

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 490**

51 Int. Cl.:

C07D 251/46	(2006.01)	C07D 251/52	(2006.01)
A61K 31/53	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61P 13/08	(2006.01)		
A61P 13/10	(2006.01)		
A61P 21/00	(2006.01)		
A61P 25/02	(2006.01)		
A61P 25/06	(2006.01)		
A61P 25/08	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2010** **E 10741243 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014** **EP 2399910**

54 Título: **Derivados de triazina como antagonistas de receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3} y composición farmacéutica que los contiene**

30 Prioridad:

13.02.2009 JP 2009031520
25.11.2009 JP 2009266903

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2014

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

KAI, HIROYUKI;
KAMEYAMA, TAKAYUKI;
HASEGAWA, TSUYOSHI;
OOHARA, MIHO;
TADA, YUKIO y
ENDO, TAKESHI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 474 490 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazina como antagonistas de receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3} y composición farmacéutica que los contiene

Campo técnico

La invención se refiere a un receptor P2X, específicamente a un compuesto útil para el tratamiento de enfermedades o estados asociados con un receptor P2X₃, específicamente con un receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}, y a una composición farmacéutica que comprende tal compuesto.

Técnica anterior

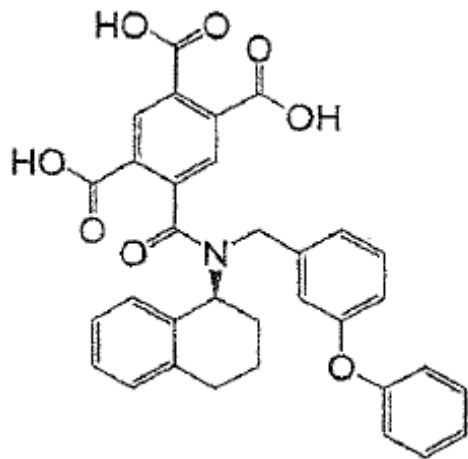
Se sabe que el ATP (adenosina trifosfato) sirve como fuente de energía en células y un sustrato de fosforilación, así como un mensajero extracelular. Se sabe que se libera ATP de una célula mediante diversos estímulos tales como lesión celular, inflamación, estímulo nociceptivo, nivel de oxígeno en sangre reducido, y también se sabe que se libera junto con otro mensajero a partir de un terminal de nervio sensitivo primario. El ATP así liberado media en diversas transducciones de señales extracelulares a través de un receptor de ATP (documento no de patente 4, documento no de patente 5).

El receptor de ATP se clasifica en la familia de P2X ionotrópico y la familia de P2Y acoplado a proteínas G. Para la familia de P2X, se han notificado siete subtipos, y un miembro de esta familia forma una estructura homotrimérica o una estructura heterotrimérica junto con otro miembro de este subtipo y funciona como canal de cationes no específico (documento no de patente 6).

Se sabe que el ATP provoca dolor, y estudios con metodologías de silenciamiento y desactivación de P2X₃ han mostrado que el receptor P2X₃ media en la transmisión de dolor crónico. Los receptores P2X₃ se expresan de una manera específica en nervio sensitivo periférico para formar un homocomplejo o heterocomplejo con P2X₂ (P2X_{2/3}) (documento no de patente 1).

Después, se notificó el compuesto A-317491 como antagonista específico de receptores P2X₃ y P2X_{2/3}. A-317491 es un derivado de N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]benzamida trisustituida representado por la fórmula:

Fórmula química 1



(documento de patente 1). Se notificó que mostraba una actividad antagonista frente a receptores P2X₃ y P2X_{2/3} y acción analgésica en el modelo de dolor neuropático y modelo de dolor inflamatorio (documento no de patente 7). Esto indica que la sensación de dolor se transmite a través del receptor P2X₃ o P2X_{2/3} y que un antagonista de receptores P2X₃ o P2X_{2/3} es útil como analgésico. Además, en los documentos de patente 2-7 se describen compuestos que muestran efecto antagónico de receptores P2X₃ o P2X_{2/3}.

Además, recientemente se notificó que el reflejo vesical se reducía fuertemente en el ratón deficiente para P2X₃ (documento no de patente 2), lo que sugiere que un antagonista de P2X₃ es útil en el tratamiento de enfermedades provocadas por vejiga hiperactiva.

Los documentos de patente 8, 9, 10 y 11 dan a conocer compuestos que tienen estructuras químicas similares a la del compuesto de la invención, sin embargo, no dan a conocer que los compuestos tengan un efecto analgésico y un efecto antagónico de receptores P2X₃ o P2X_{2/3}. El documento no de patente 8 da a conocer compuestos que tienen

estructuras químicas similares a la del compuesto de la invención y un efecto analgésico, sin embargo, no da a conocer que el compuesto tenga un efecto antagónico de receptores P2X₃ o P2X_{2/3}.

Documento de patente 1: Documento WO02/094767

Documento de patente 2: Documento WO2005/095359

Documento de patente 3: Documento US20070037974

Documento de patente 4: Documento US20070049758

Documento de patente 5: Documento US20070049610

Documento de patente 6: Documento US20070049609

Documento de patente 7: Documento US20070049534

Documento de patente 8: Documento JP12-072757

Documento de patente 9: Documento WO2006/104713

Documento de patente 10: Documento WO2006/104715

Documento de patente 11: Documento WO2006/102112

Documento no de patente 1: Neuroscientist 11 (2005) 345-356

Documento no de patente 2: J. Physiol. 567.2 (2005) 621-639

Documento no de patente 3: Expert Opin. Ther. Patens (2006) 16(8) 113-1127

Documento no de patente 4: J. Physiol. (2003), 554(2), 301-308

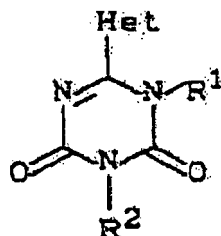
Documento no de patente 5: J. Physiology (2003), 553(3), 683-694

Documento no de patente 6: Pflungers Arch Eur J physiol (2006), 452, 513-537

Documento no de patente 7: PNAS (2002), 99(26), 17179-17184

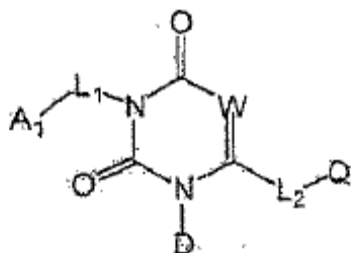
Documento no de patente 8: J. Med. Chem. (2008), 51(23), 7635-7639

El documento EP 0547461 A1 se refiere a heterocicliitriazindionas sustituidas de fórmula general (I) en la que R¹ representa hidrógeno o un radical de la serie que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, R² representa un radical de la serie que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y Het representa un heterociclo que contiene nitrógeno, insaturado, unido en N, que está opcionalmente sustituido y puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales, a una pluralidad de procedimientos para su preparación y a su uso como herbicidas e insecticidas.



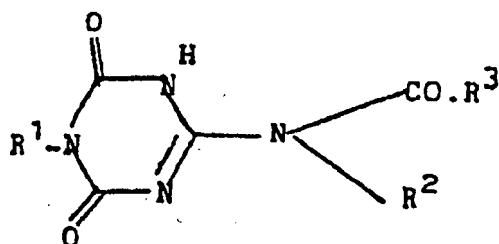
(I)

El documento WO 2009/058653 A1 se refiere a compuestos de fórmula (I) y a métodos para prepararlos.



