ứng thêm để tạo ra hợp chất tương tự với Hợp chất 52:



Chất tương tự Hợp chất 51 Chất tương tự Hợp chất 52,

trong đó R^1, R^2, R^7, R^8 và Y là như được xác định ở đây.

Ngoài ra, cũng cần thấy rằng các cấu hình hoá học lập thể khác với các cấu hình đã được thể hiện (tức là chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang) có thể được điều chế bằng cách lựa chọn các chất tương tự Hợp chất 50 có cấu hình hoạ học lập thể thích hợp ở tâm không đối xứng.

Ví dụ Q

Hoà tan Hợp chất 52 (2,57g, 6,21mmol) trong THF (67ml). Thêm Hợp chất 8 (2,10g, 5,13mmol), tiếp đó thêm HOBt (1,04g, 7,70mmol), i-Pr_2NEt (3,67ml, 20,52mmol), và EDC (1,82ml, 10,26mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Phần cặn được pha loãng với etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: iPrOH 5%/CH_2Cl_2) để thu được hợp chất theo Ví dụ Q (3,02g). m/z: 806,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ R

Tạo huyền phù hợp chất theo Ví dụ Q (3,02g, 3,74mmol) trong dung dịch HCl 4,0N/dioxan (30ml) và khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn và rót Et_2O vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy mạnh huyền phù thu được trong 1,5 giờ. Để chất rắn sa lắng và lớp ete được gạn ra. Việc rửa chất kết tủa bằng Et_2O được lặp lại thêm hai lần nữa. Sản phẩm được làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng (3,18g, hiệu suất định lượng). Thêm dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa vào chất rắn thu được ở trên (3,18g) kết hợp khuấy trộn cho đến khi chất rắn biến mất. Dung dịch chứa nước thu được được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi để thu được hợp chất theo Ví dụ R dưới dạng bọt màu vàng (2,44g, 81%). Hợp chất theoVí dụ R thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. m/z: 706,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ S

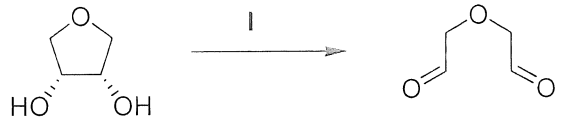
Phương pháp I:

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ R (1,00g, 1,42mmol) trong DMF (20ml) và thêm nhỏ giọt bromoetyl ete (196µl, 1,56mmol) vào, tiếp đó thêm $NaHCO_3$ (0,239g,

2,84mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 2 giờ. Đun nóng dung dịch thu được đến 65°C và khuấy trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Phần cặn được pha loãng với EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: CH_3CN 5-95%/nước) để thu được Hợp chất 70 (580mg, 53%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,40-7,00 (m, 11H), 6,55 (br s, 1H); 5,58 (m, 1H); 5,28, 5,19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4,70-4,37 (m, 3H); 3,99 (m, 5H); 3,76 (br s, 1H); 3,65-3,30 (m, 3H); 2,97 (m, 5H); 2,90-2,60 (m, 6H); 2,28 (br s, 1H); 1,91 (br s, 1H); 1,60-1,30 (m, 10H). m/z: 776,2 $(M+H)^+$

Phương pháp II:

Sơ đồ 20



53 54

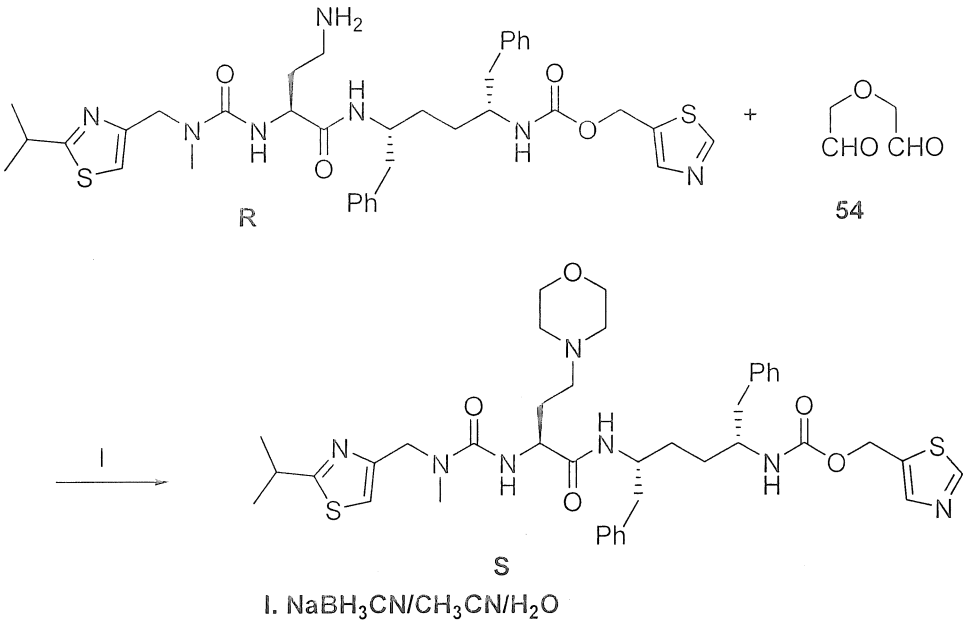
I. $NaIO_4$, H_2O

Hợp chất 54

Hợp chất 54 được điều chế theo quy trình được mô tả trong tài liệu: J. Med. Chem. 1993, *36*, 1384.

Thêm $NaIO_4$ (1,016g, 4,75mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 53 (0,550g, 5,28mmol) (Sigma-Aldrich) trong H_2O (8,8ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được để tăng nhiệt độ từ từ đến 25°C và khuấy trong 12 giờ. Thêm $NaHCO_3$ dạng rắn vào hỗn hợp phản ứng cho đến khi thu được độ pH = 7. Thêm $CHCl_3$ (16ml) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút. Hỗn hợp thu được được lọc và chất rắn được rửa bằng $CHCl_3$ (6ml). Dung dịch trong $H_2O/CHCl_3$ được kết hợp và sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 21

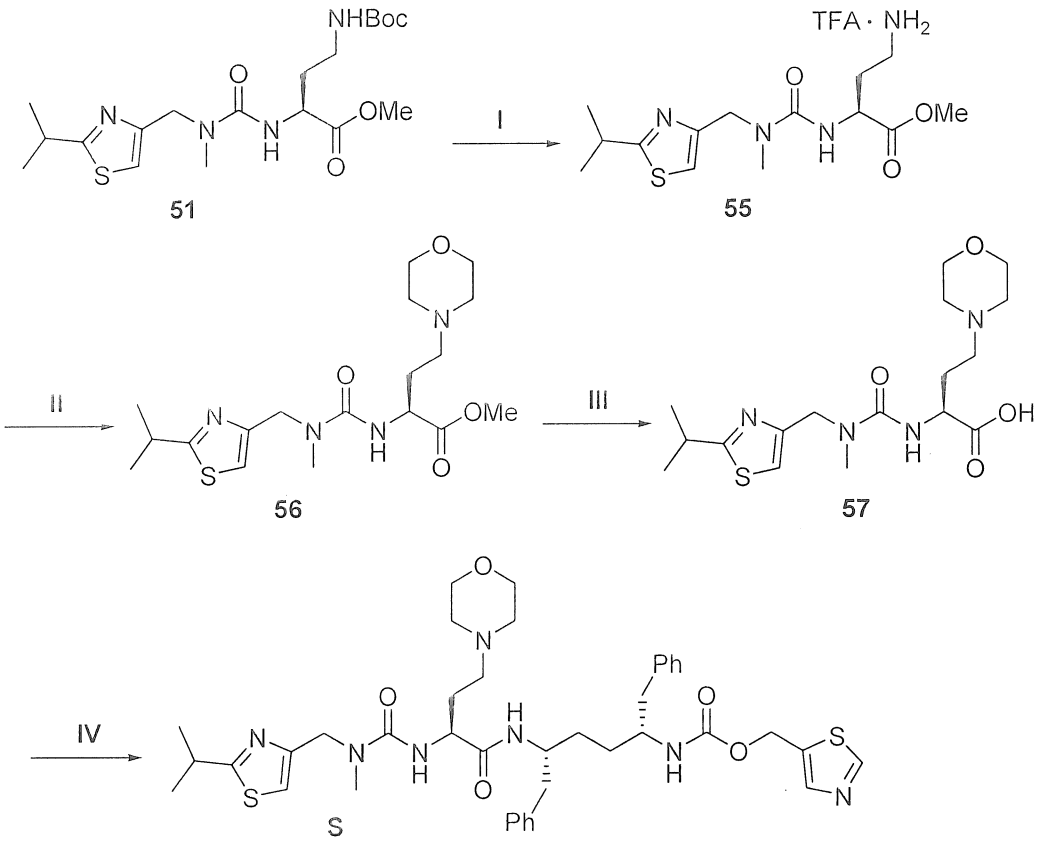


Ví dụ S

Thêm natri xyanobohydrua (50mg) trong nước (5ml) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ R (70mg, 0,1mmol) trong CH_3CN (5ml). Thêm dung dịch chứa hợp chất dialdehyt 54 (0,6mmol) trong $CHCl_3/H_2O$ (4ml/1ml) vào hỗn hợp thu được ở trên. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ, và bazơ hoá bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà. Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc, và rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS) để thu được hợp chất theo Ví dụ S (57mg).

Phương pháp III

Sơ đồ 22



I. TFA, CH_2Cl_2; II. Hợp chất 54, $NaBH_3CN$, H_2O/CH_3CN; III. LiOH, THF/H_2O;
IV. Hợp chất amin 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF

Hợp chất 55

Hoà tan Hợp chất 51 (0,28g, 0,66mmol) trong CH_2Cl_2 (4ml) và thêm nhỏ giọt TFA (1ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn để thu được Hợp chất 55 (0,39g). m/z: 329,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 56

Thêm $NaBH_3CN$ (0,45g, 7,12mmol) và H_2O (45ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 55 (0,39g, 0,89mmol) trong CH_3CN (45ml). Thêm dung dịch chứa Hợp chất 54 (0,55g, 5,34mmol) trong $CHCl_3/H_2O$ (40ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Bazơ hoá hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa và chiết lần lượt bằng etyl axetat và diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng H_2O và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien MeOH/CH_2Cl_2 0-10%) để thu được Hợp chất 56 (0,17g). m/z: 399,1 $(M+H)^+$.

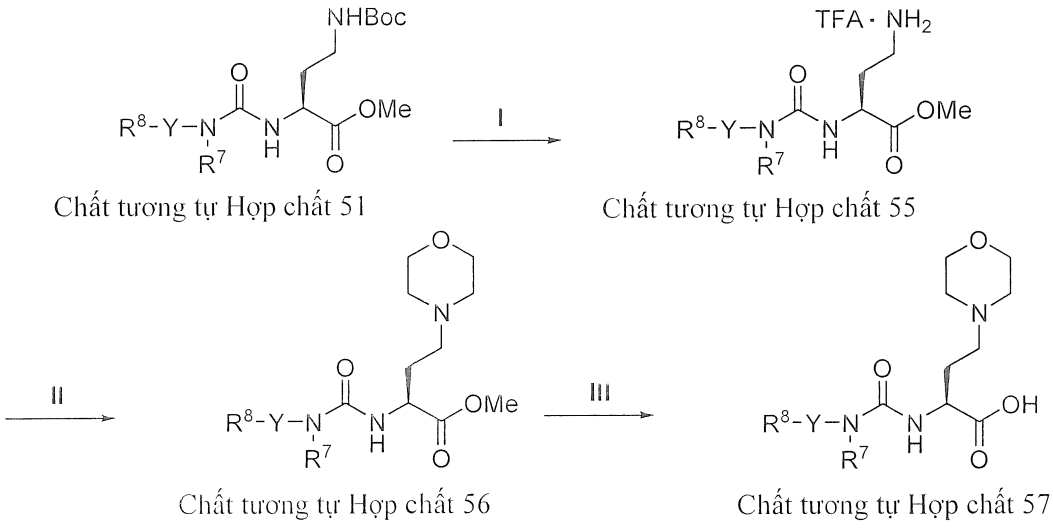
Hợp chất 57

Hoà tan Hợp chất 56 (377mg, 0,95mmol) trong THF (4ml) và thêm dung dịch LiOH 1M trong nước (1,90ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 1 giờ. Trung hoà hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1M. THF được loại bỏ dưới áp suất rút gọn và dung dịch chứa nước được làm đông khô để thu được Hợp chất 57 (365mg). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z: 385,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ S

Ví dụ S (185mg, 57%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ Q, chỉ khác là Hợp chất 57 (160mg, 0,42mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 52. m/z khối lượng: 776,2 $(M+H)^+$.

Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhận thấy rằng quy trình được mô tả trong Sơ đồ 22 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất khác nhau tương tự với các hợp chất từ Hợp chất 55 đến Hợp chất 57:



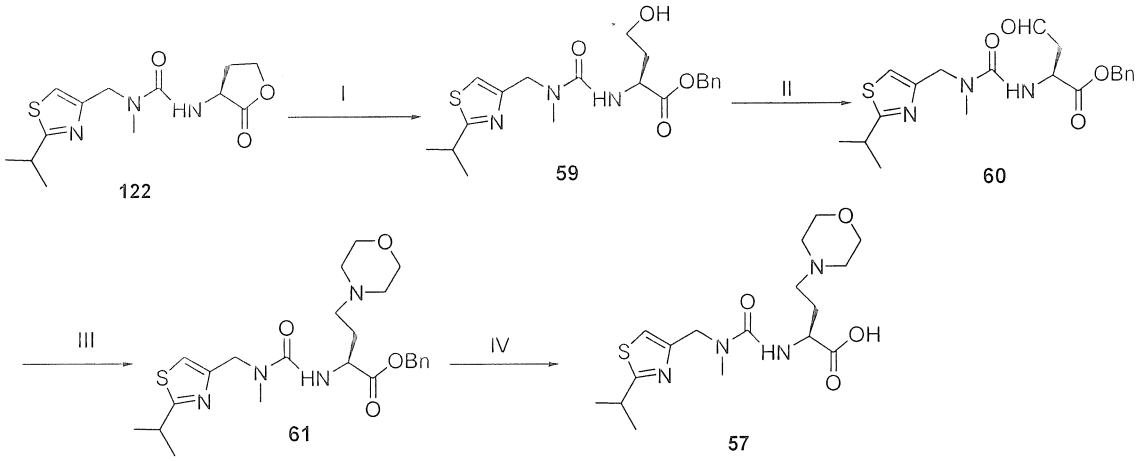
I. TFA, CH_2Cl_2; II. Ví dụ R, $NaBH_3CN$, H_2O/CH_3CN; III. LiOH, THF/H_2O

trong đó R^7, R^8 và Y là như được xác định ở đây.

Ngoài ra, cũng cần thấy rằng các cấu hình hoá học lập thể khác với các cấu hình đã được thể hiện (tức là chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang) có thể được điều chế bằng cách lựa chọn các chất tương tự Hợp chất 51 có cấu hình hoá học lập thể thích hợp ở tâm không đối xứng.

Phương pháp IV

Sơ đồ 23



I. a. $NaOH/H_2O$; b. BnBr; II. SO_3/pyridin; III. morpholin/$NaBH(OAc)_3$; IV. a. NaOH; b. HCl

Hợp chất 59

Thêm dung dịch natri hydroxit (4,7g, 117mmol) trong nước (62ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 122 (33g, 112mmol) (xem Sơ đồ 69) trong etanol (366ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong một giờ ở 25°C, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Hỗn hợp thu được cho đồng bay hơi cùng lúc với etanol (3x400ml), và làm khô ở 60°C trong hai giờ trong chân không cao để thu được chất rắn màu trắng. Thêm benzyl bromua (16,2ml, 136mmol) vào dung dịch chứa chất rắn thu được ở trên trong DMF (180ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 16 giờ trong bóng tối, và dập tắt bằng nước (300ml). Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (4x300ml). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (5 lần) và nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc để thu được Hợp chất 59 (48g), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 60

Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất 59 (33g, 74mmol) trong DMSO (225ml) và Et_3N (36ml) trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp thu được đến nhiệt độ khoảng 0-10°C, thêm SO_3-pyridin (45g) vào, và tiếp tục khuấy trong 60 phút. Thêm nước đá (300g) vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Thêm EtOAc (300ml) vào và thêm dung dịch Na_2CO_3 bão hoà vào cho đến khi thu được độ pH = khoảng 9-10. Pha hữu cơ được

tách ra khỏi pha nước, và chiết pha nước bằng EtOAc (2x300ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (2 lần), nước (3 lần), và nước muối. Làm khô hỗn hợp thu được bằng Na_2SO_4 và cô đặc để thu được Hợp chất 60 (32g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 61

Thêm morpholin (12,9ml, 148mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 60 (32g) trong CH_3CN (325ml), với bình phản ứng được đặt trong bồn nước, tiếp đó thêm HOAc (8,9ml, 148mmol), và $NaBH(OAc)_3$ (47g, 222mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. CH_3CN được loại bỏ dưới áp suất rút gọn, và pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc (300ml). Thêm dung dịch Na_2CO_3 bão hoà vào cho đến khi thu được độ pH bằng khoảng 9-10. Pha hữu cơ được tách ra khỏi pha nước, và chiết pha nước bằng EtOAc (2x300ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (2 lần), nước (1 lần), và nước muối (1 lần). Làm khô hỗn hợp thu được trên Na_2SO_4. Phần cặn thu được được cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên cột silica gel (EtOAc to DCM/iPrOH =10/1) để thu được Hợp chất 61 (30g).

Hợp chất 57

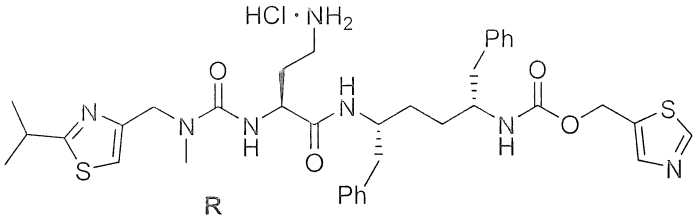
Thêm dung dịch natri hydroxit (2,5g, 62mmol) trong nước (30ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 61 (26,5g, 56mmol) trong etanol (160ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong một giờ ở 25°C, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng nước (200ml), và rửa bằng CH_2Cl_2 (6x100ml). Pha nước được axit hoá bằng dung dịch HCl 12N (5,2ml), và làm khô dưới áp suất rút gọn để thu được Hợp chất 57 (22g).

Ví dụ S

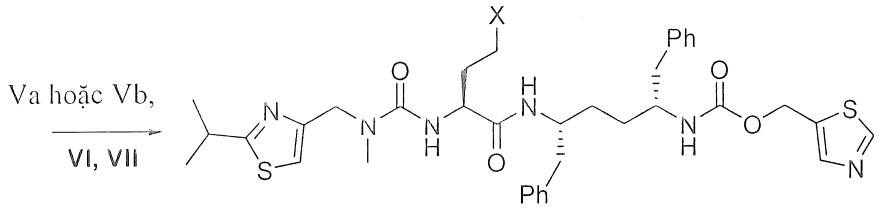
Hợp chất 57 được chuyển hoá thành hợp chất theo Ví dụ S bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Phương pháp III nêu trên.

Điều chế Hợp chất T và Hợp chất U

Sơ đồ 24



R



Va. CH_3COCl, DIPEA, CH_2Cl_2; Vb. CH_3COOH, DIPEA, EDC, HOBt, THF; VI. MsCl, DIPEA, CH_2Cl_2.

Hợp chất:
Ví dụ T: X = NHAc
Ví dụ U: X = NHMs

Ví dụ T

Phương pháp I

Tạo huyền phù muối hydroclorua của hợp chất theo Ví dụ R (100mg, 0,13mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) và hoà tan bằng cách thêm iPr_2NEt (69µl) vào. Thêm nhỏ giọt axetyl clorua (11µl) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: iPrOH 8%/CH_2Cl_2) để thu được hợp chất theo Ví dụ T (39mg, 40%). m/z: 748,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 13H); 6,45 (br s, 1H); 5,70 (m, 1H); 5,32, 5,22 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20-3,90 (m, 4H); 3,78 (m, 1H); 3,38 (m, 2H); 3,20-2,50 (m, 8H); 1,95 (s, 4H); 1,82 (m, 2H); 1,41 (m, 6H).

Phương pháp II

Thêm dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa vào muối hydroclorua của hợp chất theo Ví dụ R (3,18g, 3,46mmol) kết hợp khuấy trộn cho đến khi chất rắn mất đi. Chiết dung dịch chứa nước thu được bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi để thu được hợp chất theo Ví dụ R dưới dạng bọt màu vàng (2,44g, 81%). Hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. m/z: 706,1 $(M+H)^+$.

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ R (300mg, 0,43mmol) trong THF (5,5ml). Thêm axit axetic (37µl, 0,64mmol), tiếp đó thêm HOBt (85mg, 0,64mmol), iPr_2NEt (304µl,

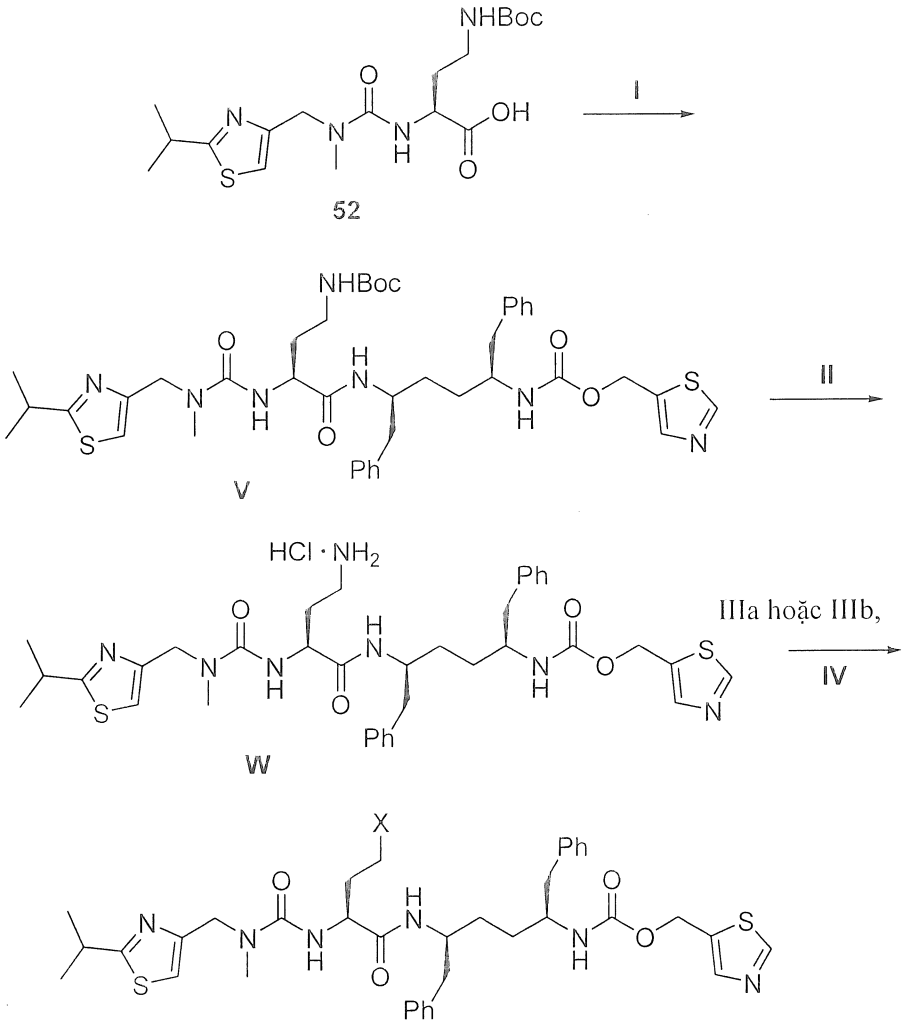
1,70mmol), và EDC (151µl, 0,85mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Phần cặn được pha loãng với EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: MeOH 10%/CH_2Cl_2) để thu được hợp chất theo Ví dụ T (249mg, 77%). m/z: 748,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ U

Tạo huyền phù hợp chất theo Ví dụ R (100mg, 0,13mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) và hoà tan bằng cách thêm iPr_2NEt (69µl) vào. Thêm nhỏ giọt metansulfonyl clorua (12µl) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: iPrOH 8%/CH_2Cl_2) để thu được hợp chất theo Ví dụ U (55mg, 54%). m/z: 784,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 12H); 6,54 (br s, 1H); 6,19 (br s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,38 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,99 (s, 3H); 2,90 (m, 3H); 2,73 (m, 6H); 2,00 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,60-1,18 (m, 10H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ V, Ví dụ W, Ví dụ X và Ví dụ Y

Sơ đồ 25



I. Hợp chất 46, DIPEA, EDC, HOBt, THF; II. HCl/dioxan; IIIa. CH_3COCl, DIPEA, CH_2Cl_2; IIIb. CH_3COOH, DIPEA, EDC, HOBt, THF; IV. MsCl, DIPEA, CH_2Cl_2

Hợp chất:
Ví dụ X: X = NHAc
Ví dụ Y: X = NHMs

Ví dụ V

Hợp chất theo Ví dụ V (692mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ Q, chỉ khác là Hợp chất 46 được sử dụng thay cho Hợp chất 8. m/z: 806,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ W

Ví dụ W (770mg, hiệu suất định lượng) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ R, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ V được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ Q. m/z: 706,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (CD_3OD) δ 9,86 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 5,29, 5,17 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4,80-4,60 (m, 2H); 4,18 (s, 2H); 4,26 (m, 2H); 3,67 (br s, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,03 (m, 3H); 2,90-2,60 (m, 8H); 2,53 (s, 2H); 2,00-1,80 (m, 2H); 1,85-1,30 (m, 10H).

Ví dụ X

Phương pháp I

Hợp chất theo Ví dụ X (107mg, 55%) được điều chế theo quy trình nêu trong Phương pháp I để điều chế hợp chất theo Ví dụ T, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ W được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ R. m/z: 748,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,80 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,38-7,00 (m, 10H), 6,94 (s, 1H); 6,30 (m, 2H); 5,75 (m, 1H); 5,30, 5,23 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4,54, 4,46 (d_{AB}, *J*=8 Hz, 2H); 4,20-3,90 (m, 2H); 3,74 (br s, 1H); 3,46 (br s, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,83 (m, 3H); 2,72 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 2,05-1,20 (m, 15H).

Phương pháp II

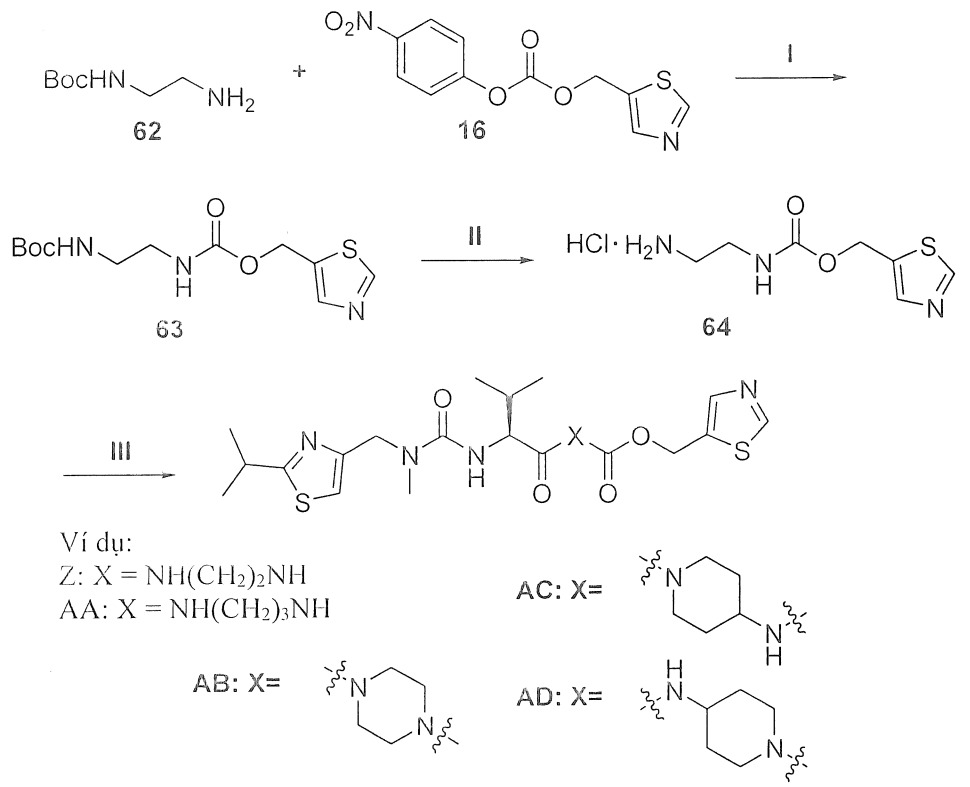
Hợp chất theo Ví dụ X (205mg, 65%) được điều chế theo quy trình nêu trong Phương pháp II để điều chế hợp chất theo Ví dụ T, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ W được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ R. m/z: 748,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ Y

Ví dụ Y (106mg, 50%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ U, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ W được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ R. m/z: 784,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,40-7,05 (m, 10H), 6,98 (s, 1H); 6,22 (br s, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,25 (m, 4H); 4,29 (m, 2H); 4,33 (br s, 1H); 4,12 (br s, 1H); 3,77 (br s, 1H); 3,10 (br s, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,90 (s, 3H); 2,73 (m, 6H); 2,00-1,20 (m, 12H).

Điều chế hợp chất theo ví dụ từ Ví dụ Z đến Ví dụ AD

Sơ đồ 26



I. DIPEA, CH_3CN; II. HCl/dioxan, EtOAc; III. axit 29, DIPEA, EDC, HOBt, THF

Hợp chất 62

Tert-butyl 2-aminoetylcacbamat (62) được mua từ Aldrich, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 63

Thêm Hợp chất 16 (1,82mmol), tiếp đó thêm *N,N*-diisopropyletylamin (0,61ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 62 (2,0mmol) trong CH_3CN (15ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và phần cặn được pha loãng với etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc/hexan 25-100%) để thu được Hợp chất 63. m/z: 301,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất 64

Thêm dung dịch HCl 4N/dioxan (1,1ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 63 (1,05mmol) trong EtOAc (3ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn, và điều chế được Hợp chất 64 dưới dạng bột màu trắng. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế

thêm. m/z: 216,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ Z

Hoà tan Hợp chất 64 (70mg, 0,29mmol) trong THF (2,2ml). Thêm Hợp chất 29 (91mg, 0,29mmol) vào bình phản ứng dưới dạng dung dịch 1,0M trong THF, tiếp đó thêm HOBt (59mg, 0,44mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (207µl, 1,16mmol), và EDC (103µl, 0,58mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ ở 25°C và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần cặn được pha loãng với EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien MeOH/CH_2Cl_2 0-10%) để thu được hợp chất theo Ví dụ Z (54mg, 38%). m/z: 497,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,80 (br s, 1H); 6,22 (br s, 1H); 5,87 (br s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,97 (m, 1H); 3,34 (m, 4H); 2,95 (s, 3H); 2,22 (m, 2H); 1,38 (d, *J*=7 Hz, 6H); 0,97 (d, *J*=7 Hz, 6H).

Ví dụ AA

Hợp chất theo Ví dụ AA được điều chế theo quy trình nêu trong công đoạn I-III (Sơ đồ 20) để điều chế hợp chất theo Ví dụ Z, chỉ khác là tert-butyl 3-aminopropylcacbamat được sử dụng thay cho tert-butyl 2-aminoetylcacbamat (Hợp chất 62). Sau khi tinh chế bằng thiết bị Combiflash®, điều chế được 38mg (34%) hợp chất theo Ví dụ AA. m/z: 511,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 6,96 (s, 2H); 6,17 (br s, 1H); 5,80 (m, 1H); 5,26 (m, 2H); 4,44 (s, 2H); 4,09 (m, 1H); 3,40-3,10 (m, 5H); 2,97 (s, 3H); 2,20 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,36 (d, *J*=7 Hz, 6H); 0,96 (d, *J*=7 Hz, 6H).

Ví dụ AB

Hợp chất theo Ví dụ AB được điều chế theo quy trình nêu trong công đoạn I-III (Sơ đồ 20) để điều chế hợp chất theo Ví dụ Z, chỉ khác là tert-butyl 1-piperazincacboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl 2-aminoetylcacbamat (Hợp chất 62). Sau khi tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash®, điều chế được 64mg (45%) hợp chất theo Ví dụ AB. m/z: 523,1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 5,93 (br s, 1H); 5,35 (s, 2H); 4,62 (m, 1H); 4,50 (m, 2H); 3,80-3,40 (m, 8H); 3,34 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 1,97 (m, 1H); 1,40 (d, *J*=7 Hz, 6H);

0,96, 0,93 (d, *J*=7 Hz, 6H).

Ví dụ AC

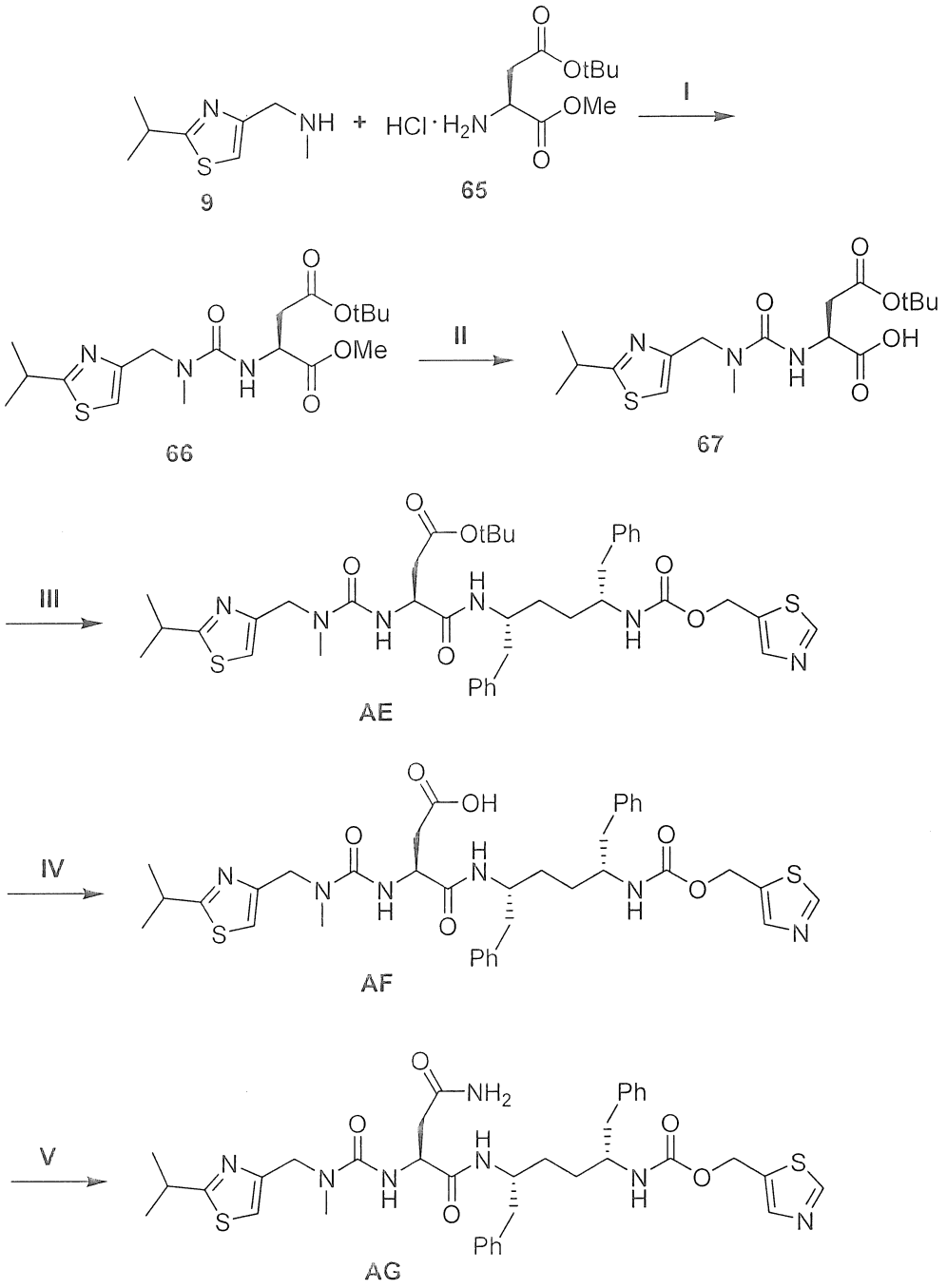
Ví dụ AC được điều chế theo quy trình nêu trong công đoạn I-III (Sơ đồ 20) để điều chế hợp chất theo Ví dụ Z, chỉ khác là tert-butyl 4-amino-1-piperidincacboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl 2-aminoetylcacbamat (Hợp chất 62). Sau khi tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash®, điều chế được 60mg (44%) hợp chất theo Ví dụ AC. m/z: 537,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 5,82 (br s, 1H); 5,30 (m, 3H); 4,80-4,40 (m, 5H); 4,03 (m, 1H); 3,72 (br s, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,79 (m, 1H); 2,20-1,90 (m, 4H); 1,40 (d, *J*=7 Hz, 6H); 0,97, 0,90 (d, *J*=7 Hz, 6H).

Ví dụ AD

Ví dụ AD được điều chế theo quy trình nêu trong công đoạn I-III (Sơ đồ 20) để điều chế hợp chất theo Ví dụ Z, chỉ khác là tert-butyl 4-piperidinylcacbamat được sử dụng thay cho tert-butyl 2-aminoetylcacbamat (Hợp chất 62). Sau khi tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash®, điều chế được 49mg (36%) hợp chất theo Ví dụ AD. m/z: 537,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,33 (br s, 1H); 6,11 (br s, 1H); 5,32 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 4,20-3,80 (m, 4H); 3,35 (m, 1H); 3,10-2,80 (m, 6H); 2,21 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,40 (d, *J*=7 Hz, 6H); 0,97 (d, *J*=7 Hz, 6H).

Điều chế hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ AE đến Ví dụ AG

Sơ đồ 27



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2; II. NaOH, THF/H_2O; III. Hợp chất 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF; IV. TFA tinh khiết; V. $(Boc)_2O$, NH_4HCO_3, pyrindin, dioxan, DMF

Hợp chất 65

Hợp chất 65 được mua từ Chem Impex International, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 66

Hoà tan Hợp chất 65 (956mg, 4,0mmol) trong CH_2Cl_2 (45ml) và thêm 1,1-cacbonyldiimidiazol (648mg, 4,0mmol), tiếp đó thêm i-Pr_2NEt (2,8ml, 16mmol) vào.

Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 12 giờ. Hoà tan Hợp chất 9 (679mg, 4,0mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) và thêm vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 giờ. Tiếp đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Phần cặn được pha loãng với etyl axetat và lọc qua Xelit. Sau đó, etyl axetat được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: EtOAc) để thu được Hợp chất 66 (841mg). m/z: 400,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 67

Hoà tan Hợp chất 66 (841mg, 2,11mmol) trong THF (9ml) và thêm dung dịch NaOH 2N trong nước vào. Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 2 giờ. Điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 1N. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Hợp chất 67 (772mg) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z: 386,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ AE

Hoà tan Hợp chất 67 (569mg, 1,48mmol) trong THF (17ml). Thêm Hợp chất 8 (970mg, 2,37mmol), tiếp đó thêm HOBt (300mg, 2,22mmol), i-Pr_2NEt (1,06ml, 5,92mmol), và EDC (0,52ml, 2,96mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 36 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Pha loãng phần cặn thu được bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: iPrOH 8%/CH_2Cl_2) để thu được hợp chất theo Ví dụ AE (3,02g). m/z: 777,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ AF

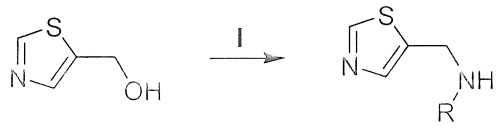
Hoà tan hợp chất theo Ví dụ AE (100mg, 0,13mmol) trong TFA tinh khiết (3ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: gradien CH_3CN/H_2O 5-95%) để thu được hợp chất theo Ví dụ AF (20mg, 21%). m/z: 721,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,92 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 11H); 6,41 (br s, 1H); 6,12 (br s, 1H); 5,40-5,00 (m, 3H); 4,70-4,50 (m, 3H); 4,05 (br s, 1H); 3,81 (br s, 1H); 3,51 (br s, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 6H); 1,41 (d, *J*=7 Hz, 10H).

Ví dụ AG

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ AF (70mg, 0,10mmol) trong dioxan (0,5ml). Thêm DMF (83µl), pyridin (25µl, 0,29mmol), di-*tert*-butyldicacbonat (27mg, 0,13mmol), và amoni bicacbonat (15mg, 0,19mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 48 giờ, tiếp đó pha loãng với etyl axetat và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (cột Phenomenex Synergi® Comb-HTS, dung môi rửa giải: gradien CH_3CN/H_2O 5-95%) để thu được hợp chất theo Ví dụ AG (35mg, 50%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 7,08 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 5,40-5,10 (m, 4H); 4,60-4,40 (m, 3H); 4,06 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 6H); 2,45 (m, 1H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Điều chế Hợp chất 68 và Hợp chất 69

Sơ đồ 28



15

68: R = metyl
69: R = xyclopropyl

I. a. MsCl, TEA, CH_3CN; b. $MeNH_2/H_2O$; c. xyclopropyl amin

Hợp chất 15

Hợp chất 15 được mua từ Molekula, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 68

Hoà tan Hợp chất 15 (6,81g, 59,1mmol) trong CH_3CN (340ml) và thêm metansulfonyl clorua (7,03ml, 65,1mmol), tiếp đó thêm trietylamin (9,03ml, 65,1mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp thu được trong 20 phút, thêm metylamin 40% trọng lượng metylamin/nước (516ml) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được trong 12 giờ ở 25°C. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn và phần cặn được chia thành dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa và CH_2Cl_2. Pha hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien $MeOH/CH_2Cl_2$ 0-10%) để thu được Hợp

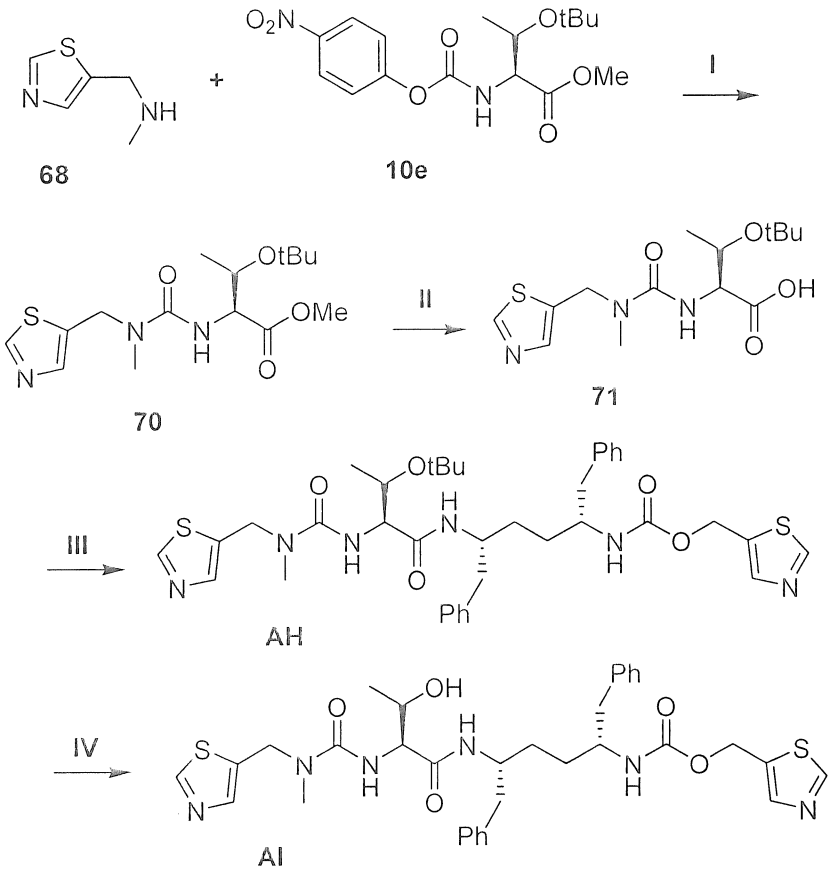
chất 68 (5,07g). m/z: 128,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất 69

Hoà tan Hợp chất 15 (10,0g, 80mmol) trong CH_3CN (500ml) và thêm metansulfonyl clorua (7,0ml, 88mmol), tiếp đó thêm trietylamin (12,3ml, 88mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ, thêm xyclopropylamin (140ml, 2000mmol) trong CH_3CN (500ml) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được trong 36 giờ ở 25°C. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn và chia huyền phù đặc tạo ra thành dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa và hỗn hợp CH_2Cl_2:i-PrOH với tỷ lệ 3:1. Pha hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Hợp chất 69 (12,81g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z: 155,0 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AH và Ví dụ AI

Sơ đồ 29



I. DIPEA, CH_2Cl_2; II. LiOH, THF/H_2O;
III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
IV. a. TFA tinh khiết; b. NaOH, THF, H_2O

Hợp chất 70

Hoà tan Hợp chất 68 (1,00g, 7,80mmol) trong THF (25ml) và thêm Hợp chất 10e (2,51g, 7,09mmol), tiếp đó thêm *N,N*-dimethaminopyridin (200mg, 1,63mmol), và trietylamin (4,34ml, 31,2mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Phần cặn được pha loãng với etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, H_2O, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Phần cặn thu được tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc/Hexan 20-100%) để thu được Hợp chất 70 (2,14g). m/z: 343,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất 71

Hoà tan Hợp chất 70 (2,14g, 6,23mmol) trong THF (25ml) và thêm dung dịch LiOH 1M trong nước (12,5ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (15ml) và điều chỉnh hỗn hợp thu được đến độ pH = 2. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi để thu được Hợp chất 71 (1,96g). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z: 330,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ AH

Hoà tan Hợp chất 71 (43mg, 0,13mmol) trong THF (1,5ml). Thêm Hợp chất 8 (50mg, 0,12mmol), tiếp đó thêm HOBt (24mg, 0,18mmol), iPr_2NEt (86µl, 0,48mmol), và EDC (42µl, 0,24mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn, và pha loãng phần cặn thu được bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien MeOH/CH_2Cl_2 1-10%) để thu được hợp chất theo Ví dụ AH (66mg). m/z: 721,2 $(M+H)^+$.