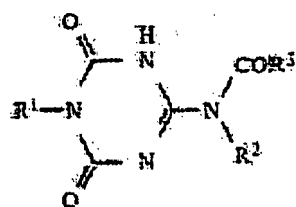
Fórmula (I)

El documento EP 0 005 911 A1 se refiere a compuestos de fórmula:



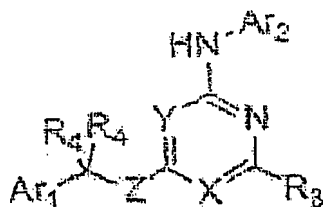
en la que R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo (C1-4)-naftilo, radical heteroaromático monocíclico o bicíclico o (heteroaromático monocíclico o bicíclico)-alquilo (C1-4), R² es un alquilo (C3-8) o un alquilo (C1-4) que lleva uno o dos alcoxilo (C1-4) o un sustituyente 1,3-dioxalanilo, tetrahydrofurilo o tetrahidropiranilo o es un radical cicloalquilo (C3-8), [cicloalquilo (C3-8)]-alquilo (C1-4) o alqueno (C3-6), o un radical fenilo o fenil-alquilo (C1-4) opcionalmente sustituido, y R³ es un radical alquilo (C1-4), preferiblemente un radical metilo.

El documento US 4.156.002 A se refiere a composiciones farmacéuticas que tienen propiedades analgésicas, y en algunos casos, también antiinflamatorias, para su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria de las articulaciones dolorosa, composiciones que contienen como principio activo una amino-tetrahydro-1,3,5-triazin-2,6-diona sustituida con 1-alquilo (o cicloalquilo)-4-(N-alcanoilo) de fórmula I



o una sal de adición de base de la misma.

El documento WO 2005/009980 A1 se refiere a análogos de piridin-2-ilamina sustituidos de fórmula:



Descripción de la invención

Problemas que va a resolver la invención

La presente invención proporciona un antagonista de receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3} novedoso.

Medios para solucionar los problemas

Durante estudios para solucionar los problemas descritos anteriormente, los inventores han descubierto compuestos novedosos que se unen específicamente al receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3} y muestran un efecto antagonístico, y por tanto,

alcanzan las invenciones descritas a continuación.

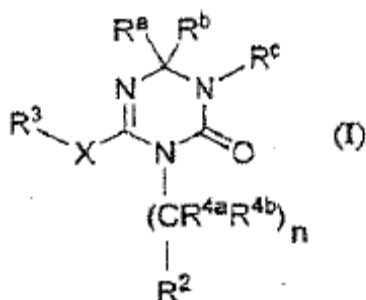
Efecto de la invención

- 5 El compuesto de la invención tiene efecto antagónico sobre el receptor $P2X_3$ y/o $P2X_{2/3}$ y es útil en el tratamiento de enfermedades o estados asociados con un receptor $P2X_3$ y/o $P2X_{2/3}$, tal como dolor crónico, vejiga hiperactiva; etc.

Modo de llevar a cabo la invención

- 10 (1) Un compuesto representado por la fórmula (I):

Fórmula química 2



- 15 en la que

R^a , R^b y R^c son,

- 20 (a) R^a y R^b se toman juntos para formar $=Z$;

$=Z$ es $=O$, $=S$ o $=N-R^6$;

- 25 R^6 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^c es un grupo representado por R^{1c} ;

- 30 R^{1c} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o

- 35 (b) R^b y R^c se toman juntos para formar un enlace;

R^a es un grupo representado por $-Y-R^{1a}$;

- 40 R^{1a} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

$-Y-$ es $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$ o $-C(R^{8a}R^{8b})-$;

- 45 R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^{1a} se toman juntos para formar un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido;

R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

- 50 n es un número entero de 1 a 4;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 55

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o R^{4a} y R^{4b} se toman juntos para formar oxo;

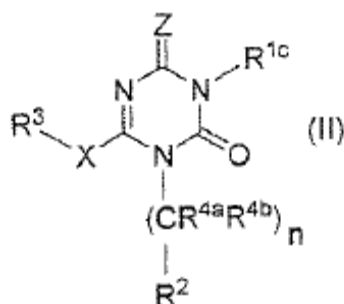
5 -X- es $-N(R^5)-$:

R⁵ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido;

siempre que R^3 no sea ciclohexilo sustituido con guanidilo cuando $-X-$ es $-NH-$,

10 en el que, si el compuesto es un compuesto de fórmula (II):

Fórmula química 2

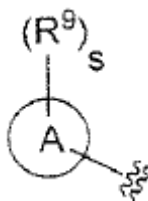


15

R^3 es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 3

20



en la que el anillo A es arilo o heteroarilo;

25 s es un número entero de 0 a 3; y

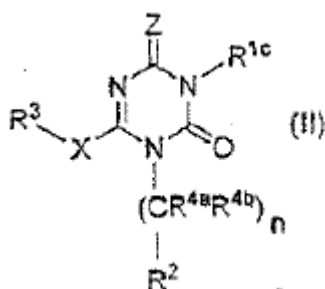
R⁹ es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, alquiloxilo sustituido o no sustituido, alquieniloxilo sustituido o no sustituido, alquieniloxilo sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquieniltio sustituido o no sustituido, alquieniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquieniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquieniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquienilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloxilo sustituido o no sustituido, cicloalquieniloxilo sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido o heteroariloxilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

40

(2) El compuesto según el punto (1), en el que el compuesto se representa por la fórmula (II):

Fórmula química 5



en la que

- 5 R^{1c} , R^{4a} , R^{4b} , R^2 , R^3 , n, -X- y =Z son tal como se definieron en el punto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(3) El compuesto según el punto (2) anterior, en el que n es 1 ó 2, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

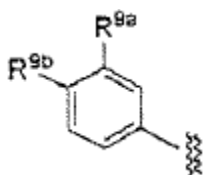
(4) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores, en el que R² es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(5) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) a (4) anteriores, en el que R^1 es H , o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(6) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriores, en el que R^{1c} es hidrógeno; alquilo no sustituido; o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A (grupo de sustituyentes A: halógeno, hidroxilo, alquiloxilo sustituido o no sustituido, alqueniloxilo sustituido o no sustituido, alquiniloxilo sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquilocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido-carbonilo, ariloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heteroariloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamilo sustituido o no sustituido, ciano, nitro, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(7) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriores, en el que R^3 es un grupo representado por la fórmula:

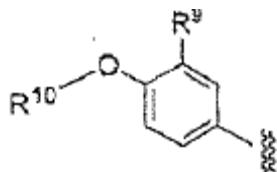
Fórmula química 11



en la que R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alquiloxilo sustituido o no sustituido, alqueniloxilo sustituido o no sustituido, alquililoxilo sustituido o no sustituido, alquililtio sustituido o no sustituido, alquiniiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquilocarbonilo sustituido o no sustituido, alquenilocarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoiilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloxilo sustituido o no sustituido, cicloalquenaloxilo sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido o heteroariloxilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(8) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores, en el que R^3 es un grupo representado por la fórmula:

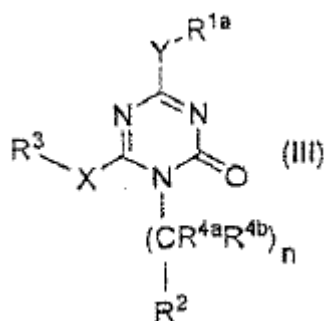
Fórmula química 14



5 en la que R^9 es tal como se definió en el punto (1) anterior; y R^{10} es alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10 (9) El compuesto según el punto (1) anterior, en el que el compuesto se representa por la fórmula (III):

Fórmula química 17



15 en la que R^{1a} , R^{4a} , R^{4b} , R^2 , R^3 , n , $-X-$ e $-Y-$ son tal como se definieron en el punto (1) anterior, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

20 (10) El compuesto según el punto (9) anterior, en el que n es 1 ó 2, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(11) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1), (9) o (10) anteriores, en el que R^2 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

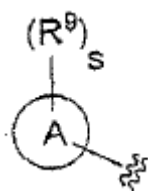
25 (12) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) o (9) a (11) anteriores, en el que $-Y-$ es $-O-$, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(13) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) o (9) a (12) anteriores, en el que R^{1a} es hidrógeno; alquilo no sustituido; o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A (grupo de sustituyentes A: halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquilo carbonilo sustituido o no sustituido, alqueno carbonilo sustituido o no sustituido, alquino carbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo carbonilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno carbonilo sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido-carbonilo, arilo carbonilo sustituido o no sustituido, heteroarilo carbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, ciano, nitro, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido), o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

40 (14) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) o (9) a (13) anteriores, en el que R^3 es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 20

45



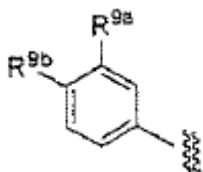
en la que el anillo A es arilo o heteroarilo;

5 s es un número entero de 0 a 3; y

R^9 tal como se definió en el punto (1) anterior, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10 (15) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) o (9) a (14) anteriores, en el que R^3 es un grupo representado por la fórmula:

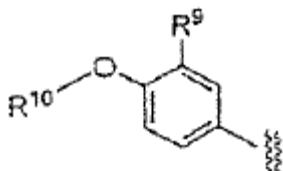
Fórmula química 23



15 en la que R^{9a} y R^{9b} son tal como se definieron en el punto (7) anterior, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

20 (16) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) o (9) a (15) anteriores, en el que R^3 es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 26



25 en la que R^9 es tal como se definió en el punto (1) anterior; y R^{10} es tal como se definió en (8) anterior, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

30 (17) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) a (16) anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(18) La composición farmacéutica según el punto (17) anterior, en la que la composición es para un antagonista de receptores $P2X_3$ y/o $P2X_{2/3}$.

35 (19) Un compuesto según uno cualquiera de los puntos (1) a (16) anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de dolor o una enfermedad en el sistema urinario.

40 Tal como se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique específicamente.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

45 El resto halógeno en dicho "haloalquilo inferior", "haloalquiloxilo inferior", "haloalquilo" y "haloalquiloxilo" es tal como se definió anteriormente para "halógeno".

El término "alquilo" incluye un grupo hidrocarbonado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene desde 1 hasta 15, preferiblemente desde 1 hasta 10, más preferiblemente desde 1 hasta 6 carbonos. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo,

isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecanilo, dodecanilo, tridecanilo, etc.

5 El término "alquilo inferior" incluye un grupo hidrocarbonado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene desde 1 hasta 6, preferiblemente desde 1 hasta 3 carbonos. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.

10 El resto alquilo inferior en dicho "haloalquilo inferior", "alquilamino inferior", "alquilimino inferior", "alquilsulfonilo inferior", "alquilsulfamoilo inferior" y "alquilcarbamoilo inferior" es tal como se definió anteriormente para "alquilo inferior".

15 El resto alquilo en dicho "haloalquilo", "alquilamino", "alquilimino", "alquilsulfonilo", "alquilsulfamoilo", "alquilcarbamoilo", "arilalquilo" y "arilalquilamino" es tal como se definió anteriormente para "alquilo".

El término "alquiloxilo inferior" incluye un grupo alquiloxilo en el que el resto alquilo inferior es tal como se definió anteriormente para "alquilo inferior". Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, pentoxilo, isopentoxilo, neopentoxilo, hexoxilo, etc.

20 El resto alquilo en dicho "alquiloxilo" es tal como se definió anteriormente para "alquilo".

El resto alquiloxilo inferior en dicho "haloalquiloxilo inferior" y "alquiloxiimino inferior" es tal como se definió anteriormente para "alquiloxilo inferior".

25 El término "alquiltio inferior" incluye, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, hexiltio, etc.

El resto alquilo en dicho "alquiltio" es tal como se definió anteriormente para "alquilo".

30 El término "alquiloxycarbonilo inferior" incluye, por ejemplo, metiloxycarbonilo, etiloxycarbonilo, n-propiloxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, n-butiloxycarbonilo, terc-butiloxycarbonilo, n-pentiloxycarbonilo, etc.

El resto alquiloxilo en dicho "alquiloxycarbonilo" es tal como se definió anteriormente para "alquiloxilo".

35 El término "alquilcarbamoilo inferior" incluye mono o di-alquilcarbamoilo inferior. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, n-butilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, etc.

40 El resto alquilo en dicho "alquilcarbamoilo" es tal como se definió anteriormente para "alquilo".

45 El término "alquenilo" incluye un alquenilo de cadena lineal o ramificada que contiene desde 2 hasta 15 carbonos, preferiblemente que contiene desde 2 hasta 10 carbonos, más preferiblemente que contiene desde 2 hasta 6 carbonos, que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, etc.

50 El término "alquenilo inferior" incluye un alquenilo de cadena lineal o ramificada que contiene desde 2 hasta 6 carbonos, preferiblemente que contiene desde 2 hasta 3 carbonos, que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, etc.

El resto alquenilo inferior de "alqueniloxilo inferior" y "alqueniloxycarbonilo inferior" es tal como se definió anteriormente para "alquenilo inferior".

55 El resto alquenilo de "alqueniloxilo" y "alqueniloxycarbonilo" es tal como se definió anteriormente para "alquenilo".

60 El término "alquinilo" incluye un alquinilo de cadena lineal o ramificada que contiene desde 2 hasta 15 carbonos, preferiblemente que contiene desde 2 hasta 10 carbonos, más preferiblemente que contiene desde 2 hasta 6 carbonos. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc. Tienen uno o más triples enlaces en cualquier posición, y opcionalmente, tienen un doble enlace.

65 El término "alquinilo inferior" incluye un alquinilo de cadena lineal o ramificada que contiene desde 2 hasta 6 carbonos, preferiblemente que contiene desde 2 hasta 3 carbonos. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc. Tienen uno o más triples enlaces en cualquier posición, y opcionalmente, tienen un doble enlace.

El resto alquinilo inferior de “alquiniloxilo inferior” y “alquiniloxicarbonilo inferior” es tal como se definió anteriormente para “alquinilo inferior”.

- 5 El resto alquinilo de “alquiniloxilo” y “alquiniloxicarbonilo” es tal como se definió anteriormente para “alquinilo”.

El término “acilo” incluye un grupo de fórmula $R-C(=O)-$, en la que R es, por ejemplo, “alquilo inferior”, “alquilo”, “alquenilo inferior”, “alquenilo”, “alquinilo inferior”, “alquinilo” tal como se definió anteriormente o “arilo”, “un grupo heterocíclico”, “cicloalquilo”, “cicloalquenilo”, “arilalquilo” o “heteroarilalquilo” tal como se define a continuación.