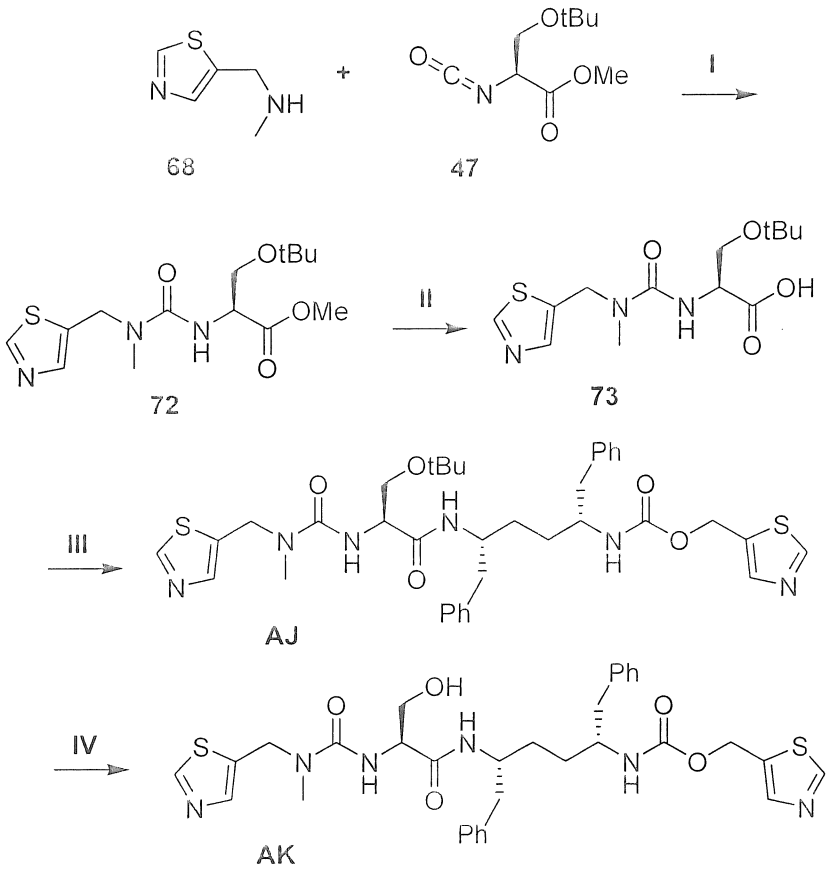
Hợp chất AI

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ AH (66mg, 0,09mmol) trong TFA và khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn và phần cặn được pha loãng với THF (3ml) và thêm dung dịch NaOH 2N trong nước vào cho đến khi thu được độ pH = 12. Khuấy hỗn hợp thu được trong 20 phút và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho

bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien i-PrOH/CH_2Cl_2 0-20%) để thu được hợp chất theo Ví dụ AI (71mg, 97%). m/z: 665,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,69 (m, 1H); 5,34 (m, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,86 (m, 2H); 4,73, 4,59 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4,30 (s, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,86 (br s, 1H); 2,88 (s, 3H); 2,85-2,60 (m, 4H); 2,01 (s, 1H); 1,58 (s, 2H); 1,44 (s, 2H); 1,09 (d, J= 6 Hz, 3H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AJ và Ví dụ AK

Sơ đồ 30



I. DIPEA, CH_2Cl_2; II. LiOH, THF/H_2O;
III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
IV. a. TFA tinh khiết; b. NaOH, THF, H_2O

Hợp chất 47

Hợp chất 47 được mua từ TCI America, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 72

Hợp chất 72 được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 48 (Phương pháp

II), chỉ khác là Hợp chất 68 được sử dụng thay cho Hợp chất 9.

Hợp chất 73

Hợp chất 73 được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 49, chỉ khác là Hợp chất 72 được sử dụng thay cho Hợp chất 48.

Ví dụ AJ

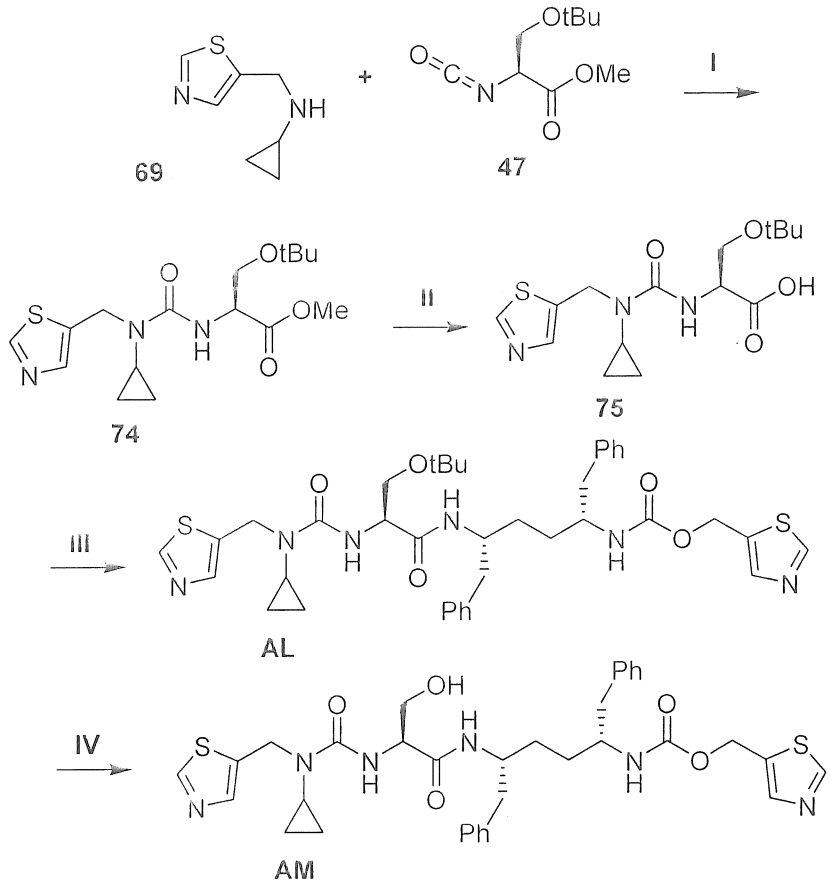
Ví dụ AJ (70mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AH, chỉ khác là Hợp chất 73 (41mg, 0,13mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 71. m/z: 707,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ AK

Ví dụ AK (43mg, 67%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AI, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ AJ (70mg, 0,10mmol) được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ AH. m/z: 651,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,83 (s, 2H); 7,84 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,65 (br s, 1H); 5,47 (br s, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,90 (m, 1H); 4,82-4,50 (m, 2H); 4,30-4,00 (m, 3H); 3,84 (br s, 1H); 3,49 (m, 1H); 2,87 (s, 3H); 2,75 (br s, 5H); 1,60-1,20 (m, 4H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AL và AM

Sơ đồ 31



I. DIPEA, CH_2Cl_2; II. LiOH, THF/H_2O;
III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
IV. a. TFA tinh khiết; b. NaOH, THF, H_2O

Hợp chất 74

Hoà tan Hợp chất 69 (1,56g, 10,1mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml). Thêm Hợp chất 47 (1,7g, 8,5mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml), tiếp đó thêm iPr_2NEt (3,02ml, 16,9mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Phần cặn được pha loãng với etyl axetat và rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc/hexan 50-100%) để thu được Hợp chất 74 (2,92g). m/z: 356,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 75

Thêm Hợp chất 74 (0,97mmol) vào THF (3ml) và xử lý bằng dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (2mmol) và khuấy mạnh trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (2,5mmol) và chiết bằng EtOAc (3 x 15ml). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp rửa bằng nước muối (25ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong chân không để thu được 0,331g (hiệu suất định lượng) Hợp chất 75 dưới dạng màng không

màu (*m/z* 342,0 $(M+H)^+$).

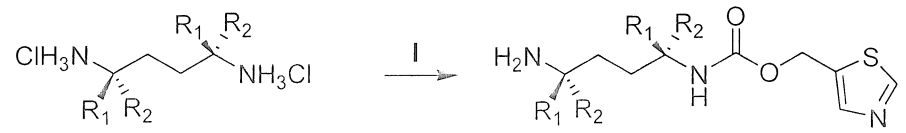
Ví dụ AL

Hợp chất theo Ví dụ AL (2,20g) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AH, chỉ khác là Hợp chất 75 (2,00g, 4,88mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 71. m/z: 733,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ AM

Hợp chất theo Ví dụ AM (1,88g, 92%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AI, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ AL (2,20g, 3,01mmol) được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ AH. m/z: 677,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,59 (m, 1H); 6,31 (m, 1H); 5,23 (s, 2H); 5,00 (m, 1H); 4,72, 4,60 (d_{AB}, *J*=15 Hz, 2H); 4,18 (s, 2H); 4,03 (m, 1H); 3,84 (br s, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,85-2,60 (m, 4H); 2,37 (br s, 2H); 1,58 (s, 2H); 1,41 (s, 2H); 0,93 (m, 2H); 0,76 (m, 2H).

Sơ đồ 32



76: R_1 = H, R_2 = CH_3
77: R_1 = H, R_2 = CH_2CH_3

78: R_1 = H, R_2 = CH_3
79: R_1 = H, R_2 = CH_2CH_3

I. Hợp chất 16, DIPEA, MECN

Hợp chất 76

Hợp chất 76 (*m/z* 117,0 $(M+H)^+$ của diamin) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 22 (được mô tả trong Sơ đồ 12) chỉ khác là CBZ-L-alininol được sử dụng thay cho CBZ-L-phenylalininol và Công đoạn III được tiến hành bằng cách thêm dung dịch HCl 1M vào.

Hợp chất 77

Hợp chất 77 (*m/z* 145,0 $(M+H)^+$ của diamin) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 76 chỉ khác là (S)-

(+)-2-CBZ-amino-1-butanol được sử dụng thay cho CBZ-D-phenylalininol.

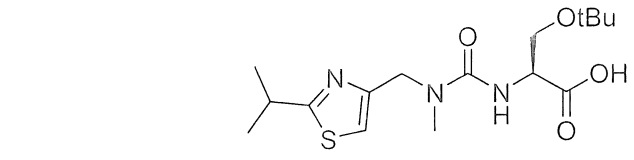
Hợp chất 78

Thêm Hợp chất 76 (7,93mmol) vào dung dịch chứa NaOH (16,7mmol) trong H_2O (5ml) được làm lạnh đến 0°C và pha loãng với MeCN (40ml). Thêm DIPEA vào (2,1ml, 11,9mmol). Thêm Hợp chất 16 (7,9mmol) vào MeCN (40ml) và thêm nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng qua phễu trong 1 giờ. Để tăng nhiệt độ dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cho phần cặn vào hỗn hợp $CHCl_3$/IPA với tỷ lệ 3/1 (50ml). Rửa dung dịch thu được bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (50ml) và thêm nước vào cho đến khi lớp nước trở nên đồng nhất. Chiết lớp nước bằng hỗn hợp $CHCl_3$/IPA với tỷ lệ 3/1 (3 x 25ml). Các chất hữu kết hợp được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (50ml), nước (50ml) và nước muối (50ml) và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên SiO_2 (EtOAc 100%, tiếp đó MeOH 0 đến 20%/DCM) để thu được 0,63g (31%) hợp chất 78 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. (*m/z* 258,0 $(M+H)^+$).

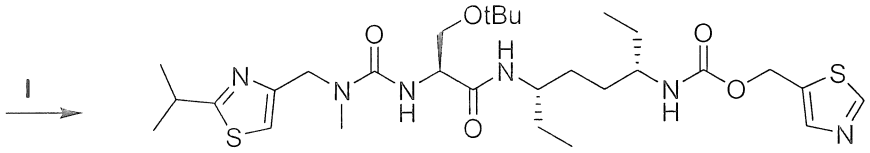
Hợp chất 79

Hợp chất 79 (*m/z* 286,1 (M+H)+) được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 78 chỉ khác là Hợp chất 77 được sử dụng thay cho Hợp chất 76.

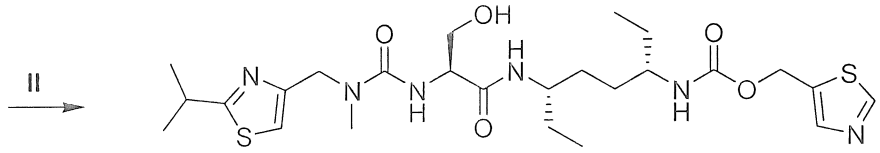
Sơ đồ 33



49



AN



AO

I. Hợp chất 79, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
II. a. TFA tinh khiết; b. NaOH, THF, H_2O

Ví dụ AN

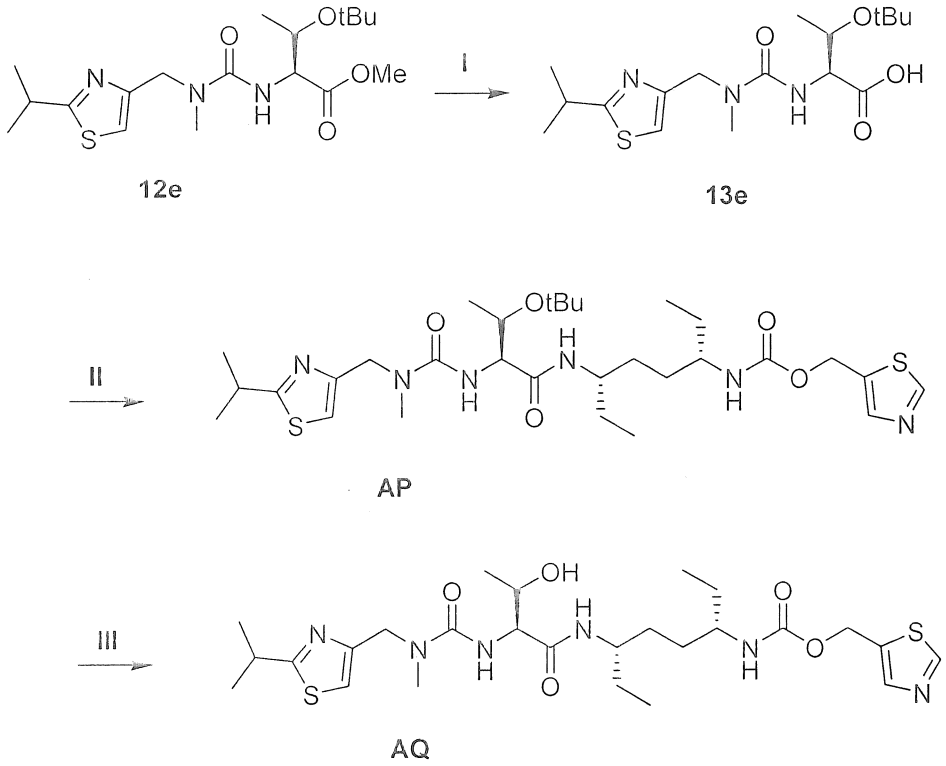
Hợp chất theo Ví dụ AN (68mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AH, chỉ khác là Hợp chất 49 (68mg, 0,19mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 71, và Hợp chất 79 (50mg, 0,18mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 8. m/z: 625,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ AO

Hợp chất theo Ví dụ AO (66mg, 76%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AI, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ AN (43mg, 0,13mmol) được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ AH. m/z: 569,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,81 (m, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,87 (m, 1H); 4,63, 4,48 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4,31 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,76 (m, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,02 (m, 4H); 1,60-1,20 (m, 14H); 1,00-0,70 (m, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AP và Ví dụ AQ

Sơ đồ 34



I. LiOH, THF/H_2O; II. Hợp chất 79, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
III. a. TFA tinh khiết; b. NaOH, THF, H_2O

Hợp chất 13e

Hợp chất 13e (1,39g) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 71, chỉ khác là Hợp chất 12e (1,53g, 3,97mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 70 m/z: 372,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ AP

Hợp chất theo Ví dụ AP (87mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AH, chỉ khác là Hợp chất 13e (71mg, 0,19mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 71, và Hợp chất 79 (50mg, 0,18mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 8. m/z: 639,2 $(M+H)^+$.

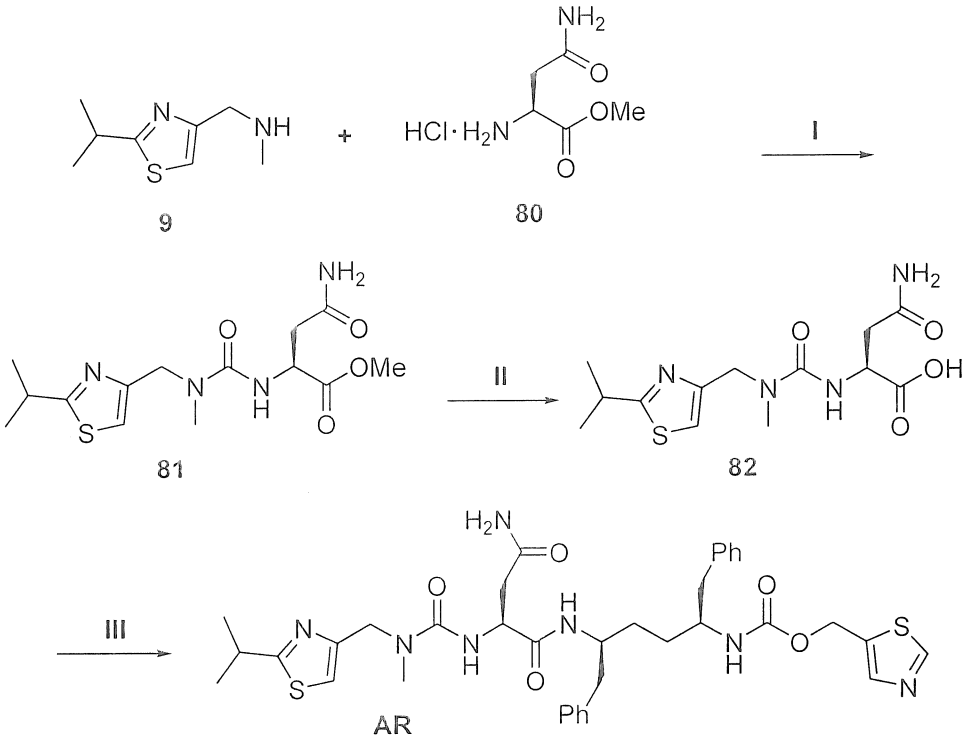
Hợp chất AQ

Hợp chất theo Ví dụ AQ (61mg, 76%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AI, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ AP (87mg, 0,14mmol) được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ AH. m/z: 583,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,87 (m,

1H); 6,52 (s, 1H); 5,28 (m, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,59, 4,43 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4,45 (m, 1H); 4,17 (br s, 1H); 3,75 (br s, 1H); 3,52 (br s, 1H); 3,35 (br s, 1H); 3,01 (m, 3H); 2,07 (br s, 1H); 1,60-1,10 (m, 17H); 1,00-0,70 (m, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AR

Sơ đồ 35



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2; II. LiOH, THF/H_2O;
III. Hợp chất 46, DIPEA, EDC, HOBt, THF

Hợp chất 80

Hợp chất 80 được mua từ Chem Impex International, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 81

Hoà tan Hợp chất 80 (2,0g, 11,0mmol) trong CH_2Cl_2 (170ml) và thêm 1,1-cacbonyldiimidazol (1,78g, 11,0mmol), tiếp đó thêm iPr_2NEt (7,83ml, 43,8mmol) vào. Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 12 giờ. Hoà tan Hợp chất 9 (1,86g, 11,0mmol) trong 20ml CH_2Cl_2 và thêm vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô

trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc/Hexan 66-100%) để thu được Hợp chất 81 (0,252mg). m/z: 343,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 82

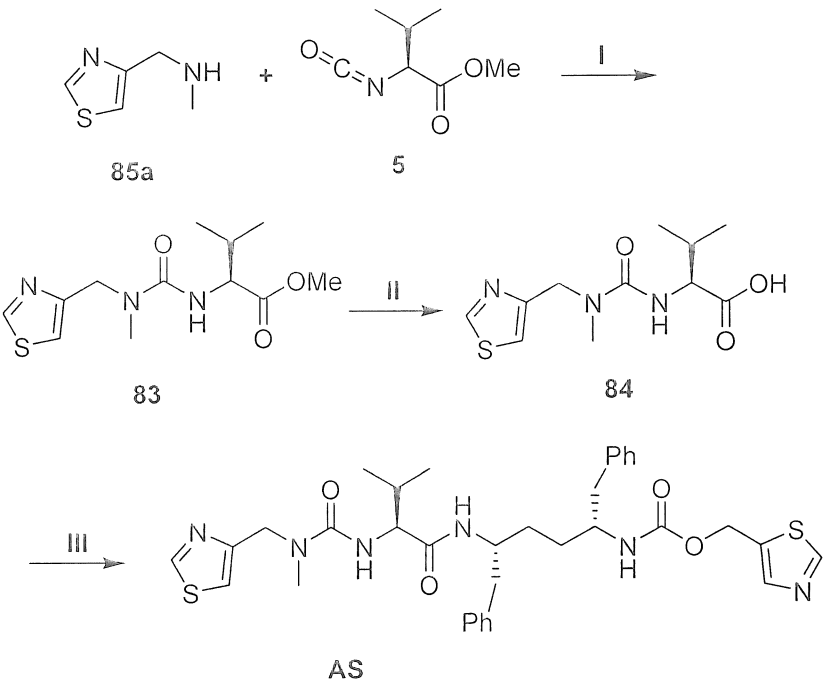
Hoà tan Hợp chất 82 (0,252g, 0,74mmol) trong THF (4ml) và thêm dung dịch LiOH 1M trong nước (1,48ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 3 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (2ml) và điều chỉnh hỗn hợp thu được đến độ pH = 2. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi để thu được Hợp chất 82 (0,18g). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z: 329,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ AR

Hoà tan Hợp chất 82 (182mg, 0,55mmol) trong THF (7,15ml). Thêm Hợp chất 46 (225mg, 0,55mmol), tiếp đó thêm HOBt (112mg, 0,83mmol), iPr_2NEt (393µl, 2,20mmol), và EDC (194µl, 1,10mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Pha loãng phần cặn bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien $MeOH/CH_2Cl_2$ 5-10%) để thu được hợp chất theo Ví dụ AR (208mg, 53%). m/z: 720,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,97 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,65 (br s, 1H); 5,99 (m, 1H); 5,40-5,10 (m, 4H); 4,52 (m, 3H); 4,06 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 5H); 2,50-2,40 (br s, 1H); 1,80-1,20 (m, 10H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AS

Sơ đồ 36



I. DIPEA, CH_2Cl_2; II. LiOH, THF/H_2O; III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Hợp chất 85a

Hợp chất 85a được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế Hợp chất 4, chỉ khác là 4-clometylthiazol (được mua từ TCI America) được sử dụng thay cho Hợp chất 3, và metylamin được sử dụng thay cho isopropylamin.

Hợp chất 83

Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (1,04ml, 5,85mmol), tiếp đó thêm Hợp chất 5 (280µl, 1,95mmol) vào hợp chất 85a (0,40g, 3,12mmol) trong CH_2Cl_2 (9ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3,5 giờ ở 25°C. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị Combiflash® (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: gradien EtOAc/Hexan 90-100%) để thu được Hợp chất 83 (0,51g). m/z: 286,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 84

Hoà tan Hợp chất 83 (0,51g, 1,77mmol) trong THF (10ml) và thêm dung dịch LiOH 1M trong nước (3,54ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (4,8ml) và điều chỉnh hỗn hợp thu được đến độ pH = 2. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi để thu được Hợp chất 84 (0,430g). Hợp chất này được sử

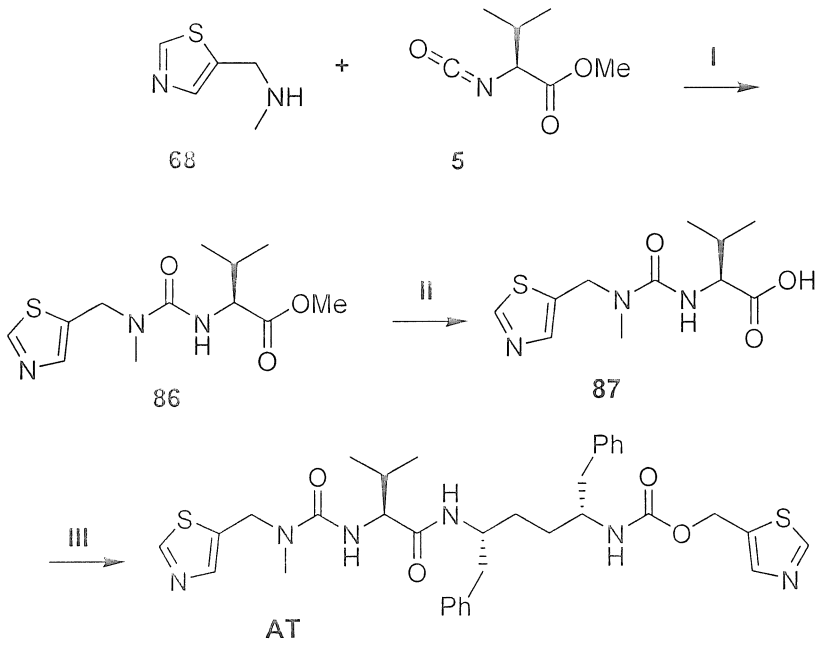
dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z: 272,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ AS

Hoà tan Hợp chất 84 (150mg, 0,55mmol) trong THF (7,15ml). Thêm Hợp chất 8 (225mg, 0,55mmol), tiếp đó thêm HOBt (112mg, 0,83mmol), iPr_2NEt (393µl, 2,20mmol), và EDC (198µl, 1,11mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn. Pha loãng phần cặn bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cho bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (pha tĩnh: silica gel; dung môi rửa giải: i-PrOH 7%/CH_2Cl_2) để thu được hợp chất theo Ví dụ AS (219mg, 60%). m/z: 663,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,22 (br s, 1H); 5,73 (br s, 1H); 5,22 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 4,16 (br s, 1H); 4,05 (br s, 1H); 3,75 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,90-2,60 (m, 5H); 2,90 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 1,60-1,30 (m, 4H); 1,00-0,80 (m, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AT

Sơ đồ 37



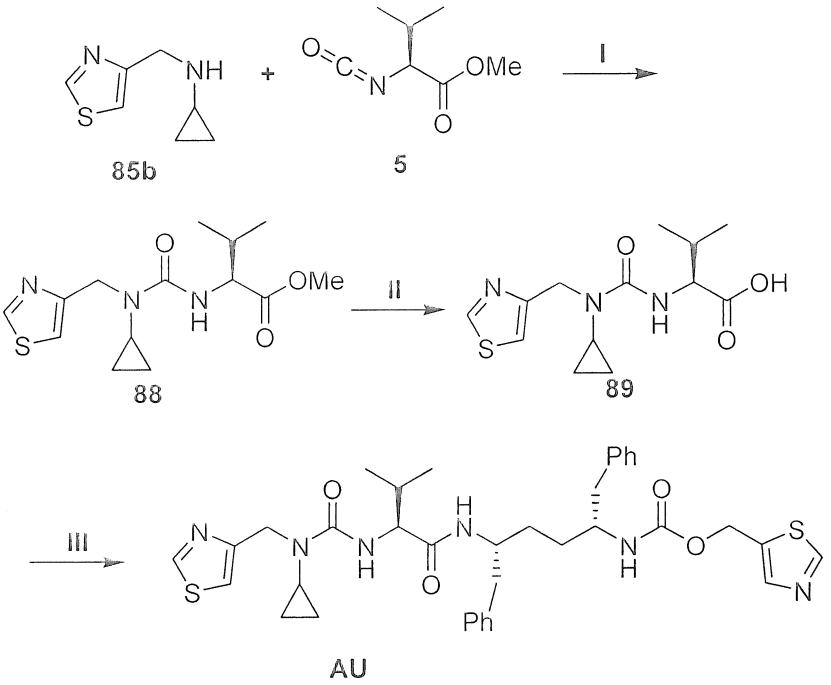
I. DIPEA, CH_2Cl_2; II. LiOH, THF/H_2O;
III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Hợp chất 87

Hợp chất 87 (386mg) được điều chế từ Hợp chất 86 theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 7 từ Hợp chất 6, chỉ khác là Hợp chất 68 được sử dụng thay cho Hợp chất 4. m/z 286,0 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AU

Sơ đồ 38



I. DIPEA, CH_2Cl_2; II. LiOH, THF/H_2O; III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Hợp chất 85b

Hợp chất 85b được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế Hợp chất 4, chỉ khác là 4-clometylthiazol (được mua từ TCI America) được sử dụng thay cho Hợp chất 3.

Hợp chất 88

Hợp chất 88 (341mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 83, chỉ khác là Hợp chất 85b (300mg, 1,95mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 85a. m/z: 312,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 89

Hợp chất 89 (341mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế Hợp chất 84, chỉ khác là Hợp chất 88 (293mg, 0,99mmol) được sử dụng thay cho

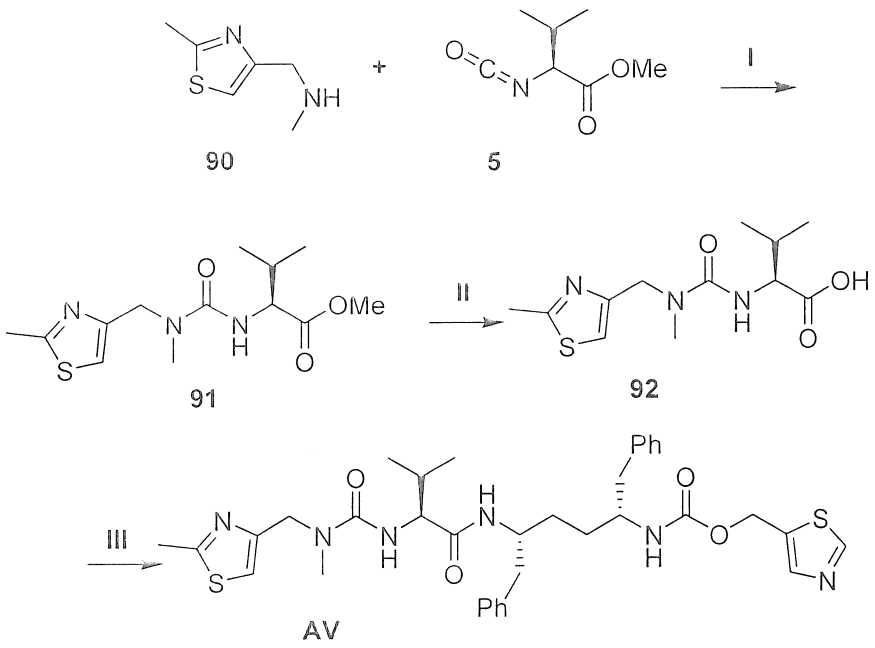
Hợp chất 83. m/z: 298,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ AU

Hợp chất theo Ví dụ AU (226mg, 64%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ AS, chỉ khác là Hợp chất 89 (150mg, 0,51mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 84. m/z: 689,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 6,21 (m, 1H); 5,73 (m, 1H); 5,29 (m, 1H); 5,17 (m, 2H); 4,88 (d, *J*=16 Hz, 1H); 4,47 (d, *J*=16 Hz, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,75 (br s, 1H); 2,90-2,60 (m, 6H); 2,51 (br s, 1H); 2,31 (m, 1H); 1,60-1,30 (m, 4H); 1,00-0,80 (m, 10H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AV

Sơ đồ 39



I. DIPEA, CH_2Cl_2; II. LiOH, THF/H_2O;
III. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Hợp chất 90

Hợp chất 90 (190mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 4, chỉ khác là 4-(clometyl)-2-metylthiazol được sử dụng thay cho Hợp chất 3. m/z 141,1 (M-H).

Hợp chất 91

Hợp chất 91 (400mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử

dụng để điều chế Hợp chất 6, chỉ khác là Hợp chất 90 được sử dụng thay cho Hợp chất 4. m/z 300,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 92

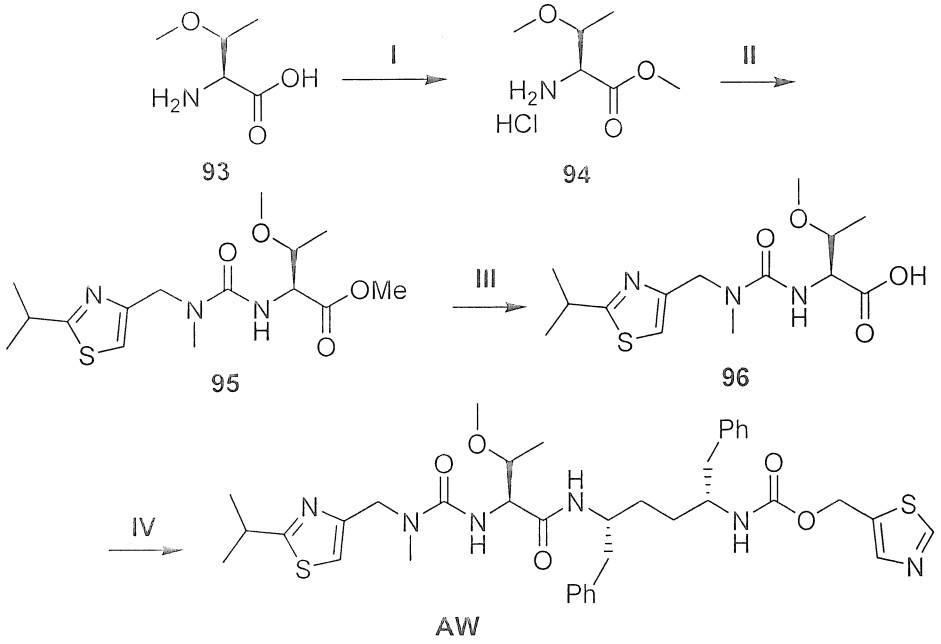
Hợp chất 92 (188mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế Hợp chất 7 chỉ khác là Hợp chất 91 được sử dụng thay cho Hợp chất 6. m/z 284,0 $(M-H)^-$.

Ví dụ AV

Hợp chất theo Ví dụ AV (107mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 92 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27-7,07 (m, 10H), 6,93 (s, 1H), 6,25 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 5,19 (m, 2H),4,37-4,32(m, 2H),4,06 (m, 1H), 3,81 (br s, 1H), 2,83 (m, 4H), 2,65 (br s, 7H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 4H), 0,82 (m, 6H): m/z 677,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AW

Sơ đồ 40



I. $SOCl_2$/MeOH; II. DIPEA, CH_2Cl_2; III. LiOH, THF/H_2O; IV. Hợp chất 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Hợp chất 93

Hợp chất 93 được mua từ TCI, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 94

Thêm nhỏ giọt thionyl clorua (0,5ml, 6,6mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 93 (500mg, 3,76mmol) trong metanol (20ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 20 phút, và cô trong chân không để thu được Hợp chất 94.

Hợp chất 95

Thêm CDI (609mg, 3,7mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa Hợp chất 94 (3,7mmol) và diisopropyletylamin (1,4ml, 8,3mmol) trong diclometan (50ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Thêm Hợp chất 9 vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ nữa. Cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan 0-100%) để thu được Hợp chất 95 (100mg). m/z 344,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất 96

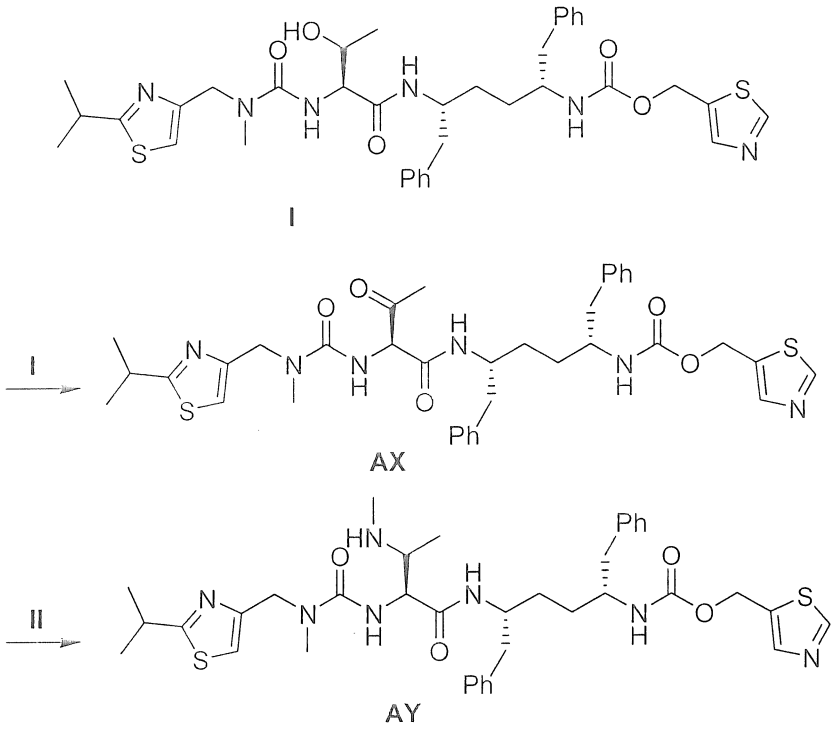
Hợp chất 96 (39mg) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 7 chỉ khác là Hợp chất 95 được sử dụng thay cho Hợp chất 6. m/z 328,3 $(M-H)^-$.

Ví dụ AW

Hợp chất theo Ví dụ AW (107mg) được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 96 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,35-4,0 (m, 3H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,8-2,6 (m, 4H), 2,0-1,4 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 1,05 (m, 4H): m/z 721,3 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AX và Ví dụ AY

Sơ đồ 41



I. DMSO, Et_3N, pyridin SO_3;
II. $NaBH(OAc)_3$, AcOH, metylamin/MeOH

Ví dụ AX

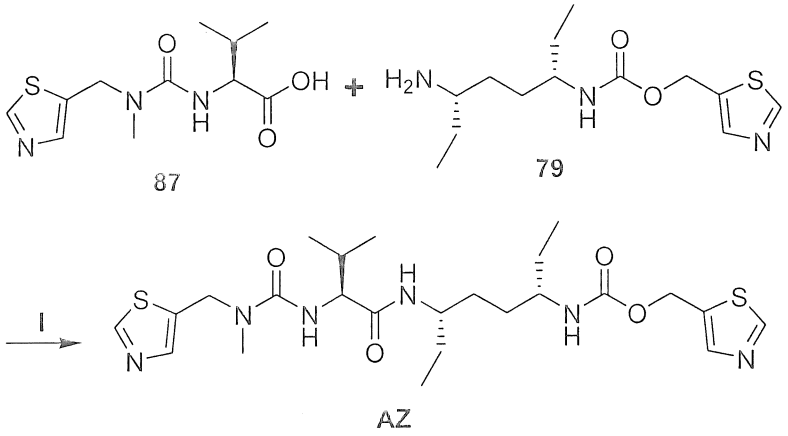
Thêm trietylamin (0,5ml) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ I (650mg, 1,00mmol) trong DMSO (3,5ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Thêm pyridin SO_3 vào hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 5°C rồi khuấy trong 60 phút. Rót hỗn hợp thu được vào hỗn hợp đá – nước, rồi khuấy trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc và rửa bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà, và nước muối. Cô đặc để thu được hợp chất theo Ví dụ AX. m/z 705,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ AY

Thêm AcOH (119mg, 1,99mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất theo Ví dụ AX (70mg, 0,099mmol) và metylamin (1,5ml, 2M) trong MeOH (1,5ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ. Thêm $NaBH(OAc)_3$ (94mg) vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ. Cô đặc và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất theo Ví dụ AY (30mg). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,09 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,35-4,0 (m, 4H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,8-2,6 (m, 4H), 2,0-1,4 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 1,05 (m, 4H): m/z 720,3 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ AZ

Sơ đồ 42



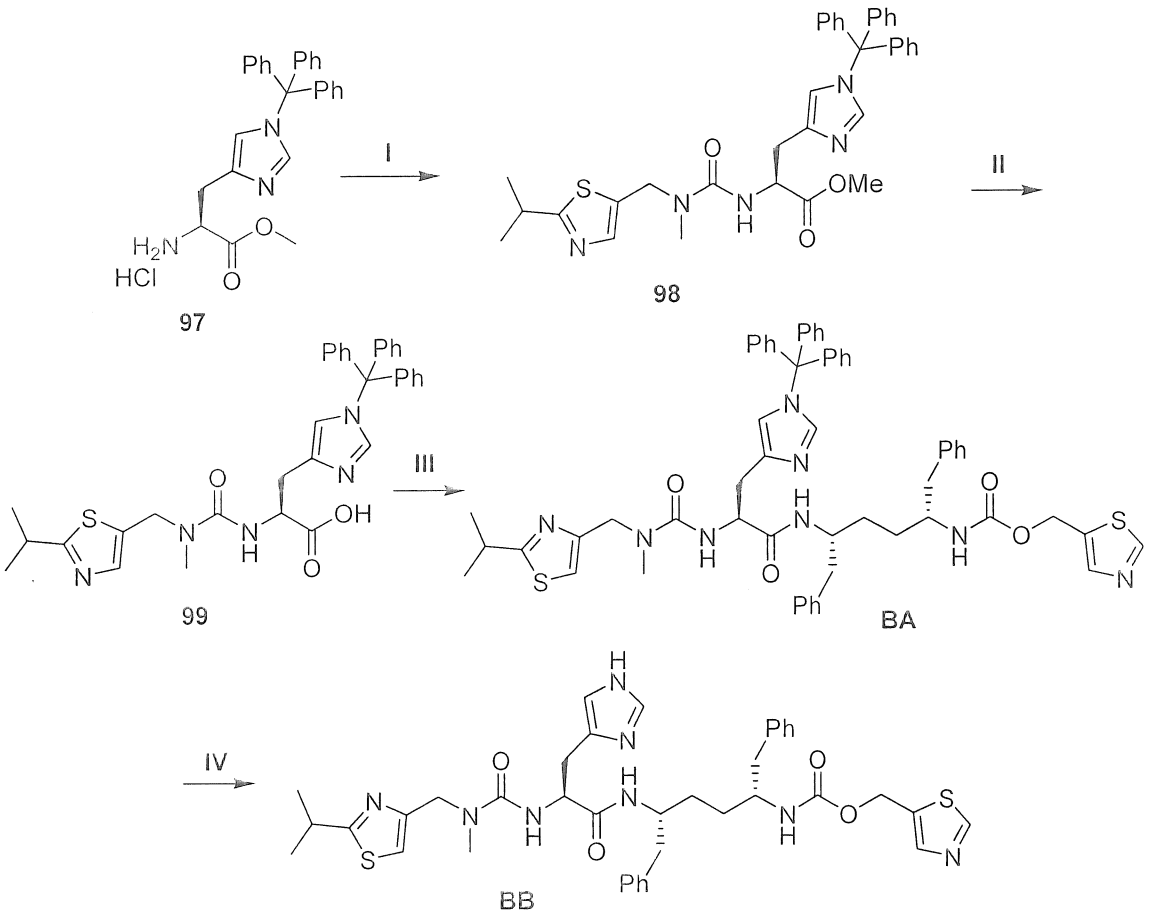
I. HOBt, EDC, DIPEA, THF

Ví dụ AZ

Hợp chất AZ (61mg) được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 87 được sử dụng thay cho Hợp chất 7 và Hợp chất 79 được sử dụng thay cho Hợp chất 8. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,28-5,24 (m, 2H), 4,85 (d, 1H), 4,71-4,57 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,51 (br s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,33 (br s, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,49-1,33 (m, 8H), 0,93-0,80 (m, 12H): m/z 539,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BA và Ví dụ BB

Sơ đồ 43



I. a. CDI/iPr_2NEt; b. Hợp chất 9; II. a. NaOH/THF/H_2O; b. HCl;
III. Hợp chất 8/EDC/HOBt, IPEA, THF; IV. Et_3SiH, TFA

Hợp chất 97

Hợp chất 97 được mua từ TCI, và được sử dụng ở nguyên dạng.

Hợp chất 98

Thêm CDI (362mg, 2,2mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa Hợp chất 97 (1g, 2,2mmol) và diisopropyletylamin (1,6ml, 8,9mmol) trong diclometan (26ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Thêm Hợp chất 9 vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ nữa. Cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: MeOH/DCM 0-8%) để thu được Hợp chất 98 (1,2g). m/z 608,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 99

Hợp chất 99 (1,2g) được điều chế theo quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 67, chỉ khác là Hợp chất 98 được sử dụng thay cho Hợp chất 66. m/z 592,2 $(M-H)^-$.

Ví dụ BA

Hợp chất theo Ví dụ BA (111mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 99 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. m/z 986,1 $(M+H)^+$.

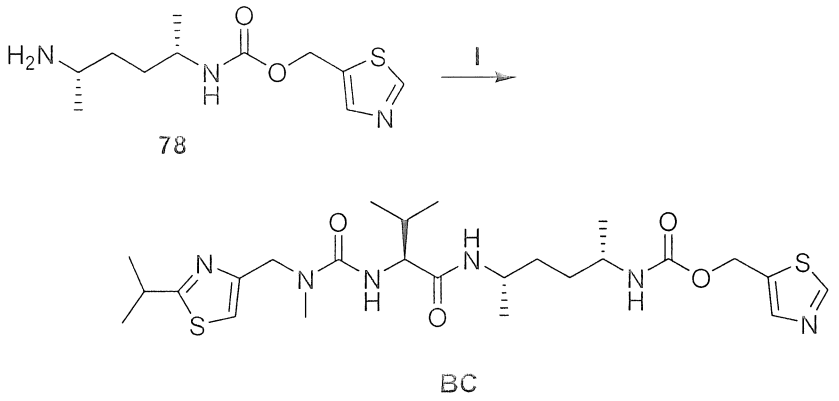
Ví dụ BB

Thêm Et_3SiH (0,1ml) vào dung dịch đã khuấy chứa Ví dụ BA (111mg, 0,113mmol) và TFA (1,4ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 60 phút, tiếp đó cô đặc và phân tách bằng EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà, tiếp đó chiết bằng EtOAc (2 lần) và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: MeOH/DCM 0-15%) để thu được hợp chất theo Ví dụ BB (50mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 9H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,51 (br s, 1H), 5,17 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H,), 3,09-2,76 (m, 6H), 3,65-2,58 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 8H); m/z 743,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BC

Sơ đồ 44



78

BC

I. HOBt, EDC, DIPEA, THF, Hợp chất 29

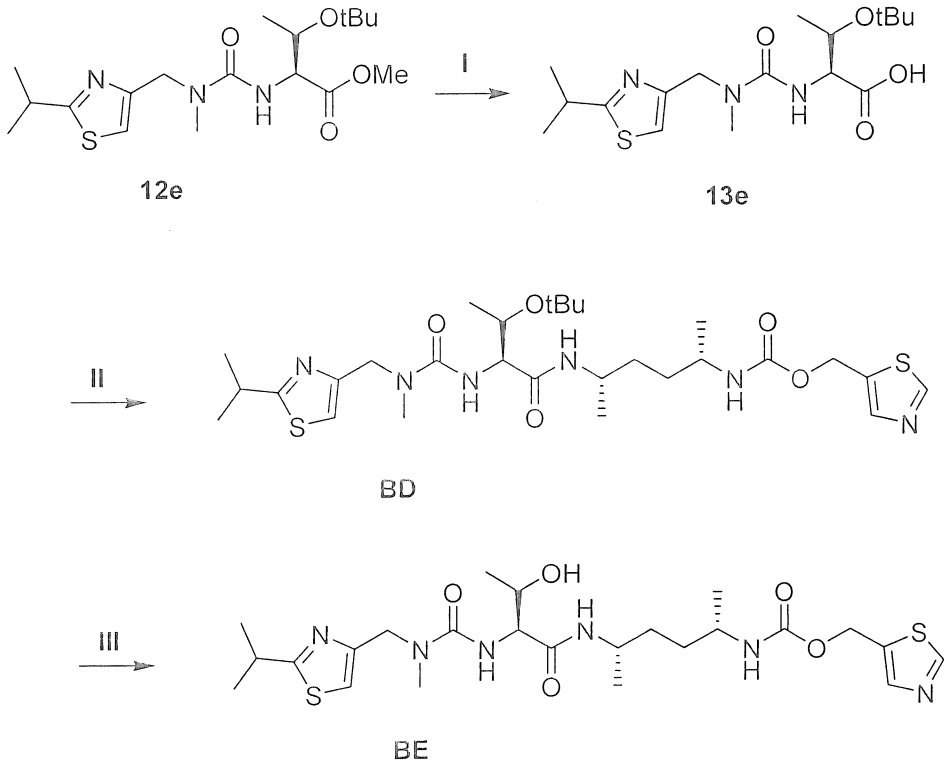
Ví dụ BC

Hợp chất theo Ví dụ BC (95mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 29 được sử dụng thay cho Hợp chất 7, và Hợp chất 78 được sử dụng thay cho Hợp chất 8. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 3H), 4,47-

4,30 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,39-1,24 (m, 10H), 1,09-1,01 (m, 6H), 0,94-0,86 (m, 6H): m/z 553,1 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BD và Ví dụ BE

Sơ đồ 45



I. LiOH, THF/H_2O; II. Hợp chất 78, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
III. a. TFA tinh khiết, b. NaOH, THF, H_2O

Ví dụ BD

Hợp chất theo Ví dụ BD (148mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 13e được sử dụng thay cho Hợp chất 7, và Hợp chất 78 được sử dụng thay cho amin 8. m/z 611,1 $(M+H)^+$.

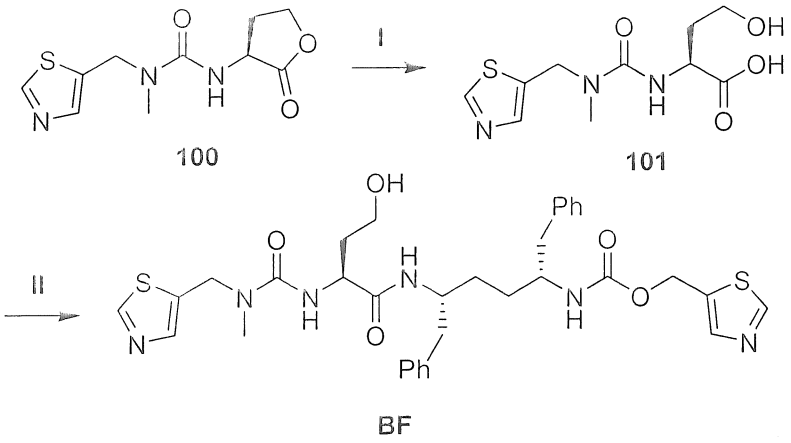
Ví dụ BE

Hoà tan Hợp chất theo Ví dụ BD (148mg, 0,242mmol) trong TFA (3ml) và khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn và phần cặn được pha loãng với THF (3ml) và thêm dung dịch NaOH 2N trong nước vào cho đến khi thu được độ pH = 10. Khuấy hỗn hợp thu được trong 20 phút và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và

cho bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (MeOH/CH_2Cl_2 0-10%) để thu được hợp chất theo Ví dụ BE (109mg). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,97-6,94 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,32 (br s, 1H), 5,26-5,22 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,51-4,39 (m, 3H), 4,25-4,22 (m, 2H), 3,87 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,41-1,31 (m, 10H), 1,13-1,00 (m, 9H). m/z: 555,1 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BF

Sơ đồ 46



I. LiOH, THF/H_2O; II. Hợp chất 8, HOBt, t, EDC, DIPEA, THF

Hợp chất 100

Hợp chất 100 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 122, chỉ khác là Hợp chất 9 được thay thế bằng Hợp chất 68 (xem Sơ đồ 70).

Hợp chất 101

Hoà tan Hợp chất 100 (108mg, 0,423mmol) trong THF (2ml), tiếp đó thêm 847µl dung dịch LiOH/H_2O 1M vào. Sau khi khuấy qua đêm, thêm 843µl dung dịch HCl 1N vào. Cô đặc để thu được Hợp chất 101.

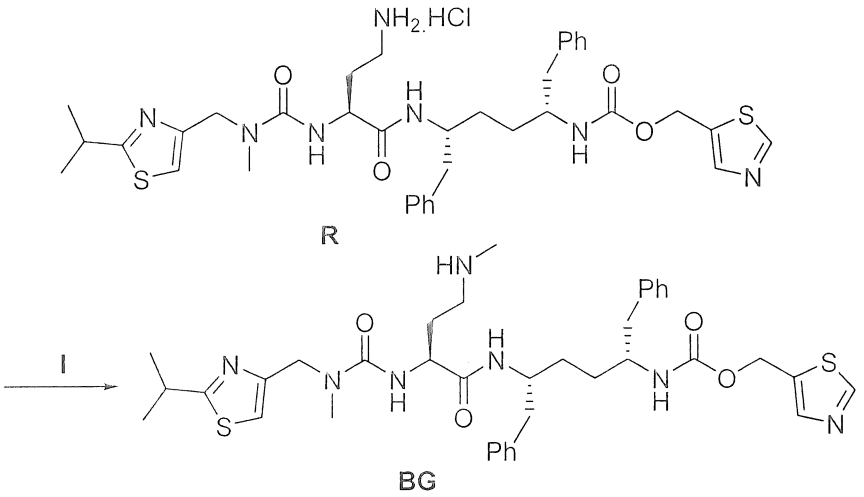
Ví dụ BF

Hợp chất theo Ví dụ BF (24mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 101 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27-7,10 (m, 10H), 6,55-6,52 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,21-5,19 (m, 3H), 4,77-4,53 (m, 2H),

4,39 (br s, 1H), 4,11-3,99 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,81-1,72 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,66-1,37 (m, 6H): m/z 665,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BG

Sơ đồ 47



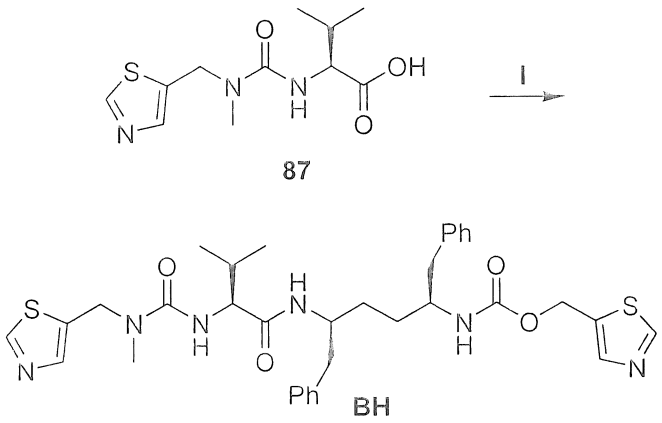
I. Etyltrifloaxetat, MeI, Cs_2CO_3, THF

Ví dụ BG

Hoà tan hợp chất theo Ví dụ R (102mg, 0,137mmol) trong THF (2ml), tiếp đó thêm 2ml etyltrifloaxetat vào. Sau đó, thêm 1,3 đương lượng MeI và Cs_2CO_3 với lượng dư vào. Sau khi khuấy trong 1 ngày, phân tách hỗn hợp bằng EtOAc và dung dịch Na_2CO_3 bão hoà, chiết bằng EtOAc (2 lần), và làm khô trên Na_2SO_4. Tinh chế bằng sắc ký nhanh ($MeOH/CH_2Cl_2$ 0-20%) để thu được hợp chất theo Ví dụ BG (6,5mg). ^1H NMR (CD_3OD) δ 9,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,30-7,10 (m, 10H), 5,29, 5,17 (d 2H), 4,72 (s, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 4H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 10H). m/z: 720,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BH

Sơ đồ 48



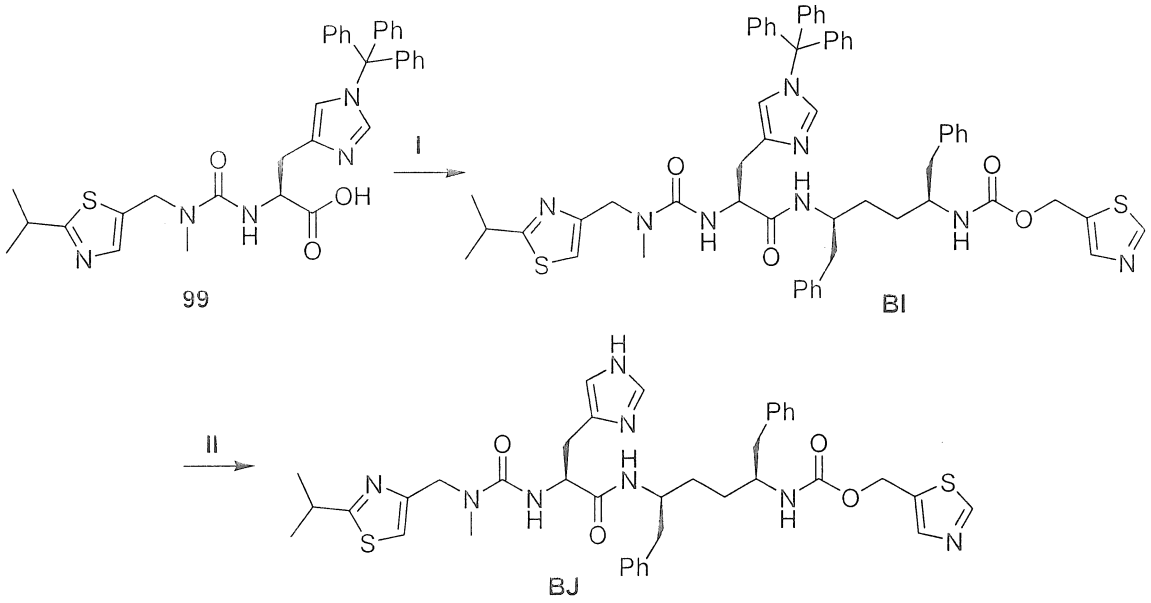
I. Amin 59, HOBt, EDC, DIPEA, THF

Ví dụ BH

Hợp chất theo Ví dụ BH (78mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 87 được sử dụng thay cho Hợp chất 7, và Hợp chất 46 được sử dụng thay cho Hợp chất 8. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 10H), 6,26 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,22-5,18 (m, 4H), 4,71-4,65 (d, 1H), 4,46-4,40 (d, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,14 (br s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,76-2,52 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 6H) m/z 663,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BI và Ví dụ BJ

Sơ đồ 49



I. Hợp chất 46/EDC/HOBt, IPEA, THF; II. Et_3SiH, TFA

Ví dụ BI

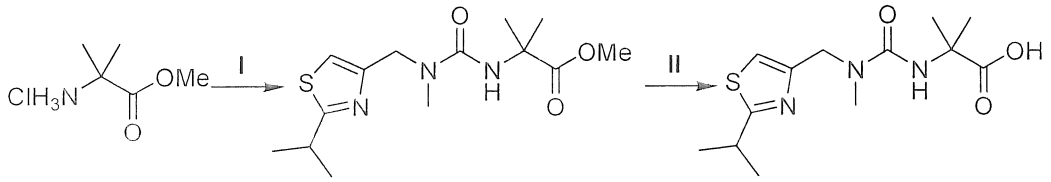
Hợp chất theo Ví dụ BI (1,78g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 99 được sử dụng thay cho Hợp chất 7, và Hợp chất 46 được sử dụng thay cho Hợp chất 8. m/z 986,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ BJ

Hợp chất theo Ví dụ BJ (728mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ BB, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ BI được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ BA. ^{1}H-NMR (CDCl3) δ 8,75 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 9H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,51 (br s, 1H), 5,17 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H,), 3,09-2,76 (m, 6H), 3,65-2,58 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 8H); m/z 743,2 $(M+H)^+$.

Điều chế các hợp chất từ Hợp chất 104 đến Hợp chất 115

Sơ đồ 50



102 103 104

I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. Hợp chất 9, MeCN; II. LiOH 1M, THF

Hợp chất 102

Hợp chất 102 được mua từ Aldrich Chemical Co., và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 103

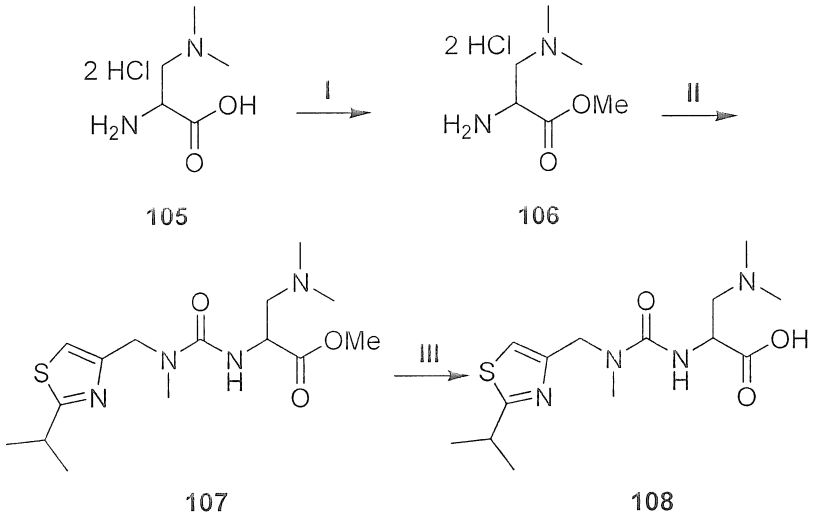
Tạo huyền phù Hợp chất 102 (5,5mmol) trong MeCN (55ml) và thêm DIPEA (8,25mmol) vào. Pha loãng cacbonyl diimidazol (5,5mmol) trong MeCN (20ml) và thêm từ từ dung dịch thu được vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 45 phút. Để yên hỗn hợp thu được qua đêm. Pha loãng Hợp chất 9 (5,5mmol) trong MeCN (10ml) và xử lý bằng DIPEA (8,25mmol) trước khi thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó để yên hỗn hợp phản ứng thu được qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và cho phần cặn vào EtOAc (50ml) và rửa bằng dung dịch HCl 1M (50ml). Các

lớp được phân tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà cho đến khi thu được độ pH của dịch rửa bằng khoảng 8. Tiếp đó, rửa bằng nước muối (30ml) rồi làm khô trên $MgSO_4$ khan. Sau khi cô đặc trong chân không, phần cặn được tinh chế trên SiO_2 (EtOAc 0-65%/hex) để thu được 0,340g (20%) Hợp chất 103 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (*m/z* 314,0 $(M+H)^+$).

Hợp chất 104

Pha loãng Hợp chất 103 (1,1mmol) trong THF (5ml) và xử lý bằng dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (2,2mmol). Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng hai pha thu được trong 2 giờ trước khi dập tắt bằng dung dịch HCl 1M (3mmol). Chiết hỗn hợp phản ứng thu được bằng EtOAc (5 x 15ml), các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được 0,282g (86%) Hợp chất 104 dưới dạng bột vô định hình màu trắng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,06 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 3,28 (p, J = 6,9 Hz, 1H); 3,00 (s, 3H); 1,62 (s, 6H); 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Sơ đồ 51



I. HCl, MEOH; II. CDI, DIPEA, MeCN; b. Hợp chất 9, MeCN; III. LiOH 1M, THF

Hợp chất 105

Hợp chất 105 được mua từ Aldrich Chemical Co., và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 106

Pha loãng Hợp chất 105 ở dạng raxemic (12,2mmol) trong MeOH (100ml). Thêm dung dịch HCl/dioxan (4M, 25mmol) vào và hồi lưu dung dịch thu được qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được 2,60g (97%) Hợp chất 106 dưới dạng hỗn hợp raxemic. Chất rắn màu trắng dạng bọt thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (*m/z* 147,0 $(M+H)^+$).

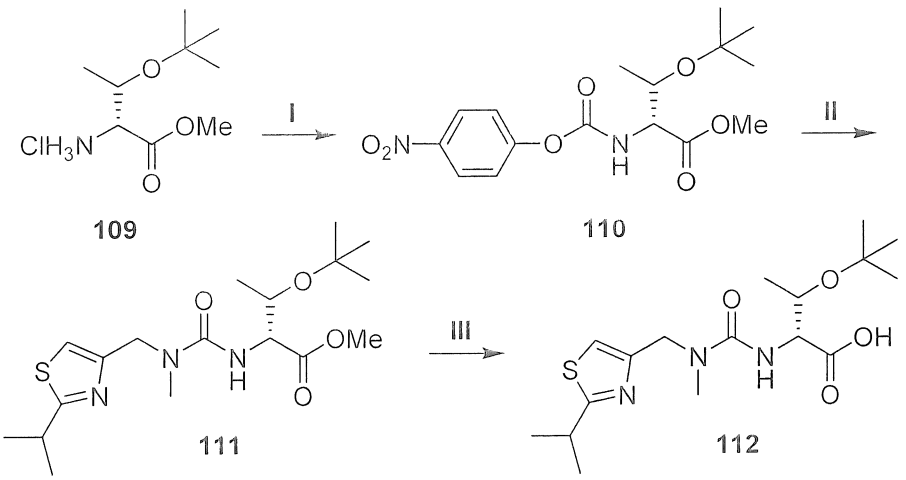
Hợp chất 107

Pha loãng Hợp chất 106 (5mmol) trong MeCN (65ml) và xử lý bằng DIPEA (25mmol). Thêm từ từ dung dịch thu được qua phễu vào dung dịch chứa CDI (5mmol) trong MeCN (30ml) và để yên qua đêm. Thêm Hợp chất 9 (5mmol) và DIPEA (3mmol) vào dung dịch phản ứng và để yên qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được cho vào EtOAc và dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (30ml mỗi loại). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 25ml), dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml) và làm khô trên $MgSO_4$ khan. Sau khi cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên SiO_2 (MeOH/DCM 0-10%) để thu được 0,36g (21%) Hợp chất 107 dạng raxemic dưới dạng dầu màu vàng (*m/z* 343,1 $(M+H)^+$).

Hợp chất 108

Thêm Hợp chất 107 (1,05mmol) vào THF (5ml) và xử lý bằng dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (2,1mmol). Khuấy mạnh dung dịch thu được trong 2 giờ và dập tắt bằng dung dịch HCl 1M (2,1mmol). Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, và dầu thu được được chưng cất đồng sôi với toluen cho đến khi thu được Hợp chất 108 dạng raxemic với hiệu suất định lượng dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (*m/z* 329,1 $(M+H)^+$).

Sơ đồ 52



I. p-$O_2NC_6H_4O(CO)Cl$, NMM, DCM, O°C đến nhiệt độ trong phòng;
II. Hợp chất 9, Et_3N, DMAP, THF, 70°C; III. LiOH 1M, THF

Hợp chất 109

Hợp chất 109 được mua từ Bachem, và được sử dụng ở nguyên dạng.

Hợp chất 110

Pha loãng Hợp chất 109 (4,1mmol) trong DCM (5ml) và xử lý bằng N-metylmorpholin (8,2mmol). Thêm từ từ dung dịch thu được vào dung dịch chứa 4-nitrophenyl cloformat (4,1mmol) trong DCM (5ml) ở 0°C. Tiếp đó, để tăng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được cho vào EtOAc và dung dịch Na_2CO_3 bão hoà. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml), các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30ml) trước khi làm khô trên Na_2SO_4 khan. Sau khi cô trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên SiO_2 (EtOAc/Hex 0-25%) để thu được 0,75g (51%) Hợp chất 110 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (*m/z* 354,8 $(M+H)^+$).

Hợp chất 111

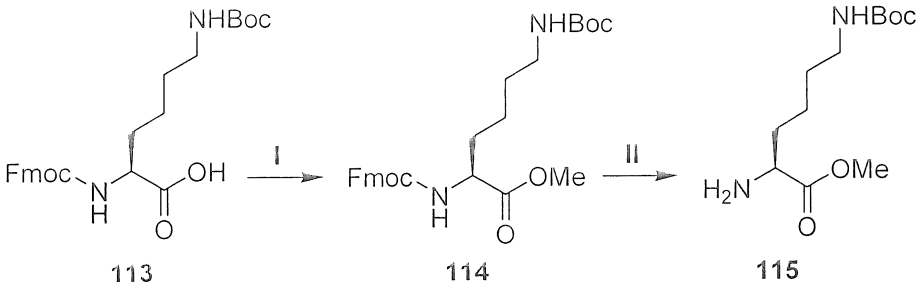
Pha loãng Hợp chất 110 (1,1mmol) trong THF (3,5ml). Pha loãng Hợp chất 9 (1,4mmol) trong THF (3ml), xử lý bằng Et_3N (2,8mmol) và chuyển vào dung dịch phản ứng. Thêm DMAP (0,11mmol) vào và đun nóng hỗn hợp phản ứng đến 70°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm EtOAc (10ml) và dung dịch Na_2CO_3 bão hoà vào. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 10ml), các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà, H_2O, và nước muối (15ml mỗi loại). Sau khi làm khô trên $MgSO_4$ khan, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân

không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên SiO_2 (EA/hex 0-50%) để thu được 0,346g (82%) Hợp chất 111 (*m/z* 386,0 $(M+H)^+$).

Hợp chất 112

Thêm Hợp chất 111 (0,88mmol) vào THF (4ml) và xử lý bằng dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (1,8mmol). Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ và dập tắt bằng dung dịch HCl 1M (2,5mmol). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (3 x 10ml), các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml) và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Cô trong chân không để thu được 0,300g (92%) Hợp chất 112 dưới dạng màng không màu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (*m/z* 372,0 $(M+H)^+$).

Sơ đồ 53



113 114 115

I. $TMSCHN_2$, THF/MeOH; II. piperidin, DMF

Hợp chất 113

Hợp chất 113 được mua từ Chem-Impex, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 114

Pha loãng Hợp chất 113 (3,2mmol) trong THF (15ml). Thêm từ từ $TMSCHN_2$ (3,2mmol), tiếp đó thêm MeOH (5ml) vào. Dung dịch phản ứng nhanh chóng trở nên không màu, và quan sát thấy hiện tượng thoát khí mạnh. Sau khi để yên qua đêm, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên SiO_2 (0-50% EtOAc/hex) để thu được 0,805g (52%) Hợp chất 114 (*m/z* 505,2 $(M+Na)^+$).

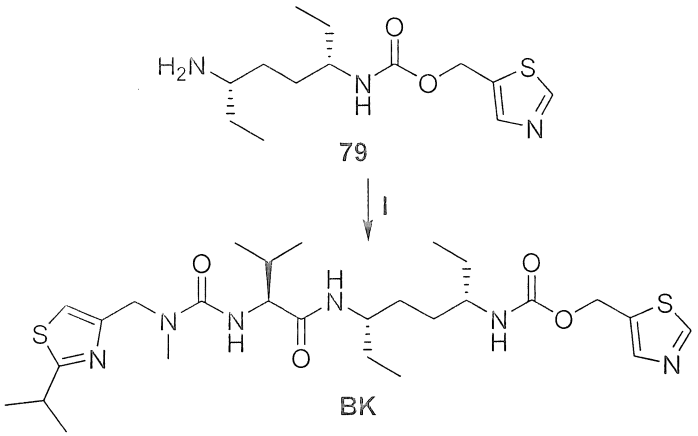
Hợp chất 115

Pha loãng Hợp chất 114 (1,7mmol) trong DMF (4ml) và thêm piperidin (1ml).

Sau thời gian 30 phút, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên SiO_2 (MeOH/DCM 0-5%) để thu được 0,414g (94%) Hợp chất 115 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (*m/z* 261,0 $(M+H)^+$).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BK

Sơ đồ 54



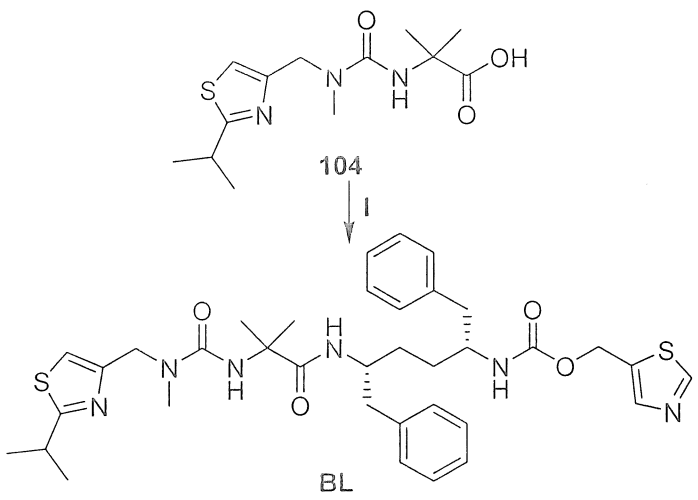
I. Hợp chất 29/EDC/HOBt/DIPEA/THF

Hợp chất BK

Kết hợp Hợp chất 79 (0,70mmol) và Hợp chất 29 (0,91mmol) với nhau trong THF (7ml). Thêm liên tục HOBt (0,91mmol), DIPEA (1,05mmol) và EDC (0,91mmol) vào ở nhiệt độ phòng và để yên hỗn hợp phản ứng qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và cho phần cặn vào hỗn hợp $CHCl_3$/IPA với tỷ lệ 3/1 và dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (15ml mỗi loại). Lớp nước được chiết bằng hỗn hợp $CHCl_3$/IPA với tỷ lệ 3/1 (3 x 10ml), các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà, nước, và nước muối (15ml mỗi loại). Sau khi làm khô trên $MgSO_4$ khan, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên SiO_2 (MeOH/DCM 0-10%) để thu được 8,5mg (2%) Hợp chất BK. *m/z* 581,2 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,91 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 6,52-6,0 (br m, 2H); 5,26 (s, 2H); 5,18 (br d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,06 (br s, 1H); 3,79 (br s, 1H); 3,48 (m, 2H); 3,09 (s, 3H, chất đồng phân hình học phụ); 3,01 (s, 3H, chất đồng phân quay quang chính); 2,34 (m, 1H); 1,60-1,30 (m, 8H); 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 6H); 0,86 (m, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BL

Sơ đồ 55



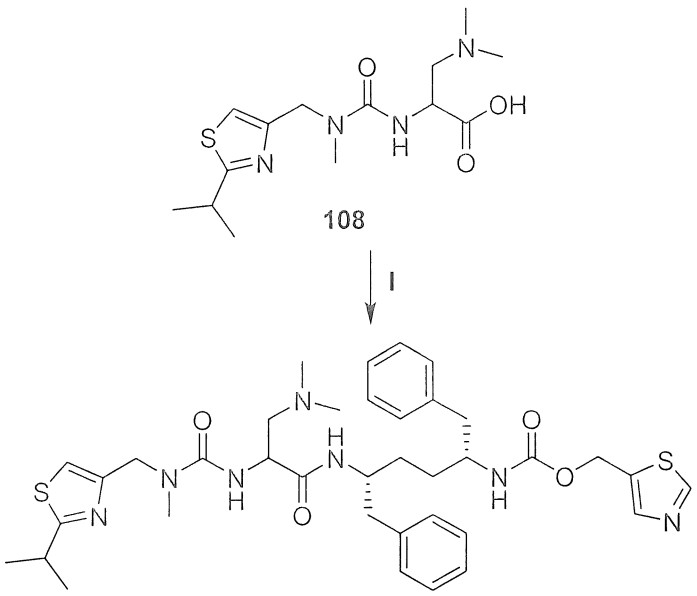
I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF

Ví dụ BL

Hợp chất theo Ví dụ BL được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BK bằng cách sử dụng Hợp chất 104 (0,26mmol) và Hợp chất 8 (0,29mmol) để thu được 0,087g (64%) hợp chất theo Ví dụ BL dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. *m/z* 691,3 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,30-7,10 (m, 11H); 7,06 (s, 1H); 6,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 5,07 (m, 1H); 4,45 (AB d, J = 16,5 Hz, 1H); 4,37 (AB d, J = 15,6 Hz, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,06 (s, 3H, chất đồng phân quay quang phụ); 2,89 (s, 3H, chất đồng phân quay quang chính); 2,90-2,54 (m, 4H); 1,60-1,25 (m, 16H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BMa và Ví dụ BMb

Sơ đồ 56



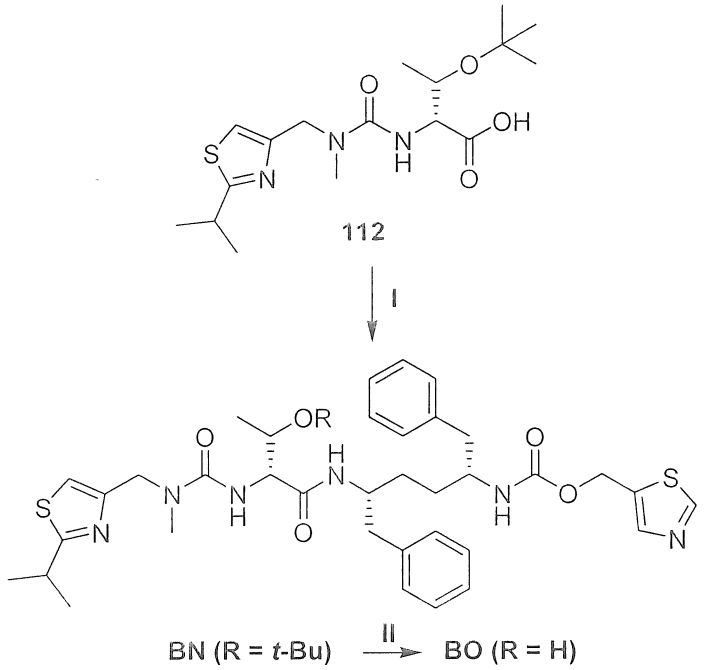
BMa và BMb
1. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF

Hợp chất theoVí dụ BMa và Ví dụ BMb

Hợp chất theo Ví dụ BMa và Ví dụ BMb được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế Hợp chất BK bằng cách sử dụng Hợp chất 108 ở dạng raxemic (0,36mmol) và Hợp chất 8 (0,28mmol). Các sản phẩm ở dạng chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp HPLC điều chế (Chiralcel OD-H (250 x 4,6mm, Heptan/IPA với tỷ lệ 70:30, 30 phút) để thu được 0,008g (4%) chất đồng phân đối ảnh BMa (HPLC R_T = 11,71 phút). *m/z* 720,3 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,73 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,41 (br s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,94 (s, 1H); 5,40 (br s, 1H); 5,18 (br s, 2H); 4,56 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4,48 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,05 (br s, 1H); 3,73 (br s, 1H); 3,25 (s, 3H, chất đồng phân quay quang phụ); 3,23 (m, 1H); 2,98 (s, 3H, chất đồng phân quay quang chính); 2,82-2,30 (m, 10H); 1,60-1,20 (m, 6H); 1,32 (d, *J* = 7 Hz, 6H) và 0,010g (5%) chất đồng phân đối ảnh BMb (HPLC R_T = 15,41 phút). (*m/z* 720,3 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,38 (br d, *J* = 8 Hz, 1H); 7,30-7,7,05 (m, 11H); 7,02 (s, 1H); 5,52 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 5,25 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5,21 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 4,85-4,62 (m, 2H); 4,44 (d, *J* = 16 Hz, 1H); 3,99 (br s, 1H); 3,78 (br s, 1H); 3,37 (br s, 3H, chất đồng phân quay quang phụ); 3,26 (m, 1H); 3,07 (s, 3H, chất đồng phân quay quang chính); 2,77 (s, 6H); 2,86-2,60 (m, 4H); 1,6-1,3 (m, 6H); 1,35 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BN và Ví dụ BO

Sơ đồ 57



I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, NaOH 1M

Ví dụ BN

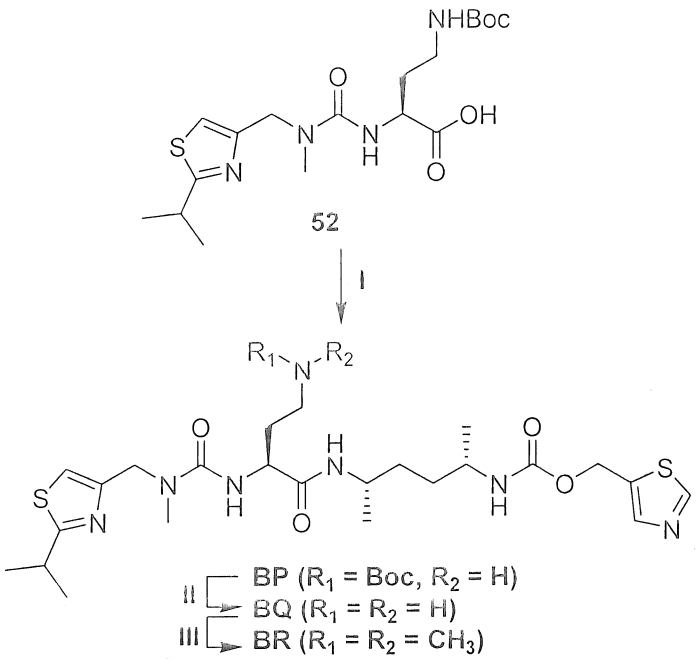
Hợp chất theo Ví dụ BN được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BK bằng cách sử dụng Hợp chất 112 (0,78mmol) và Hợp chất 8 (0,60mmol) để thu được 0,227g (50%) Hợp chất BN dưới dạng màng không màu. (*m/z* 763,3 $(M+H)^+$).

Ví dụ BO

Hợp chất theo Ví dụ BO được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ AM bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ BN (0,29mmol) để thu được 0,149g (72%) hợp chất theo Ví dụ BO dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. (*m/z* 707,3 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,26-7,03 (m, 11H); 6,99 (s, 1H); 6,69 (d, J = 9,6, 1H); 6,42 (br s, 1H); 5,47 (br d, J = 8,7 Hz, 1H); 5,27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5,22 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4,55 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,43 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,72 (br s, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,99 (s, 3H); 2,84-2,60 (m, 3H); 2,54-2,42 (m, 1H); 1,64-1,12 (m, 4H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H); 1,11 (d, J = 6 Hz, 3H).

Điều chế hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ BP đến Ví dụ BR

Sơ đồ 58



I. Hợp chất 78/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl 4M/dioxan; III. HCHO, $NaHB(OAc)_3$, MeOH

Ví dụ BP

Hợp chất theo Ví dụ BP được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BK bằng cách sử dụng Hợp chất 52 (0,22mmol) và Hợp chất 78 (0,20mmol) để thu được 0,091g (71%) hợp chất theo Ví dụ BP dưới dạng màng không màu (*m/z* 654,2 $(M+H)^+$).

Ví dụ BQ

Xử lý hợp chất theo Ví dụ BP (0,14mmol) bằng dung dịch HCl 4M trong dioxan (2ml) để thu được chất kết tủa màu trắng trong thời gian 5 phút. Dung môi được loại bỏ, và cho chất rắn thu được vào MeOH. Cô trong chân không để thu được 0,083g (99%) muối HCl của hợp chất theo Ví dụ BQ dưới dạng màng không màu (*m/z* 554,1 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): 10,03 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 5,48 (s, 2H, chất đồng phân quay quang phụ); 5,35 (s, 2H, chất đồng phân quay quang chính); 4,74 (s, 2H); 4,34 (br s, 1H); 3,90 (br s, 1H); 3,78-3,54 (m, 2H); 3,20-2,98 (m, 5H); 2,20 (br s, 1H); 2,07 (br s, 1H); 1,60-1,4 (m, 10H); 1,12 (m, 6H).

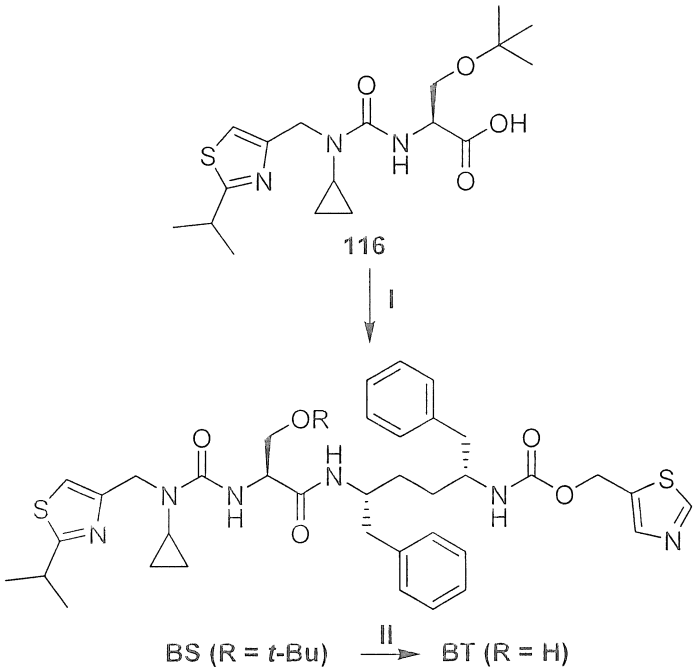
Ví dụ BR

Cho hợp chất theo Ví dụ BQ (0,11mmol) vào MeOH (1,5ml). Thêm formaldehyt (37% trong H_2O, 13,4mmol) vào và để yên trong 10 phút. Thêm $NaHB(OAc)_3$ (0,324mmol) vào, và hỗn hợp phản ứng được để yên ở nhiệt độ phòng

qua đêm. Thêm formaldehyt (13,4mmol) và $NaHB(OAc)_3$ (0,324mmol) với lượng bổ sung vào và để yên trong 6 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm được phân tách bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,058g (77%) muối TFA của hợp chất theo Ví dụ BR dưới dạng chất rắn vô định hình. *m/z* 582,3 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): 9,07 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 5,47 (s, 2H, chất đồng phân quay quang phụ); 5,28 (s, 2H, chất đồng phân quay quang chính); 4,59 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,53 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,31 (dd, J = 9,2, 5 Hz, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,89 (br s, 6H); 2,23 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,44 (m, 4H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H); 1,10 (m, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BS và Ví dụ BT

Sơ đồ 59



I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, NaOH 1M

Hợp chất 116

Hợp chất 116 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế Hợp chất 75 bằng cách sử dụng Hợp chất 4 (0,76mmol) và Hợp chất 47 (0,64mmol) để thu được 0,218g (90%) Hợp chất 116 dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (*m/z* 384,1 $(M+H)^+$).

Ví dụ BS

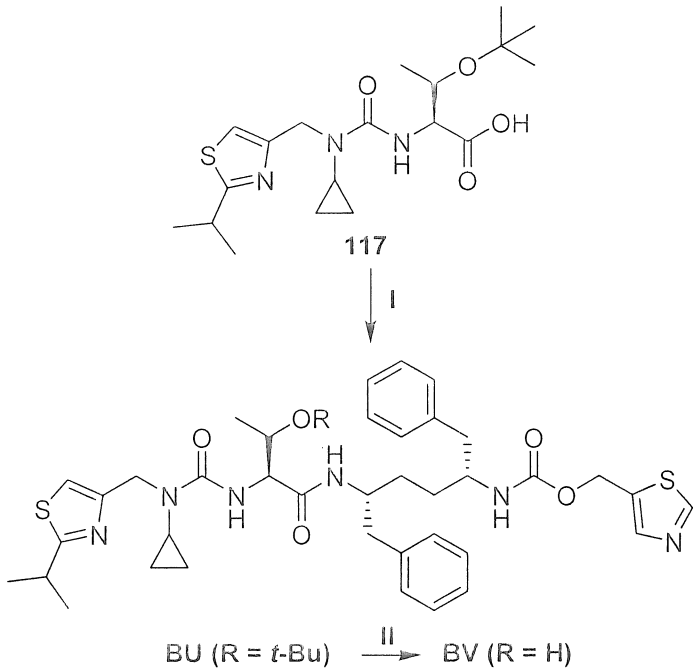
Hợp chất theo Ví dụ BS được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BK bằng cách sử dụng Hợp chất 116 (0,28mmol) và Hợp chất 8 (0,25mmol) để thu được 0,139g (72%) hợp chất theo Ví dụ BS dưới dạng màng không màu (*m/z* 775,3 $(M+H)^+$).

Ví dụ BT

Hợp chất theo Ví dụ BT được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ AM bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ BS (0,18mmol) để thu được 0,080g (62%) hợp chất theo Ví dụ BT dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. *m/z* 719,3 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,27-7,0 (m, 10H); 6,98-6,82 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,44 (br s, 1H); 5,30 (s, 2H, chất đồng phân quay quang phụ); 5,22 (s, 2H, chất đồng phân quay quang chính); 5,04 (br s, 1H); 4,62 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,54 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,27 (br s, 1H); 4,11 (br s, 1H); 3,97 (br d, J = 10 Hz, 1H); 3,82, br s, 1H); 3,57 (br s, 1H); 3,40-3,10 (m, 2H); 2,80-2,60 (m, 4H); 2,55 (m, 1H); 1,54 (m, 2H); 1,46-1,30 (m, 2H); 1,35 (d, J = 7 Hz, 6H); 0,94-0,72 (m, 4H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BU và Ví dụ BV

Sơ đồ 60



I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, NaOH 1M

Hợp chất 117

Hợp chất 117 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế Hợp chất 13d, chỉ khác là Hợp chất 4 (1,5mmol) và chất đồng phân đối ảnh *L* của Hợp chất 10d (1,15mmol) được sử dụng để cuối cùng tạo ra 0,328g (88%) Hợp chất 190 dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (*m/z* 398,1 $(M+H)^+$).

Ví dụ BU

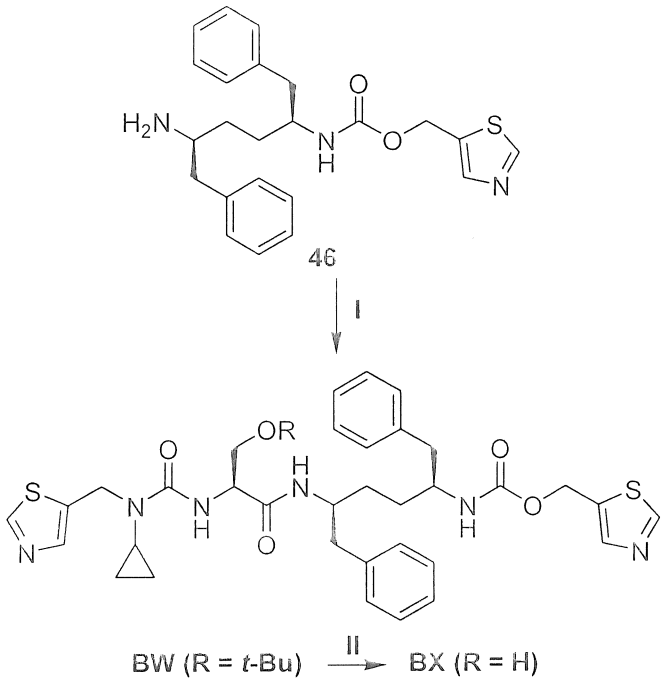
Ví dụ BU được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ AL bằng cách sử dụng Hợp chất 117 (0,33mmol) và Hợp chất 8 (0,30mmol) để thu được 0,196g (84%) hợp chất theo Ví dụ BU dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (*m/z* 789,3 $(M+H)^+$).

Ví dụ BV

Hợp chất theo Ví dụ BV được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ AM bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ BU (0,29mmol) để thu được 0,140g (77%) hợp chất theo Ví dụ BV dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. *m/z* 733,3 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 10H); 6,70-6,10 (m, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,20 (br d, J = 7 Hz, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,81 (br d, J = 7 Hz, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,34 (br d, J = 7 Hz, 1H); 4,16 (br s, 1H); 4,07 (br d, J = 6 Hz, 1H); 3,86 (br s, 1H); 3,38 (br s, 1H); 2,69 (m, 6H); 1,62-1,50 (m, 2H); 1,50-1,34 (m, 2H); 1,38 (m, 6H); 1,13 (d, J = 6 Hz, 3H); 0,98-0,76 (m, 4H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BW và Ví dụ BX

Sơ đồ 61



I. Hợp chất 75/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, NaOH 1M

Ví dụ BW

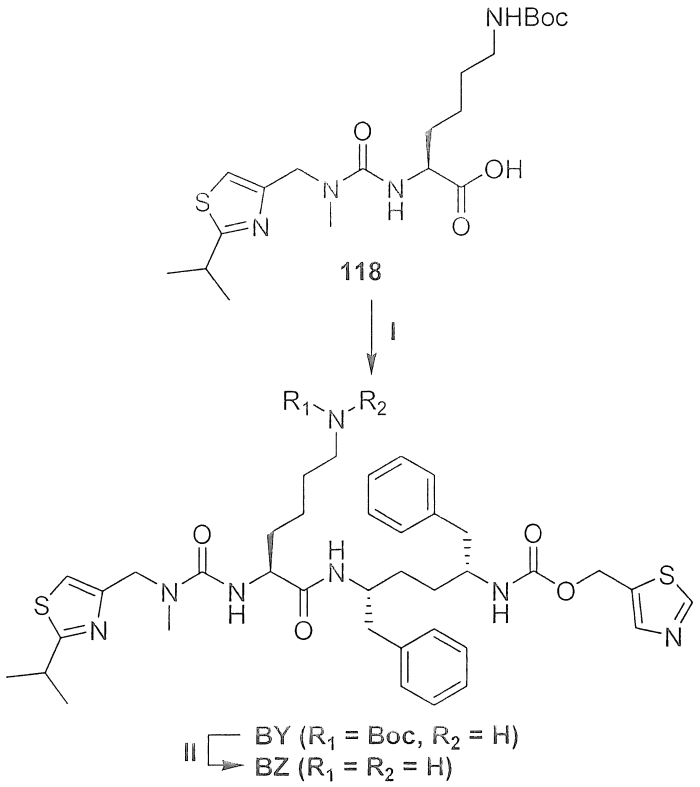
Hợp chất theo Ví dụ BW được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BK bằng cách sử dụng Hợp chất 75 (0,27mmol) và Hợp chất 46 (0,24mmol) để thu được 0,154g (86%) hợp chất theo Ví dụ BW dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (*m/z* 733,3 $(M+H)^+$).