- 10 El resto acilo de “acilamino” y “acilimino” es tal como se definió anteriormente para “acilo”.

El término “cicloalcano” incluye un anillo carbocíclico cíclico, saturado, monocíclico o policíclico, que contiene desde 3 hasta 10 carbonos. El cicloalcano monocíclico incluye, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, etc. El cicloalcano policíclico incluye norbornano, tetrahidronaftaleno, etc.

- 15 El término “cicloalquilo” incluye un grupo monovalente derivado de “cicloalcano” tal como se definió anteriormente. El cicloalquilo monocíclico incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, etc. El cicloalquilo policíclico incluye norbornanilo, tetrahidronaftalen-5-ilo, tetrahidronaftalen-6-ilo, etc.

“Cicloalquilo” preferible para R^2 es ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

- 25 El resto cicloalquilo de “cicloalquiloxicarbonilo” es tal como se definió anteriormente para “cicloalquilo”.

El término “cicloalcano-diílo” incluye un grupo divalente derivado de “cicloalcano” tal como se definió anteriormente. El cicloalcano-diílo monocíclico incluye, por ejemplo, ciclopropano-diílo, ciclobutano-diílo, ciclopentano-diílo, ciclohexano-diílo, cicloheptano-diílo, ciclooctano-diílo, ciclonona-diílo, ciclodecano-diílo, etc. El cicloalcano-diílo policíclico incluye norbornanodiílo, etc.

- 30 El término “cicloalqueno” incluye un anillo monocíclico o policíclico, no aromático, de 3 a 10 carbonos que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El cicloalqueno monocíclico incluye, por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno, etc. El cicloalqueno policíclico incluye norborneno, indeno, etc.

35 El término “cicloalquenilo” incluye un grupo monovalente derivado de “cicloalqueno” tal como se definió anteriormente. El cicloalquenilo monocíclico incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc. El cicloalquenilo policíclico incluye norbornilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, etc.

- 40 El resto cicloalquenilo de “cicloalqueniloxicarbonilo” es tal como se definió anteriormente para “cicloalquenilo”.

El término “cicloalqueno-diílo” incluye un grupo divalente derivado de “cicloalqueno” tal como se definió anteriormente. El cicloalqueno-diílo monocíclico incluye ciclopenteno-diílo, ciclohexeno-diílo, etc. El cicloalqueno-diílo policíclico incluye norborneno-diílo, etc.

- 45 El término “anillo carbocíclico aromático” incluye un anillo hidrocabocíclico aromático que es monocíclico o cíclico condensado. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo anillo benceno, anillo naftaleno, anillo antraceno, anillo fenantreno, etc.

- 50 El término “arilo” incluye un grupo monovalente derivado de “anillo carbocíclico aromático” tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo, fenantrilo, etc.

El resto arilo de “ariloxicarbonilo” es tal como se definió anteriormente para “arilo”.

- 55 El término “(anillo carbocíclico aromático)-diílo” incluye un grupo divalente derivado de “anillo carbocíclico aromático” tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftaleno etc.

60 El término “anillo heterocíclico” incluye un anillo monocíclico o cíclico condensado, aromático o no aromático, que incluye un anillo de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo; un anillo condensado que consiste en dos o más de dichos anillos de cinco a siete miembros; o un anillo condensado que consiste en dicho anillo de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo, condensado a uno o más de “anillo carbocíclico aromático”, “cicloalcano” o “cicloalqueno” tal como se definió anteriormente.

- 65 Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo un anillo heterocíclico no aromático tal como pirrolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, dihidropiridina, dihidropiridazina, dioxano, oxatolano,

tiano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiazol, tetrahidroisotiazol, etc.;

un anillo heterocíclico aromático, monocíclico, tal como pirrol, pirazina, pirazol, tetrazol, furano, tiofeno, piridina, imidazol, triazol, tetrazol, triazina, piridazina, pirimidina, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol, etc.; y

un anillo heterocíclico condensado tal como indol, isoindol, indazol, indolizina, indolina, isoindolina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, naftiridina, quinoxalina, purina, pteridina, benzopirano, bencimidazol, bencisoxazol, benzoxazol, benzoxadiazol, bencisotiazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzotriazol, imidazopiridina, triazolopiridina, imidazotiazol, pirazinopiridazina, bencimidazol, benzodioxano, tetrahydroquinolina, tetrahydrobenzotiofeno, etc.

El término “grupo heterocíclico” incluye un grupo monovalente derivado de “anillo heterocíclico” tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo grupos heterocíclicos no aromáticos tales como pirrolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperidilo, piperadino, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidropiranilo, dihidropiridilo, dihidropiridazinilo, dihidropirazinilo, dioxanilo, oxatolano, tianilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazolinilo, tetrahidroisotiazolinilo, etc.;

grupos heterocíclicos aromáticos, monocíclicos, tales como pirrolilo, pirazinilo, pirazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo, etc.; y

grupos heterocíclicos condensados tales como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, bencimidazolinilo, benzodioxanilo, tetrahydroquinolina, tetrahydrobenzotienilo, etc.

El término “(anillo heterocíclico)-diílo” incluye un grupo divalente derivado de “anillo heterocíclico” tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo (anillo heterocíclico no aromático)-diílo tal como pirrolin-diílo, pirrolidin-diílo, imidazolidin-diílo, pirazolin-diílo, pirazolidin-diílo, piperidin-diílo, piperazin-diílo, morfolin-diílo, tiomorfolin-diílo, tetrahidropirano-diílo, dihidropiridin-diílo, dihidropiridazin-diílo, dihidropirazin-diílo, dioxano-diílo, oxatolano-diílo, tiano-diílo, tetrahydrofurano-diílo, tetrahidropiran-diílo, tetrahidrotiazol-diílo, tetrahidroisotiazol-diílo, etc.;

un (anillo heterocíclico aromático monocíclico)-diílo tal como pirrol-diílo, pirazin-diílo, pirazol-diílo, tetrazol-diílo, furano-diílo, tiofeno-diílo, piridin-diílo, imidazol-diílo, triazol-diílo, tetrazol-diílo, triazin-diílo, piridazin-diílo, pirimidin-diílo, pirazin-diílo, isoxazol-diílo, tiazol-diílo, isotiazol-diílo, tiadiazol-diílo, oxazol-diílo, oxadiazol-diílo, etc.; y

un (anillo heterocíclico condensado)-diílo tal como indol-diílo, isoindol-diílo, indazol-diílo, indolizin-diílo, indolin-diílo, isoindolin-diílo, quinolin-diílo, isoquinolin-diílo, cinolin-diílo, ftalazin-diílo, quinazolin-diílo, naftiridin-diílo, quinoxalin-diílo, purin-diílo, pteridin-diílo, benzopirano-diílo, bencimidazol-diílo, bencisoxazol-diílo, benzoxazol-diílo, benzoxadiazol-diílo, bencisotiazol-diílo, benzotiazol-diílo, benzotiadiazol-diílo, benzofurano-diílo, isobenzofurano-diílo, benzotiofeno-diílo, benzotriazol-diílo, imidazopiridin-diílo, triazolopiridin-diílo, imidazotiazol-diílo, pirazinopiridazin-diílo, bencimidazol-diílo, benzodioxano-diílo, tetrahydroquinolin-diílo, tetrahydrobenzotiofeno-diílo, etc.

El término “anillo carbocíclico no aromático” incluye “cicloalcano” tal como se definió anteriormente, “cicloalqueno” tal como se definió anteriormente, un anillo condensado que consiste en “anillo carbocíclico aromático” tal como se definió anteriormente condensado a “cicloalcano” tal como se definió anteriormente, y un anillo condensado que consiste en “anillo carbocíclico aromático” tal como se definió anteriormente condensado a “cicloalqueno” tal como se definió anteriormente. Como anillo condensado se muestra a modo de ejemplo indeno, etc.

El término “anillo heterocíclico aromático” incluye anillos aromáticos de “anillo heterocíclico” tal como se definió anteriormente. “Anillo heterocíclico aromático” incluye un anillo aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo; un anillo aromático condensado que consiste en dos o más de dichos anillos; y un anillo condensado que consiste en un anillo aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo, condensado a uno o más “anillos carbocíclicos aromáticos” tal como se definió anteriormente.

Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo un anillo heterocíclico aromático, monocíclico, tal como pirazina, pirazol, tetrazol, furano, tiofeno, piridina, imidazol, triazol, triazina, piridazina, pirimidina, pirazina, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol, etc.; y

un anillo heterocíclico aromático, condensado, tal como indol, isoindol, indazol, indolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, naftiridina, quinoxalina, purina, pteridina, bencimidazol, bencisoxazol, benzoxazol,

benzoxadiazol, bencisotiazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzotriazol, imidazopiridina, triazolopiridina, imidazotiazol, pirazinopiridazina, bencimidazolina, etc.

El término "heteroarilo" incluye un grupo monovalente derivado de "anillo heterocíclico aromático" tal como se definió anteriormente. "Heteroarilo" incluye un grupo aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo; un grupo aromático condensado que comprende dos o más de dichos anillos; y un anillo condensado que comprende un grupo aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo, condensado a uno o más "anillos carbocíclicos aromáticos" tal como se definió anteriormente.

Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo grupos heterocíclicos aromáticos, monocíclicos, tales como pirrolilo, pirazinilo, pirazolilo, indolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, etc.; y

grupos aromáticos heterocíclicos, condensados, tales como isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, bencimidazolinilo, etc.

El resto heteroarilo de "heteroariloxicarbonilo" es tal como se definió anteriormente para "heteroarilo".

El término "anillo heterocíclico no aromático" incluye anillos no aromáticos de "anillo heterocíclico" tal como se definió anteriormente. "Anillo heterocíclico no aromático" incluye un anillo no aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo; un anillo no aromático condensado que consiste en dos o más de dichos anillos; un anillo condensado que consiste en un anillo aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo, condensado a uno o más "cicloalcanos" tal como se definió anteriormente o "cicloalquenos" tal como se definió anteriormente; o un anillo condensado que consiste en un anillo heterocíclico no aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo, condensado a uno o más "anillos carbocíclicos aromáticos" tal como se definió anteriormente o "anillos carbocíclicos no aromáticos" tal como se definió anteriormente.

Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo anillo heterocíclico no aromático tal como pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, dihidropiridina, dihidropiridazina, dihidropirazina, dioxano, oxatolano, tiano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiazolina, tetrahidroisotiazol, etc.;

un anillo heterocíclico no aromático, condensado, tal como indolina, isoindolina, benzopirano, benzodioxano, tetrahidroquinolina, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, tetrahidrobenzotiofeno, etc.

El término "grupo heterocíclico no aromático" incluye un grupo monovalente derivado de "anillo heterocíclico no aromático" tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo grupos monoheterocíclicos no aromáticos tales como pirrolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperidilo, piperidino, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidropiranilo, dihidropiridilo, dihidropiridazinilo, dihidropirazinilo, dioxanilo, oxatolanilo, tianilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazolinilo, tetrahidroisotiazolinilo, etc.; y

grupos heterocíclicos condensados tales como benzodioxanilo, tetrahidroquinolina, tetrahidrobenzotienilo, etc.

El término "grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno" incluye un grupo monovalente derivado de un grupo aromático de cuatro a siete miembros o un anillo aromático condensado que consiste en dos o más de dichos anillos que incluye al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente incluye uno o más átomos seleccionados de un átomo de oxígeno y/o a átomo de azufre en cualquier posición en el anillo.

Por ejemplo, se muestran a modo de ejemplo pirrolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, piperidino, piperidilo, piperadino, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolino etc.

El resto anillo heterocíclico no aromático de "(anillo heterocíclico no aromático)-oxi-carbonilo" es tal como se definió anteriormente para "anillo heterocíclico no aromático".

Los sustituyentes para "alquilo inferior sustituido", "alquilo sustituido", "alquenilo inferior sustituido", "alquenilo inferior", "alquinilo inferior sustituido", "alquinilo sustituido", "alquiloxilo inferior sustituido", "alquiloxilo sustituido", "alqueniloxilo inferior sustituido", "alqueniloxilo sustituido", "alquiniloxilo inferior sustituido", "alquiniloxilo sustituido", "alquiltio inferior sustituido", "alquiltio sustituido", "alqueniltio inferior sustituido", "alqueniltio sustituido", "alquiniltio inferior sustituido", "alquiniltio sustituido", "alquiloxicarbonilo inferior sustituido", "alquiloxicarbonilo sustituido",

“alqueniloxicarbonilo inferior sustituido”, “alqueniloxicarbonilo sustituido”, “alquiniloxicarbonilo inferior sustituido”, “alquiniloxicarbonilo sustituido”, “alquilcarbamoilo inferior sustituido” y “alquilcarbamoilo sustituido” incluyen, pero no se limitan a, uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que comprende: hidroxilo, carboxilo, halógeno (F, Cl, Br, I), haloalquiloxilo inferior (por ejemplo, CF_3O), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo, ciclopropenilo), alquiloxilo inferior (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, etc.), alqueniloxilo inferior (por ejemplo, viniloxilo, aliloxilo, etc.), alquiloxicarbonilo inferior (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), nitro, nitroso, amino, alquilamino inferior (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, etc.), acilamino (por ejemplo, acetilamino, benzoilamino, etc.), arilalquilamino (por ejemplo, bencilamino, tritilamino), hidroxiamino, amino, hidroxiiimino, alquilimino inferior (por ejemplo, metilimino, etilimino, dimetilimino, etc.), alquiloimino inferior (por ejemplo, metoxiiimino, etoxiiimino, etc.), acilimino (por ejemplo, acetilimino, benzoilimino, etc.), azido, arilo (por ejemplo, fenilo, etc.), arilalquilo (por ejemplo, bencilo, feniletilo, etc.), arilalquiloxilo (por ejemplo, benciloxilo), un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, pirrolinilo, piperidilo, piperadino, pirrolidino, pirrolidinilo, morfolinilo, morfolino, etc.), heteroarilo (por ejemplo, furilo, tienilo, piridilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzofurilo, etc.), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo, piridiletilo, etc.), ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquiltio inferior (por ejemplo, metiltio, etc.), alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo), carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, etc.), sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, acilo (por ejemplo, formilo, acetilo, etc.), formiloxilo, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, tiocarbamilo, sulfino, sulfo, hidrazino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido, tri-alquilsililo inferior (por ejemplo, trimetilsililo, etc.), u oxo.