Ví dụ BX

Hợp chất theo Ví dụ BX được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ AM bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ BW (0,21mmol) để thu được 0,091g (98%) muối TFA của hợp chất theo Ví dụ BX dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. *m/z* 677,5 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,83 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,27-7,00 (m, 10H); 6,62 (d, J = 9 Hz, 1H); 6,44 (d, J = 6 Hz, 1H); 5,35 (d, J = 10 Hz, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,69 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,62 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,14 (br m, 2H); 3,96-3,78 (m, 2H); 3,51 (dd, J = 11, 4,5 Hz, 1H); 3,38 (br s, 1H); 2,82-2,58 (m, 4H); 2,41 (m, 1H); 1,70-1,24 (m, 4H); 1,20-0,88 (m, 2H); 0,88-0,54 (m, 2H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ BY và Ví dụ BZ

Sơ đồ 62



I. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl 4M/dioxan

Hợp chất 118

Hợp chất 118 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế Hợp chất 104, chỉ khác là Hợp chất 115 (0,40mmol) được sử dụng thay cho Hợp chất 102, cho hợp chất này phản ứng với Hợp chất 9 (0,48mmol) để cuối cùng tạo ra 0,075g (89%) Hợp chất 118 dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (*m/z* 443,4 $(M+H)^+$).

Ví dụ BY

Hợp chất theo Ví dụ BY được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BM bằng cách sử dụng Hợp chất 118 (0,17mmol) và Hợp chất 8 (0,15mmol) để thu được 0,079g (62%) hợp chất theo Ví dụ BY dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (*m/z* 834,3 $(M+H)^+$).

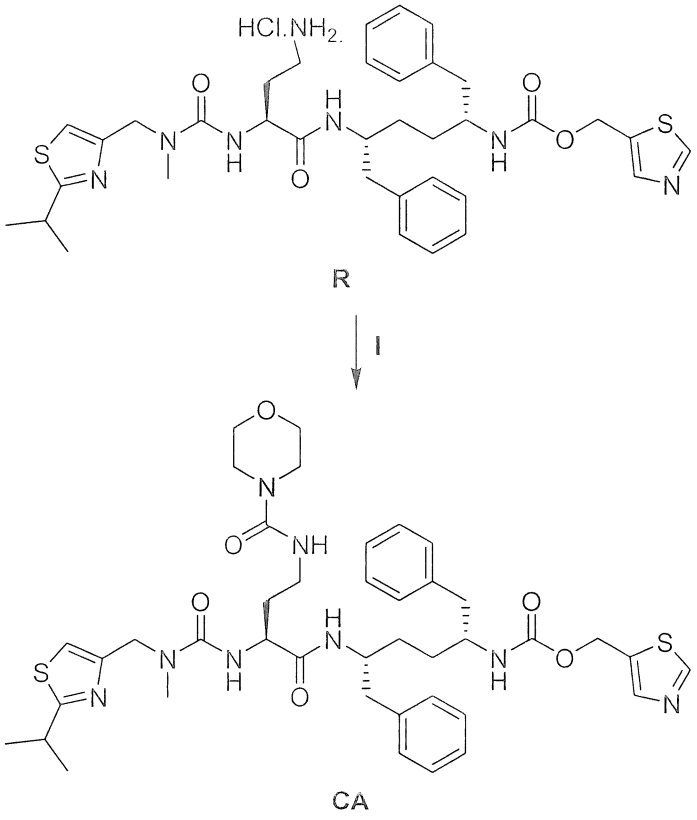
Ví dụ BZ

Hợp chất theo Ví dụ BZ được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ BQ bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ BY (0,095mmol) để thu được 0,082g (99%) muối HCl của hợp chất theo Ví dụ BZ dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng *m/z* 734,2 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): 8,08 (s, 1H); 7,86 (br m, 3H); 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,25-7,00 (m, 11H); 6,32

(br s, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,99 (br m, 4H); 4,48 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,43 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,22 (vạch bảy, J = 7 Hz, 1H); 2,87 (s, 3H); 2,76-2,56 (m, 4H); 1,58-1,15 (m, 10H); 1,29 (d, J = 7 Hz, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CA

Sơ đồ 63



I. 4-morpholincarbonyl clorua, DIPEA, DCM

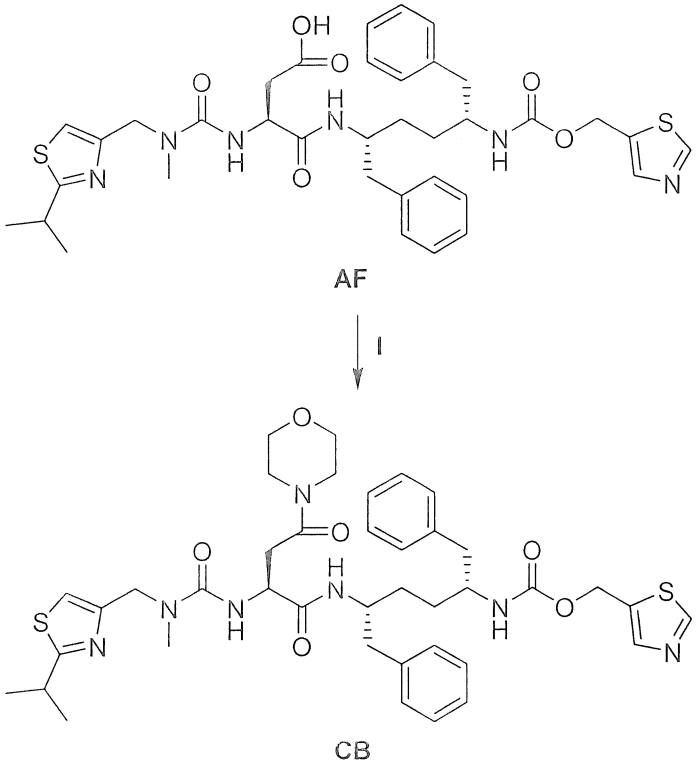
Ví dụ CA

Pha loãng hợp chất theo Ví dụ R (0,11mmol) trong DCM (1ml) và xử lý bằng 4-morpholincacbonyl clorua (0,13mmol) và DIPEA (0,16mmol). Sau thời gian 2 giờ, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên SiO_2 (MeOH/DCM 0-20%) để thu được 0,068g (76%) hợp chất theo Ví dụ CA dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. *m/z* 819,1 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,27-7,07 (m, 12H); 6,94 (s, 1H); 6,26 (br s, 1H); 5,73 (d, J = 8 Hz, 1H); 5,28 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5,22 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4,50 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,44 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,17 (m, 1H); 3,98 (br s, 1H) 3,76 (br s, 1H); 3,68 (br s, 1H); 3,60 (m, 4H); 3,40 (m, 2H), 3,32 (m, 4H); 2,97 (s, 3H); 2,87 (dd, J = 13, 5 Hz, 2H); 2,73, (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,60-1,20 (m,

6H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H).

Điều chế Hợp chất CB

Sơ đồ 64



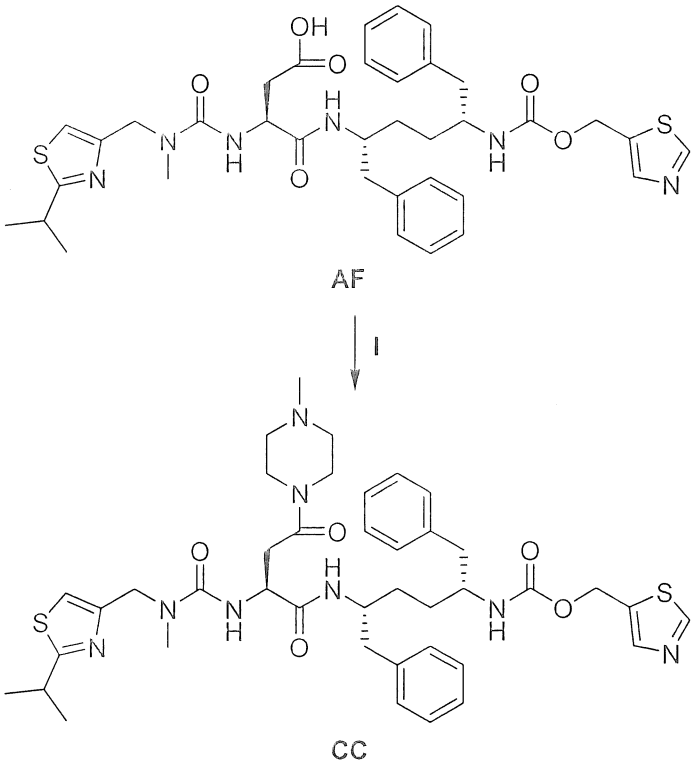
I. morpholin, EDC, HOBt, THF

Ví dụ CB

Pha loãng hợp chất theo Ví dụ AF (0,15mmol) trong THF (1ml) và xử lý bằng morpholin (0,61mmol), HOBt (0,18mmol) và cuối cùng bằng EDC (0,18mmol). Để yên hỗn hợp phản ứng qua đêm. Tiếp đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và dung dịch Na_2CO_3 bão hoà. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,024g (20%) hợp chất theo Ví dụ CB dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. *m/z* 790,4 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,81 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 10H); 6,96 (s, 1H); 6,78 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 5,36 (d, J = 9 Hz, 1H); 5,27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5,20 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4,59 (s, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,80-3,30 (m, 10H); 2,98 (s, 3H); 2,90-2,45 (m, 6H); 1,52 (m, 2H); 1,39 (d, J = 7 Hz, 6H); 1,32 (m, 2H).

Điều chế Hợp chất CC

Sơ đồ 65



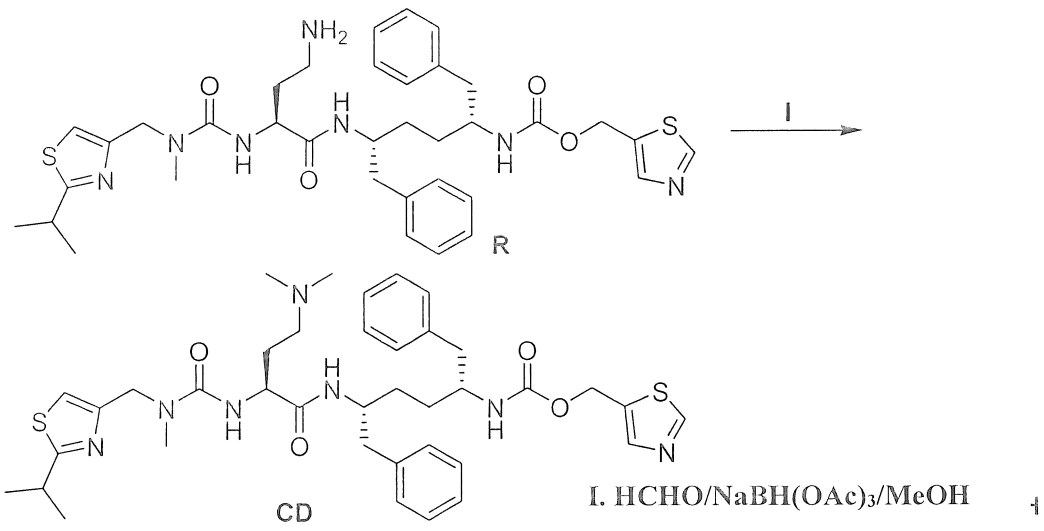
I. N-metylpiperazin, EDC, HOBt, DIPEA, THF

Ví dụ CC

Hợp chất theo Ví dụ CC được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ CB, chỉ khác là N-metylpiperazin (0,16mmol) được cho phản ứng với Hợp chất AF (0,10mmol) thay cho morpholin và thêm DIPEA (0,19mmol) vào để thu được 0,009g (11%) hợp chất theo Ví dụ CC dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. *m/z* 803,4 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,27-7,10 (m, 11H); 6,91 (s, 1H); 6,78 (m, 2H); 5,27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5,21 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,49 (AB d, J = 16 Hz, 4,44 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,90-3,40 (m, 4H); 3,27 (hep, J = 7 Hz, 1H); 3,10-2,90 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,90-2,30 (m, 11H); 1,60-1,25 (m, 6H); 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CD

Sơ đồ 66

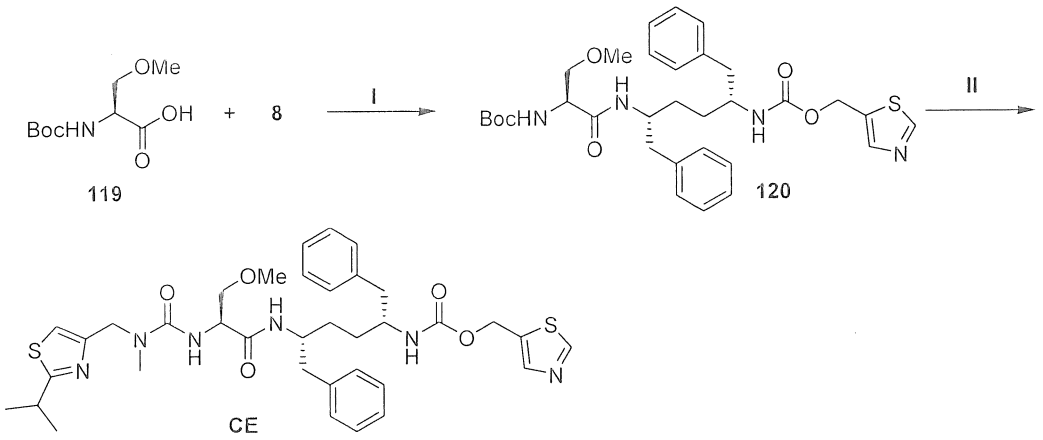


Ví dụ CD

Thêm formaldehyt (1ml, 37% trong H_2O) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ R (30,5mg, 0,043mmol) trong metanol (1,5ml). Sau khi khuấy trong 10 phút, thêm $NaBH(OAc)_3$ (49mg, 0,23mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 10 giờ. Theo dõi phản ứng bằng phương pháp LC/MS. Khi phương pháp LC/MS cho thấy không có mặt nguyên liệu ban đầu là hợp chất theo Ví dụ R, thì cho bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô, và lọc qua nút bông. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế qua CombiFlash (MeOH 10%/CH_2Cl_2) để thu dược 29,7mg hợp chất theo Ví dụ CD. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 8,78 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,12-7,22 (m, 10H); 6,85 (s, 1H); 5,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,23 (d_{AB}, 2H, J = 13,1 Hz); 4,49 (d_{AB}, 2H, J = 16,5 Hz); 4,29 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,87 (dd, 1H, J1= 5,5 Hz, J2 = 13,5 Hz); 2,72 (m, 2H); 2,66 (dd, J1= 7,3 Hz, J2 = 13,3 Hz), 2,47 (br s, 1H), 2,36 (br s, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,91 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,40 (d, 6H, J = 6,8 Hz). *m/z* 734 $(M+H)^+$; 756 $(M+Na)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CE

Sơ đồ 67



I. EDC, HOBt, iPr_2NEt, THF; II. a. HCl/dioxan; b. CDI, iPr_2NEt, Hợp chất 9, CH_2Cl_2

Hợp chất 119

Hợp chất 119 được mua từ Aldrich, và được sử dụng ở nguyên dạng.

Hợp chất 120

Khuấy Hỗn hợp gồm Hợp chất 119 (200mg, 0,91mmol), Hợp chất 8 (373,7mg, 0,91mmol), EDC (212mg, 1,37mmol), HOBt (160,3mg, 1,19mmol) và iPr_2NEt (794,7µl, 4,56mmol) trong THF trong 10 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, cho bay hơi hỗn hợp thu được đến thể tích nhỏ và tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash (giải hấp bằng MeOH/CH_2Cl_2 1 đến 10%). Các phân đoạn chứa Hợp chất đích được thu hồi và tinh chế lại bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash (EtOAc/hexan 40-100%) để thu được 449mg Hợp chất 120 dưới dạng dầu. (*m/z* 611,0 $(M+H)^+$).

Ví dụ CE

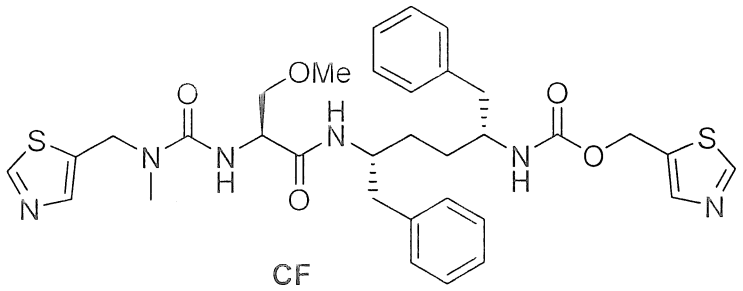
Xử lý Hợp chất 120 (449mg, 0,74mmol) xử lý bằng HCl/dioxan (3ml). Cho bay hơi hỗn hợp thu được đến khô và làm đông khô để thu được 373,6mg chất rắn màu trắng.

Thêm Hợp chất 9 (19,8mg, 0,096mmol), CDI (15,6mg, 0,096mmol) tiếp đó thêm iPr_2NEt (33,4µl, 0,192mmol) vào dung dịch chứa hợp chất màu trắng thu được ở trên (52,5mg, 0,096mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 20 giờ trước khi cho bay hơi đến khô. Thêm hỗn hợp thu được vào CH_2Cl_2, rồi lọc qua nút bông. Dịch lọc được cho bay hơi đến khô và tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash. Các phân đoạn chứa hợp chất theo Ví dụ CE được thu hồi và tinh chế lại trên TLC để thu được 15,1mg hợp chất theo Ví dụ CE. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,09-7,27 (m, 10H), 6,94 (s, 1H); 6,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz);

5,23 (s, 2H); 5,17 (br s, 1H); 4,43 (d_{AB}, 2H, J = 16,5 Hz); 4,29 (m, 1H); 4,13 (m, 1H), 3,76 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,25 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,65-2,82 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (d, 5H, J = 6,9 Hz). *m/z* 707 $(M+H)^+$; 729 $(M+Na)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CF

Sơ đồ 68



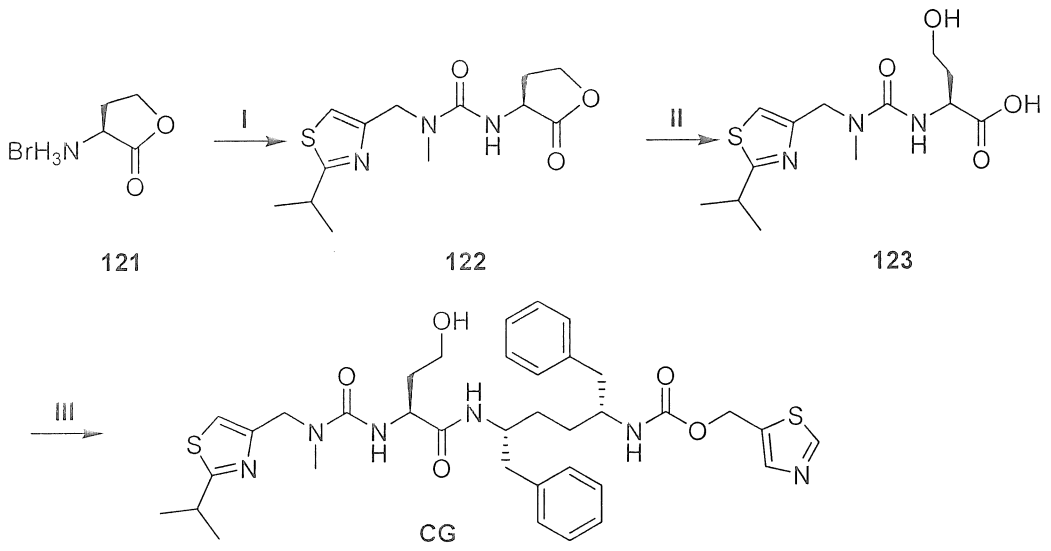
CF

Ví dụ CF

Hợp chất theo Ví dụ CF được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp giống như phương pháp điều chế hợp chất theo Ví dụ CE, chỉ khác là Hợp chất 9 được thay thế bằng Hợp chất 68. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,79 (s, 1H); 8,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H); 7,12-7,27 (m, 10H); 6,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 5,21 (s, 2H), 5,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,64 (d_{AB}, 2H, J = 15,5 Hz); 4,28 (m, 1H); 4,134 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,70 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 2,72 (m, 4H); 1,57 (m, 2H); 1,50 (m, 2H). (*m/z* 665,2 $(M+H)^+$; 687,3 $(M+Na)^+$.

Điều chế Hợp chất CG

Sơ đồ 69



I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. Hợp chất 9, MeCN. II. LiOH 1M, THF.
III. EDCI, HOBt, iPr_2NEt, Hợp chất 8

Hợp chất 121

Hợp chất 121 được mua từ Aldrich, và được sử dụng ở nguyên dạng.

Hợp chất 122

Thêm iPr_2NEt (5,87ml, 33,9mmol), tiếp đó thêm CDI (1,86g, 11,3mmol) vào huyền phù chứa Hợp chất 121 (2,05g, 11,3mmol) trong CH_2Cl_2 (40ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, tiếp đó thêm Hợp chất 9 (2,33g, 11,3mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 10 giờ nữa trước khi cho bay hơi đến khô. Hỗn hợp thu được hoà tan lại trong CH_2Cl_2 và chất rắn được loại ra bằng cách lọc. Dịch lọc được cho bay hơi đến khô và tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash (giải hấp EtOAc 20-80%/hexan) để thu được 3,2g Hợp chất 207 dưới dạng dầu màu vàng nhạt. *m/z* 298,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 123

Thêm dung dịch LiOH 1M mới được điều chế (10,8mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 122 (3,2g, 10,8mmol) trong THF (100ml). Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng hai pha thu được ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi dập tắt bằng HCl 1M. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến khoảng 2,5-3 rồi cho bay hơi đến còn một thể tích nhỏ. Chia hỗn hợp phản ứng thành CH_2Cl_2 và nước muối (50ml), lớp nước được tách ra và chiết bằng CH_2Cl_2 hai lần. Các lớp CH_2Cl_2 kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được 3,37g Hợp chất 123 dưới dạng dầu màu vàng

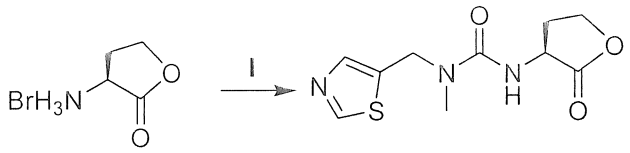
nhạt, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. *m/z* 316,0 $(M+H)^+$, 338 $(M+Na)^+$.

Ví dụ CG

Hợp chất theo Ví dụ CG được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 123 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 8,80 (s, 1H); 7,83 (s, 1H), 7,11-7,26 (m, 10H), 6,96 (s, 1H); 7,12-7,27 (m, 10H); 6,52 (br s, 1H), 6,40 (br s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,44 (d_{AB}, 2H, J = 15,5 Hz), 4,39 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,28 (sep, 1H, J = 7,0 Hz); 2,94 (s, 3H), 2,79 (dd, 1H, J1 = 6,1 Hz, J2= 13,4 Hz); 2,71 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,38 (d, 6H, J = 7,0 Hz) 1,37 (m, 1H). (:)$^+$; *m/z* 707,3 $(M+H)^+$), 729,2 $(M+Na)^+$.

Điều chế Hợp chất 100

Sơ đồ 70



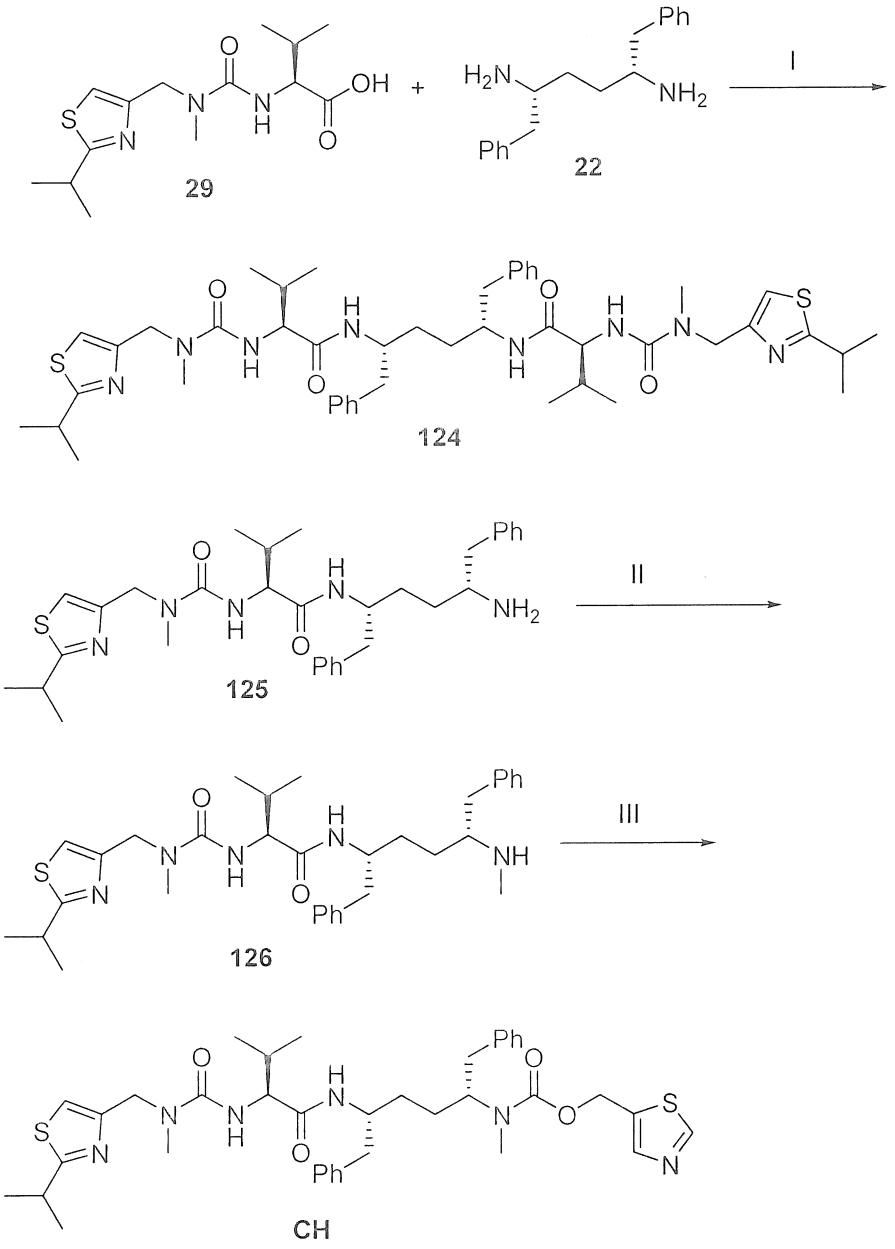
121 100

I. a. CDI, DIPEA, MeCN

Hợp chất 100 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 122, chỉ khác là Hợp chất 9 được thay thế bằng Hợp chất 68.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CH

Sơ đồ 71



I. EDCl/HOBt/iPr_2NEt/THF; II. HCHO/$NaBH(OAc)_3$/HOAc/CH_3CN; III. Hợp chất 16/iPr_2NEt/CH_3CN

Hợp chất 124 và Hợp chất 125

Thêm HOBt (70mg, 0,52mmol), EDC (94µl, 0,52mmol), và diisopropyletylamin (150µl, 0,83mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 29 (135mg, 0,43mmol) và Hợp chất 22 (116mg, 0,43mmol) trong THF (5ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ và cô đặc. Tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để thu được Hợp chất 124 (70mg) và Hợp chất 125 (120mg). Hợp chất 124: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,2-7,1 (10H, m), 7,0 (2H, s), 6,45 (2H, m), 6,15(2H, m), 4,45 (4H, s), 4,1 (2H, m), 3,96 (2H, m), 3,3 (2H, m), 2,98 (6H, s), 2,7 (4H, m), 2,1 (2H, m), 1,6-1,3 (16H, m),

0,90 (12H, m). m/z 859,3 $(M+H)^+$; Hợp chất 125: m/z 564,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất 126

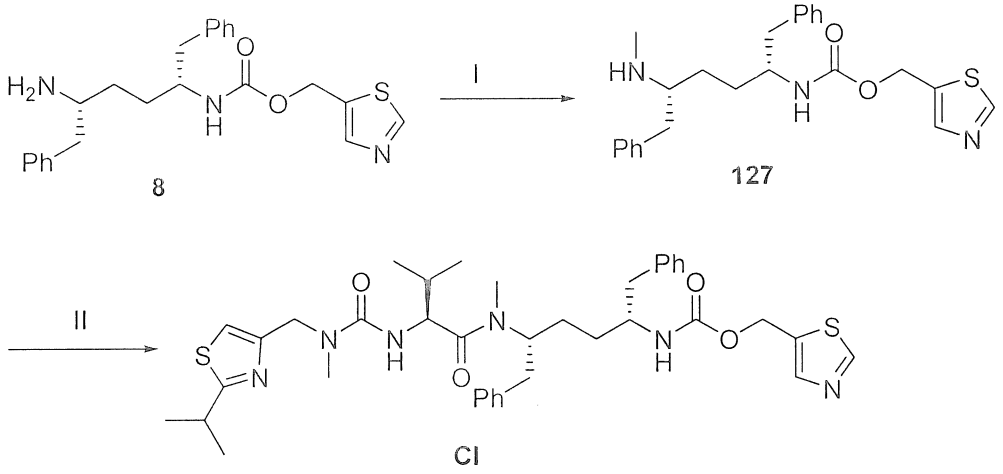
Thêm dung dịch formaldehyt 37% (17µl, 0,23mmol), tiếp đó thêm HOAc (24µl, 0,42mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 125 (120mg, 0,21mmol) trong CH_3CN (1ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ, và thêm $NaBH(OAc)_3$ (140mg, 0,63mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ nữa và pha loãng với EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà, nước, và nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc để thu được Hợp chất 126, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z 578,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ CH

Hợp chất theo Ví dụ CH (26mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ L, chỉ khác là Hợp chất 126 được sử dụng thay cho Hợp chất 22. ^{1}H-NMR (CDCl3) δ 8,91 (1H, m), 7,82 (1H, m), 7,2-7,0 (11H, m), 6,4 (1H, m), 6,2 (1H, m), 5,23-5,05 (2H, m), 4,44 (2H, s), 4,44 (1H, m), 4,2 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,32 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,8-2,5 (7H, m), 2,15 (1H, m), 1,7-1,2 (10H, m), 0,88 (6H, m). m/z 719,3 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CI

Sơ đồ 72



I. HCHO/$NaBH(OAc)_3$/HOAc/CH_3CN; II. Hợp chất 29/EDCI/HOBt/iPr_2NEt/THF

Hợp chất 127

Hợp chất 127 (110mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế

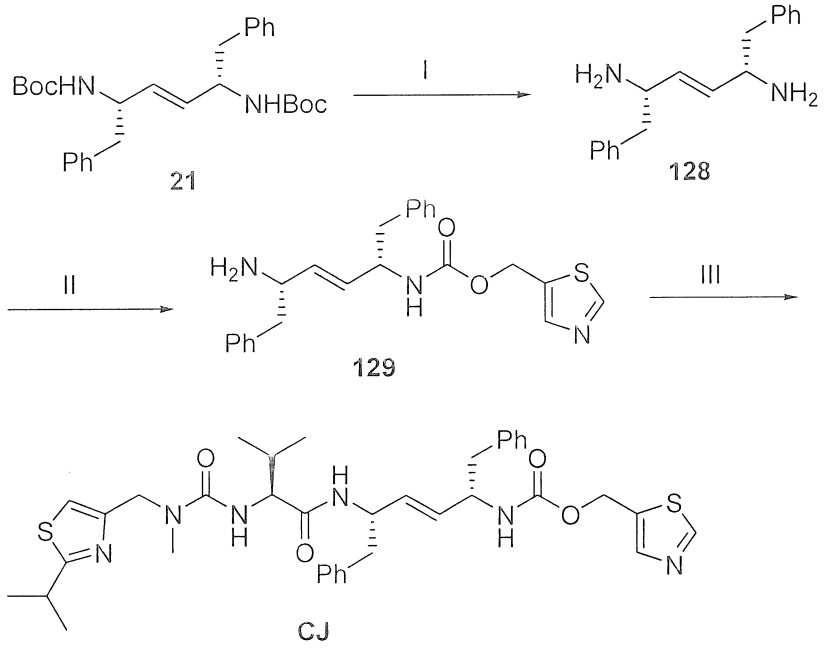
Hợp chất 126, chỉ khác là Hợp chất 8 được sử dụng thay cho Hợp chất 125. m/z 424,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ CI

Hợp chất theo Ví dụ CI (7mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 127 và Hợp chất 29 được thay cho Hợp chất 8 và hợp chất 7. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,0 (1H, s), 8,92 (1H, s), 7,4-7,0 (11H, m), 5,25 (2H, m), 4,6-4,0 (5H, m), 3,4 (1H, m), 3,1-2,6 (10H, m), 1,9 (1H, m), 1,8 (10H, m), 0,9 (6H, m); m/z 719,2 $(M+H)^+$.

Điều chế Hợp chất CJ

Sơ đồ 73



I. a. TFA/CH_2Cl_2; b. Na_2CO_3; II. Hợp chất 16/iPr_2NEt/CH_3CN; III. Hợp chất 29/EDCI/HOBt/iPr_2NEt/THF

Hợp chất 128

Thêm TFA (1ml) vào dung dịch chứa Hợp chất 21 (100mg) trong diclometan (5ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ, và các chất phản ứng dư được cho bay hơi. Pha loãng dầu thu được bằng EtOAc, rồi rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà (2 lần), nước (2 lần), và nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc để thu được Hợp chất 128 (46mg). m/z 267,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 129

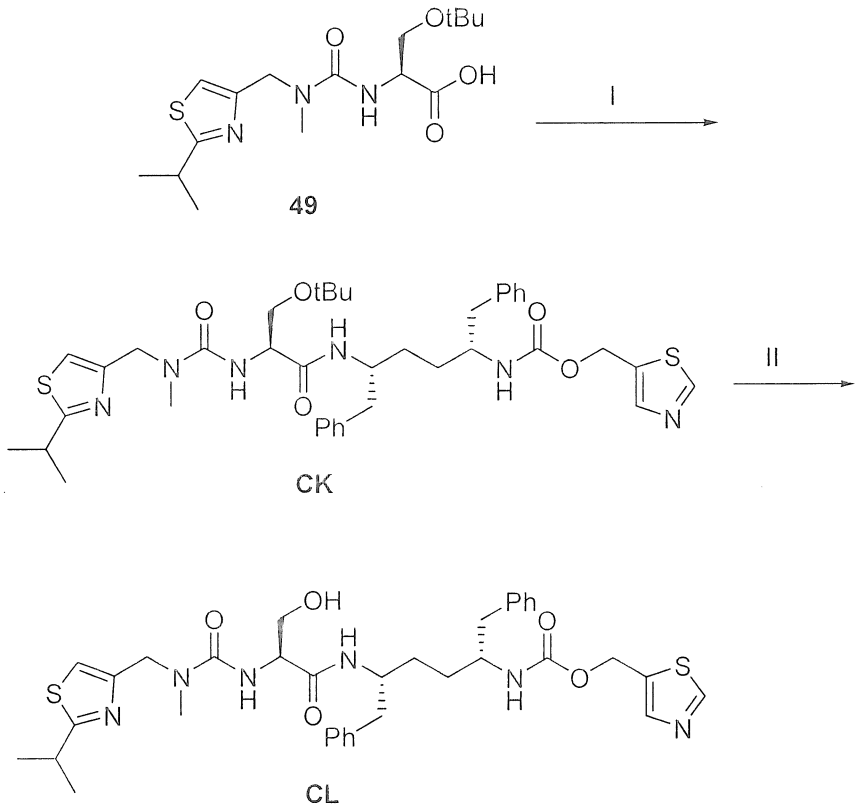
Hợp chất 129 (44mg) được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 8, chỉ khác là Hợp chất 128 được sử dụng thay cho Hợp chất 22. m/z 408,10 $(M+H)^+$.

Ví dụ CJ

Hợp chất theo Ví dụ CJ (55mg) được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 129 và Hợp chất 29 được sử dụng thay cho Hợp chất 8 và Hợp chất 7. ^{1}H-NMR (CDCl3) δ 8,81 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,2-7,0 (11H, m), 6,4 (1H, m), 6,12 (1H, m), 5,44 (2H, m), 5,26 (2H, s), 4,85 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,4 (3H, m), 4,06 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,78 (4H, m), 2,21 (1H, m), 1,38 (6H, m), 0,88 (6H, m); m/z 703,2 $(M+H)^+$.

Điều chế Hợp chất CK và Hợp chất CL

Sơ đồ 74



I. Hợp chất 8/EDC/HOBt; II. a. TFA; b. NaOH/THF

Ví dụ CK

Hợp chất theo Ví dụ CK (88mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 49 được sử dụng thay cho Hợp

chất 7. m/z 749,2 $(M+H)^+$.

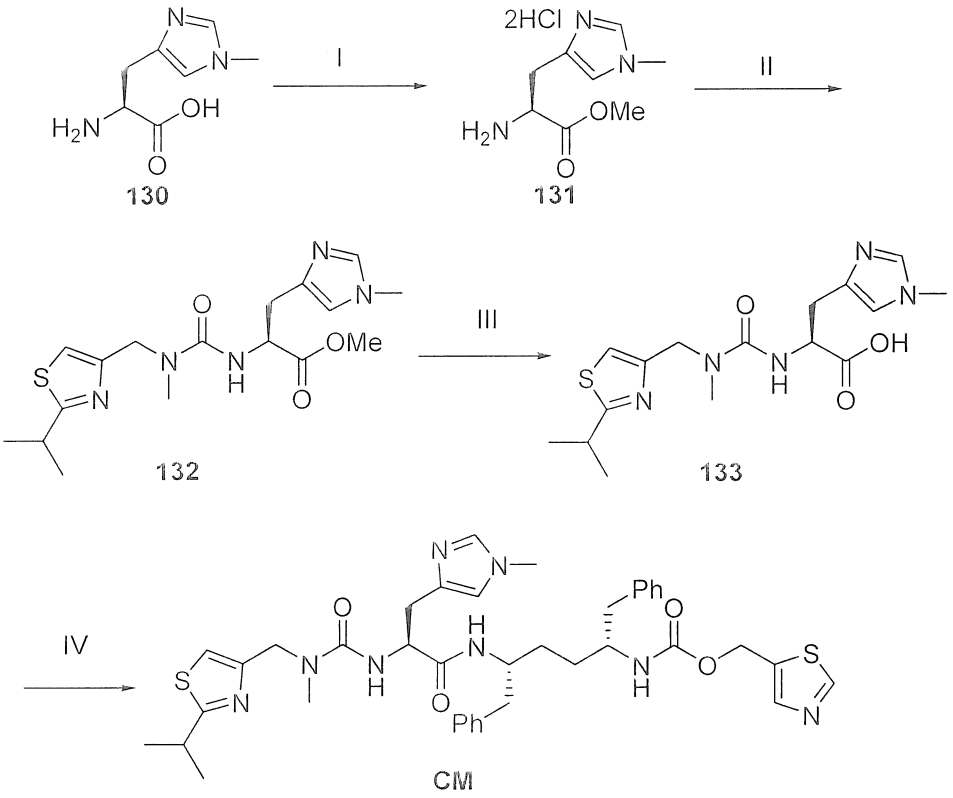
Ví dụ CL

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất theo Ví dụ CK (85mg) và TFA (5ml) trong 3 giờ. TFA dư được cho bay hơi và làm khô hỗn hợp thu được trong chân không cao. Hoà tan hỗn hợp thu được trong THF (5ml), và thêm dung dịch natri hydroxit 1,0N vào cho đến khi thu được độ pH = 11. Khuấy dung dịch thu được trong 10 phút, và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4.

Cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc) để thu được hợp chất theo Ví dụ CL (66mg). ^{1}H-NMR (CDCl3) δ 8,81 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,30-6,96 (11H, m), 5,22 (2H, s), 4,90 (1H, m), 4,45 (1H, m), 4,35-4,0 (4H, m), 3,8 (1H, m), 3,6 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,8-2,6 (4H, m), 2,0-1,4 (4H, m), 1,25 (6H, m). m/z 693,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CM

Sơ đồ 75



I. $SOCl_2$/MeOH; II. a. CDI/iPr_2NEt; b. Hợp chất 9; III. a. NaOH/THF/H_2O; b. HCl; IV. Hợp chất 8/EDC/HOBt

Hợp chất 130

Hợp chất 130 được mua từ (TCI), và được sử dụng ở nguyên dạng.

Hợp chất 131

Thêm nhỏ giọt thionyl clorua (0,5ml, 6,6mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 130 (510mg, 3mmol) trong metanol (12ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 30 phút và hồi lưu trong 3 giờ. Cô đặc để thu được Hợp chất 131 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 132

Thêm CDI (486mg, 3mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 131 (3mmol) và diisopropyletylamin (2ml, 12mmol) trong diclometan (35ml) kết hợp khuấy trộn. Khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ. Thêm Hợp chất 9 vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ nữa. Cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (CH_2Cl_2/iPrOH = 10/1) để thu được Hợp chất 132 (414mg). m/z 380,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 133

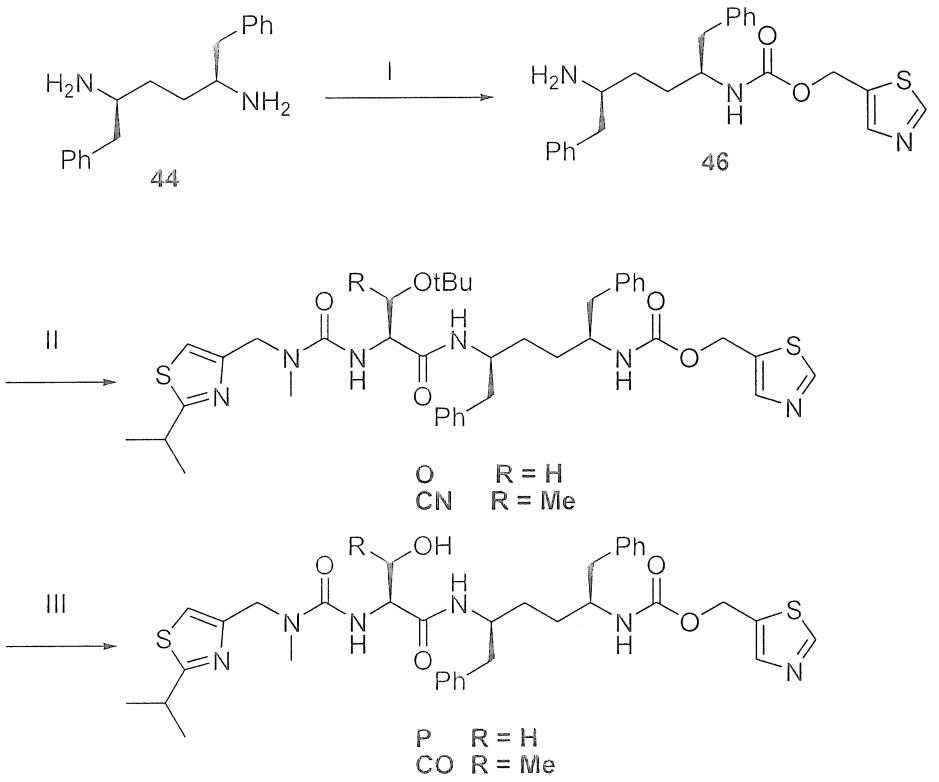
Hợp chất 133 được điều chế theo quy trình điều chế Hợp chất 67, chỉ khác là Hợp chất 132 được sử dụng thay cho Hợp chất 66. m/z 364,0$(M-H)^-$.

Ví dụ CM

Hợp chất theo Ví dụ CM (600mg) được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 133 được sử dụng thay cho Hợp chất 7. ^{1}H-NMR (CDCl3) δ 9,18 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,6 (1H, m), 7,3-7,0 (11H, m), 5,22 (2H, m), 4,70 (1H, m), 4,50 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,80 (2H, m), 3,55 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,70 (4H, m), 1,45 (10H, m); m/z 757,3 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ O, Ví dụ P, Ví dụ CN, và Ví dụ CO

Sơ đồ 76



I. Hợp chất 16/iPr_2NEt; II. Hợp chất 13d hoặc Hợp chất 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

Ví dụ O

Hợp chất theo Ví dụ O (17mg) được điều chế theo quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 46 và Hợp chất 49 được sử dụng thay cho Hợp chất 8 và Hợp chất 7. m/z 749,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ CN

Hợp chất theo Ví dụ CN (22mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 46 và Hợp chất 13e được sử dụng thay cho Hợp chất 8 và Hợp chất 7. m/z 763,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ P

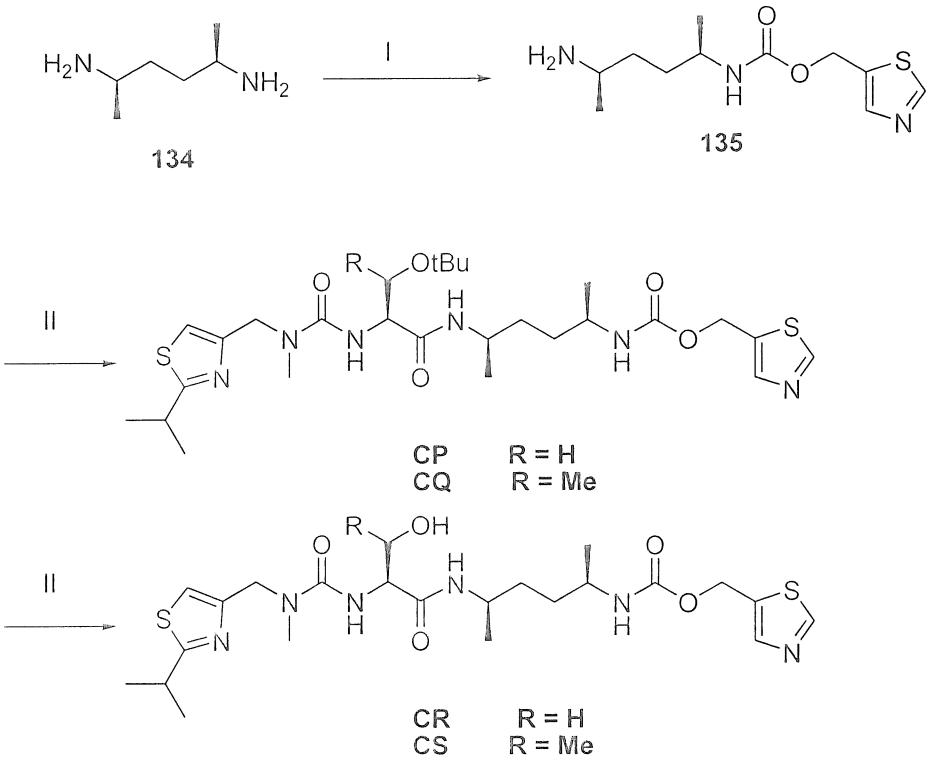
Hợp chất theo Ví dụ P (12mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ CL, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ O được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ CK. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,76 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,25-6,9 (11H, m), 6,51 (1 H, rộng), 5,42 (1H, m), 5,18 (2H, m), 4,42 (2H, m), 4,22 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,23 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,9-2,5 (4H, m), 1,6-1,2 (10H, m); m/z: 693,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất CO

Hợp chất theo Ví dụ CO (13mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ CL, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ CN được sử dụng thay cho Hợp chất CK. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,85 (1H, m), 7,88 (1H, m), 7,3-7,0 (11H, m), 6,55 (1H, m), 6,24 (1H, m), 5,45 (1H, m), 5,23 (2H, m), 4,6 (2H, m), 4,2 (1H, m), 4,0 (2H, m), 3,7 (1H, m), 3,5 (1H, m), 3,02 (3H, s), 2,70 (4H, m), 1,6-1,0 (13H, m); m/z: 707,3 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ CP đến Ví dụ CS

Sơ đồ 77



I. Hợp chất 16/iPr_2NEt; II. Hợp chất 13d hoặc Hợp chất 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

Hợp chất 134

Hợp chất 134 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình đã được mô tả đối với Hợp chất 76, chỉ khác là CBZ-D-alaninol được sử dụng thay cho CBZ-L-alaninol.