Los sustituyentes para “alquilo sustituido” y “alquilo inferior sustituido” de R^{1c} se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: ciano; halógeno; hidroxilo; carboxilo; alquiloxilo inferior no sustituido; alquiloxilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes B (grupo de sustituyentes B: cicloalquilo, cicloalquenilo, un grupo heterocíclico no aromático, arilo y heteroarilo); alquiloxicarbonilo inferior no sustituido; alquiloxicarbonilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes B; carbamoilo no sustituido; carbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes C (grupo de sustituyentes C: alquilo inferior no sustituido, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, carboxialquilo, alquiloxialquilo inferior, cicloalquilalquilo no sustituido, alquiloxicarbonilalquilo inferior, carboxicicloalquilalquilo y alquiloxicarbonilalquilo inferior); amino no sustituido; amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes D (grupo de sustituyentes D: alquilo inferior, acilo, carbamoilo no sustituido, alquilcarbamoilo inferior, hidroxialquilcarbamoilo inferior y carboxialquilcarbamoilo inferior); cicloalquilo no sustituido; cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes E (grupo de sustituyentes E: hidroxialquilo inferior, carboxilo y alquiloxicarbonilo inferior); un grupo heterocíclico no aromático; arilo no sustituido; y arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes F (grupo de sustituyentes F: halógeno, alquilo inferior y alquiloxilo inferior).

Los sustituyentes para “alquilo sustituido” y “alquilo inferior sustituido” de R^{1c} se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: ciano; halógeno; hidroxilo; carboxilo; metoxilo; metoxilo sustituido con tetrahidrofurilo o morfolino; alquiloxicarbonilo inferior; carbamoilo no sustituido; carbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes G (grupo de sustituyentes G: metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carboximetilo, carboxietilo, metoxioximetilo, dihidroxiisopropilo, carboxiisopropilo y carboxiciclopropilo); metoxicarbonilo; etoxicarbonilo; fenilmetilcarbamoilo; cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes H (grupo de sustituyentes H: hidroximetilo, carboxilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo); alquilcarbamoilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes I (grupo de sustituyentes I: amino, alquilo, acilcarbamoilo, alquilcarbamoilo inferior e hidroxilo); fenilo no sustituido; y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes J (grupo de sustituyentes J: halógeno, alquilo inferior y alquiloxilo inferior).

Los sustituyentes para “alquilo sustituido” y “alquilo inferior sustituido” de R^{1a} se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: ciano; halógeno; hidroxilo; carboxilo; alquiloxilo inferior no sustituido; alquiloxilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes B (grupo de sustituyentes B: cicloalquilo, cicloalquenilo, un grupo heterocíclico no aromático, arilo y heteroarilo); alquiloxicarbonilo inferior no sustituido; alquiloxicarbonilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes B; carbamoilo no sustituido; carbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes C (grupo de sustituyentes C: alquilo inferior no sustituido, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, carboxialquilo, alquiloxialquilo inferior, cicloalquilalquilo no sustituido, alquiloxicarbonilalquilo inferior, carboxicicloalquilalquilo y alquiloxicarbonilalquilo inferior); amino no sustituido; amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes D (grupo de sustituyentes D: alquilo inferior, acilo, carbamoilo no sustituido, alquilcarbamoilo inferior, hidroxialquilcarbamoilo inferior y carboxialquilcarbamoilo inferior); cicloalquilo no sustituido; cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes E (grupo de sustituyentes E: hidroxialquilo inferior, carboxilo y alquiloxicarbonilo inferior); un grupo heterocíclico no aromático; arilo no sustituido; y arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes F (grupo de sustituyentes F: halógeno, alquilo inferior y alquiloxilo inferior).

Los sustituyentes para “alquilo sustituido” y “alquilo inferior sustituido” de R^{1a} se muestran a modo de ejemplo tal

como sigue: ciano; halógeno; hidroxilo; carboxilo; metoxilo; metoxilo sustituido con tetrahidrofurilo o morfolino; alquiloxicarbonilo inferior; carbamoilo no sustituido; carbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes G (grupo de sustituyentes G: metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carboximetilo, carboxietilo, metoxioximetilo, dihidroxiisopropilo, carboxiisopropilo y carboxiciclopropilo); metoxicarbonilo; etoxicarbonilo; fenilmetilcarbonilo; cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes H (grupo de sustituyentes H: hidroximetilo, carboxilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo); alquilcarbamoilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes I (grupo de sustituyentes I: amino, alquilo, acilcarbamoilo, alquilcarbamoilo inferior e hidroxilo); fenilo no sustituido; y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes J (grupo de sustituyentes J: halógeno, alquilo inferior y alquiloxilo inferior).

Un sustituyente para "acilo sustituido" se selecciona del grupo que comprende: sustituyentes para "alquilo inferior sustituido" tal como se definió anteriormente, sustituyentes para "alquilo inferior" tal como se definió anteriormente, sustituyentes para "alquenilo inferior" tal como se definió anteriormente, y sustituyentes para "alquinilo inferior" tal como se definió anteriormente. Especialmente, cuando R de acilo (R-C(=O)-) es "cicloalquilo", "cicloalquenilo", "un grupo heterocíclico no aromático", "arilo" o "heteroarilo", un sustituyente para cada anillo es alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, etc.), haloalquilo inferior (por ejemplo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CCl₃, etc.), alquenilo inferior, alquinilo inferior (por ejemplo, etinilo), alquiloxilo inferior (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo), o halógeno (por ejemplo, F, Cl, etc.), etc.

Por ejemplo, un sustituyente para "carbamoilo sustituido" o "sulfamoilo sustituido" es, pero no se limita a, uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que comprende: hidroxilo, carboxilo, halógeno (F, Cl, Br, I), alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo), alquenilo inferior (por ejemplo, vinilo), alquinilo inferior (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo, ciclopropenilo), alquiloxicarbonilo inferior (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), amino, alquilamino inferior (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, etc.), acilamino (por ejemplo, acetilamino, benzoilamino, etc.), arilalquilamino (por ejemplo, bencilamino, tritilamino), hidroxiamino, arilo (por ejemplo, fenilo, etc.), ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato o acilo (por ejemplo, formilo, acetilo, etc.).

Por ejemplo, un sustituyente para "amino sustituido" es, pero no se limita a, uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que comprende: alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, etc.), haloalquilo inferior (por ejemplo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CCl₃, etc.), hidroxialquilo inferior (por ejemplo, hidroxietilo, -C(CH₃)₂CH₂OH, etc.), alquenilo inferior (por ejemplo, vinilo), alquinilo inferior (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo, ciclopropenilo), alquiloxilo inferior (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, etc.), haloalquiloxilo inferior (por ejemplo, CF₃O), alqueniloxilo inferior (por ejemplo, viniloxilo, aliloxilo, etc.), alquiloxicarbonilo inferior (terc-butiloicarbonilo, etc.), amino, alquilamino inferior (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, etc.), acilamino (por ejemplo, acetilamino, benzoilamino, etc.), arilalquilamino (por ejemplo, bencilamino, tritilamino), hidroxiamino, imino, hidroximino, alquilimino inferior (por ejemplo, metilimino, etilimino, dimetilimino, etc.), alquiloimino inferior (por ejemplo, metoxiimino, etoxiimino, etc.), acilimino (por ejemplo, acetilimino, benzoilimino, etc.), arilo (por ejemplo, fenilo, etc.), arilalquilo (por ejemplo, bencilo, etc.), ariloxilo (por ejemplo, fenoxilo, etc.), un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, pirrolinilo, pirrolidino, piperidino, piperidilo, piperadino, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, etc.), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, tienilo, tiazolilo, furilo, etc.), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, furilmetilo, etc.), (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo (piperadinoxilo, piperidinoxilo, etc.), heteroariloxilo (piridiloxilo, etc.), hidroxilo, halógeno (F, Cl, Br, I), ciano o acilo (por ejemplo, formilo, acetilo, etc.).

Por ejemplo, un sustituyente para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "arilo sustituido", "un grupo heterocíclico sustituido", "heteroarilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heteroarilalquilo sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido" o "un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno sustituido" es, pero no se limita a, uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que comprende: alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, etc.), haloalquilo inferior (por ejemplo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CCl₃, etc.), haloalquiloxilo inferior (por ejemplo, CF₃O, CHCF₂O, etc.), alquenilo inferior (por ejemplo, vinilo), alquinilo inferior (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo, ciclopropenilo), alquiloxilo inferior (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, etc.), alqueniloxilo inferior (por ejemplo, viniloxilo, aliloxilo, etc.), alquiloicarbonilo inferior (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), nitro, nitroso, amino, alquilamino inferior (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, etc.), acilamino (por ejemplo, acetilamino, benzoilamino, etc.), arilalquilamino (por ejemplo, bencilamino, tritilamino), hidroxiamino, imino, hidroximino, alquilimino inferior (por ejemplo, metilimino, etilimino, dimetilimino, etc.), alquiloimino inferior (por ejemplo, metoxiimino, etoxiimino, etc.), acilimino (por ejemplo, acetilimino, benzoilimino, etc.), azido, arilo (por ejemplo, fenilo, etc.), arilalquilo (por ejemplo, bencilo, etc.), ariloxilo (por ejemplo, fenoxilo, etc.), arilalquiloxilo (por ejemplo, benciloxilo, etc.), un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, pirrolinilo, pirrolidino, piperidino, piperidilo, piperadino, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, etc.), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, tienilo, tiazolilo, furilo, etc.), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, furilmetilo, etc.), (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo (piperadinoxilo, piperidinoxilo, etc.), heteroariloxilo (piridiloxilo, etc.), ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquilito inferior (por ejemplo, metilitio, etc.), alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo), carbamoilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, carbamoilo,

N-metil-N-metoxicarbamoilo, etc.), alquilcarbamoilo inferior sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, hidroxietilcarbamoilo, trifluorometilcarbamoilo, trifluoroetilcarbamoilo, etc.), sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, hidroxilo, carboxilo, halógeno (F, Cl, Br, I), acilo (por ejemplo, formilo, acetilo, etc.), formiloxilo, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, tiocarbamilo, sulfino, sulfo, hidrazino, azido, ureido, amidino, guanidino o ftalimido y oxo.

Los sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" de R^{1c} se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquiloxilo inferior, ciano, nitro; alquilamino inferior, etc.

Los sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" de R^{1c} se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxilo, metilamino, dimetilamino, amino, Cl, F, ciano, etc.

Los sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" de R^{1a} se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquiloxilo inferior, ciano, nitro, alquilamino inferior, etc.

Los sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" de R^{1a} se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxilo, metilamino, dimetilamino, amino, Cl, F, ciano, etc.

Los sustituyentes para "un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno sustituido" en el que el anillo está formado por R^7 y R^{1a} incluyen oxo.

Los sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" de R^2 se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior no sustituido, alquenilo inferior no sustituido, alquinilo inferior no sustituido, alquiloxilo inferior no sustituido, alquiltio inferior no sustituido, alquilamino inferior no sustituido, halógeno, etc.

Los sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" de R^2 se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: alquilo inferior, trifluoroalquilo inferior, alquiloxilo inferior, alquilamino inferior, nitro, ciano, halógeno, etc.

Los sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" de R^2 se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: metilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxilo, dimetilamino, nitro, ciano, Cl y F, etc.

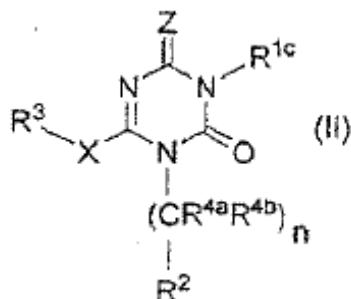
Los sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" de R^3 se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con amino sustituido con alquilo inferior, alquiloxilo inferior no sustituido, alquiloxilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A (grupo de sustituyentes A: ciano, alquiloxilo inferior y alquiloicarbonilo inferior), cicloalquiloxilo, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, trifluorometilo alquiloxilo inferior, difluoroalquiloxilo inferior, alquiltio inferior, carboxilo, alquiloicarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior, (anillo heterocíclico no aromático)-carbonilo, hidroxialquilcarbamoilo inferior, cicloalquilcarbamoilo, cicloalquenilcarbamoilo, arilcarbamoilo, (anillo heterocíclico no aromático)-carbamoilo, heteroarilcarbamoilo, alquilamino inferior, alquilsulfonilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, trifluoroalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, alquilsulfino inferior, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, un grupo heterocíclico no aromático, etc.

Los sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" de R^3 se muestran a modo de ejemplo tal como sigue: halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, carboxilo, metilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, ciano metoxilo, metoxietoxilo, etoxicarbonilmetoxilo, ciclopentenoxilo, fenoxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, piperaziniloxilo, metiltio, propiltio, t-butilcarbonilo, morfolino carbonilo, piperadinocarbonilo, morfolino etilcarbonilo, metoxicarbonilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, hidroxietilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, ciclopropilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, sulfamoilo, trifluorometilsulfonilo, propilsulfino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, metilsulfonilamino, isoxazolilo, furilo, morfolino, tetrahidro-2H-pirano, piperadino, etc.

A continuación se describen realizaciones del compuesto de la presente invención.

Realizaciones del compuesto representado por (II-A) a (II-L) a continuación en la fórmula (II):

Fórmula química 29



5 son tal como sigue.

(II-A): El compuesto representado por la fórmula (II),

en la que R^{1c} , R^{4a} , R^{4b} , R^5 y Z son tal como se definieron en el punto (1) anterior;

10 R^2 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

15 -X- es $-N(R^5)-$; y

n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(II-B): El compuesto representado por la fórmula (II),

20 en el que R^{1c} , R^{4a} , R^{4b} y R^5 son tal como se definieron en el punto (1) anterior;

R^2 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

25 R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

-X- es $-N(R^5)-$;

=Z es =O; y

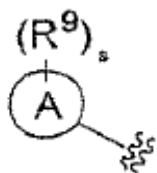
30 n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(II-C): El compuesto representado por la fórmula (II), en el que R^{4a} , R^{4b} y R^5 son tal como se definieron en el punto (1) anterior;

35 R^{1c} y R^2 son cada uno independientemente arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^3 es un grupo representado por la fórmula:

40 Fórmula química 30



45 en la que el anillo A es arilo o heteroarilo;

s es un número entero de 0 a 3;

R^9 es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquinoxilo sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, alquinoxilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, alquinoxilo inferior sustituido o no sustituido, alquiltio inferior sustituido o no sustituido,

acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquiloxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, alquilcarbamoilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, ciano, nitro, nitrilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloxilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalqueniloxilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroariloxilo sustituido o no sustituido;

-X- es -N(R⁵)-;

=Z es =O; y

n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

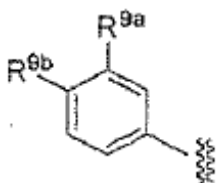
(II-D): El compuesto representado por la fórmula (II),

en el que R^{1c} es alquilo inferior sustituido;