Hợp chất 135

Hợp chất 135 được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 8, chỉ khác là Hợp chất 134 được sử dụng thay cho Hợp chất 22.

Ví dụ CP

Hợp chất theo Ví dụ CP (12mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 135 và Hợp chất 49 được sử dụng thay cho Hợp chất 8 và Hợp chất 7. m/z 597,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ CQ

Hợp chất theo Ví dụ CQ (11mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 135 và Hợp chất 13d được sử dụng thay cho Hợp chất 8 và Hợp chất 7. m/z 611,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ CR

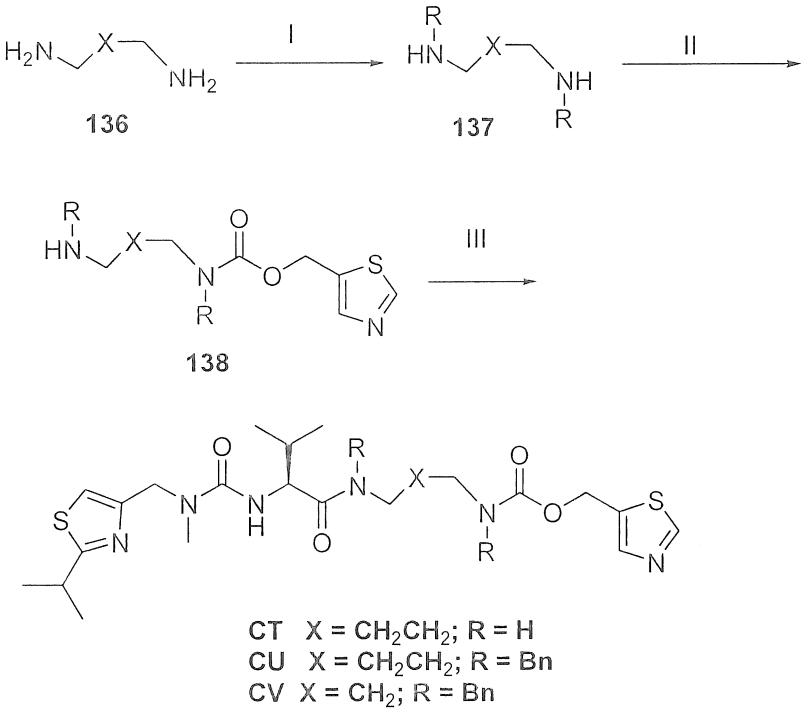
Hợp chất theo Ví dụ CR (7mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ P, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ CP được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ O. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,82 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,02 (1H, s), 6,92 (1H, m), 5,28 (2H, s), 5,10 (1H, m), 4,5 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,88 (1H, m), 3,8-3,5 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,0 (3H, s), 1,5-1,0 (16H, m); m/z: 541,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ CS

Hợp chất theo Ví dụ CS (8mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ CO, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ CQ được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ CN. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,83 (1H, s), 7,88 (1H, s), 6,98 (1H, s), 6,81 (1H, m), 6,58 (1H, m), 5,28 (2H, s), 5,18 (1H, m), 4,4-4,3 (2H, m), 4,03 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,3 (1H, m), 2,99 (3H, s), 1,5-0,98 (19H, m); m/z: 555,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ CT đến Ví dụ CV

Sơ đồ 78



I. $PhCHO/NaBH_4$; II. Hợp chất 16/iPr_2NEt; b. Hợp chất 13d/EDC/HOBt

Hợp chất 136

Các hợp chất từ Hợp chất 136a đến Hợp chất 136c được mua trên thị trường (Sigma-Aldrich).

Hợp chất 137

Thêm nhỏ giọt benzaldehyt (40mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 136 (20mmol) trong metanol (25ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ và làm lạnh đến 0°C. Thêm từng phần natri bohydrua (44mmol) vào. Làm tăng nhiệt độ hỗn hợp thu được đến 25°C và khuấy trong 2 giờ. Thêm axit axetic (10ml) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút. Metanol được loại bỏ và chia hỗn hợp thành EtOAc và dung dịch NaOH 3N. Lớp hữu cơ được tách ra và chiết pha nước bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc để thu được Hợp chất 137.

Hợp chất 138

Hợp chất 138 được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 8, chỉ khác là Hợp chất 137 được sử dụng thay cho Hợp chất 22.

Ví dụ CT

Hợp chất theo Ví dụ CT (70mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để

điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 29 và Hợp chất 138a được sử dụng thay cho Hợp chất 7 và Hợp chất 8. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,79 (1H, s), 7,86 (1H, s), 6,97 (1H, s), 6,49 (1H, m), 6,15 (1H, m), 5,28 (2H, s), 5,20 (1H, m), 4,44 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,25 (5H, m), 3,0 (3H, s), 2,24 (1H, m), 1,8-1,45 (4H, m), 1,38 (6H, m), 0,97 (6H, m); m/z: 525,2 $(M+H)^+$.

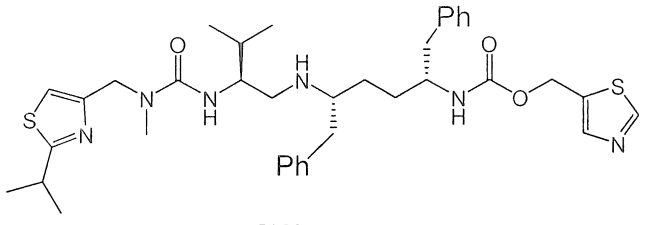
Ví dụ CU

Hợp chất theo Ví dụ CU (140mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 29 và Hợp chất 138b được sử dụng thay cho Hợp chất 7 và Hợp chất 8. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,78 (1H, s), 7,85 (1H, m), 7,4-7,05 (10H, m), 6,93 (1H, s), 5,90 (1H, m), 5,35 (2H, s), 4,9-4,6 (2H, m), 4,6-4,4 (4H, m), 4,2 (1H, m), 3,4-3,05 (5H, m), 3,0 (3H, s), 2,0 (1H, m), 1,8-1,3 (10H, m), 0,90 (6H, m); m/z: 705,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ CV

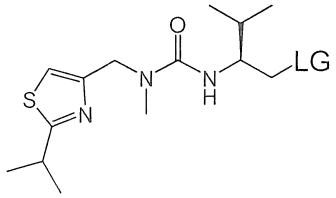
Hợp chất theo Ví dụ CV (145mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ C, chỉ khác là Hợp chất 29 và Hợp chất 138c được sử dụng thay cho Hợp chất 7 và Hợp chất 8. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,76 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,4-7,02 (10H, m), 6,97 (1H, m), 5,75 (1H, m), 5,38 (2H, m), 4,95-4,3 (6 H, m), 4,15 (1H, m), 3,4-3,0 (5H, m), 3,0 (3H, s), 2,2-1,6 (3H, m), 1,4 (6H, m), 0,88 (6H, m); m/z: 691,2$(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CW



CW

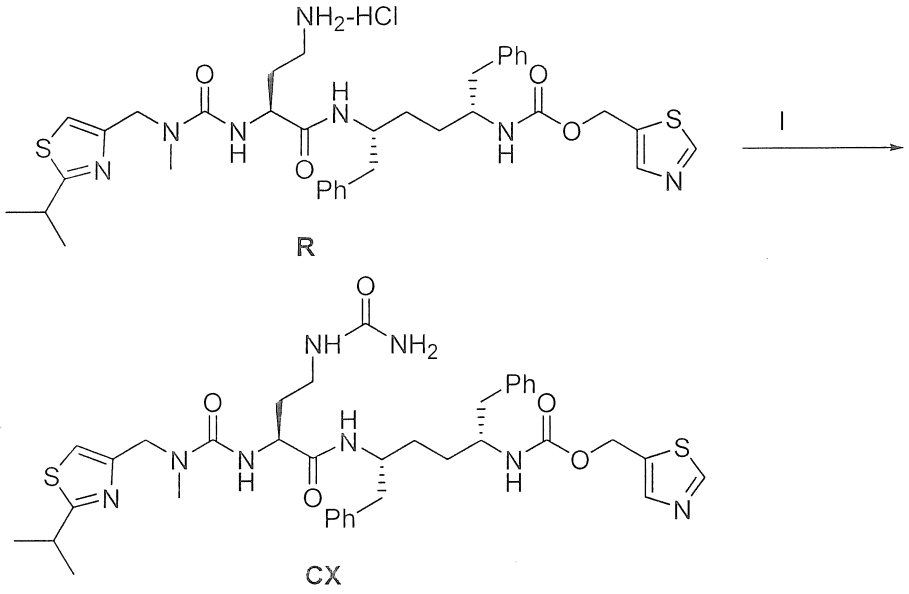
Hợp chất theo Ví dụ CW có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất 8 phản ứng với hợp chất có cấu trúc sau:



trong đó "LG" là nhóm rời chuyển như halogen. Hợp chất này có thể được điều chế bằng cách phân hủy một nguyên tử cacbon trong axit cacboxylic hoặc este tương ứng (ví dụ Hợp chất 28 hoặc Hợp chất 29) bằng các phương pháp đã biết như phản ứng Hunsdieker hoặc phản ứng Kochi hoặc phương pháp tương tự.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CX

Sơ đồ 79



I. a.TMSNCO/iPr_2NEt/THF; b. MeOH

Ví dụ R

Hợp chất Ví dụ R (muối hydrochlorua) được điều chế theo quy trình được mô tả trong WO 2008/019021 A2 (tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu đến toàn bộ cho tất cả các mục đích) hoặc như đã mô tả ở trên.

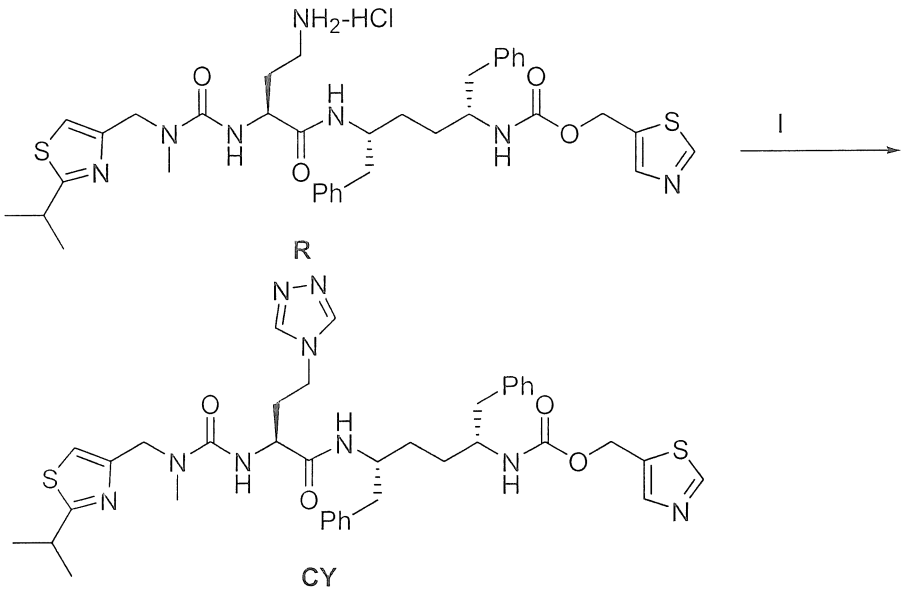
Ví dụ CX

Thêm diisopropyletylamin (70µl, 0,4mmol) vào hỗn dịch của Hợp chất theo Ví dụ R (muối hydrochlorua) (150mg, 0,2mmol) trong THF (2mL). Khuấy hỗn hợp này cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Thêm nhỏ giọt trimetylsilyl isocyanat (30µl, 0,22mmol) vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp trong 12 giờ. Loại bỏ các dung môi và làm đồng bay hơi hỗn hợp này 2 lần với 5mL MeOH. Tinh sạch bằng sắc ký bản mỏng điều chế (TLC điều chế) để thu được hợp chất theo Ví dụ CX (86mg). m/z: 749,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,19 (s, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,75 (m, 1H);

3,28 (m, 1H); 3,30-2,90 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 1,79 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,38 (d, 6H, J=7 Hz).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CY

Sơ đồ 80



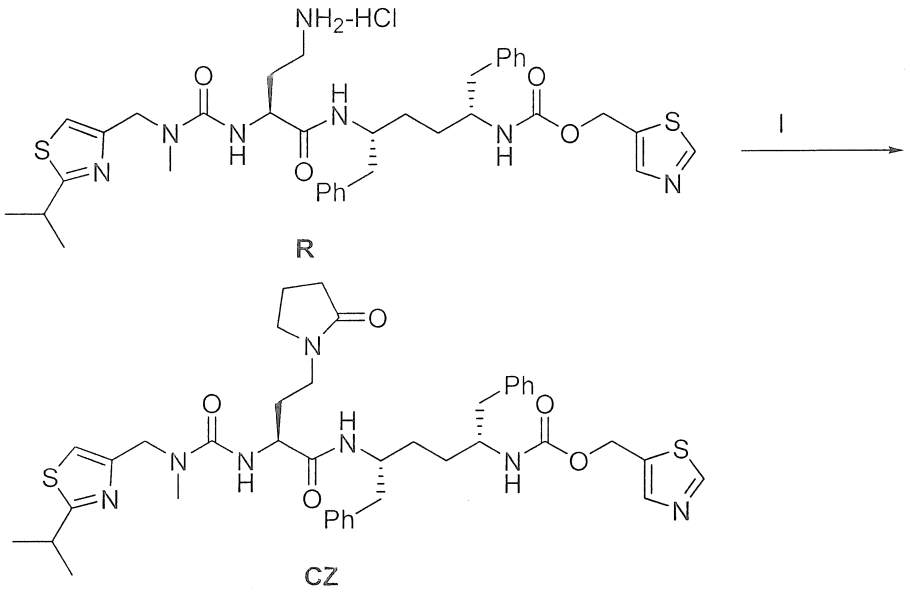
I. diformyihydrazin/ pyridin/Et_3N/TMSCl/100 C

Ví dụ CY

Thêm diformylhydrazin (95mg, 1,1mmol) vào dung dịch theo ví dụ R (muối hydrochlorua) (269mg, 0,36mmol), sau đó thêm tiếp clotrimetylsilan (2,7mL) và trietylamin (0,34mL). Đun nóng hỗn hợp ở 100^0C trong 14 giờ, và dung môi được loại ra. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, và chiết 3 lần bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô đặc để thu được chất rắn màu trắng. Tinh chế bằng HPLC và TLC điều chế (MeOH 5% trong diclometan) thu được hợp chất theo Ví dụ CY (5mg). m/z: 758,3 $(M+H)^+$, ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 8,50 (s, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,21 (s, 2H); 4,54 (m, 2H); 4,11 (m, 4H); 3,76 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,69 (m, 4H); 2,04 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ CZ

Sơ đồ 81



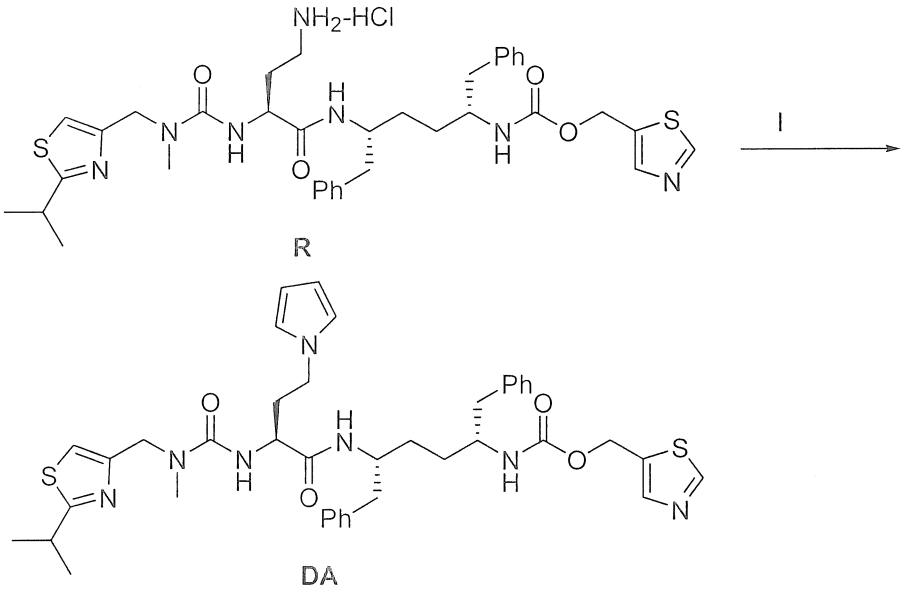
I. Metyl 4-bromobutyrat/$NaHCO_3$/DMF/60 C

Ví dụ CZ

Thêm dung dịch metyl 4-bromobutyrat (74µl, 0,54mmol) trong DMF (1mL) vào hỗn dịch của hợp chất theo Ví dụ R (muối hydrochlorua) (200mg, 0,27mmol) và natri bicacbonat (92mg, 1,1mmol) trong DMF (2mL). Đun nóng hỗn hợp thu được ở 65°C trong 20 giờ và loại bỏ dung môi dưới áp suất rút gọn. Dập tắt hỗn hợp thu được bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ ba lần bằng nước, hai lần bằng dung dịch natri cacbonat và một lần bằng nước muối, rồi làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc rồi tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất theo Ví dụ CZ dưới dạng chất rắn màu trắng (23mg). m/z: 774,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,55 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 3,90-3,60 (m, 1H); 3,55-3,10 (m, 5H); 2,98 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 2,37 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H),

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DA

Sơ đồ 82



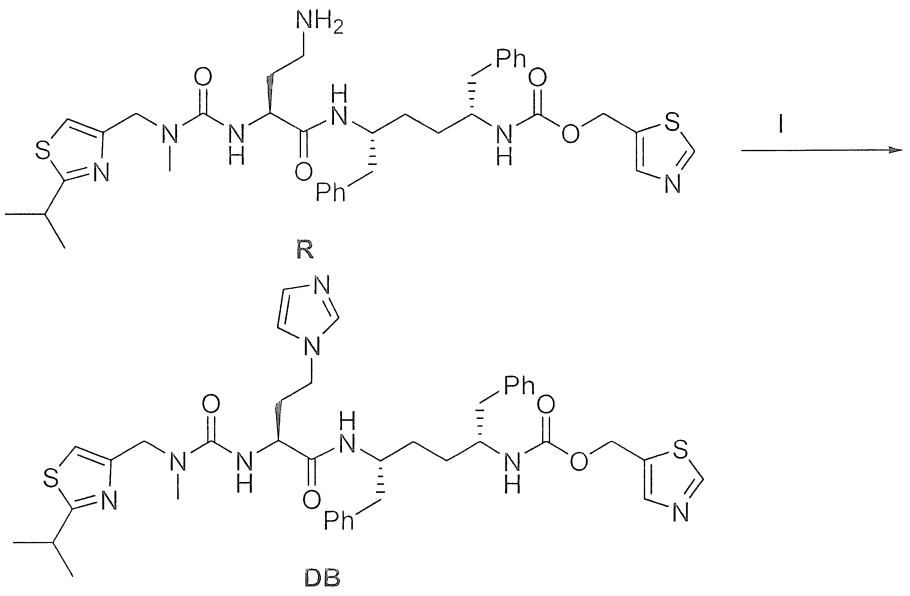
I. 2,5-dimetoxyTHF/NaOAc/HOAc/125 C

Ví dụ DA

Thêm natri axetat (153mg, 1,9mmol) vào hỗn dịch của hợp chất theo Ví dụ R (muối hydrochlorua) (250mg, 0,34mmol) trong axit axetic (0,73mL), sau đó thêm tiếp 2,5-dimetoxyTHF (44µl, 0,34mmol). Đung nóng hỗn hợp ở 125°C trong 90 phút, và loại bỏ dung môi dưới áp suất rút gọn. Dập tắt phần cặn bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ lần lượt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc và tinh chế bằng HPLC để thu được chất rắn màu trắng, sau đó tiếp tục tinh chế bằng TLC điều chế để thu được hợp chất theo Ví dụ DA (25mg). m/z: 756,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,62 (s, 2H); 6,02 (s, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20-3,95 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,01 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DB

Sơ đồ 83



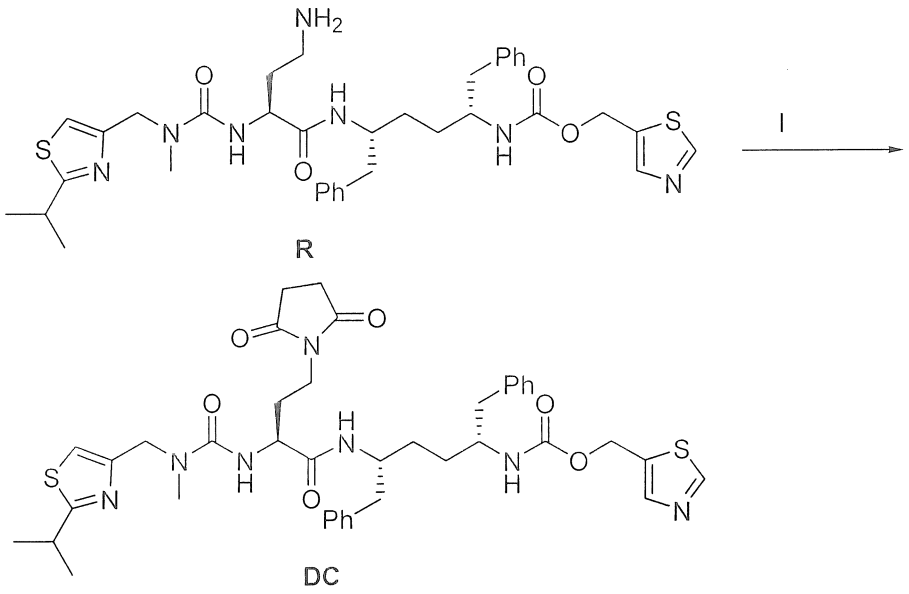
I. NH_3-H_2O/formaldehyt/glyoxal/n-PrOH/80 C

Ví dụ DB

Thêm dung dịch amoniac dạng lỏng (39mg, 0,34mmol, 28-30%) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ R (220mg, 0,34mmol) trong propanol (1,9mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút. Thêm dung dịch glyoxal (53mg, 0,37mmol, 40% trọng lượng) và formaldehyt (30mg, 0,37mmol, 37% trọng lượng) trong propanol (3,7mL) vào hỗn hợp thu được ở trên. Đun nóng hỗn hợp ở 80°C trong 5 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất rút gọn, và pha loãng phần cặn với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với nước, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc lớp hữu cơ và tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất theo Ví dụ DB dưới dạng bột màu trắng (101mg). m/z: 757,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 12H); 6,96 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,53 (m, 2H); 4,20-3,90 (m, 4H); 3,76 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,02 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DC

Sơ đồ 84



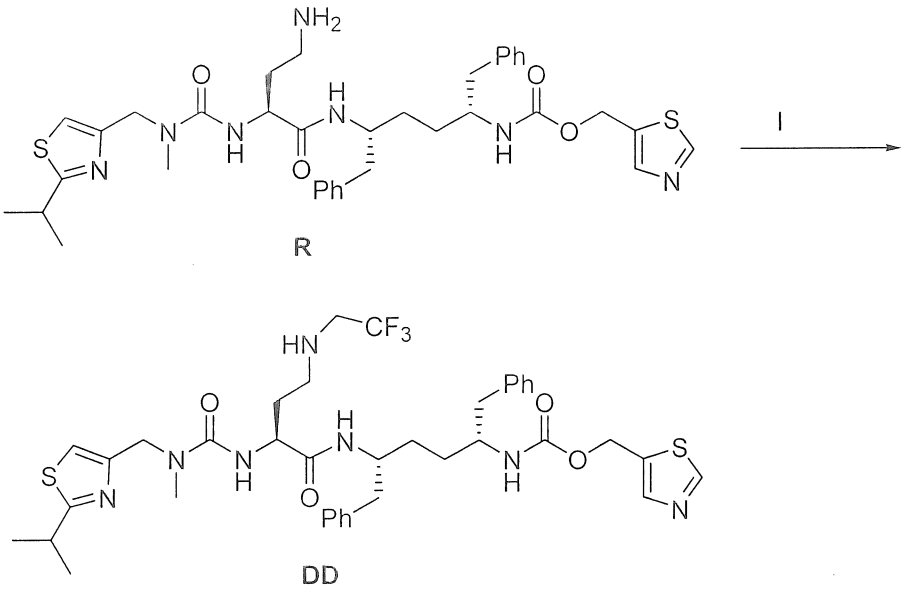
I.a. anhydrit sucxinic /CH_2Cl_2; b.Ac20/NaOAc

Ví dụ DC

Thêm anhydrua sucxinic (41mg, 0,41mmol) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ R (220mg, 0,34mmol) trong diclometan (1,5mL). Đun nóng hỗn hợp ở 45°C trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi để thu được một chất rắn màu trắng, sau đó làm khô dưới chân không cao. Thêm natri axetat (10mg, 0,12mmol), sau đó thêm tiếp anhydrit axetic (1,5mL) vào chất rắn thu được. Đun nóng hỗn hợp ở 85°C trong 1 giờ, và loại bỏ dung môi dưới áp suất rút gọn. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc, và rửa lần lượt với nước, $NaHCO_3$ bão hòa, nước, và nước muối, sau đó làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc để thu được hợp chất theo Ví dụ DC (190mg). m/z: 788,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,22 (s, 2H); 4,70-4,40 (m, 2H); 4,20-3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,67 (m, 8H); 2,00 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,70-1,20 (m, 10H),

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DD

Sơ đồ 85



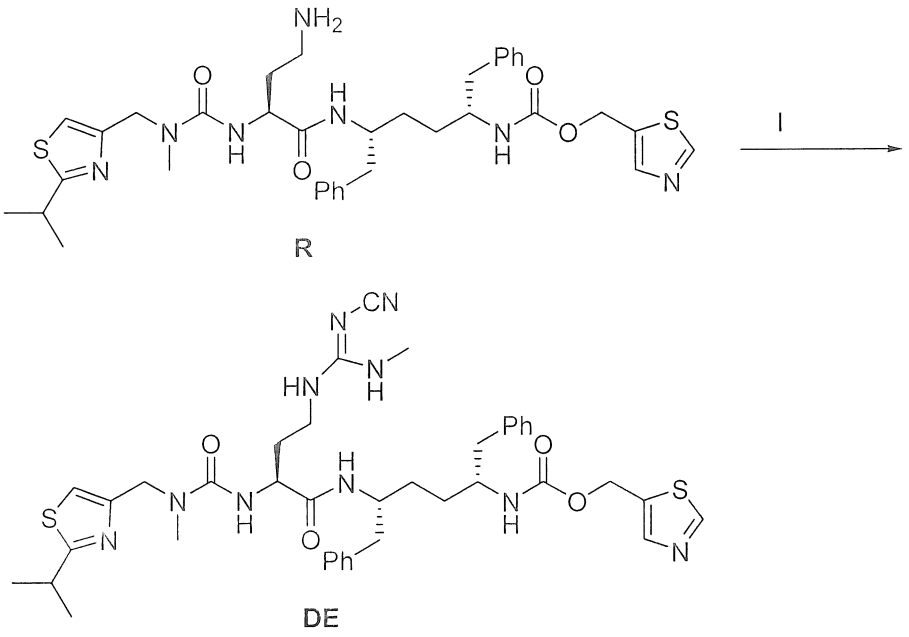
I. $CF_3CH_2OSO_2CCl_3/NaHCO_3/DMF$

Ví dụ DD

Thêm natri cacbonat (100mg) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ R (220mg, 0,34mmol) trong DMF (3mL), sau đó thêm tiếp 2,2,2-trifloetyl triclometansulfonat (112µl, 0,68mmol). Khuấy hỗn hợp trong 3 ngày và loại bỏ dung môi dưới áp suất rút gọn. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ lần lượt hai lần bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa, một lần bằng nước, một lần bằng nước muối, rồi làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (MeOH 9% trong diclometan) để thu được hợp chất theo Ví dụ DD (109mg). m/z: 788,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,62 (d, 1H, J=9 Hz); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,85 (d, 1H, J=9 Hz); 5,20 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,23 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,31 (m, 2H); 3,12 (q, 2H, J=10 Hz); 2,95 (m, 3H); 3,80-2,50 (m, 6H); 1,77 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H), ^{19}F NMR (CD_3OD) δ -73,28 (t, 1H, J=10 Hz),

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DE

Sơ đồ 86



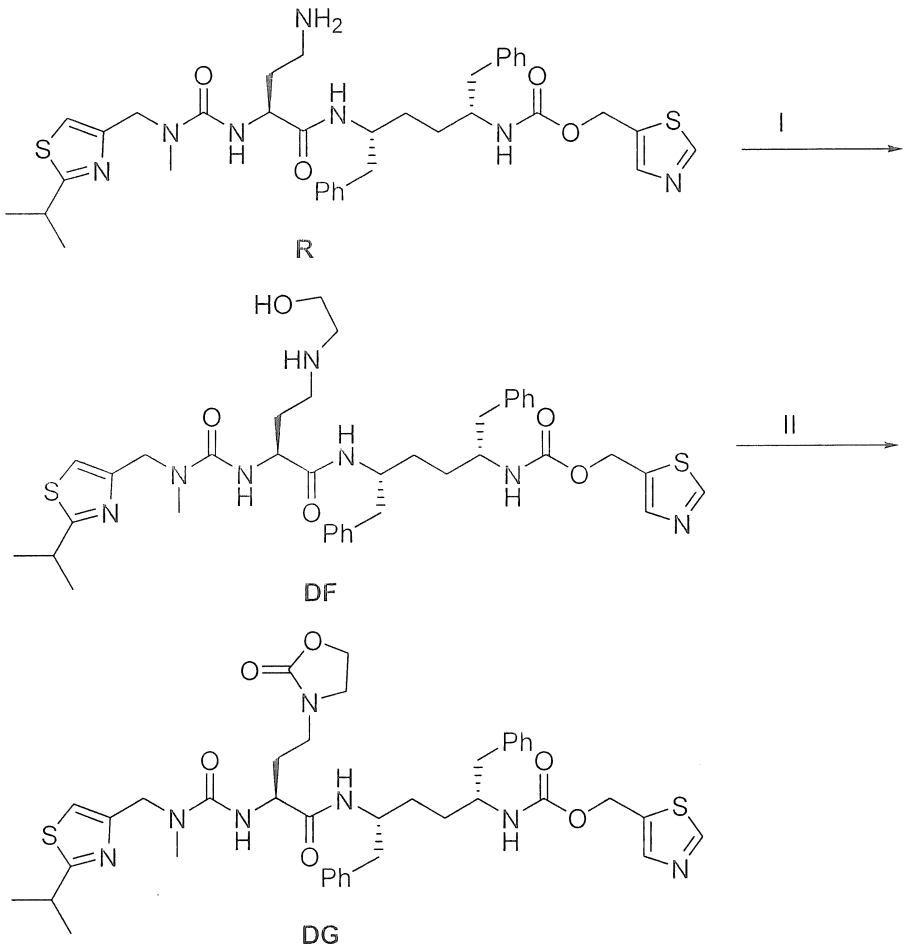
I. a. $(MeS)_2C=NCN/EtOH$; b. $MeNH_2/EtOH$

Ví dụ DE

Thêm từ từ dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ R (220mg, 0,34mmol) trong etanol (2,5mL) vào dung dịch trong suốt của dimetyl N-cyanodithioiminocacbonat (50mg, 0,34mmol) trong etanol (0,5mL). Khuấy hỗn hợp trong 12 giờ. Thêm dung dịch metylamin trong EtOH (1,6mL, 33 % trọng lượng) vào dung dịch ở trên. Khuấy hỗn hợp trong 6 giờ, và loại bỏ dung môi dưới áp suất rút gọn. Tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất theo Ví dụ DE (92mg). m/z: 787,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 5,21 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 3,16 (m, 1H); 2,97 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 2,715 (m, 4H); 1,84 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,65-1,20 (m, 10H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DF-DG

Sơ đồ 87



I. $BrCH_2CH_2OH/Na_2CO_3/DMF/70$ C; II. CDI/DMAP/THF/70 C

Ví dụ DF

Thêm natri cacbonat (72mg, 0,68mmol) vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ R (220mg, 0,34mmol) trong DMF (1mL), sau đó thêm tiếp dung dịch 2-bromoetanol (24µl, 0,34mmol) trong DMF (0,4mL). Đun nóng hỗn hợp ở 70°C trong 12 giờ. Cô dưới chân không cao để thu được hợp chất theo Ví dụ DF. m/z: 750,2

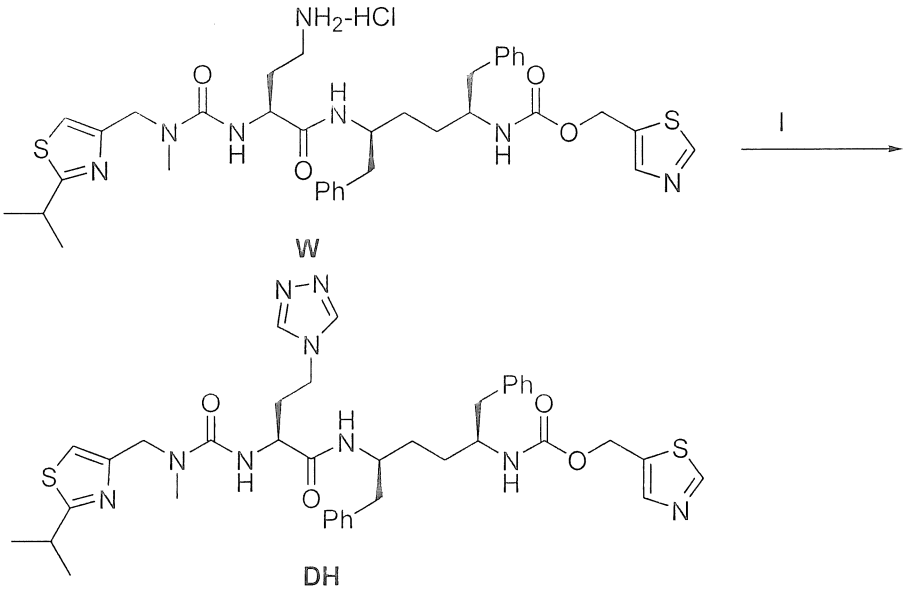
Ví dụ DG

Thêm cacbonyldiimidazol (CDI) (83mg, 0,51mmol) vào hỗn dịch của hợp chất theo Ví dụ DF (0,34mmol) trong THF (3,4mL), sau đó thêm tiếp DMAP (4mg). Đun nóng hỗn hợp ở 70°C trong 3 giờ, và loại bỏ dung môi. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc, và rửa với nước và nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc và tinh chế bằng TLC điều chế để thu được hợp chất theo Ví dụ DG (83mg). m/z: 776,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,87 (m, 1H); 6,49 (m, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,70-4,40 (m, 2H); 4,34 (t, 2H, J=8 Hz); 4,18

(m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,60 (t, 2H, J=8 Hz); 3,24 (m, 3H); 2,97 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 1,86 (m, 2H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DH

Sơ đồ 88



I.diformylhydrazin/ pyridin/Et_3N/TMSCl/100 C

Ví dụ W

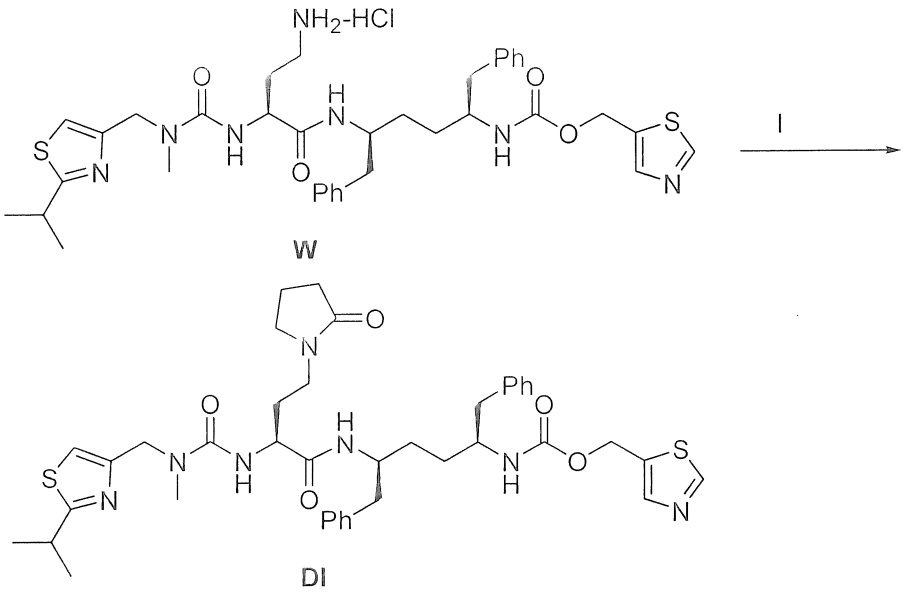
Hợp chất theo Ví dụ W được điều chế theo quy trình được mô tả trong tài liệu WO2008/010921 A2, và như được mô tả trong Sơ đồ 25.

Ví dụ DH

Hợp chất theo Ví dụ DH (100mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất theo Ví dụ CY, chỉ khác là Hợp chất theo Ví dụ W được sử dụng thay cho Hợp chất theo Ví dụ R. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,15 (m, 10H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,87 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,33 (d, J=7,2 Hz, 6H), Khối phổ (m/e): $(M+H)^+$ 758,2, $(M-H)^-$ 755,9.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DI

Sơ đồ 89



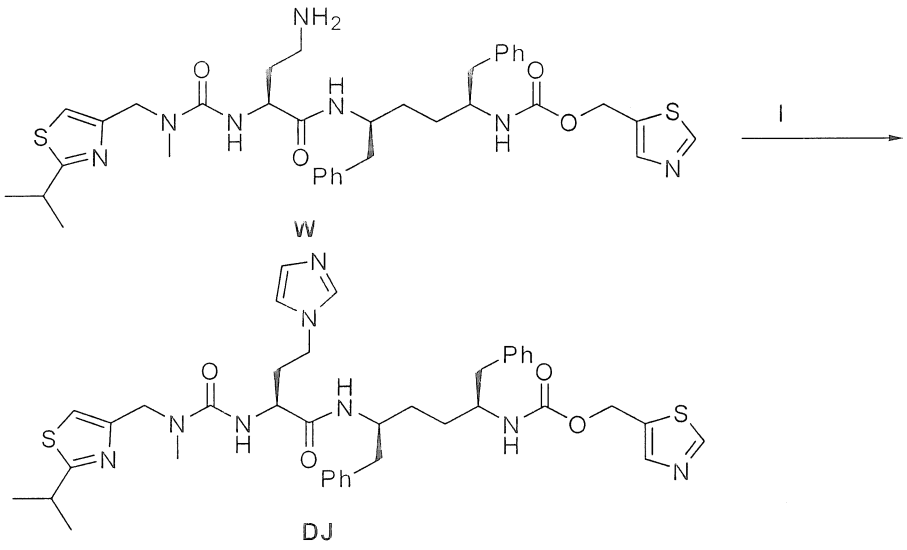
1.Metyl 4-bromobutyrat/$NaHCO_3$/DMF/60 C

Ví dụ DI

Hợp chất theo Ví dụ DI (28mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ CZ, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ W (160mg) được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ R. m/z: 774,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,24-7,02 (11 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,54 (2 H, m), 4,18 (1 H, m), 4,0 (1 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,20 (4 H, m), 3,01 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,8-2,5 (4 H, m), 2,38 (2 H, m), 2,04 (2 H, m), 1,62-1,40 (6 H, m), 1,31 (6 H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DJ

Sơ đồ 90



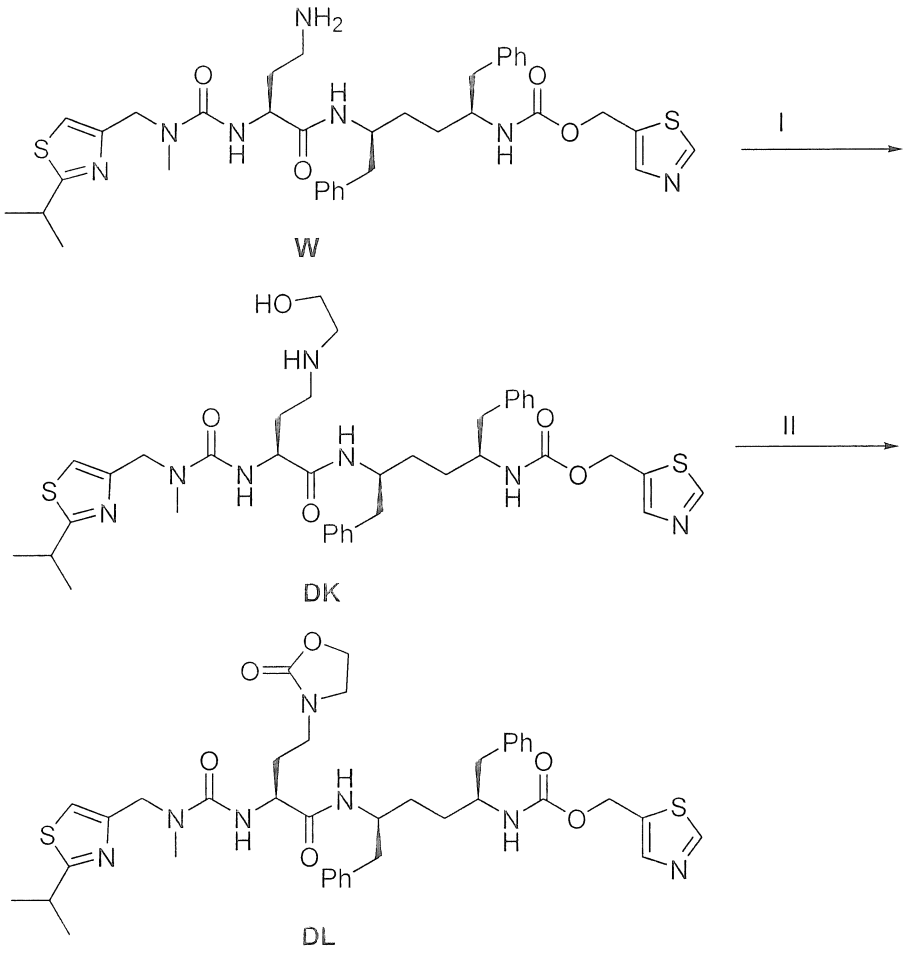
I. NH_3-H_2O/formaldehyt/glyoxal/n-PrOH/80 C

Ví dụ DJ

Hợp chất theo Ví dụ DJ (44mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ DB, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ W (160mg) được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ R. m/z: 757,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,50 (1 H, s), 7,25-7,04 (11 H, m), 6,99-6,96 (2 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,52 (2 H, m), 4,20 (1 H, m), 4,03 (1 H, m), 3,78 (3 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,9-2,4 (4 H, m), 1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (4 H, m), 1,31 (6 H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DK-DL

Sơ đồ 91



I. $BrCH_2CH_2OH/Na_2CO_3/DMF/70$ C; II. CDI/DMAP/THF/70 C

Ví dụ DK

Hợp chất theo Ví dụ DK được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ DF, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ W (160mg) được sử dụng

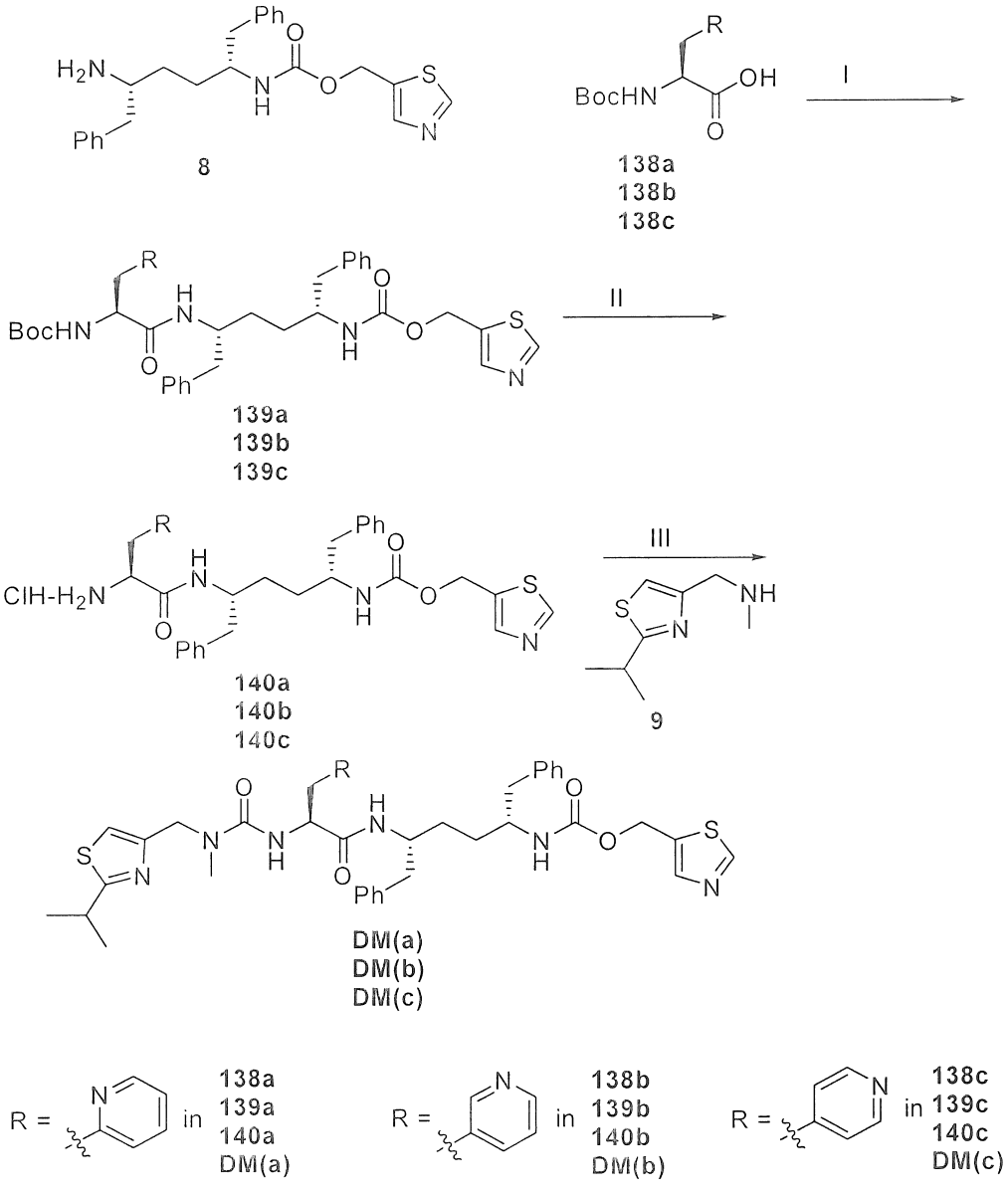
thay cho hợp chất theo Ví dụ R.

Ví dụ DL

Hợp chất theo Ví dụ DL (28mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ DG, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ DK được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ DF. m/z: 776,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,20 (2 H, s), 4,55 (2 H, m), 4,31 (2 H, m), 4,2-4,0 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,44 (2 H, m), 3,3-3,0 (3 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,8-2,4 (4 H, m), 1,7-1,4 (6 H, m), 1,32 (6 H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DM(a-c)

Sơ đồ 92



I.EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl/dioxan; III. a. CDI/DIPEA; b. Hợp chất 9/DIPEA

Hợp chất 8

Hợp chất 8 được điều chế theo quy trình được mô tả trong tài liệu WO2008/101921 A2, và như đã mô tả ở trên.

Hợp chất 138a/138b/138c

Các hợp chất 138a, 138b, và 138c được mua từ Aldrich.

Hợp chất 139a

Thêm HOBt (203mg, 1,5mmol), EDC (294µl, 2,0mmol), và diisopropyletylamin (0,835mL, 4,0mmol) vào dung dịch gồm axit 138a (266mg, 1,0mmol) và amin 8 (409mg, 1,0mmol) trong THF (10mL). Khuấy hỗn hợp trong 12 giờ và loại bỏ các dung môi. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ ba lần bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, hai lần bằng nước, một lần bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (MeOH 0%-10% trong diclometan) để thu được hợp chất 139a (509mg). m/z: 658,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 139b

Hợp chất 139b (543mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 138b được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 658,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 139c

Hợp chất 139c (587mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 138c được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 658,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 140a

Thêm 10mL dung dịch HCl/dioxan (4N, 40mmol) vào Hợp chất 139a (500mg). Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ, loại bỏ các dung môi. Pha loãng phần cặn bằng dietyl ete, và khuấy trong 1 giờ. Gạn bỏ lớp dietyl ete. Rửa chất rắn bằng dietyl ete (2x) và làm khô dưới chân không cao. Hợp chất 140a thu được là chất bột màu nâu (520mg). m/z: 558,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất 140b

Hợp chất 140b (476mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế

Hợp chất 140a, chỉ khác là Hợp chất 139b được sử dụng thay cho Hợp chất 139a. m/z: 558,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 140c

Hợp chất 140c (536mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 140a, chỉ khác là Hợp chất 139c được sử dụng thay cho Hợp chất 139a. m/z: 558,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất 9

Hợp chất 9 được điều chế theo quy trình được mô tả ở WO2008/010921 A2.

Ví dụ DM(a)

Thêm CDI (122mg, 0,75mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 140a (520mg, 0,75mmol) và diisopropyletylamin (0,52mL, 3,0mmol) trong diclometan (6mL) kết hợp khuấy trộn. Khuấy hỗn hợp trong 12 giờ. Thêm vào hỗn hợp này vào dung dịch chứa Hợp chất 9 (128mg, 0,75mmol) trong diclometan (2mL), và khuấy tiếp hỗn hợp trong 5 giờ. Loại bỏ các dung môi và pha loãng phần cặn bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ hai lần bằng nước và 1 lần bằng nước muối, rồi làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc và tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất theo Ví dụ DM(a) (270mg). m/z: 754,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H); 8,41 (m, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,30-7,00 (m, 11H); 6,99 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,56 (m, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,15-2,90 (m, 2H); 2,93 (s, 3H); 2,68 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, 10H).

Ví dụ DM(b)

Hợp chất theo Ví dụ DM(b) (36mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất theo Ví dụ DM(a), chỉ khác là Hợp chất 140b được sử dụng thay cho Hợp chất 140a. m/z: 754,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H); 8,38 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,30-7,00 (m, 10H); 6,96 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,45 (m, 3H); 4,01 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,15-2,90 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,68 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, 10H),

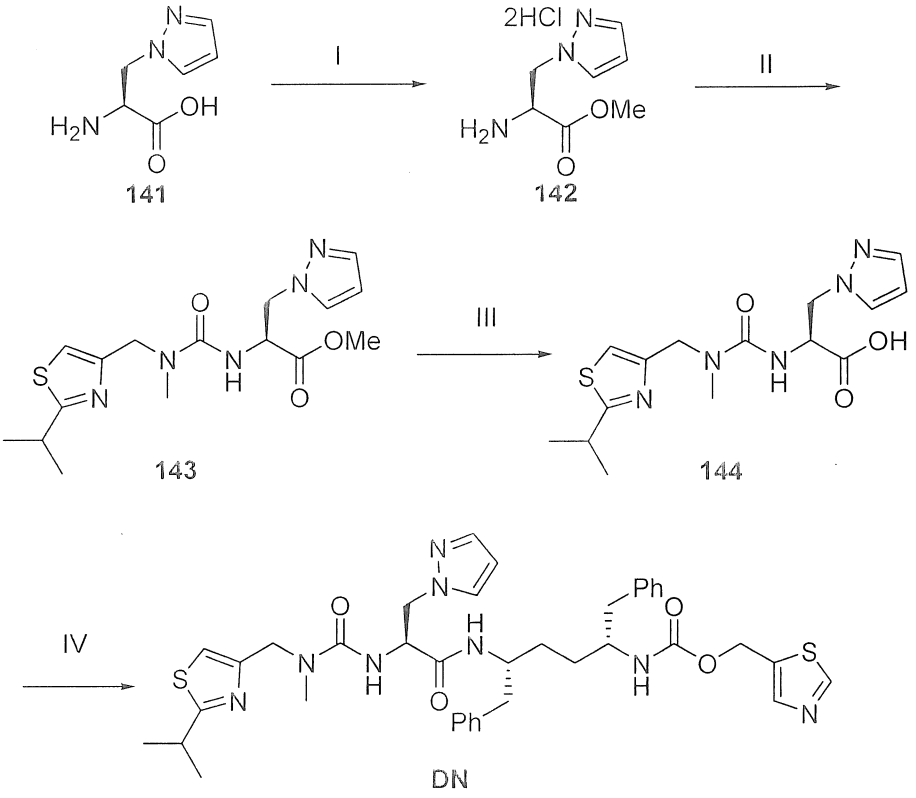
Ví dụ DM(c)

Hợp chất Ví dụ DM(c) (283mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất theo Ví dụ DM(a), chỉ khác là hợp chất 140c được sử dụng thay cho

Hợp chất 140a. m/z: 754,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H); 8,39 (d, 2H, J=6 Hz); 7,82 (s, 1H); 7,27 (d, 2H, J=6 Hz); 7,30-7,00 (m, 10H); 6,94 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,53 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,03 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,10-2,90 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,72 (m, 4H); 1,60-1,30 (m, 10H),

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DN

Sơ đồ 93



I.$SOCl_2$/MeOH; II.a. CDI/iPr_2NEt; b. Hợp chất 9; III.a. NaOH/THF/H 20; b. HCl;
IV.Hợp chất 8/EDC/HOBt;

Hợp chất 141

Hợp chất 141 thu được từ TCI.

Hợp chất 142

Thêm nhỏ giọt thionyl chlorua (1,0mL, 14,2mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 141 (1,0 g, 6,4mmol) trong metanol (20mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút và cho chạy hồi lưu trong 3 giờ. Cô đặc để thu được Hợp chất 142 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 143

Hợp chất 143 (1,68 g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế HỢp chất theo Ví dụ DM(a), chỉ khác là Hợp chất 142 được sử dụng thay cho Hợp chất 140. m/z: 366,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 144

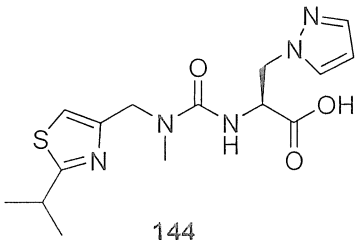
Thêm natri hydroxit (229mg, 5,74mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 143 (1,68 g, 4,8mmol) trong MeOH/H_2O (20mL/20mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ và loại bỏ dung môi dưới áp suất rút gọn. Thêm axit clohydric trong dioxan (1,5mL, 4 N, 6mmol), cho bay hơi hỗn hợp và làm khô dưới chân không cao. Thu được hợp chất 144 dưới dạng chất rắn màu trắng (1,8g).

Ví dụ DN

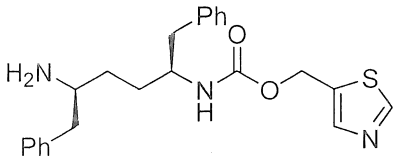
Hợp chất theo Ví dụ DN (260mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 144 được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 743,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,44 (1 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,95 (2 H, m), 6,7 (1 H, br), 6,2 (1 H, m), 5,3 (1 H, m), 5,2 (2 H, m), 4,5-4,2 (5 H, m), 4,1 (1 H, m), 3,70 (1 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,96 (3 H, s), 2,8-2,5 (4 H, m), 1,5-1,2 (10 H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DO

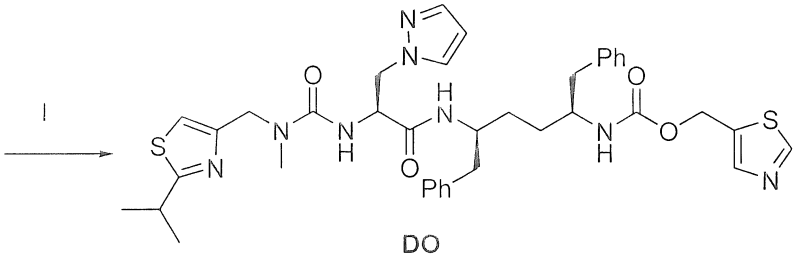
Sơ đồ 94



144



46



DO

I. EDC/HOBt;

Hợp chất 46

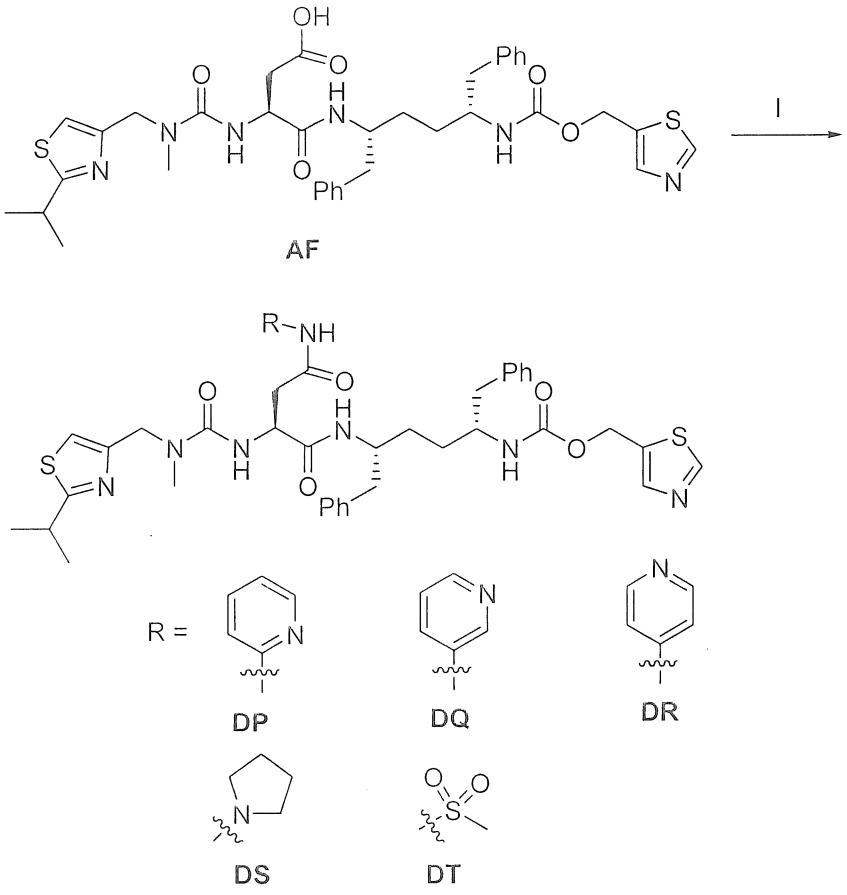
Hợp chất 46 được điều chế theo quy trình mô tả trong WO2008/010921 A2.

Ví dụ DO

Hợp chất theo Ví dụ DO (215mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là dùng các Hợp chất 144 và 46 được sử dụng thay cho các Hợp chất 8 và 138a. m/z: 743,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,30-7,00 (m, 13H); 6,19 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,60-4,40 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 4,09 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,90-2,50 (m, 5H); 1,70-1,20 (m, 10H).

Điều chế các chất Ví dụ DP-DT

Sơ đồ 95



I. RNH_2/EDC/HOBt;

Ví dụ AF

Hợp chất theo Ví dụ AF được điều chế theo quy trình mô tả trong

WO2008/010921 A2, và như đã mô tả bên trên ở Sơ đồ 27.

Ví dụ DP

Hợp chất Ví dụ DP (23mg) được điều chế quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác Hợp chất theo Ví dụ AF và 2-aminopyridin được sử dụng thay cho các hợp chất 8 và 138a. m/z: 797,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10,45 (1H, s), 9,06 (1 H, s), 8,31 (1 H, m), 8,04 (1 H, m), 7,85 (1 H, m), 7,75 (1 H, m), 7,55 (1 H, m); 7,2-7,0 (13 H, m), 6,54 (1 H, m), 5,12 (2 H, s), 4,52 (1 H, m), 4,43 (2 H, s), 3,93 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,17 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,8-2,4 (6 H, m), 1,36 (4 H, m), 1,25 (6 H, m).

Ví dụ DQ

Hợp chất theo Ví dụ DQ (32mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất theo Ví dụ AF và 3-aminopyridin được sử dụng thay cho các Hợp chất 8 và 138a. m/z: 797,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (DMSO-d6) δ 10,39 (1H, s), 9,06 (1 H, s), 8,88 (1 H, s), 8,36 (1 H, m), 8,18 (1 H, m), 7,85 (1 H, s), 7,54 (2 H, m), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,60 (1 H, m), 5,14 (2 H, s), 4,55 (1 H, m), 4,45 (2 H, s), 4,0-3,5 (2 H, m), 3,19 (1 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,8-2,4 (6 H, m), 1,37 (4 H, m), 1,26 (6 H, m).

Ví dụ DR

Hợp chất theo Ví dụ DR (30mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ AF và 4-aminopyridin được sử dụng thay cho các hợp chất 8 và 138a. m/z: 797,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (DMSO-d6) δ 11,24 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 8,61 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,58 (1 H, m), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,65 (1 H, m), 5,14 (2 H, s), 4,6 (1 H, m), 4,46 (2 H, s), 3,9 (1 H, m), 3,4 (1 H, m), 3,20 (1 H, m), 2,87 (3 H, s), 2,7-2,4 (6 H, m), 1,37 (4 H, m), 1,25 (6 H, m),

Ví dụ DS

Hợp chất theo Ví dụ DS (50mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ AF và 1-aminopyridin được sử dụng thay cho các hợp chất 8 và 138a. m/z: 789,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (DMSO-d6) δ 9,06 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,55 (1 H, m), 7,35 (1 H, m),

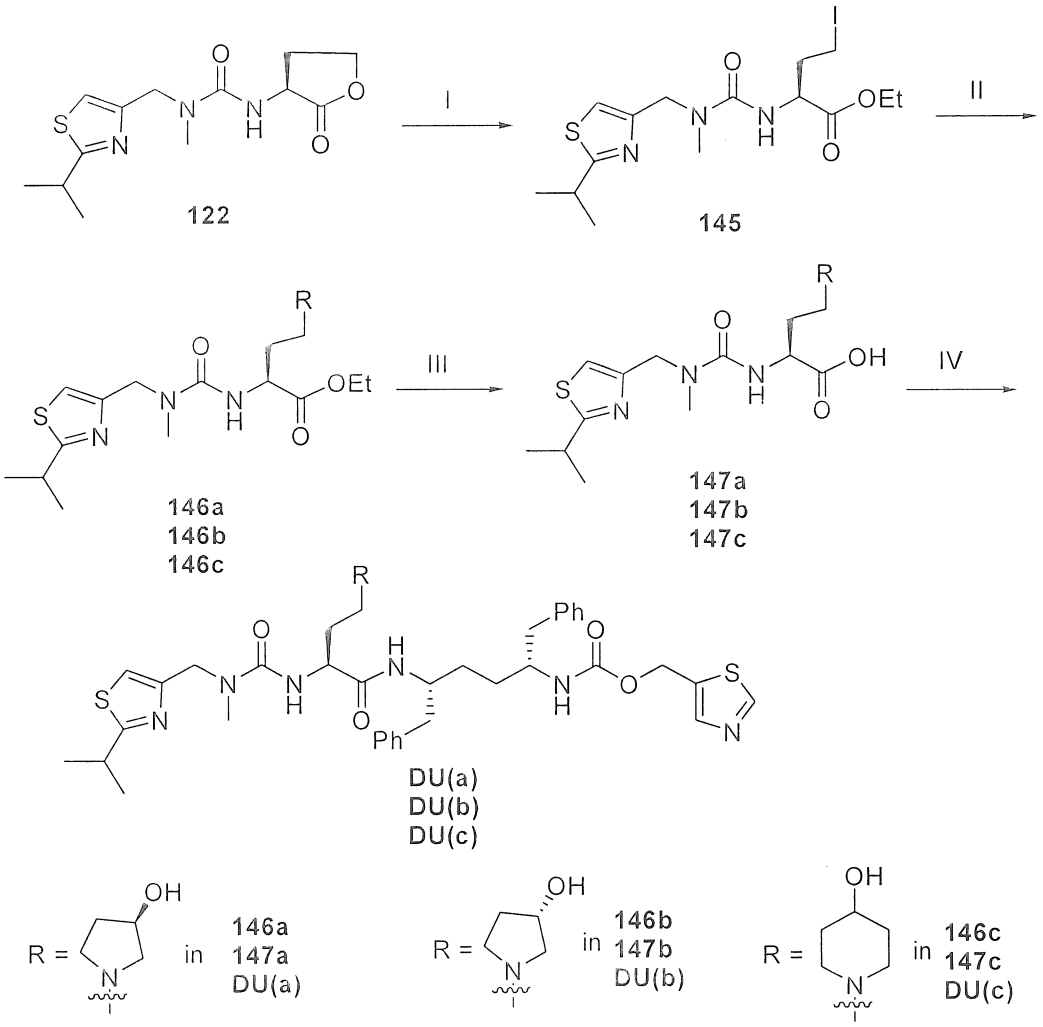
7,2-7,0 (10 H, m); 6,40 (1 H, m), 5,15 (2 H, s), 4,55-4,30 (3 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,63 (1 H, m), 3,4-3,1 (5 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,8-2,4 (6 H, m), 1,66 (4 H, m), 1,4-1,2 (10 H, m).

Ví dụ DT

Hợp chất theo Ví dụ DT được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất theo Ví dụ AF và metansulfonamit được sử dụng thay cho các hợp chất 8 và 138a. m/z: 798,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR (DMSO-d6) δ 11,65 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,50 (1 H, m), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,6 (1 H, m), 5,15 (2 H, s), 4,5-4,4 (3 H, m), 4,0-3,4 (2 H, m), 3,20 (1 H, m), 3,15 (3 H, s), 2,85 (3 H, s), 2,7-2,4 (6 H, m), 1,4-1,2 (10 H, m).

Điều chế các hợp chất theo các Ví dụ DU(a-c)

Sơ đồ 96



I. TMSI/EtOH/DCM; II. amino alcohol/DCM; III. a. NaOH/THF/H_2O; b. HCl; IV. cmpd 8/EDC/HOBt/DIPEA/DMF

Hợp chất 122

Hợp chất 122 được điều chế theo quy trình mô tả trong WO2008/010921 A2, và như được mô tả trong Sơ đồ 69.

Hợp chất 145

Thêm etyl alcohol (1,5mL, 25,6mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 122 (1,0 g, 4mmol) trong diclometan (5mL), sau đó thêm tiếp iodotrimetylsilan (2mL, 14,3mmol). Khuấy hỗn hợp trong 6 giờ rồi dùng trực tiếp cho bước tiếp theo. m/z: 453,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất 146a

Thêm dung dịch chứa (R)-3-hydroxypyrrolidin (435mg, 5mmol) trong diclometan (1mL) vào dung dịch chứa Hợp chất 145 (1mmol) trong diclometan (2mL). Khuấy hỗn hợp trong 12 giờ và loại bỏ dung môi dưới áp suất rút gọn. Tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh (MeOH 0-20% trong diclometan) để thu được Hợp chất 146a (230mg). m/z: 413,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 146b

Hợp chất 146b (200mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 146a, chỉ khác là hợp chất (S)-3-hydroxypyrrolidin được sử dụng thay cho hợp chất (R)-3-hydroxypyrrolidin. m/z: 413,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 146c

Hợp chất 146c (380mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 146a, chỉ khác là 4-hydroxypiperidin được sử dụng thay cho (R)-3-hydroxypyrrolidin. m/z: 427,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 147a

Hợp chất 147a (250mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 144, chỉ khác là Hợp chất 146a được sử dụng thay cho hợp chất 143.

Hợp chất 147b

Hợp chất 147b (210mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 144, chỉ khác là Hợp chất 146b được sử dụng thay cho hợp chất 143.

Hợp chất 147c

Hợp chất 147c (400mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 144, chỉ khác là Hợp chất 146c được sử dụng thay cho hợp chất 143.

Ví dụ DU(a)

Hợp chất theo Ví dụ DU(a) (250mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 147a được sử dụng thay cho hợp chất 138a. m/z: 776,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,19 (2 H, m), 4,54 (2 H, m), 4,25 (1 H, m), 4,2-4,1 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,22 (1 H, m), 2,94 (3 H, s), 2,8-2,7 (6 H, m), 2,5-2,3 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (6 H, m), 1,37 (6 H, m).

Ví dụ DU(b)

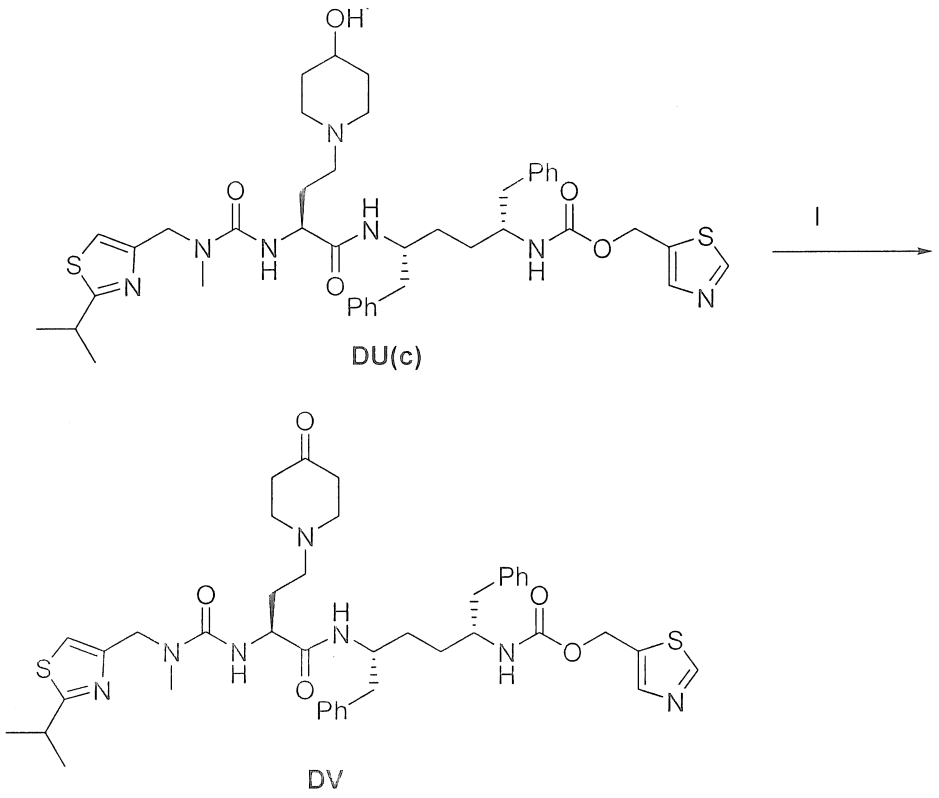
Hợp chất theo Ví dụ DU(b) (253mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 147b được sử dụng thay cho hợp chất 138a. m/z: 776,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,22-7,05 (11 H, m), 5,18 (2 H, m), 4,5 (2 H, m), 4,25 (1 H, m), 4,2-4,1 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,95 (3 H, s), 2,8-2,6 (6 H, m), 2,6-2,3 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,8-1,4 (6 H, m), 1,37 (6 H, m).

Ví dụ DU(c)

Hợp chất theo Ví dụ DU(c) (450mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 147c được sử dụng thay cho hợp chất 138a. m/z: 790,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,20 (2 H, m), 4,54 (2 H, m), 4,2-4,0 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,58 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,97 (3 H, s), 2,8-2,6 (6 H, m), 2,25 (2 H, m), 2,08 (2 H, m), 1,9-1,6 (4 H, m), 1,6-1,4 (6 H, m), 1,38 (6 H, m),

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DV

Sơ đồ 97



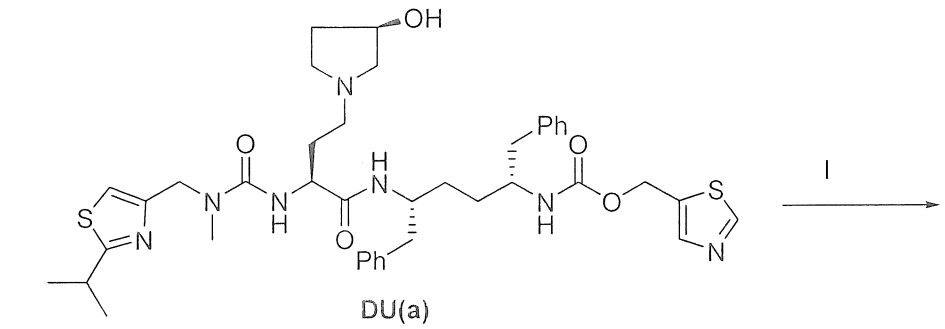
I.SO_3-pyridin/Et_3N/DMSO

Ví dụ DV

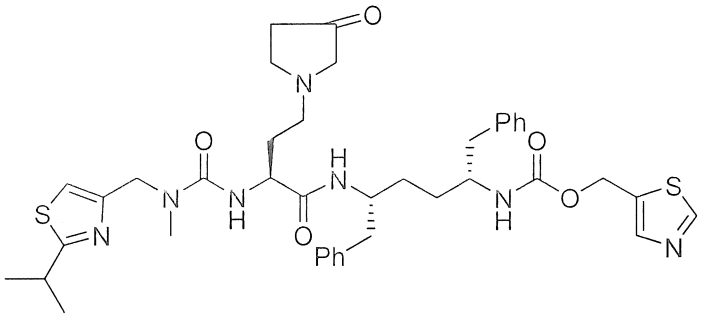
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất theo Ví dụ DU(c) (230mg, 0,29mmol) và trietylamin (0,14mL) trong DMSO (1mL) ở 25°C trong 30 phút, sau đó làm lạnh đến 5-10°C. Thêm phức hợp lưu huỳnh trioxit pyridin (0,17 g) vào hỗn hợp thu được ở trên và khuấy trong 1 giờ ở 5-10°C. Rót hỗn hợp vào nước đá và khuấy trong 20 phút, rồi chiết với EtOAc. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, hai lần bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, hai lần bằng nước, một lần bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc và tinh chế nhờ sắc ký cột nhanh (MeOH 0-20% trong diclometan) để thu được hợp chất theo Ví dụ DV (67mg). m/z: 788,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,1 (10 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,5 (1 H, br), 5,35 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,4-4,0 (4 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,8-2,5 (8 H, m), 2,4-2,2 (6 H, m), 2,0-1,4 (6 H, m), 1,32 (6 H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DW

Sơ đồ 98



DU(a)



DW

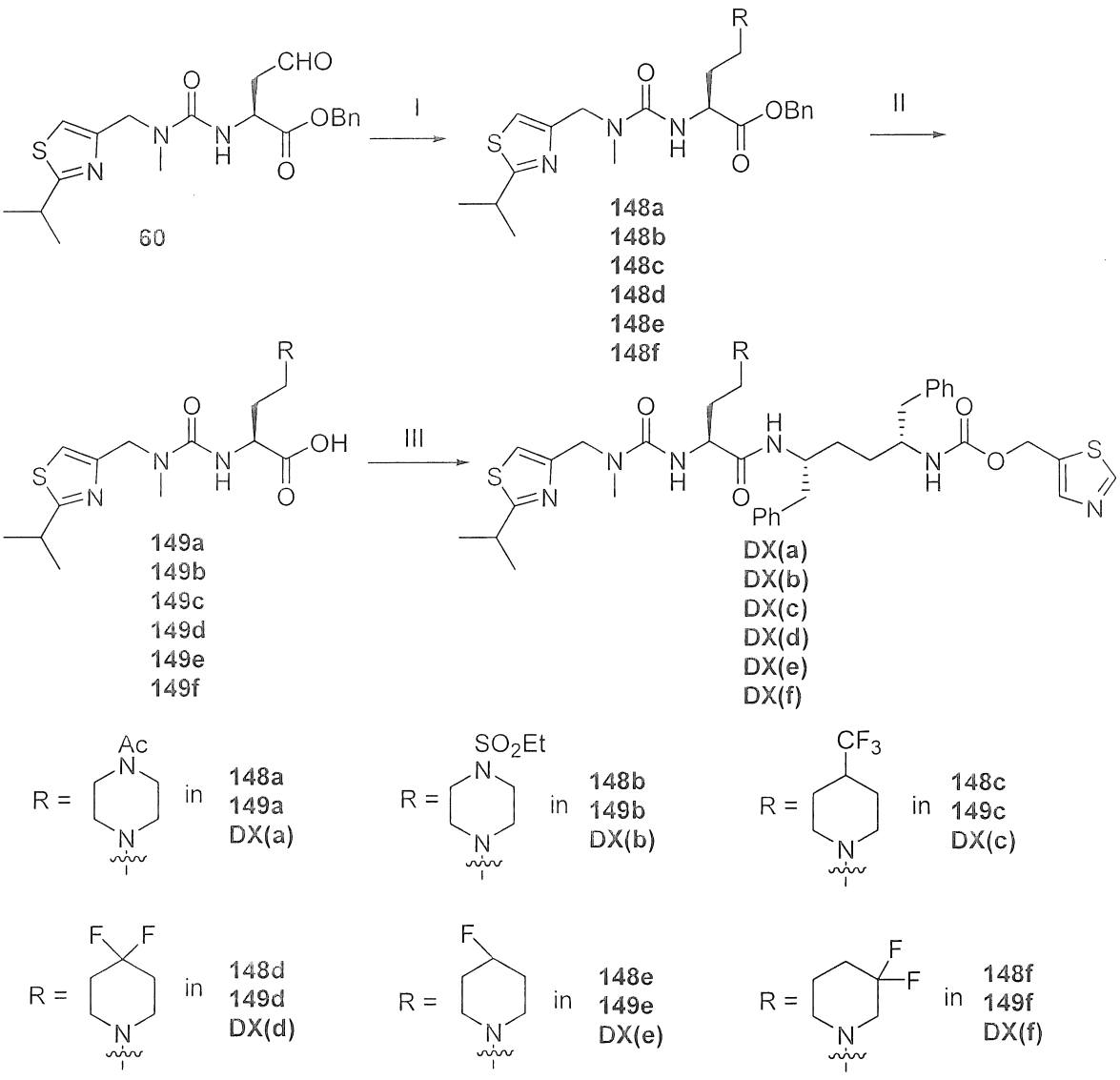
I.SO_3-pyridin/Et_3N/DMSO

Ví dụ DW

Hợp chất theo Ví dụ DW (78mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất theo Ví dụ DV, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ DU(a) được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ DU(c). m/z: 774,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,78 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,89 (1 H, s), 6,55 (1 H, br), 5,40 (1 H, m), 5,21 (2 H, s), 4,5-4,2 (3 H, m), 4,15 (1 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 3,1-2,9 (4 H, m), 2,9 (3 H, s), 2,8-2,5 (6 H, m), 2,40 (2 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,55 (2 H, m), 1,38 (8 H, m).

Điều chế các hợp chất theo các Ví dụ DX(a-f)

Sơ đồ 99



I.amin/NaBH(OAc)$_3$/AcOH/CH_3CN; II. a. NaOH/EtOH/H 20; b. HCl;
III. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA

Hợp chất 60

Hợp chất 60 được điều chế theo quy trình mô tả trong WO2008/010921 A2, và như đã mô tả bên trên ở Sơ đồ 23.

Hợp chất 148a

Thêm dung dịch 1-axetylpiperazin (512mg, 4mmol) trong CH_3CN (1mL) vào dung dịch chứa Hợp chất 60 (800mg, 2mmol) trong CH_3CN (8mL), sau đó thêm tiếp HOAc (240 ul, 4mmol) vào $NaBH(OAc)_3$ (1,33 g, 6mmol). Khuấy hỗn hợp trong 12 giờ và pha loãng với EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, nước, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (iPrOH 0-12% trong diclometan) để thu được Hợp chất 148a (250mg). m/z: 516,1

$(M+H)^+$.

Hợp chất 148b

Hợp chất 148b (530mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 148a, chỉ khác là 1-etylsulfonylpiperazin được sử dụng thay cho 1-axetylpiperazin. m/z: 566,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 148c

Hợp chất 148c (384mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 148a, chỉ khác là 4-triflometylpiperidin được sử dụng thay cho 1-axetylpiperazin. m/z: 541,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 148d

Hợp chất 148d (342mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 148a, chỉ khác là 4, 4-diflopiperidin được sử dụng thay cho 1-axetylpiperazin. m/z: 509,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 148e

Hợp chất 148e (320mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 148a, chỉ khác là 4-flopiperidin được sử dụng thay cho 1-axetylpiperazin. m/z: 491,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 148f

Hợp chất 148f (389mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 148a, chỉ khác là 3,3-diflopiperidin được sử dụng thay cho 1-axetylpiperazin. m/z: 509,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 149a

Thêm dung dịch natri hydroxit 1,0 N (0,53mL, 0,53mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 148a (250mg, 0,48mmol) trong etyl alcohol (3mL). Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ và loại bỏ dung môi dưới áp suất rút gọn. Thêm axit clohydric 4,0 N trong dioxan (0,13mL, 0,52mmol) và cho bay hơi hỗn hợp. Cho bay hơi hỗn hợp cùng DMF (2x100mL) để thu được Hợp chất 149a, và dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 149b

Hợp chất 149b được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 149a, chỉ khác là Hợp chất 148b được sử dụng thay cho Hợp chất 148a.

Ví dụ 149c

Hợp chất 149c được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 149a, chỉ khác là Hợp chất 148c được sử dụng thay cho Hợp chất 148a.

Ví dụ 149d

Hợp chất 149d được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 149a, chỉ khác là Hợp chất 148d được sử dụng thay cho Hợp chất 148a.

Ví dụ 149e

Hợp chất 149e được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 149a, chỉ khác là Hợp chất 148e được sử dụng thay cho Hợp chất 148a.

Ví dụ 149f

Hợp chất 149f được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 149a, chỉ khác là Hợp chất 148f được sử dụng thay cho Hợp chất 148a.

Ví dụ DX(a)

Hợp chất DX(a) (90mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 149a được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 817,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,40 (1 H, m), 5,40 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,5-3,2 (5 H, m), 2,92 (3 H, s), 2,9-2,6 (4 H, m), 2,4-2,2 (6 H, m), 2,07 (3 H, s), 1,9 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).

Ví dụ DX(b)

Hợp chất DX(b) (150mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 149b được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 867,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,78 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,92 (1 H, s), 6,4 (1 H, br), 5,35 (1 H, br), 5,2 (2 H, s), 4,6-4,0 (4 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,3-3,1 (5 H, m), 2,92 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,5-2,2 (6 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,6-1,3 (13 H, m).

Ví dụ DX(c)

Hợp chất DX(c) (427mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 149c được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 842,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,77 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,88 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,50 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,7-4,3 (2 H, m), 4,18 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 3,05-2,8 (4 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,25 (2 H, m), 2,0-1,65 (6 H, m), 1,6-1,2 (14 H, m).

Ví dụ DX(d)

Hợp chất DX(d) (390mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 149d được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 810.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.4-7.0 (10 H, m), 6.89 (1 H, s), 6.40 (1 H, br), 5.40 (1 H, br), 5.22 (2 H, m), 4.6-4.3 (2 H, m), 4.22 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.24 (1 H, m), 3.0-2.6 (7 H, m), 2.5 -2.2 (6 H, m), 2.0-1.7 (6 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m).

Ví dụ DX(e)

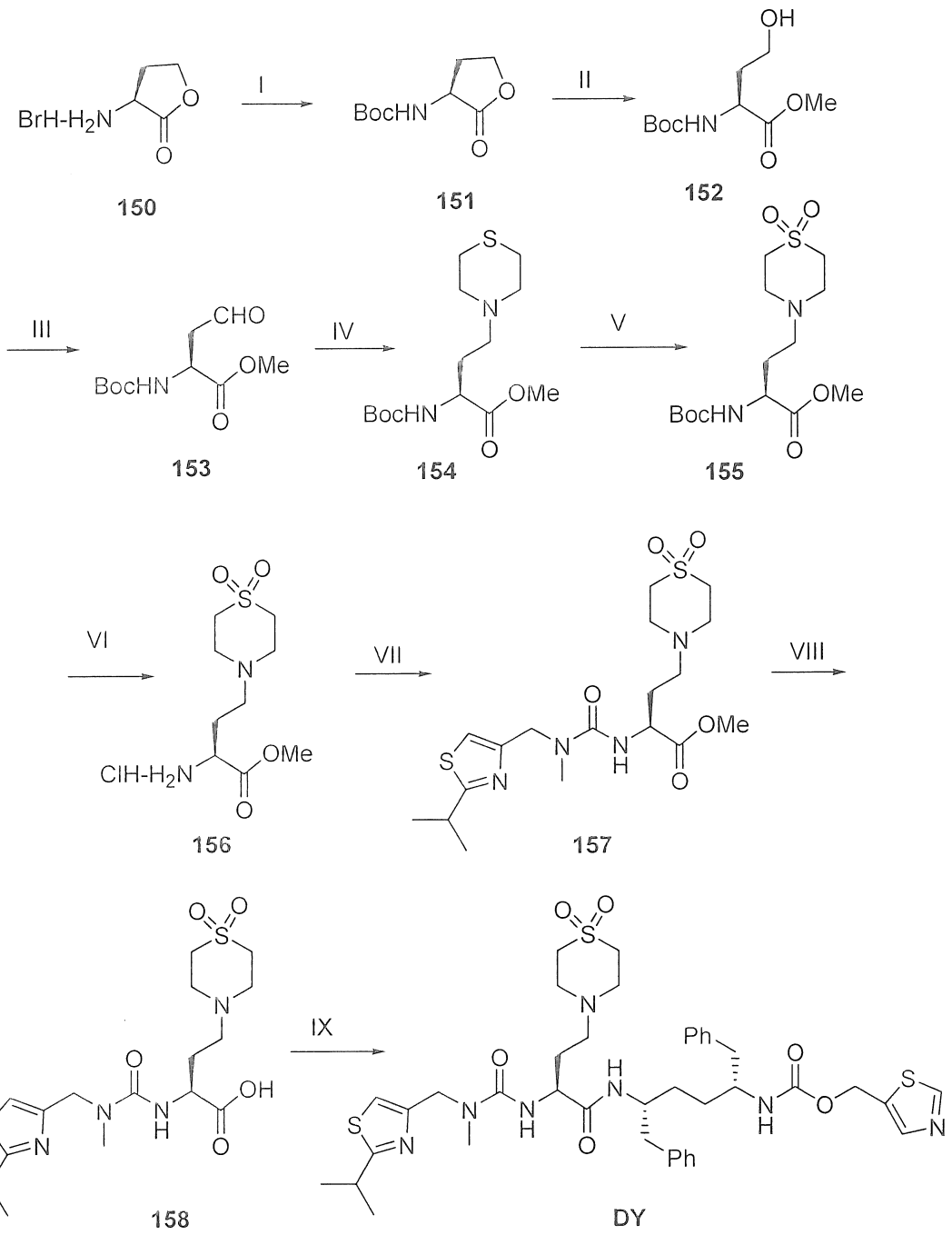
Hợp chất theo Ví dụ DX(e) (160mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 149e được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 792,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,77 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,87 (1 H, s), 6,45 (1 H, br), 5,55 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,9-4,3 (3 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 3,1-2,8 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,6-2,1 (6 H, m), 2,0-1,4 (8 H, m), 1,37 (6 H, m).

Ví dụ DX(f)

Hợp chất theo Ví dụ DX(f) (480mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 149f được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 810,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,77 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,93 (1 H, br), 6,84 (1 H, s), 6,40 (1 H, br), 5,50 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,5-4,3 (2 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,24 (1 H, m), 3,05-2,8 (5 H, m), 2,8-2,6 (4 H, m), 2,5-2,2 (6 H, m), 2,0-1,75 (4 H, m), 1,7-1,37 (10 H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ DY

Sơ đồ 100



I. Boc_2O/THF; II.NaOMe/MeOH; III. SO_3-pyridin/DMSO/Et_3N;
IV. thiomorpholin/$NaBH(OAc)_3$/HOAc; V. 4-metylmorpholin N-oxit/OsO_4;
VI. HCl; VII. a. CDI; b. Hợp chất 9; VIII. a. NaOH; b. HCl;
IX. EDC/HOBt/ Hợp chất 8

Hợp chất 150

Hợp chất 150 được mua từ Aldrich.

Hợp chất 151

Thêm trietylamin (21mL, 151mmol) vào hỗn dịch của Hợp chất 150 (25 g, 137mmol) trong THF (400mL), sau đó thêm tiếp Boc_2O (31,5 g, 144mmol). Khuấy

hỗn hợp trong 48 giờ, và loại bỏ dung môi. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc, và rửa hai lần bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa, một lần bằng nước, và một lần bằng nước muối, sau đó làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc để thu được hợp chất 151 (25 g).

Hợp chất 152

Thêm dung dịch natri methoxit 4,4 N trong metanol (0,46mL, 2mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 151 (2,0 g, 10mmol) trong MeOH (20mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp trong 45 phút và làm lạnh bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Cho bay hơi dung môi, và pha loãng phần cặn bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước, nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc để thu được hợp chất 152 (2,6 g).

Hợp chất 153

Hợp chất 153 (1,9 g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất theo Ví dụ DV, chỉ khác là Hợp chất 152 được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ DU(c).

Hợp chất 154

Hợp chất 154 (1,65 g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 148a, chỉ khác là Hợp chất 153 và 4-thiomocpholin được sử dụng thay cho Hợp chất 60 và 1-axetylpiperazin.

Hợp chất 155

Thêm 4-metylmocpholin N-oxit (1,25 g, 10mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 154 (1,55 g, 4,86mmol) trong axeton/nước (270mL/70mL), sau đó thêm tiếp dung dịch OsO_4/tBuOH (6,8mL, 2,5%). Khuấy hỗn hợp trong 12 giờ và loại các dung môi dưới áp suất rút gọn. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtAOc 60-100% trong hexan) để thu được Hợp chất 155 (1,44 g).

Hợp chất 156

Hợp chất 156 được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 140a, chỉ khác là Hợp chất 155 được sử dụng thay cho Hợp chất 139a.

Hợp chất 157

Hợp chất 157 (660mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ DM(a), chỉ khác là Hợp chất 156 được sử dụng thay cho Hợp chất 140a. m/z:

447,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 158

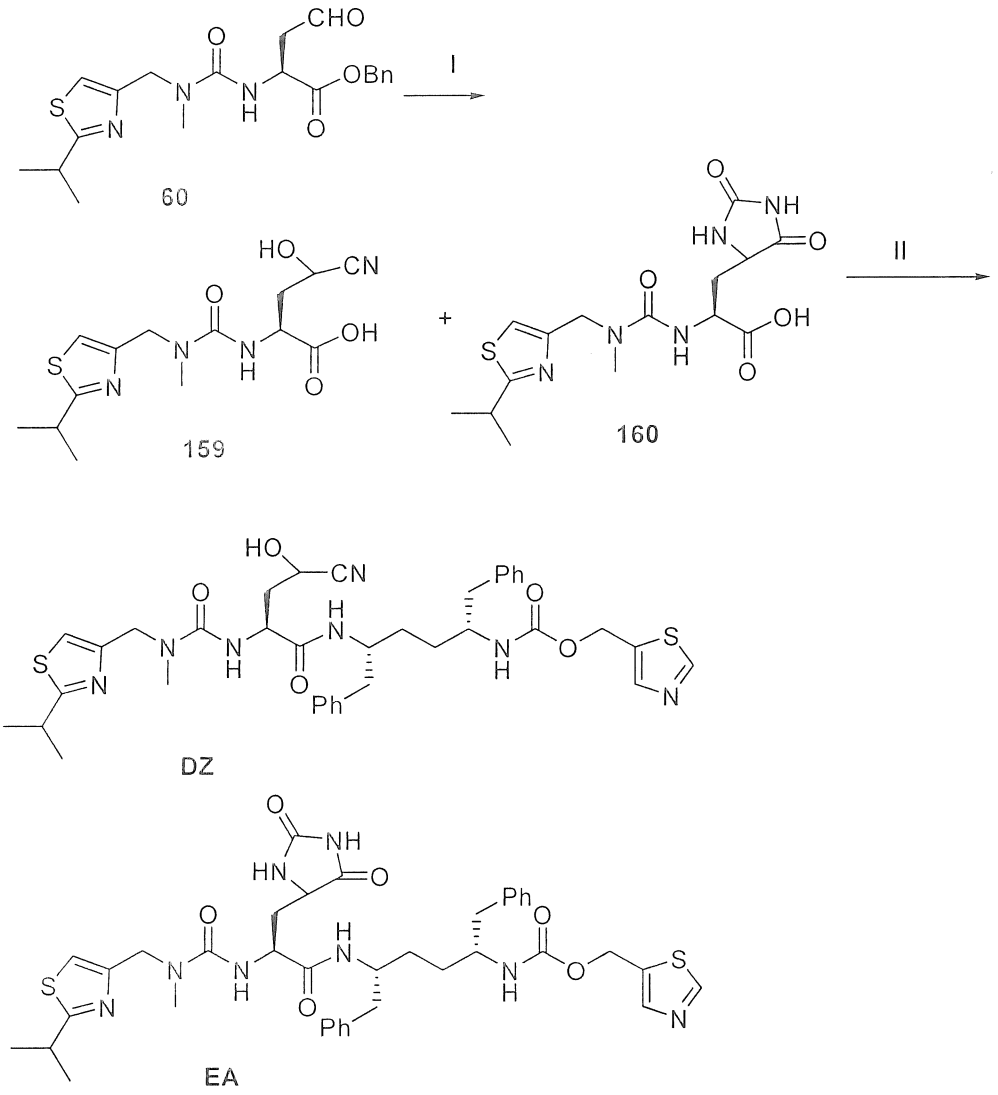
Hợp chất 157 (660mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 144, chỉ khác là Hợp chất 157 được sử dụng thay cho Hợp chất 143. m/z: 433,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ DY

Hợp chất theo Ví dụ DY (350mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 158 được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 824,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,80 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,2-7,0 (10 H, m), 6,96 (1 H, s), 6,71 (1 H, br), 6,4 (1 H, br), 5,21 (2 H, m), 5,15 (1 H, br), 4,5-4,1 (4 H, m), 3,80 (1 H, m), 3,22 (1 H, m), 3,0-2,8 (11 H, m), 2,8-,2,6 (4 H, m), 2,47 (2 H, m), 2,0-1,7 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).

Điều chế Hợp chất theo các Ví dụ DZ-EA

Sơ đồ 101



I.NaCN/$(NH4)_2CO_3$/EtOH/H_2O/90 C; II. EDC/HOBt/Hợp chất 8

Hợp chất 159/160

Thêm amoni cacbonat (600mg, 6,4mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 60 (1,6mmol) trong EtOH/H_2O (1,6mL/1,6mL), sau đó thêm tiếp natri xyanua (158mg). Đun nóng hỗn hợp ở 90°C trong 16 giờ và làm lạnh đến 25°C. Thêm axit clohydric 1N vào cho đến khi thu được độ pH = 3-4. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc, và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và Cô đặc để thu được Hợp chất 159 và 160, các hợp chất này được dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

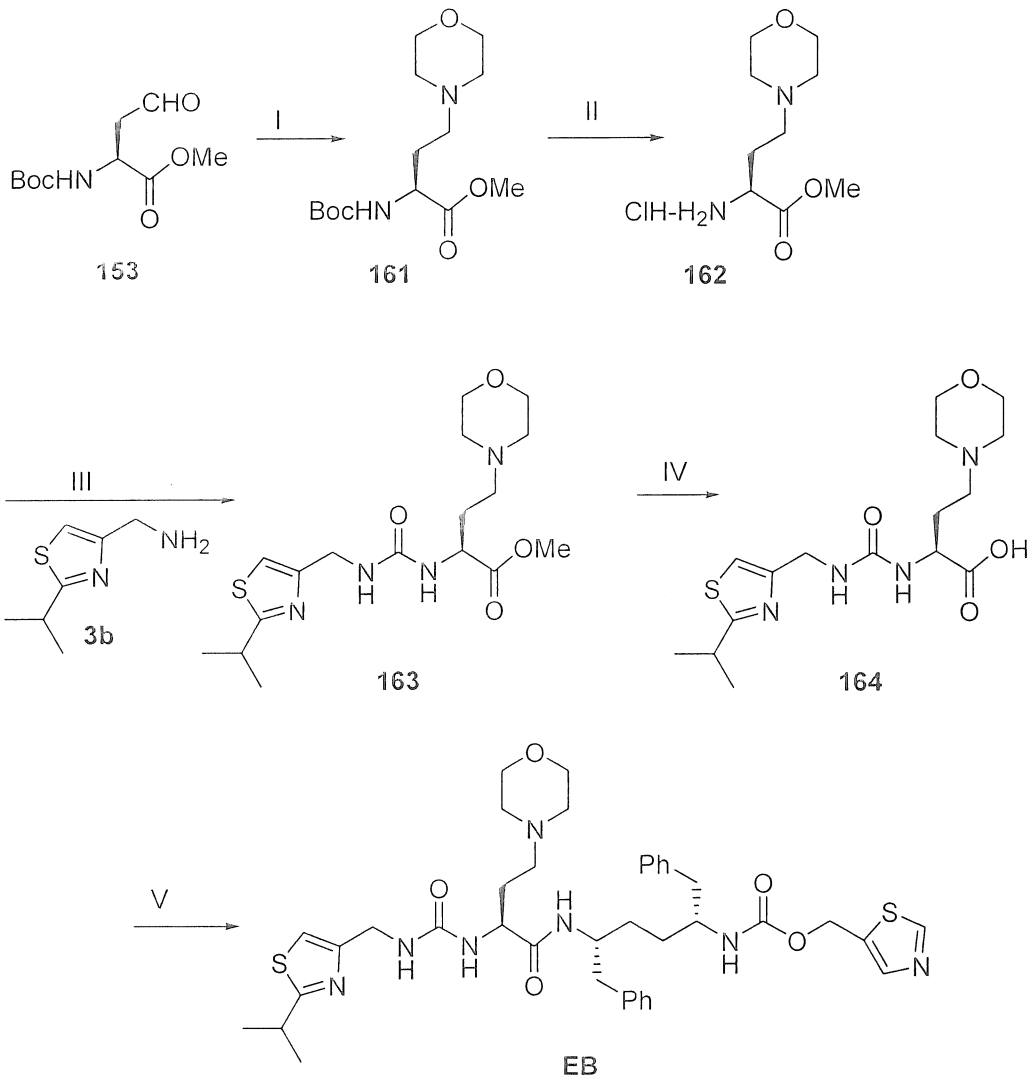
Ví dụ DZ/EA

Các hợp chất theo các Ví dụ DZ (80mg) và EA (60mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Các hợp chất 159 và 160

được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. Ví dụ DZ: m/z: 732,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,75 (1 H, m), 7,80 (1 H, m), 7,3-7,0 (10 H, m), 6,95 (1 H, m), 6,8 (1 H, br), 6,40 (1 H, br), 5,8 (1 H, br), 5,20 (2 H, m), 4,40 (2 H, m), 4,2-3,8 (3 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,95 (3 H, m), 2,8-2,3 (6 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m), Ví dụ EA: m/z: 775,2 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,81 (1 H, s), 8,02 (1 H, br), 7,9 (1 H, s), 7,85 (1 H, br), 7,3-7,0 (11 H, m), 6,3 (1 H, br), 5,4-5,1 (3 H, m), 4,6-4,3 (2 H, m), 4,2-3,8 (2 H, m), 3,8-3,4 (1 H, m), 3,3 (1 H, m), 3,1-2,9 (3 H, m), 2,8-2,4 (4 H, m), 2,15 (2 H, m), 1,7-1,2 (10 H, m).

Điều chế Hợp chất theo Ví dụ EB

Sơ đồ 102



I.mocpholin/$NaBH(OAc)_3$/HOAc; II. HCl; III. a. CDI; b. Hợp chất 3b; IV. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/Hợp chất 8

Hợp chất 161

Hợp chất 161 (11g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 148a, chỉ khác là Hợp chất 153 và mocpholin được sử dụng thay cho các Hợp chất 60 và 1-axetylpiperazin. m/z: 303,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 162

Hợp chất 162 (10,4 g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 140a, chỉ khác là Hợp chất 161 được sử dụng thay cho các Hợp chất 139a. m/z: 203,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3b

Hợp chất 3b được điều chế theo quy trình mô tả trong WO2008/010921 A2, và như được mô tả bên trên trong Sơ đồ 10.

Hợp chất 163

Hợp chất 163 (540mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ DM(a), chỉ khác là Hợp chất 162 và 36 được sử dụng thay cho các Hợp chất 140a và 9. m/z: 385,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 164

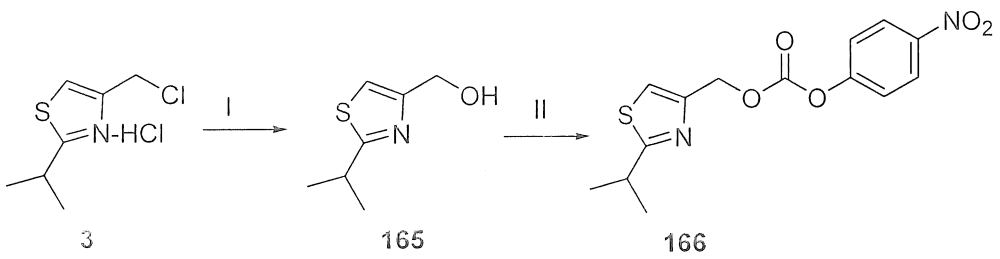
Hợp chất 164 (780mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 144, chỉ khác là Hợp chất 163 được sử dụng thay cho các Hợp chất 143. m/z: 371,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ EB

Hợp chất EB (210mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 164 được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 762,2 $(M+H)^+$, ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 9,06 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,7 (1 H, br), 7,2-7,0 (12 H, m), 6,55 (1 H, br), 6,20 (1 H, br), 5,18 (2 H, s), 4,23 (2 H, m), 4,15 -3,8 (2 H, m), 3,65 (1 H, m), 3,55 (4 H, m), 3,2 (1 H, m), 2,7-2,4 (6 H, m), 2,3-2,0 (6 H, m), 1,5-1,2 (10 H, m).

Điều chế Hợp chất 166

Sơ đồ 103



I. $NaOH/H_2O$; II. bis(4-nitrophenyl) carbonate/Et_3N

Hợp chất 3

Hợp chất 3 được điều chế theo quy trình được mô tả trong WO2008/010912 A2.

Hợp chất 165

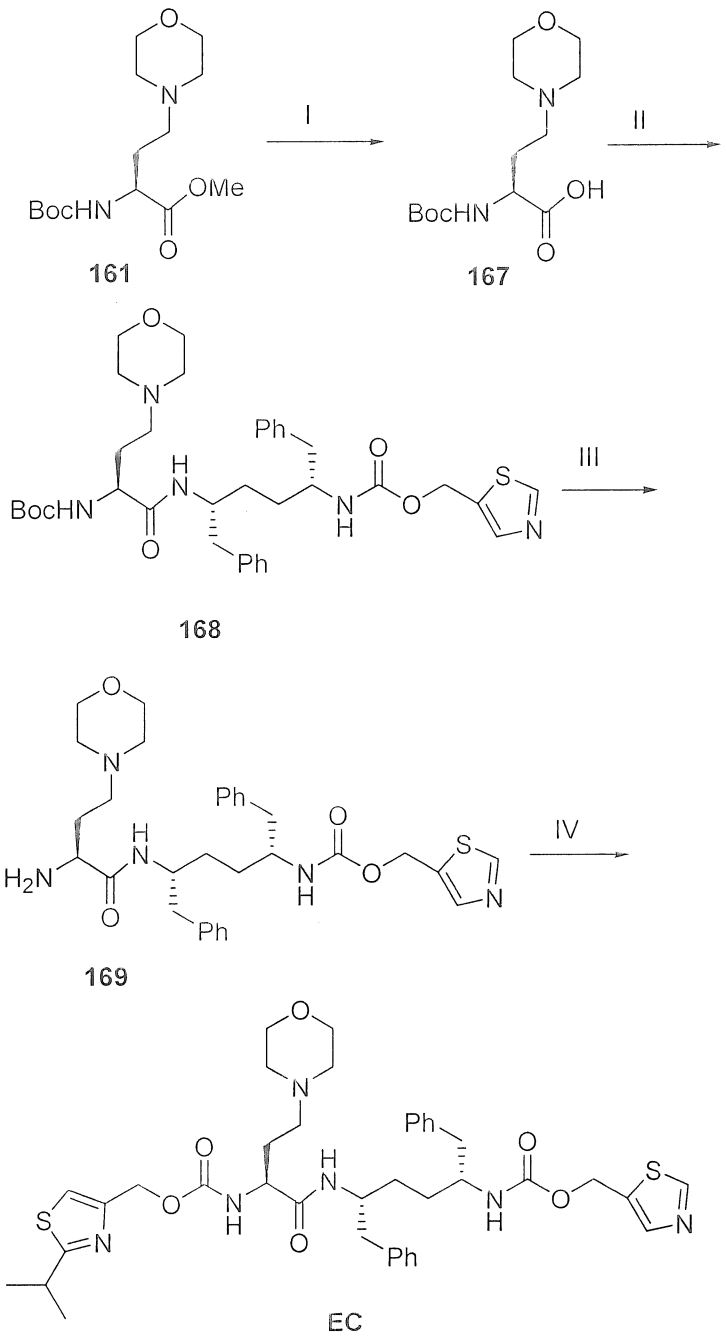
Thêm natri hydroxit (1,5 g, 38mmol) vào hỗn dịch của Hợp chất 3 (2,65 g, 12,5mmol) trong nước (10mL). Đun nóng hỗn hợp ở 90°C trong 12 giờ và làm lạnh đến 25°C. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 % trong hexan) để thu được hợp chất 165 (810mg).

Hợp chất 166

Thêm bis(4-nitrophenyl) cacbonat (1,73 g, 5,7mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 165 (810mg, 5,2mmol) trong DCM (12mL), sau đó thêm tiếp trietylamin (1,1mL, 7,8mmol). Khuấy hỗn hợp trong 14 giờ và loại bỏ các dung môi. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc, và rửa hai lần bằng natri cacbonat bão hòa, sau đó là nước và cuối cùng là nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc và tinh chế nhờ sắc ký cột nhanh (EtOAc 20% trong hexan) để thu được Hợp chất 166 (1,4 g).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ EC

Sơ đồ 104



I. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/Hợp chất 8; III. A. HCl; b. NaOH;
IV. Hợp chất 166/iPr_2NEt

Hợp chất 167

Hợp chất 167 được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 144, chỉ khác là Hợp chất 161 được sử dụng thay cho Hợp chất 143.

Hợp chất 168

Hợp chất 168 (1,2 g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 167 được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 680,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất 169

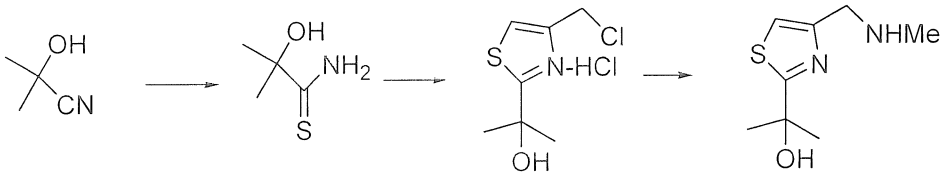
Thêm axit clohydric 4 N (4,4mL, 17,6mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 168 (1,2 g, 1,8mmol) trong MEOH (10mL). Khuấy hỗn hợp trong 6 giờ, và loại bỏ các dung môi. Phần cặn được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 2 N (pH = 11), và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc để thu được Hợp chất 169 (1,0 g).

Ví dụ EC

Thêm Hợp chất 166 (71mg, 0,22mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 169 (116mg, 0,2mmol) trong CH_3CN (2mL), sau đó thêm tiếp trietylamin (71µl, 0,4mmol). Khuấy hỗn hợp trong 48 giờ, và pha loãng với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa, nước, nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (iPrOH 0-15% trong DCM) để thu được hợp chất 1703 (130mg). m/z: 763,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,75 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,67 (1 H, br), 7,3-7,0 (11 H, m), 6,22 (1 H, m), 5,24 (2 H, s), 5,16 (2 H, s), 5,10 (1 H, br), 4,28-4,10 (2 H, m), 3,8 (1 H, m), 3,6 (4 H, m), 3,32 (1 H, m), 2,9-2,6 (4 H, m), 2,4-2,1 (6 H, m), 1,8 (2 H, m), 1,6 (2 H, m), 1,4 (8 H, m).

Điều chế Hợp chất 173

Sơ đồ 105



170 171 172 173

Hợp chất 170

Hợp chất 170 được mua từ Aldrich.

Hợp chất 171

Khí hydro sulfua được sục qua dung dịch chứa Hợp chất 170 (1,8mL, 20mmol) trong pyridin (100mL) và trietylamin (4,4mL) trong 5 giờ. Làm sạch dung dịch bằng nitơ trong 10 phút và loại bỏ các dung môi. Cho bay hơi phần còn lại ba lần với 10mL etyl alcohol. Tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh (iPrOH 10% trong DCM) để thu được Hợp chất 171 (2,0 g).

Hợp chất 172

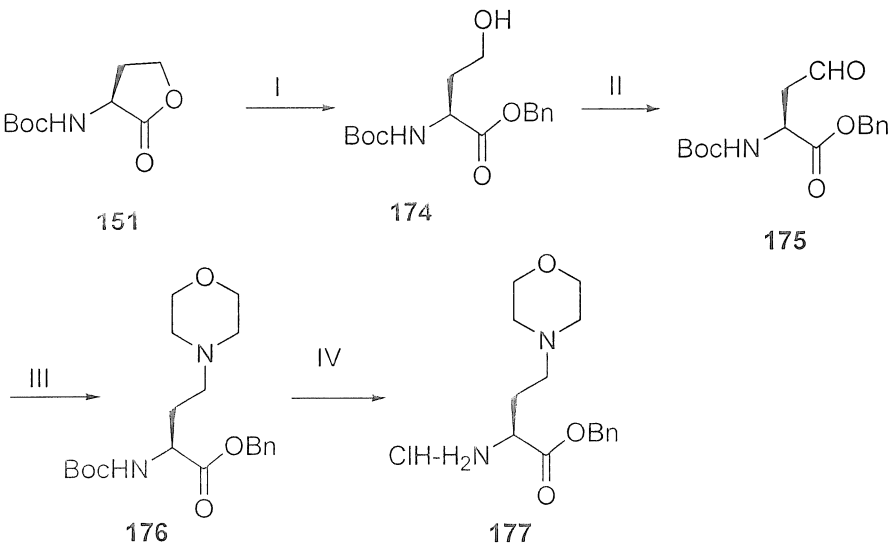
Thêm 1,3-dicloaxeton (2,1 g, 17mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất 171 (2 g, 17mmol) trong axeton (30mL), rồi thêm tiếp $MgSO_4$ (2,0 g, 17mmol). Hỗn hợp được hồi lưu trong 12 giờ và làm lạnh đến 25°C. Lọc hỗn hợp. Cô đặc để thu được Hợp chất 172. m/z: 191,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất 173

Thêm dung dịch chứa Hợp chất 172 (17mmol) trong nước (10mL) vào dung dịch metylamin 40% trong nước (36mL). Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ, và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh (10 % MeOH trong DCM) để thu được Hợp chất 173. m/z: 187,0 $(M+H)^+$.

Điều chế Hợp chất 177

Sơ đồ 106



I.a. NaOH/EtOH/H_2O; b. BnBr/DMF; II.SO_3-pyridin;
III. mocpholin/$NaBH(Oac)_3$/HOAc; IV. HCl

Hợp chất 174

Thêm dung dịch natri hydroxit (2,1 g, 52,5mmol, 30mL) vào dung dịch chứa Hợp chất 151 (10,5 g, 50mmol) trong etyl alcohol (160mL). Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ, và loại bỏ dung môi dưới áp suất rút gọn. Cho bay hơi phần còn lại ba lần với 200mL etyl alcohol. Làm khô chất rắn màu trắng thu được ở 60°C trong 2 giờ dưới chân không cao. Thêm DMF (80mL), sau đó thêm tiếp benzyl bromua (7,3mL, 61mmol). Khuấy hỗn hợp trong 12 giờ trong tối và pha loãng với EtOAc. Rửa pha hữu

cơ năm lần với nước, tiếp theo rửa một lần với nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Cô đặc để thu được Hợp chất 174 (15 g).

Hợp chất 175

Hợp chất 175 được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất theo Ví dụ DV, chỉ khác là Hợp chất 174 được sử dụng thay hợp chất theo Ví dụ DU(c).

Hợp chất 176

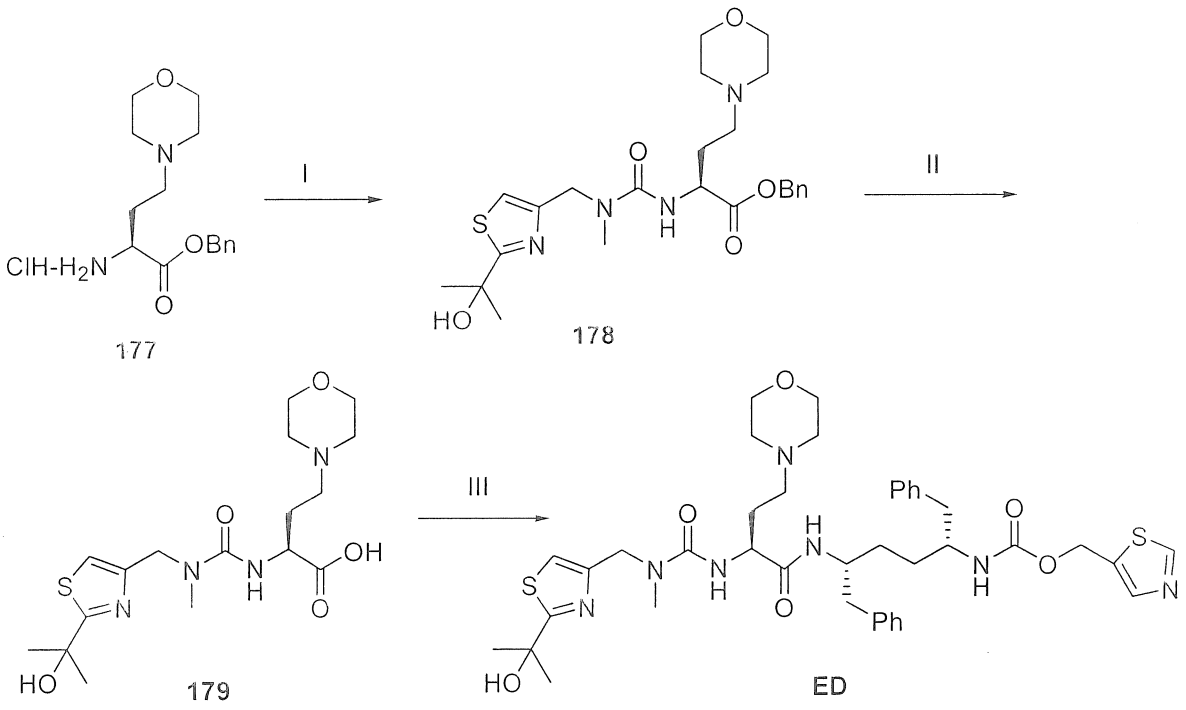
Hợp chất 176 được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 148a, chỉ khác là Hợp chất 176 và mocpholin được sử dụng thay Hợp chất 60 và 1-axetylpiperazin.

Hợp chất 177

Hợp chất 177 (3,4 g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 140a, chỉ khác là Hợp chất 176 được dùng thay Hợp chất 139a. m/z: 279,1 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ ED

Sơ đồ 107



I.a. CDI/DIPEA; b. Hợp chất 173; 11.a. NaOH; b. HCl; III. Hợp chất 8/EDC/HOBt

Hợp chất 178

Hợp chất 178 (300mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất theo Ví dụ DM(a), chỉ khác là các Hợp chất 173 và 177 được dùng thay các Hợp chất 140a và 9. m/z: 491,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất 179

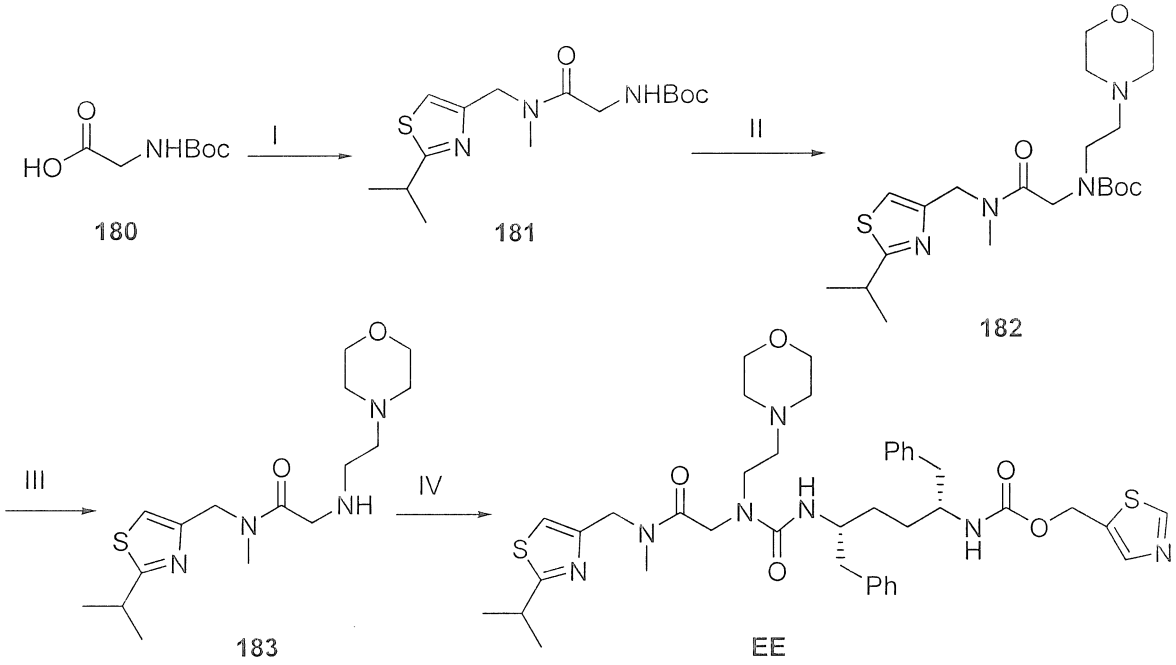
Hợp chất 179 được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 149a, chỉ khác là Hợp chất 178 được dùng thay Hợp chất 148a. m/z: 279,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ ED

Hợp chất theo Ví dụ ED (370mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 179 được dùng thay Hợp chất 138a. m/z: 792,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,98 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,20-7,08 (11 H, m), 5,20 (2 H, m), 4,55 (2 H, m), 4,3-4,0 (4 H, m), 3,75 (3 H, m), 3,4 (2 H, m), 3,2-3,0 (4 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,70 (4 H, m), 2,1-1,8 (2 H, m), 1,7-1,4 (10 H, m).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ EE

Sơ đồ 108



I. Hợp chất 9/EDC/HOBt; II. a. NaH/DMF; b. 2-mocpholinetylbromua;
III. a. TFA/DCM; b. NaOH; IV. a. triphosgen/DIPEA; b. Hợp chất 8/DIPEA

Hợp chất 180

Hợp chất 180 được mua từ Aldrich.

Hợp chất 181

Hợp chất 181 (1,6 g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là các Hợp chất 180 và 9 được sử dụng thay cho các Hợp chất 8 và 138a. m/z: 327,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất 182

Thêm dung dịch chứa Hợp chất 181 (328mg, 1mmol) trong DMF (1mL) vào hỗn dịch của natri hydrua (52mg, 60%, 1,3mmol) trong DMF (4mL). Khuấy hỗn hợp trong 90 phút và thêm nhỏ giọt dung dịch 2-mocpholinetyl bromua (212mg, 1,1mmol) trong DMF (1mL). Khuấy hỗn hợp trong 12 giờ và dập tắt bằng nước. Pha nước được chiết ba lần với EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa 5 lần bằng nước và 1 lần bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Các pha hữu cơ đã làm khô được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (MeOH 0-10% trong DCM) để thu được Hợp chất 182 (267mg). m/z: 441,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 183

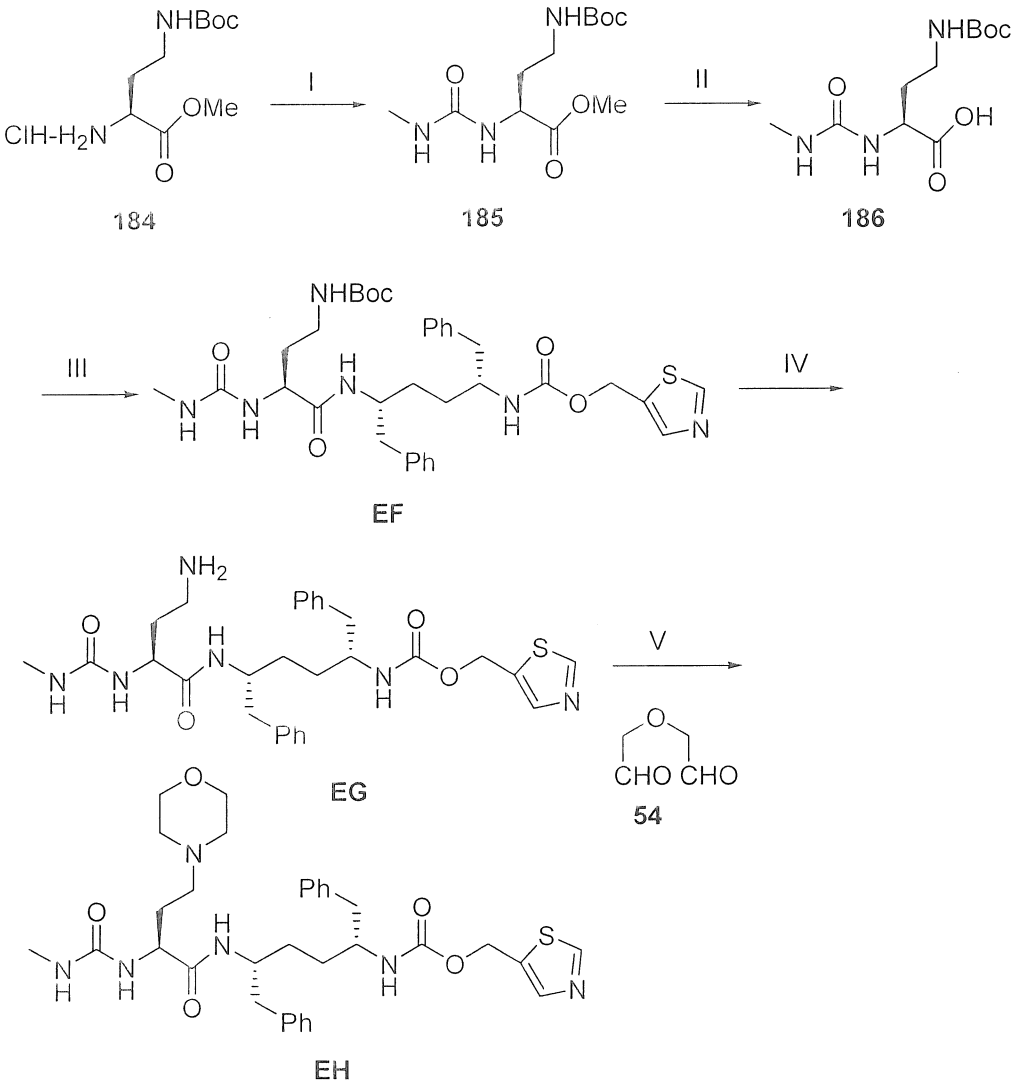
Hợp chất 183 (175mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 169, chỉ khác là Hợp chất 183 được sử dụng thay cho Hợp chất 168. m/z: 341,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ EE

Thêm dung dịch chứa Hợp chất 8 (210mg, 0,51mmol) và DIPEA (194µl) trong DCM (1,8mL) vào dung dịch triphosgen (56mg, 0,19mmol) trong DCM (1mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút, và thêm dung dịch chứa Hợp chất 183 (175mg, 0,51mmol) và DIPEA (194µl) trong DCM (1mL). Đun nóng nhẹ hỗn hợp đến 25°C và khuấy trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc, và rửa hai lần bằng natri cacbonat bão hòa, một lần với nước, một lần với nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4. Các pha hữu cơ đã làm khô được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (15% iPrOH trong DCM) để thu được hợp chất theo Ví dụ EE (150mg). m/z: 776,3 $(M+H)^+$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,25-7,05 (11 H, m), 5,21 (2 H, s), 4,6 (2 H, m), 4,3-4,1 (2 H, m), 3,95 (1 H, m), 3,75 (1 H, s), 3,47 (4 H, m), 3,3 (5 H, m), 3,06/2,94 (3 H, s), 2,7 (4 H, m), 2,30 (4 H, m), 1,6-1,2 (10 H, m).

Điều chế các hợp chất theo các Ví dụ EF-EH

Sơ đồ 109



1. a. CDI/DIPEA; b. $MeNH_2$; II.a. NaOH/THF/H_2O; b. HCl;
III.cmpd 8/EDC/HOBt/DIPEA; IV. a. TFA/DCM; b. NaOH;
V. $NaBH(OAc)_3$/HOAc

Hợp chất 184

Hợp chất 184 được mua từ Aldrich.

Hợp chất 185

Hợp chất 185 (291mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ DM(a), chỉ khác là Hợp chất 184 và metylamin được sử dụng thay cho Hợp chất 140a và 9. m/z: 289,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất 186

Hợp chất 186 được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 144, chỉ khác là Hợp chất 185 được sử dụng thay cho Hợp chất 143. m/z: 275,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ EF

Hợp chất theo Ví dụ EF (102mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 186 được sử dụng thay cho các Hợp chất 138a. m/z: 667,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ EG

Hợp chất theo Ví dụ EG (144mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 169, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ EF được dùng thay cho Hợp chất 168. m/z: 567,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 54

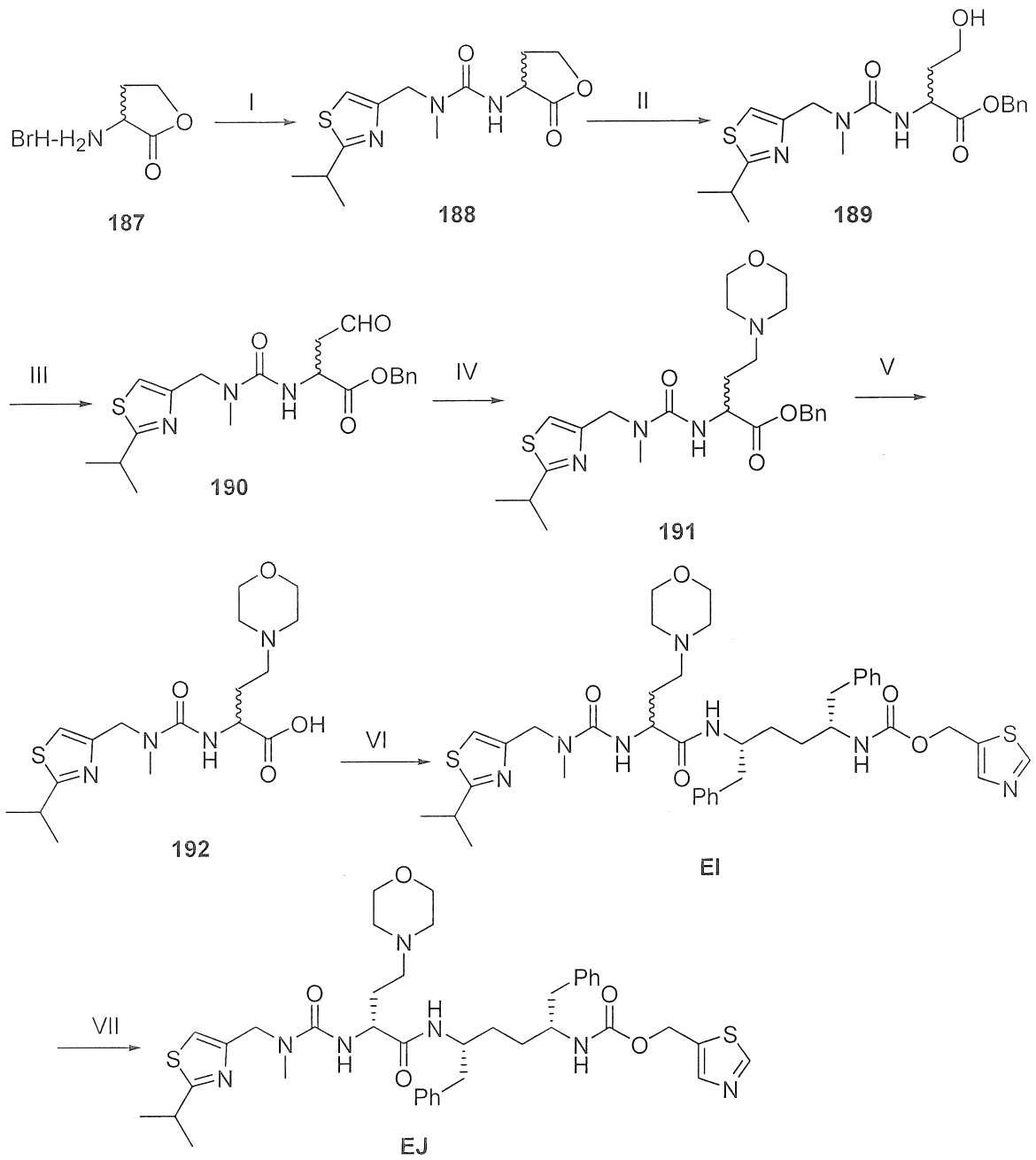
Hợp chất 54 được điều chế theo quy trình mô tả trong WO2008/010921 A2

Ví dụ EH

Hợp chất theo Ví dụ EH (25mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 148a, chỉ khác là hợp chất theo Ví dụ EG và Hợp chất 54 được sử dụng thay cho Hợp chất 60 và 1-axetylpiperazin. m/z: 637,3 $(M+H)^+$, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,00 (br s, 1H); 7,94 (br s, 1H); 7,72 (br s, 1H); 7,40-7,00 (m, 10H); 5,49 (m, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,02 (br s, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 2,76 (m, 9H); 2,25-1,70 (m, 4H); 1,70-1,40 (m, 6H).

Điều chế hợp chất theo các Ví dụ EI-EJ

Sơ đồ 10



I. a. CDI/DIPEA; b. Hợp chất; II. a. NaOH/EtOH; b. BnBr/DMF; Ill. SO_3-pyridin/Et_3N; IV. mocpholin/$NaBH(OAc)_3$/AcOH/CH_3CN; V. a. NaOH/EtOH/H_2O; b. HCl; IV. Hợp chất 8/EDC/HOBt/DIPEA; VII phân tách cột không đối xứng

Hợp chất 187

Hợp chất 187 được mua từ Aldrich.

Hợp chất 188

Hợp chất 188 (897mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ DM(a), chỉ khác là Hợp chất 187 được sử dụng thay cho Hợp chất 140a. m/z: 298,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 189

Hợp chất 189 (1,24 g) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 174, chỉ khác là Hợp chất 188 được sử dụng thay cho Hợp chất 151. m/z: 406,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 190

Hợp chất 190 (712mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất theo Ví dụ DV, chỉ khác là Hợp chất 189 được sử dụng thay cho hợp chất theo Ví dụ DU(c). m/z: 404,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất 191

Hợp chất 191 (384mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 148a, chỉ khác là Hợp chất 190 và mocpholin được sử dụng thay cho Hợp chất 60 và 1-axetylpiperazin. m/z: 475,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 192

Hợp chất 192 (900mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 149a, chỉ khác là Hợp chất 191 được sử dụng thay cho Hợp chất 148a. m/z: 385,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ EI

Hợp chất theo Ví dụ EI (151mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất 139a, chỉ khác là Hợp chất 192 được sử dụng thay cho Hợp chất 138a. m/z: 385,0 $(M+H)^+$. m/z: 776,2 $(M+H)^+$, ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,97 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,3-7,1 (11 H, m), 5,2 (2 H, s), 4,5 (2 H, m), 4,18 (2 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,59 (4 H, m), 3,23 (1 H, m), 2,97 (3 H, s), 2,8-2,5 (4 H, m), 2,5-2,1 (6 H, m), 1,9-1,6 (2 H, m), 1,6-1,3 (10 H, m).

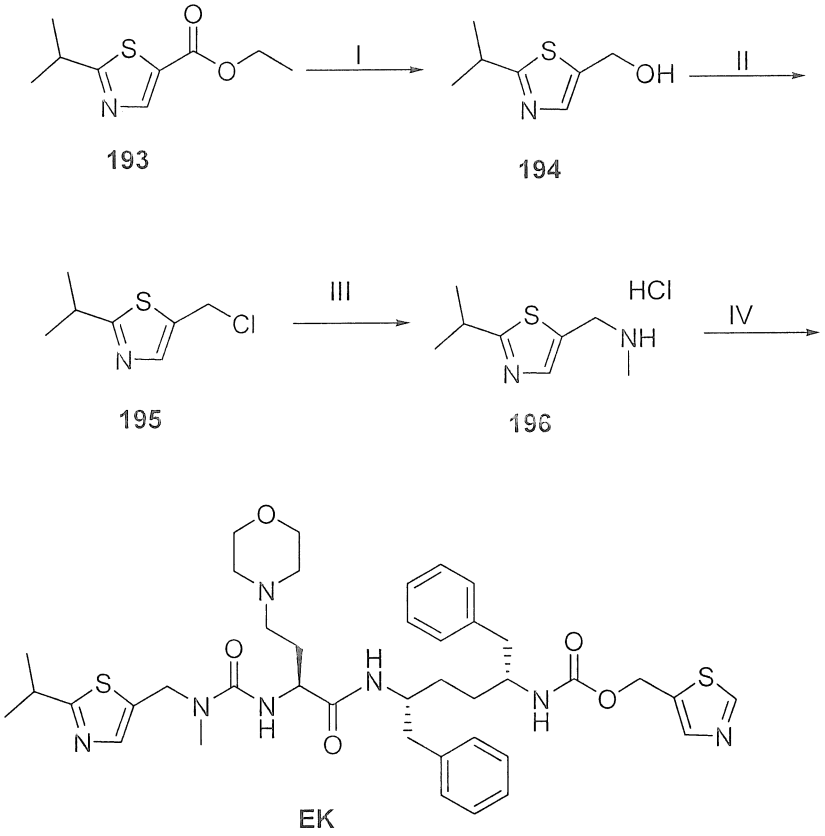
Ví dụ EJ

Hợp chất theo Ví dụ EI được tinh chế qua HPLC (cột chiral cel OD-H của Chiral Technologies Inc, heptan/iPrOH = 70/30) để thu được hợp chất theo Ví dụ EJ. m/z: 776,2 $(M+H)^+$, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,40-7,00 (m, 15H), 6,55 (br s, 1H); 5,92 (br s, 1H); 7,75 (d, 1H); 5,28, 5,19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4,70-4,37 (m, 3H); 3,99 (m, 5H); 3,76 (br s, 1H); 3,65-3,30 (m, 3H); 2,97 (m,

5H); 2,90-2,60 (m, 7H); 2,28 (br s, 2H); 1,91 (br s, 2H); 1,6-1,3 (m, 12H).

Điều chế hợp chất theo Ví dụ EK

Sơ đồ 111



I.LiAlH4, THF; II. PCl5, toluen; III. $MeNH_2$ trong MeOH;
IV.a. CDI/DIPEA; b. Hợp chất 169

Hợp chất 193

Hợp chất 193 được điều chế theo quy trình của J. Med. Chem, 41(4), 1998, 602-617.

Hợp chất 194

Hòa tan Hợp chất 193 (1,4 g, 7mmol) vào THF khan (7mL) rồi nhỏ giọt trong 1 giờ vào dung dịch $LiAlH_4$ 1M trong THF đã khuấy trong 1 giờ ở 0°C dưới khí nitơ. Để hỗn hợp phản ứng ấm trở lại tới nhiệt độ phòng và khuấy đến 1 giờ, khi đó HPLC cho thấy hỗn hợp phản ứng đã hoàn chỉnh. Làm lạnh hỗn hợp trong bể đá và thêm từ từ metanol. Thêm dung dịch chứa nước của kali natri tartarat. Dung dịch hữu cơ được

chiết với etyl axetat và làm khô trên natri sulfat khan rồi cô đặc dưới áp suất rút gọn để thu được Hợp chất 194 (1 g, 91%), hợp chất này được dùng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 195

Hòa tan Hợp chất 194 (1 g, 6,37mmol) vào toluen khan (6mL). Thêm tiếp (1,3 g, 6,37mmol) vào dung dịch thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ thì phản ứng đã xảy ra hoàn toàn. Thêm natri bicacbonat rắn vào hỗn hợp, sau đó pha loãng với etyl axetat và rửa hỗn hợp với dung dịch chứa nước của natri bicacbonat bão hòa và dung dịch chứa nước của natri chlorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất rút gọn để thu được Hợp chất 195 (0,91 g, 81%).

Hợp chất 196

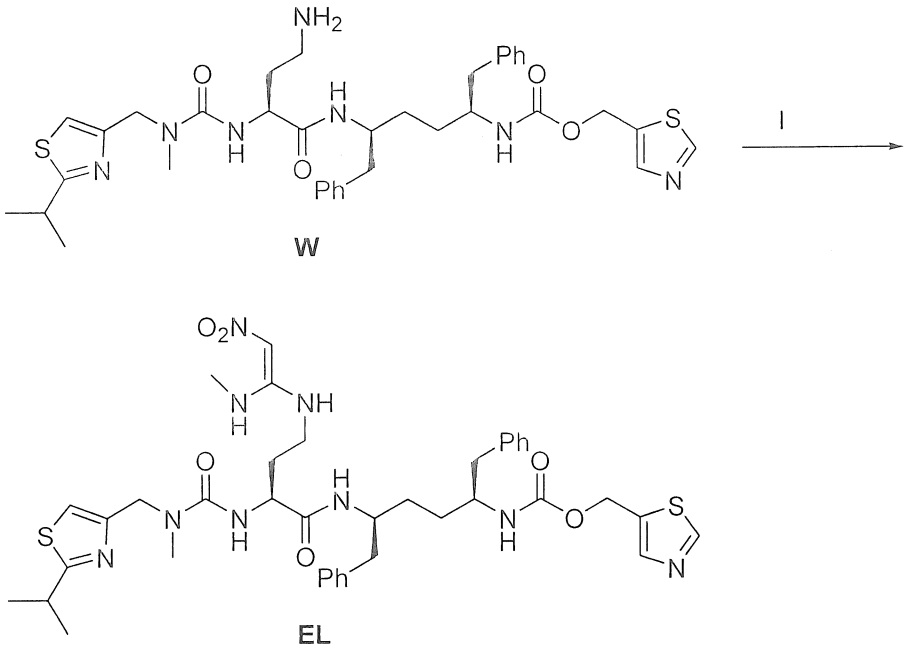
Hòa tan Hợp chất 195 (0,91 g, 5,2mmol) vào metylamin 2 M trong metanol (15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn. Hòa tan hỗn hợp dầu thu được trong dung dịch HCl loãng chứa nước để thu được dung dịch có độ pH = 2. Sau đó rửa dung dịch thu được với etyl axetat. Lớp nước được cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được Hợp chất 196 (0,6 g, 56%).

Ví dụ EK

Hợp chất theo Ví dụ EK (14mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ DM(a), chỉ khác là các Hợp chất 169 và 196 được sử dụng thay cho các Hợp chất 140a và 9. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,19 (m, 10H), 5,21 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 2,23-2,40 (m, 6H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,36 (d, J=6,9 Hz, 6H), Khối phổ (m/e): $(M+H)^+$ 776,3, $(M-H)^-$ 773,9.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ EL

Sơ đồ 112



W

EL

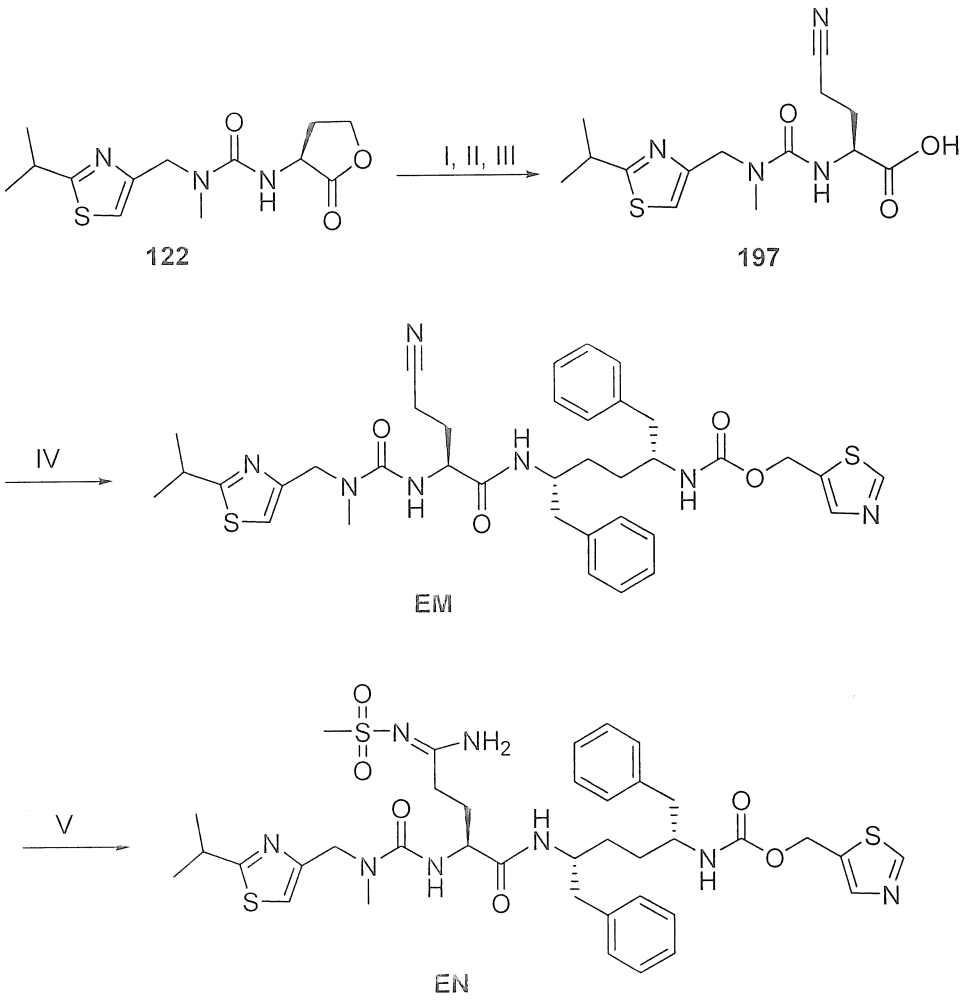
I.a. 1,1-bis(metylthio)-2-nitroetylen/DMF; b.$MeNH_2$/MeOH

Ví dụ EL

Hòa tan hợp chất theo Ví dụ W (71mg, 0,1mmol) và 1,1-bis(metylthio)-2-nitroetylen (17mg, 0,1mmol) vào DMF khan (2mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 90 phút, sau đó khuấy tiếp 16 giờ ở 40°C. Thêm tiếp 1,1-bis(metylthio)-2-nitroetylen 10% và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 8 giờ. Thêm dung dịch metylamin 2M trong metanol (1,2mL, 2,4mmol) và khuấy hỗn hợp trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp với etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột nhanh gel silica (MeOH 3-10% trong DCM). Tinh chế lần cuối bằng HPLC điều chế pha đảo C_{18} để thu được hợp chất theo Ví dụ EL (55mg, 68%). ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,97 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,66 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 9H), 2,63 (m, 3H), 1,60-1,43 (m, 6H), 1,33 (d, J=7,2 Hz, 6H), Khối phổ (m/e): $(M+H)^+$ 806,3, $(M-H)^-$ 804,1.

Điều chế các hợp chất theo các Ví dụ EM-EN

Sơ đồ 113



I. TMS-I/EtOH; II. KCN/DMSO; III. NaOH/H_2O/EtOH; IV. EDC,/HOBt/TEA/THF; V.a. HCl/MeOH; b. $H_2NSO_2NH_2$

Ví dụ 197

Hợp chất 122 (460mg, 1,5mmol) được hòa tan vào DCM khan. Tiếp theo, thêm nhỏ giọt EtOH (540µl, 9,28mmol), sau đó thêm TMS-I (663µl, 4,6mmol). Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Thêm tiếp TMS-I (200µl) và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng ở áp suất rút gọn. Hòa tan phần thu được trong EtOH và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Lại hòa tan phần thu được trong EtOH. Hòa tan hỗn hợp dầu thu được trong DMSO khan (5mL). Thêm KCN và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp với etyl axetat và rửa lần lượt với dung dịch chứa nước của natri bicacbonat bão hòa và dung dịch chứa nước của natri clorua bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ nhờ natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Tinh chế phần thu được nhờ sắc ký cột nhanh gel silica (EtOAc). Hòa ta sản phẩm thu được (260mg, 0,74mmol) trong EtOH và khuấy trong bể đá. Hòa tan NaOH (33mg, 0,82mmol) trong nước và thêm vào dung dịch EtOH ở trên theo nhiều phần. Hỗn hợp

phản ứng được axit hóa bằng axit xitric 10 % tới pH = 2 -3 và chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Hợp chất 197 thu được (228mg, 47%) sẽ được dùng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ EM

Hòa tan Hợp chất 197 (228mg, 0,7mmol) vào THF khan (5mL). Thêm EDC (202mg, 1,05mmol) và HOBt (162mg, 1,05mmol) và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Thêm Hợp chất 8 (214mg, 0,7mmol) vào hỗn hợp phản ứng cùng với DMF khan (3mL) và TEA (294µl, 2,11mmol). Khuấy hỗn hợp trong 90 phút, sau đó pha loãng với EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch chứa nước của natri bicacbonat bão hòa và dung dịch chứa nước của natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Tinh chế phần thu được nhờ sắc ký cột nhanh gel silica (MeOH 0-10% trong DCM). Tinh chế lần cuối bằng HPLC điều chế pha đảo C18 để thu được hợp chất theo Ví dụ EM (291mg, 58%). ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,17 (m, 10H), 5,22 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,38 (d, J=7,2 Hz, 6H), Khối phổ (m/e): $(M+H)^+$ 716,2, $(M-H)^-$ 713,9.

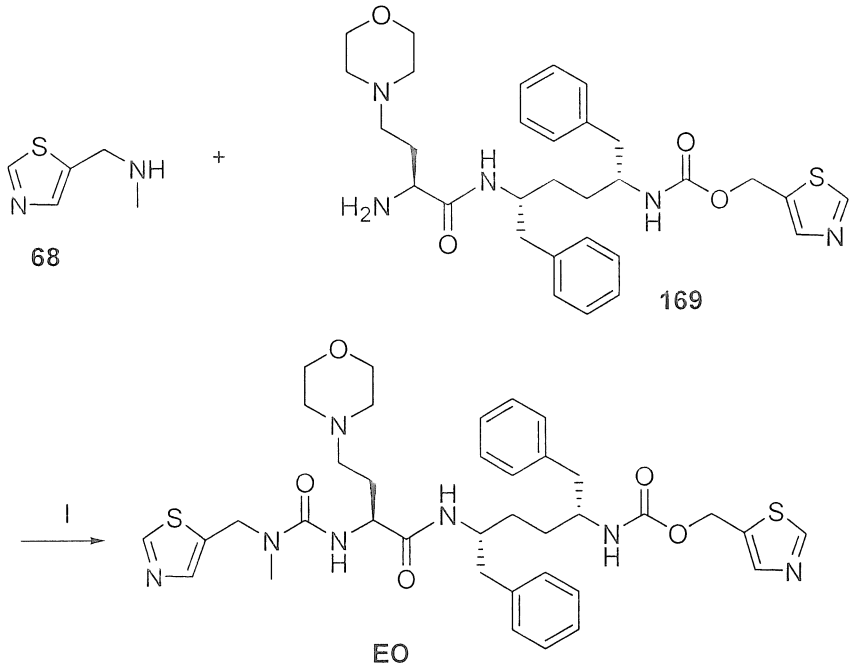
Ví dụ EN

Hòa tan hợp chất theo Ví dụ EM (120mg, 0,168mmol) vào MeOH khan (5mL) và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Lặp lại quá trình này hai lần với những phần MeOH mới. Phần thu được được hòa tan vào MeOH (5mL) và khuấy trong bể đá dưới khí nitơ. Sục HCl khí vào dung dịch MeOH trong 5-10 phút để bão hòa dung dịch. Gắn kín ống phản ứng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 8 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng ở áp suất rút gọn và nhiệt độ phòng. Hòa tan phần thu được trong EtOAc và rửa hai lần bằng dung dịch chứa nước của natri bicacbonat 10%, sau đó rửa tiếp với dung dịch chứa nước của natri clorua bão hòa. Làm khô lớp hữu có bằng natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Hòa tan phần thu được trong 2-methoxy etanol (5mL). Thêm sulfamit (161mg, 1,68mmol) vào dung dịch và khuấy ở 80 °C trong 8 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp ở áp suất rút gọn. Hòa tan phần thu được trong EtOAc và rửa bằng dung dịch chứa nước bão hòa natri

bicacbonat và dung dịch chứa nước bão hòa natri clorua. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Tinh chế qua sắc ký cột nhanh gel silica (0-10% MeOH trong DCM). Tinh chế lần cuối bằng HPLC điều chế pha đảo C18 để thu được hợp chất theo Ví dụ EN (16mg, 12%). ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,82 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,68 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,35 (d, J=7,2 Hz, 6H), Quang phổ khối (m/e): $(M+H)^+$ 812,1, $(M-H)^-$ 810,0.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ EO

Sơ đồ 114



I a. Hợp chất169/CDI/DIPEA; b. Hợp chất 68

Hợp chất 68

Hợp chất 68 được điều chế theo quy trình mô tả trong WO2008/010921 A2.

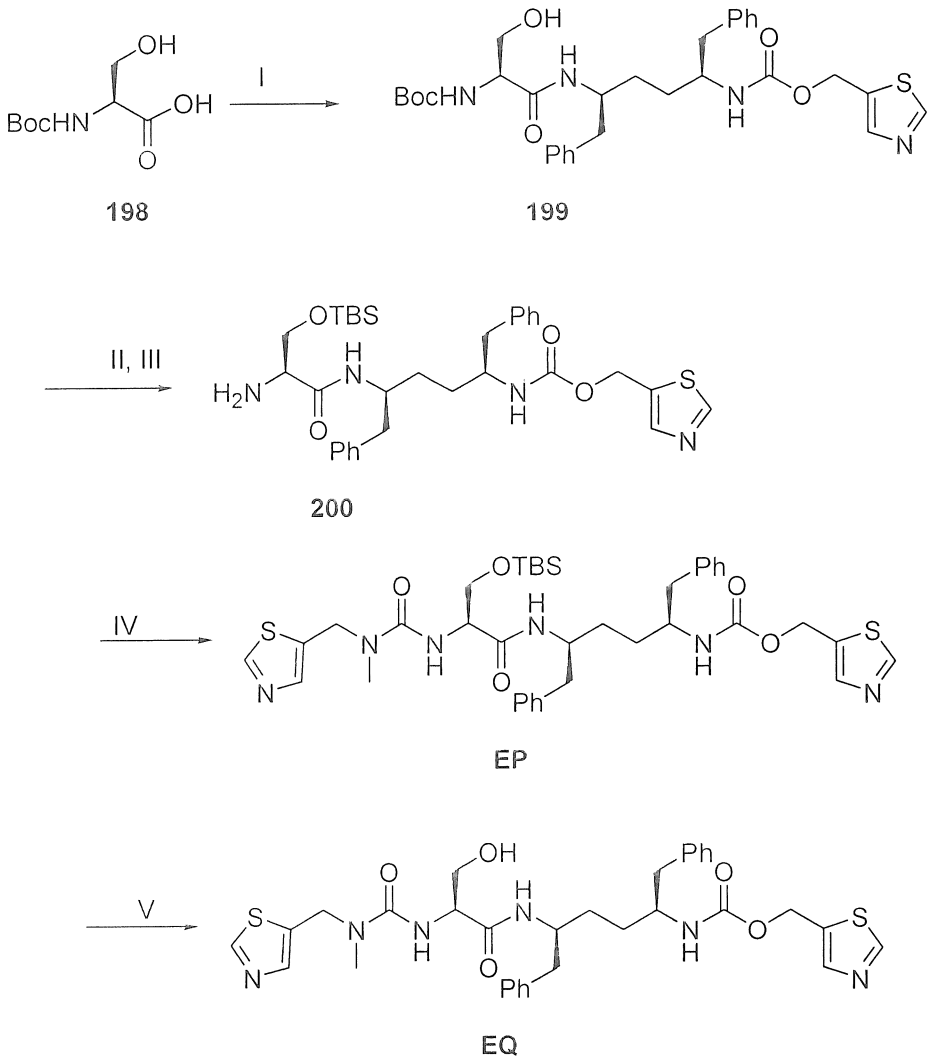
Ví dụ EO

Hợp chất theo Ví dụ EO (39mg) được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Hợp chất theo Ví dụ DM(a), chỉ khác là các Hợp chất 68 và 169 được sử dụng thay cho các Hợp chất 140a và 9. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,19 (m, 10H), 5,21 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,38-2,28 (m, 6H), 1,84-

1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), Quang phổ khối (m/e): $(M+H)^+$ 734,3, $(M-H)^-$ 731,9.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ EP-EQ

Sơ đồ 115



I. Hợp chất 46/EDC/HOBt/DIPEA; II.HCl/dioxan; III. TBSCl/pyridin;
IV. a. CDI/DIPEA; b.Hợp chất 68; V. HCl/dioxan

Hợp chất 198

Hợp chất 198 được mua từ Aldrich.

Hợp chất 199

Hợp chất 198 (205mg, 1mmol) được trộn với Hợp chất 46 (446mg, 1mmol) và HOBt (230mg, 1,5mmol) trong DMF khan (5mL). Sau đó thêm EDC (230mg, 1,2mmol). Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Thêm DIPEA (348µl, 2mmol). Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ, sau đó pha loãng với EtOAc, rồi rửa lần lượt bằng dung dịch chứa nước bão hòa natri bicacbonat và dung dịch chứa nước bão hòa natri clorua.

Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Tinh chế qua sắc ký cột nhanh gel silica (0-100% EtOAc trong DCM) để thu được Hợp chất 199 (345mg, 58%).

Hợp chất 200

Hợp chất 199 (345mg, 0,58mmol) được hòa tan vào một lượng nhỏ MeOH. Thêm dung dịch HCl 4 N trong dioxan (5mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Hòa tan phần thu được trong EtOAc và rửa lần lượt với dung dịch chứa nước bão hòa natri bicacbonat và dung dịch chứa nước bão hòa natri clorua. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Hòa tan phần thu được trong DCM khan (10mL). Thêm pyridin (163µl, 2mmol) và t-butyldimetylsilyl clorua (166mg, 1,1mmol). Khuấy hỗn hợp thu được trong 15 giờ. Thêm tiếp pyridin (163µl) và TBS-Cl (60mg). Khuấy hỗn hợp thu được trong 24 giờ. Cô đặc hỗn hợp ở áp suất rút gọn. Hòa tan phần thu được trong EtOAc và rửa lần lượt với dung dịch chứa nước bão hòa natri bicacbonat và dung dịch chứa nước bão hòa natri clorua. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Tinh sạch qua sắc ký cột nhanh gel silica (0-5% MeOH trong DCM) để thu được Hợp chất 200 (248mg, 69%).

Ví dụ EP

Hợp chất theo Ví dụ EP được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ DM(a), chỉ khác là các Hợp chất 200 và 68 được sử dụng thay cho các Hợp chất 140a và 9.

Ví dụ EQ

Thêm HCl 4N trong dioxan (4mL) vào Ví dụ EP. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ và để cho dung môi bay hơi. Pha loãng phần bã trong EtOAc, và rửa lần lượt với dung dịch chứa nước bão hòa natri cacbonat, nước, và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, sau đó cô đặc. Tinh chế qua sắc ký cột nhanh (iPrOH 10% trong DCM) để thu được hợp chất theo Ví dụ EQ (35mg). ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,19 (m, 10H), 6,92 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,56 (d, J=5,4Hz, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), Khối phổ (m/e): $(M+H)^+$ 651,2, $(M-H)^-$ 648,8.

Xác định IC_{50} đối với sắc tố tế bào P450 gan người

Nguyên liệu và phương pháp chung

Mua phân đoạn vi thể gan người đã được gộp lại ($n \geq 15$ người cho) từ BD-Gentest (Woburn, MA), công ty này cũng cung cấp hydroxy-terfenadin, 4'-hydroxydiclofenac và hệ tái tạo NADPH. Ritonavir được mua dưới dạng dung dịch Norvir® dùng theo đường miệng (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Các chất phản ứng khác được mua từ Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) và bao gồm terfenadin, fexofenadin, BRL 15572, diclofenac và axit mefenamic.

Tiến hành ủ với mẫu lặp trong dung dịch đệm kali phosphat 50mM, độ pH = 7,4, với hệ tái tạo NADPH được sử dụng theo phương pháp như được nhà sản xuất mô tả. Nồng độ protein cuối trong vi thể trước đó đã được xác định là nằm trong khoảng tuyến tính đối với hoạt tính và mức độ sử dụng cơ chất thu được trong toàn bộ quá trình ủ là thấp hơn 20%. Nồng độ cuối của cơ chất được sử dụng là tương đương với các giá trị Km biểu kiến đối với hoạt tính xác định được trong cùng điều kiện. Hoà tan chất ức chế trong DMSO, và nồng độ DMSO cuối, đối với cả cơ chất lẫn chất dẫn chất ức chế, là 1% (thể tích/thể tích). Tiến hành ủ ở 37°C kết hợp lắc và khởi đầu bằng cách thêm cơ chất vào. Tiếp đó, lấy các phần phân ước tại thời điểm 0, 7 và 15 phút. Các mẫu được dập tắt bằng cách xử lý bằng hỗn hợp gồm axetonitril, axit fomic, nước (tỷ lệ 94,8%/0,2%/5% thể tích/thể tích/thể tích) chứa chuẩn nội. Protein kết tủa được loại ra bằng cách ly tâm ở 3000 vòng/phút trong 10 phút và tiến hành phân tích các phần phân ước dịch nổi bằng phương pháp LC-MS.

Hệ LC-MS là hệ Waters Acquity UPLC, với bộ kiểm soát dung môi nhị nguyên, bộ chứa mẫu được làm lạnh (8°C) và bộ kiểm soát mẫu, có giao diện với phổ khối kế trước – sau Micromass Quattro Premier với chế độ hoạt động kiểu ion hoá phun điện tử. Cột là cột Waters Acquity UPLC BEH C_{18} 2,1 x 50mm, cỡ lỗ xốp 1,7µm. Pha động là hỗn hợp gồm axetonitril, axit fomic và nước, với tỷ lệ của pha động A là 1%/0,2%/98,8% (thể tích/thể tích/thể tích) và tỷ lệ của pha động B là 94,8%/0,2%/5% (thể tích/thể tích/thể tích). Thể tích tiêm mẫu là 5µl và tốc độ chảy là 0,8ml/phút. Nồng độ chất chuyển hoá được xác định bằng cách tham chiếu đến đường cong chuẩn được tạo bởi các chất phân tích chuẩn trong cùng các điều kiện ủ.

Giá trị IC_{50} (nồng độ chất ức chế làm giảm hoạt tính của CYP3A ở mức 50%)

được tính theo phương pháp hồi quy phi tuyến bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 4.0 và dạng thức sích ma.

Thử nghiệm ức chế CYP3A

Hiệu lực làm chất ức chế các sắc tố tế bào P450 gan người thuộc phân họ CYP3A (cụ thể là CYP3A4) của các hợp chất thử nghiệm được đánh giá bằng cách sử dụng terfenadin oxidaza, hoạt tính chọn lọc CYP3A đã được xác định rõ, được mô tả trong tài liệu: Ling, K.-H.J., et al., *Drug Metab. Dispos.* 23, 631-636, (1995) và Jurima-Romet, et al., *Drug Metab. Dispos.* 22, 849-857, (1994). Nồng độ cuối của protein và cơ chất terfenadin trong vi thể lần lượt là 0,25mg/ml và 3µM. Các phản ứng chuyển hoá được kết thúc bằng cách xử lý bằng dung dịch dập tắt chứa BRL 15572 với nồng độ 0,1µM làm chuẩn nội với lượng bằng bảy lần thể tích. Thêm nước với lượng bổ sung bằng tám lần thể tích vào trước khi ly tâm và lấy các phần phân ước dịch nổi để phân tích.

Để phân tích LC-MS, tiến hành giải hấp sắc ký bằng một dãy gradien tuyến tính bắt đầu ở 20% B và duy trì trong 0,1 phút, tiếp đó tăng đến 80% B trong 1,5 phút, duy trì trong 0,4 phút rồi trở lại các điều kiện ban đầu trong 0,05 phút. Để hệ này cân bằng lại trong ít nhất 0,25 phút trước lần tiêm mẫu tiếp theo. Phổ khối kế được vận hành theo chế độ ion dương và các cặp ion tiền chất ($[M+H]^+$)/sản phẩm sau được theo dõi và định lượng bằng cách sử dụng phần mềm MassLynx 4.0 (SP4, 525): hydroxy-terfenadin 488,7/452,4, fexofenadin 502,7/466,4 và BRL 15572 407,5/209,1. Hoạt tính của terfenadin oxidaza được xác định từ tổng của các chất chuyển hoá hydroxy-terfenadin và carboxy-terfenadin (fexofenadin).

Thử nghiệm ức chế CYP2C9

Hiệu lực làm chất ức chế CYP2C9 gan của hợp chất thử nghiệm được đánh giá bằng cách sử dụng diclofenac 4'-hydroxylaza, hoạt tính đặc hiệu đối với enzym này, như được mô tả trong tài liệu: Leeman, T., et al *Life Sci.* 52, 29-34, (1992). Nồng độ cuối của protein và cơ chất diclofenac trong vi thể lần lượt là 0,08mg/ml và 4µM. Các phản ứng chuyển hoá được kết thúc bằng cách xử lý bằng dung dịch tôi chứa axit mefenamic với nồng độ 1µM làm chuẩn nội với lượng bằng ba lần thể tích. Sau khi ly tâm, thêm nước với lượng bổ sung bằng bốn lần thể tích vào. Sau đó, tiến hành phân tích các phần phân ước dịch nổi bằng phương pháp LC-MS.

Để phân tích LC-MS, tiến hành giải hấp sắc ký bằng một dãy gradien tuyến tính bắt đầu ở 20% B và duy trì trong 0,3 phút, tiếp đó tăng đến 99% B trong 1,2 phút, duy trì trong 0,5 phút rồi trở lại các điều kiện ban đầu trong 0,25 phút. Để hệ này cần bằng lại trong ít nhất 0,25 phút trước lần tiêm mẫu tiếp theo. Phổ khối kế được vận hành theo chế độ ion âm và các cặp ion tiền chất ($[M-H]^-$)/sản phẩm sau được theo dõi và định lượng: 4'-hydroxy-diclofenac 312,4/294,2 và axit mefenamic 242,4/224,2.

Các thử nghiệm sinh học được sử dụng để xác định đặc tính của chất ức chế HIV proteaza

Thử nghiệm đối với enzym HIV proteaza-1 (*Ki*)

Thử nghiệm này dựa trên việc phát hiện huỳnh quang trong quá trình phân cắt cơ chất hexapeptit tổng hợp do HIV proteaza-1 trong một dung dịch đệm phản ứng xác định như được M.V. Toth và G.R.Marshall mô tả lần đầu tiên trong tài liệu: Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990).

Thử nghiệm này sử dụng (2-aminobenzoyl)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg làm cơ chất và HIV proteaza-1 tái tổ hợp được biểu hiện ở E.Coli làm enzym. Cả hai chất phản ứng này đều được mua từ Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992). Dung dịch đệm dùng cho phản ứng này là amoni axetat 100mM, độ pH = 5,3, natri clorua 1M, axit etylendiamintetraaxetic 1mM, dithiothreitol 1mM, và dimetylsulfoxit 10%.

Để xác định hằng số ức chế K_i, điều chế một loạt dung dịch chứa enzym với lượng giống nhau (từ 1 đến 2,5nM) và chất ức chế được thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm phản ứng. Các dung dịch lần lượt được chuyển vào đĩa màu trắng có 96 lỗ (190µl mỗi lỗ) và ủ sơ bộ trong 15 phút ở nhiệt độ 37°C. Cơ chất được hoà tan trong dimetylsulfoxit 100% với nồng độ 800µM và thêm 10µl dung dịch cơ chất 800µM vào mỗi lỗ để đạt đến nồng cuối của cơ chất là 40µM. Các đặc tính động học của phản ứng theo thời gian thực được đo ở 37°C bằng cách sử dụng huỳnh quang kế đĩa Gemini 96 lỗ (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) ở λ(Ex) (kích thích) = 330nm và λ(Em) (phát xạ) = 420nm. Tốc độ ban đầu của phản ứng với các nồng độ khác nhau của chất ức chế được xác định và giá trị K_i (tính theo đơn vị nồng độ picomol) được tính bằng cách sử dụng chương trình EnzFitter (Biosoft, Cambridge,

Anh) theo thuật toán dùng cho quá trình ức chế cạnh tranh liên kết mạnh được Ermolieff J., Lin X., và Tang J. mô tả trong tài liệu: Biochemistry 36, 12364 (1997).

Thử nghiệm đối với enzym HIV proteaza-1 (IC50)

Như đối với thử nghiệm xác định K_i nêu trên, thử nghiệm IC_{50} dựa trên việc phát hiện huỳnh quang trong quá trình phân cắt cơ chất hexapeptit tổng hợp do HIV proteaza-1 trong một dung dịch đệm phản ứng xác định như được M.V. Toth và G.R.Marshall mô tả lần đầu tiên trong tài liệu: Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990).

Thử nghiệm này sử dụng (2-aminobenzoyl)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg làm cơ chất và HIV proteaza-1 tái tổ hợp được biểu hiện ở E.Coli làm enzym. Cả hai chất phản ứng này đều được mua từ Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. lần lượt là H-2992 và H-9040). Dung dịch đệm dùng cho phản ứng này là amoni axetat 100mM, độ pH = 5,5, natri clorua 1M, axit etylendiamintetraaxetic 1mM, dithiothreitol 1mM, và dimetylsulfoxit 10%.

Để xác định giá trị IC50, cho 170µl dung dịch đệm phản ứng vào các lỗ trên đĩa màu trắng có 96 lỗ. Điều chế một loạt dịch pha loãng 3 lần chứa chất ức chế trong DMSO để thử nghiệm, và chuyển 10µl dịch pha loãng thu được vào các lỗ trên đĩa vi chuẩn độ. Thêm 10µl dung dịch gốc chứa enzym với nồng độ 20-50nM trong dung dịch đệm phản ứng vào mỗi lỗ trên đĩa có 96 lỗ để tạo ra nồng độ cuối của enzym là 1-2,5nM. Tiếp đó, các đĩa được ủ sơ bộ trong 10 phút ở 37°C. Cơ chất được hoà tan trong dimetylsulfoxit 100% với nồng độ 400µM và thêm 10µl dung dịch cơ chất 400µM vào mỗi lỗ để đạt đến nồng độ cuối của cơ chất là 20µM. Các đặc tính động học của phản ứng theo thời gian thực được đo bằng cách sử dụng huỳnh quang kế đĩa Gemini 96 lỗ (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) với $\lambda(Ex)$ = 330nm và $\lambda(Em)$ = 420nm. Tốc độ ban đầu của phản ứng với các nồng độ khác nhau của chất ức chế được xác định và giá trị IC_{50} (tính theo đơn vị nồng độ nanomol) được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism™ để chỉnh hợp các đường cong hồi quy phi tuyến.

Thử nghiệm kháng HIV-1 trong hỗn hợp nuôi cấy tế bào (EC50)

Thử nghiệm này dựa trên việc định lượng tác dụng gây bệnh tế bào liên quan đến HIV-1 bằng cách phát hiện mức độ sống của các tế bào nhiễm virut khi có mặt

hoặc không có mặt chất ức chế được thử nghiệm theo phương pháp so màu. Sự chế tế bào do HIV-1 gây ra được xác định được xác định bằng cách sử dụng cơ chất chuyển hoá 2,3-bis(2-metoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazoli-5-carboxanilit (XTT), cơ chất này chỉ được chuyển hoá thành sản phẩm có các đặc tính hấp thụ đặc hiệu nhờ các tế bào nguyên vẹn như được Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH và Boyd MR mô tả trong tài liệu: J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989).

Gây nhiễm các tế bào MT2 (NIH AIDS reagent program, Cat # 237) được giữ trong môi trường RPMI-1640 được bổ sung thêm 5% huyết thanh bào thai bò và các chất kháng sinh bằng chủng HIV-1 kiểu hoang IIIB (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) trong 3 giờ ở 37°C bằng cách sử dụng nguyên liệu cấy virut tương ứng với mức đa bội nhiễm là 0,01. Cho các tế bào đã gây nhiễm trong môi trường nuôi cấy vào đĩa có 96 lỗ (20.000 tế bào trong 100µl/lỗ), và ủ với sự có mặt của một loạt dung dịch chứa dịch pha loãng liên tục 5 lần chứa chất ức chế được thử nghiệm (100µl/lỗ) trong 5 ngày ở 37°C. Cho các mẫu chứa tế bào đối chứng được gây nhiễm nhưng không được điều trị và được gây nhiễm giả và không được điều trị vào đĩa có 96 lỗ và ủ trong các điều kiện giống nhau.

Để xác định hoạt tính kháng virut của chất ức chế được thử nghiệm, dung dịch chứa cơ chất XTT (6ml mỗi đĩa thử nghiệm) với nồng độ 2mg/ml trong nước muối đệm phosphat có độ pH = 7,4 được đun nóng trong bồn nước trong 5 phút ở nhiệt độ 55°C trước khi thêm 50µl dung dịch N-metylphenazoni metasulfat (5µg/ml) vào mỗi thể tích 6ml dung dịch XTT. Sau khi lấy 100µl môi trường ra khỏi mỗi lỗ trên đĩa thử nghiệm, thêm 100µl dung dịch cơ chất XTT vào mỗi lỗ. Ủ các tế bào và dung dịch XTT ở 37°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 45 đến 60 phút trong tủ ấm CO_2. Để làm bất hoạt virut, thêm 20µl dung dịch Triton X-100 2% vào mỗi lỗ. Mức độ sống, như được xác định bằng lượng chất chuyển hoá XTT được tạo ra, được định lượng bởi độ hấp thụ ở 450nm bằng cách sử dụng phổ quang kế (trừ đi độ hấp thụ cơ sở ở 650nm). Số liệu thu được từ thử nghiệm này được thể hiện dưới dạng mức độ hấp thụ tính theo tỷ lệ phần trăm so với mẫu đối chứng không được điều trị và nồng độ hữu hiệu năm mươi phần trăm (EC_{50}) được tính là nồng độ hợp chất có tác dụng làm tăng tỷ lệ phần trăm chất chuyển hoá XTT được tạo ra ở các tế bào đã gây nhiễm được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm ở mức 50% so với chất chuyển hoá được tạo ra ở các tế

bào không được gây nhiễm và không được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm.

Thử nghiệm kháng HIV-1 trong hỗn hợp nuôi cấy tế bào (EC_{50}) với sự có mặt của huyết thanh người hoặc protein huyết thanh người với nồng độ 40%

Thử nghiệm này gần như tương tự với thử nghiệm kháng HIV-1 trong hỗn hợp nuôi cấy tế bào được mô tả ở trên, chỉ khác là việc gây nhiễm được thực hiện với sự có mặt hoặc không có mặt huyết thanh người 40% (Type AB Male Cambrex 14-498E) hoặc protein huyết thanh người (α-axit Glycoprotein người, Sigma G-9885; albumin huyết thanh người (Human Serum Albumin – HSA), Sigma A1653, 96-99%) ở nồng độ sinh lý. Mức độ chết tế bào do HIV-1 gây ra được xác định theo phương pháp như được mô tả ở trên, chỉ khác là các tế bào đã gây nhiễm được đưa vào đĩa có 96 lỗ được ủ trong huyết thanh người 80% (nồng độ 2x) hoặc trong α-axit Glycoprotein người 2mg/ml + HSA 70mg/ml (nồng độ 2x) thay vì trong môi trường nuôi cấy.

Thử nghiệm gây độc tế bào trong hỗn hợp nuôi cấy tế bào (CC_{50})

Thử nghiệm này dựa trên việc đánh giá tác dụng gây độc tế bào của hợp chất thử nghiệm bằng cách sử dụng cơ chất chuyển hoá 2,3-bis(2-metoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazoli-5-carboxanilit (XTT) như được Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH và Boyd MR mô tả trong tài liệu: J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989). Thử nghiệm này gần như tương tự với với thử nghiệm đã được mô tả ở trên (thử nghiệm kháng HIV-1 trong hỗn hợp nuôi cấy tế bào), chỉ khác là các tế bào không được gây nhiễm. Mức độ chết tế bào do hợp chất gây ra (hoặc mức độ giảm phát triển) được xác định theo phương pháp như được mô tả ở trên.

Cho các tế bào MT-2 được giữ trong môi trường RPMI-1640 có bổ sung thêm 5% huyết thanh bào thai bò và chất kháng sinh vào đĩa có 96 lỗ (20.000 tế bào trong 100µl/lỗ) và ủ với sự có mặt hoặc không có mặt dịch pha loãng liên tục 5 lần chứa chất ức chế được thử nghiệm (100µl/lỗ) trong 5 ngày ở 37°C. Mẫu đối chứng bao gồm tế bào được gây nhiễm nhưng không được điều trị và tế bào được gây nhiễm và được bảo vệ bằng 1µM P4405 (Podophyllotoxin, Sigma Cat # P4405).

Để xác định mức độ gây độc tế bào, đun nóng dung dịch XTT (6ml mỗi đĩa thử nghiệm) với nồng độ 2mg/ml trong nước muối đệm phosphat có độ pH = 7,4 trong bóng tối trong bồn nước trong 5 phút ở 55°C trước khi thêm 50µl N-metylphenazoni

metasulfat (5µg/ml) vào mỗi 6ml dung dịch XTT. Sau khi lấy 100µl môi trường ra khỏi mỗi lỗ trên đĩa thử nghiệm, thêm 100µl dung dịch cơ chất XTT vào mỗi lỗ. Ủ tế bào và dung dịch XTT ở 37°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 45 đến 60 phút trong tủ ấm CO_2. Để làm bất hoạt virut, thêm 20µl dung dịch Triton X-100 2% vào mỗi lỗ. Mức độ sống, như được xác định bởi lượng chất chuyển hoá XTT được tạo ra, được định lượng bằng cách sử dụng phổ quang kế với độ hấp thụ ở 450nm (trừ đi độ hấp thụ cơ sở ở 650nm). Số liệu thu được từ thử nghiệm này được thể hiện dưới dạng độ hấp thụ tính theo tỷ lệ phần trăm so với mẫu đối chứng không được điều trị, và nồng độ gây độc tế bào năm mươi phần trăm (EC_{50}) được tính là nồng độ hợp chất có tác dụng làm tăng tỷ lệ phần trăm mức độ phát triển tế bào ở các tế bào được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm đến bằng 50% mức độ phát triển tế bào ở các tế bào không được gây nhiễm và không được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm.

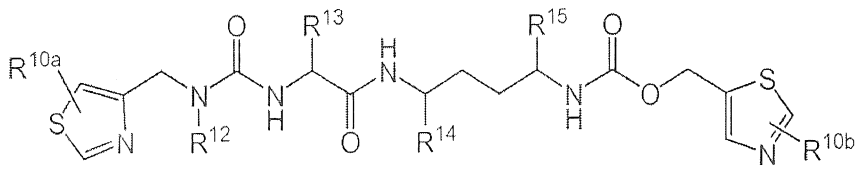
Số liệu thử nghiệm thu được được trên cơ sở hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ A đến Ví dụ EQ làm đại diện chứng tỏ rằng các hợp chất có công thức (IV) theo sáng chế có thể có hoạt tính ức chế CYP450 3A4 được thể hiện bằng IC_{50} nằm trong khoảng từ 100nM đến 4700nM, và có hoạt tính ức chế CYP450 2C9 được thể hiện bằng IC_{50} nằm trong khoảng từ 100nM đến 10 000nM.

Số liệu thử nghiệm thu được trên cơ sở hợp chất theo các ví dụ từ Ví dụ A đến Ví dụ EQ là các hợp chất tiêu biểu chứng tỏ rằng các hợp chất có công thức (IV) theo sáng chế có thể có hoạt tính ức chế proteaza được thể hiện bằng EC_{50} đối với HIV nằm trong khoảng từ 140nM đến lớn hơn khoảng 30 000nM.

Số liệu thử nghiệm thu được trên cơ sở hợp chất theo Ví dụ P, Ví dụ S, và Ví dụ T là các hợp chất tiêu biểu có hoạt tính ức chế CYP450 3A4 được thể hiện bằng IC_{50} nằm trong khoảng từ 80 đến 150nM, có hoạt tính ức chế CYP450 2C9 được thể hiện bằng IC_{50} nằm trong khoảng từ 1000 đến 10.000nM, và có hoạt tính ức chế proteaza được thể hiện bằng EC_{50} đối với HIV lớn hơn khoảng 30.000nM.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức IIB:



Công thức IIB

hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân lập thể và/hoặc este của nó, trong đó:

mỗi R^{10a} và R^{10b} độc lập là H hoặc -C_{1-4} alkyl;

R^{12} là H hoặc -CH_3;

R^{13} là -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$, -$CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$, -$(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ hoặc -$(CH_2)_{1-3}$-R^{23};

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là H, -C_{1-4}alkyl hoặc arylalkyl;

mỗi R^{17} và R^{18} độc lập là H hoặc -C_{1-3} alkyl;

R^{19} là H, -C_{1-4}alkyl hoặc arylalkyl;

mỗi R^{20} và R^{21} độc lập là H, -C_{1-3} alkyl, -$C(O)R^{17}$ hoặc -$S(O)_2R^{17}$; hoặc

R^{20} và R^{21}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxyclyl 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chỉ bao gồm N và O;

R^{22} là H, -C_{1-3}alkyl, -OR^{19} hoặc -$NR^{20}R^{21}$; và

R^{23} là vòng heteroxyclyl 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chỉ bao gồm N và O;

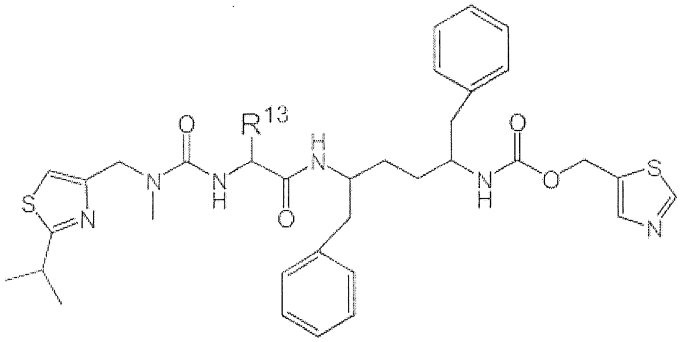
trong đó mỗi vòng heteroxyclyl 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế này được tạo thành bởi R^{20} và R^{21} và vòng heteroxyclyl 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế của R^{23} này độc lập được thế hoặc không được thế bằng C_{1-2} alkyl, chất mang hoặc tá dược dược dụng và atazanavir hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó đối với hợp chất có công thức IIB, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân lập thể và/hoặc este của nó, R^{13} là

$-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)\ NR^{20}R^{21}$ hoặc $-(CH_2)_{1-3}$-R.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó đối với hợp chất có công thức IIB, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân lập thể và/hoặc este của nó, R^{13} là $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ hoặc $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)$-$NR^{20}R^{21}$.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức IIB là hợp chất có công thức IIC:



Công thức IIC

hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân lập thể và/hoặc este của nó, trong đó:

R^{13} là $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ hoặc $-(CH_2)_{1-3}$-R^{23};

mỗi R^{17} và R^{18} độc lập là H hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{19} là H, $-C_{1-4}$alkyl hoặc arylalkyl;

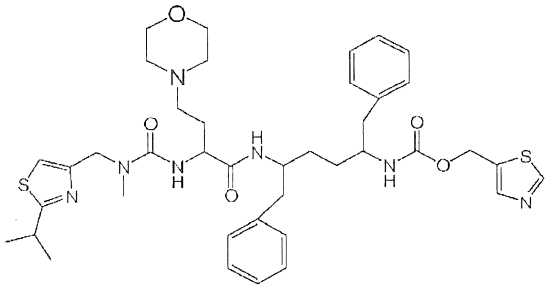
mỗi R^{20} và R^{21} độc lập là H, $-C_{1-3}$ alkyl, $-C(O)R^{17}$ hoặc $-S(O)_2R^{17}$; hoặc

R^{20} và R^{21}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxyclyl 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chỉ bao gồm N và O;

R^{22} là H, $-C_{1-3}$alkyl, $-OR^{19}$ hoặc $-NR^{20}R^{21}$; và

R^{23} là vòng heteroxyclyl 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chỉ bao gồm N và O.

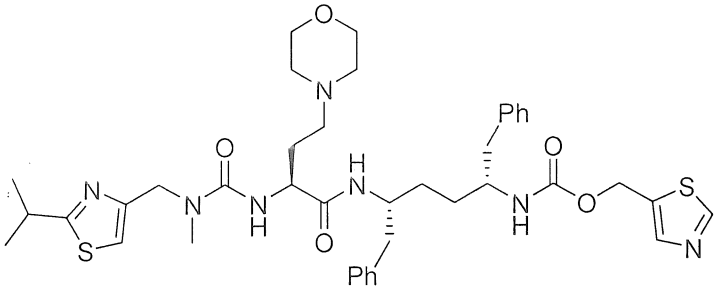
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức IIB là hợp chất có công thức IIBa:



(IIBa)

hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó hợp chất có công thức IIB là hợp chất có công thức (S):



(S)

hoặc muối dược dụng, solvat, và/hoặc este của nó.

7. Dược phẩm theo điểm 6, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này chứa tổ hợp được chọn từ nhóm bao gồm:

hợp chất có công thức S/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir;

hợp chất có công thức S/emtricitabin/atazanavir;

hợp chất có công thức S/elvitegravir/atazanavir;

hợp chất có công thức S/efavirenz/atazanavir;

hợp chất có công thức S/atazanavir/raltegravir; và

hợp chất có công thức S/atazanavir/rilpivirin;

8. Dược phẩm theo điểm 6, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này chứa tổ hợp được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất có công thức S/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/ atazanavir,

Hợp chất có công thức S/tenofovir disoproxil fumarat/elvitegravir/atazanavir,

Hợp chất có công thức S/tenofovir disoproxil fumarat/efavirenz/atazanavir,

Hợp chất có công thức S/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/raltegravir,

Hợp chất có công thức S/tenofovir disoproxil fumarat/atazanavir/rilpivirin,

Hợp chất có công thức S/emtricitabin/elvitegravir/atazanavir,

Hợp chất có công thức S/emtricitabin/efavirenz/atazanavir,

Hợp chất có công thức S/emtricitabin/atazanavir/raltegravir,

Hợp chất có công thức S/emtricitabin/atazanavir/rilpivirin,

Hợp chất có công thức S/elvitegravir/efavirenz/atazanavir,

Hợp chất có công thức S/elvitegravir/atazanavir/raltegravir,

Hợp chất có công thức S/elvitegravir/atazanavir/rilpivirin,

Hợp chất có công thức S/efavirenz/atazanavir/raltegravir, và

Hợp chất có công thức S/efavirenz/atazanavir/rilpivirin.

9. Dược phẩm theo điểm 7, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này chứa tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức S/tenofovir disoproxil fumarat/ atazanavir.

10. Dược phẩm theo điểm 7, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này chứa tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức S/emtricitabin/ atazanavir.

11. Dược phẩm theo điểm 8, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này chứa tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức S/tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabin/atazanavir.