R² es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R³ es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 31



en la que R^{9a} y R^{9b} son tal como se definieron en el punto (8) anterior;

ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-; y

=Z es =O;

n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(II-E): El compuesto representado por la fórmula (II),

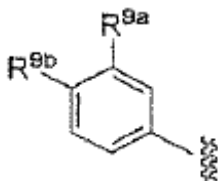
en el que R^{1c} es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes L (ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquiloxilo inferior no sustituido, alquiloxilo inferior sustituido con cicloalquilo, alquiloxilo inferior sustituido con cicloalquenilo, alquiloxilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico no aromático, alquiloxilo inferior sustituido con sustituyente distinto de arilo, alquiloxilo inferior no sustituido, alquiloxilo inferior sustituido con heteroarilo, alquiloxicarbonilo inferior, alquiloxicarbonilo inferior sustituido con cicloalquilo, alquiloxicarbonilo inferior sustituido con cicloalquenilo, alquiloxicarbonilo inferior sustituido con un grupo heterocíclico no aromático, alquiloxicarbonilo inferior sustituido con sustituyente distinto de arilo, alquiloxicarbonilo inferior sustituido con heteroarilo, alquiloxicarbonilcarbonilo inferior, carbamoilo no sustituido, alquilcarbamoilo inferior, alquilcarbamoilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilcarbamoilo inferior sustituido con carboxilo, alquilcarbamoilo inferior sustituido con alquiloxilo inferior, alquilcarbamoilo inferior sustituido con cicloalquilo no sustituido, y alquilcarbamoilo inferior sustituido con carboxicicloalquilo, amino no sustituido, alquilo inferior, acilo, carbamoilo no sustituido, alquilcarbamoilo inferior, alquilcarbamoilo inferior sustituido con hidroxilo, y alquilcarbamoilo inferior sustituido con carboxilo, amino sustituido con alquilo inferior, amino sustituido con acilo, amino sustituido con carbamoilo no sustituido, amino sustituido con alquilcarbamoilo inferior, amino sustituido con hidroxialquilcarbamoilo inferior, amino sustituido con carboxialquilcarbamoilo inferior, un anillo heterocíclico no aromático sustituido con hidroxialquilo inferior, un anillo heterocíclico no aromático sustituido con carboxilo, un anillo heterocíclico no aromático sustituido con alquiloxicarbonilo inferior, un anillo heterocíclico no aromático sustituido con hidroxialquilo inferior, un anillo heterocíclico no aromático sustituido con carboxilo, un anillo heterocíclico no aromático sustituido con alquiloxicarbonilo inferior, halógeno y alquiloxilo inferior);

R² es arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes S (grupo de sustituyentes S: alquilo inferior, alquiloxilo inferior, trifluorometilo, dimetilamino, nitro, ciano y halógeno) o heteroarilo

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes S;

R^3 es un grupo representado por la fórmula:

5 Fórmula química 32



en la que R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquiloxilo inferior sustituido o no sustituido, alquinoxilo inferior sustituido o no sustituido, alquinoxilo inferior sustituido o no sustituido, alquiltio inferior sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquiloicarbonilo inferior sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno inferior sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloxilo sustituido o no sustituido, cicloalquinoxilo sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido o heteroariloxilo sustituido o no sustituido;

ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-:

$$=Z \text{ es } =0; \gamma$$

n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(II-F): El compuesto representado por la fórmula (II),

en el que $=Z$ es $=0$;

R^{1c} es alquilo sustituido:

R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

n es 1;

R³ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno; y

-X- es -NH-, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(II-G): El compuesto representado por la fórmula (II),

en el que $=Z$ es $=0$;

R^{1c} es alquilo sustituido:

R² es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido:

n es 1;

R³ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno; y

-X- es -NH-, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(II-H): El compuesto representado por la fórmula (II),

en el que =Z es =O;

5 R^2 es arilo sustituido o no sustituido;

n es 1;

R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

10 R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-; y

15 R^{1c} es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 33



20 en la que R^{1c} es carboxilo o alquilocarbonilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(II-I): El compuesto representado por la fórmula (II),

25 en el que =Z es =O;

R^2 es arilo sustituido o no sustituido;

30 n es 1;

R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

35 -X- es -NH-; y

R^{1c} es un grupo representado por la fórmula:

40 Fórmula química 34



45 en la que R^{1c} es carboxilo o alquilocarbonilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(II-J): El compuesto representado por la fórmula (II),

en el que =Z es =O;

50 R^2 es arilo sustituido o no sustituido;

n es 1;

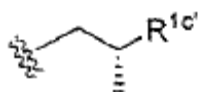
55 R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-; y

60 R^{1c} es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 35



5 en la que R^{1c} es carboxilo o alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10 (II-K): El compuesto representado por la fórmula (II),

en el que $=Z$ es $=O$;

R^2 es arilo sustituido o no sustituido;

15 n es 1;

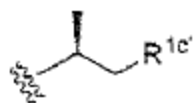
R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20 R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

$-X-$ es $-NH-$; y

R^{1c} es un grupo representado por la fórmula:

25 Fórmula química 36



30 en la que R^{1c} es carboxilo o alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(II-L): El compuesto representado por la fórmula (II),

en el que $=Z$ es $=O$;

35 R^2 es arilo sustituido o no sustituido;

n es 1;

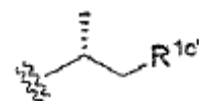
40 R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

$-X-$ es $-NH-$; y

45 R^{1c} es un grupo representado por la fórmula:

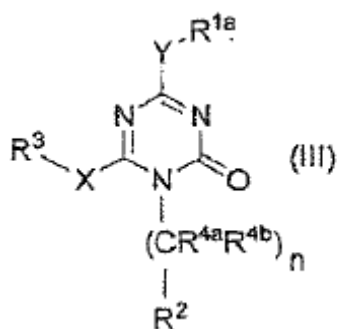
Fórmula química 37



50 en la que R^{1c} es carboxilo o alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

55 Realizaciones del compuesto representado por (III-A) a (III-I) a continuación en la fórmula (III):

Fórmula química 38



son tal como sigue.

- 5 (III-A): El compuesto representado por la fórmula (III),
 en el que R^{1a} , R^{4a} , R^{4b} , R^5 e -Y- son tal como se definieron en el punto (1) anterior;

R^2 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 10 R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

-X- es -N(R^5)-; y

- 15 n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(III-B): El compuesto representado por la fórmula (III),

en el que R^{1a} , R^{4a} , R^{4b} y R^5 son tal como se definieron en el punto (1) anterior;

- 20 R^2 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 25 -X- es -N(R^5)-;

-Y- es -O-; y

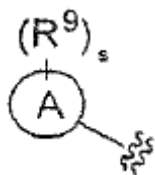
n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

- 30 (III-C): El compuesto representado por la fórmula (III),

en el que R^{1a} y R^2 son cada uno independientemente arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 35 R^3 es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 39



- 40 en la que el anillo A es arilo o heteroarilo;

s es un número entero de 0 a 3;

- 45 R^9 es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquiloxilo sustituido o no sustituido, alquénilo inferior sustituido o no sustituido, alquéniloxilo inferior sustituido o no sustituido, alquínilo inferior sustituido o no sustituido, alquíniloxilo inferior sustituido o no sustituido, alquiltio inferior sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquiloxycarbonilo inferior sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o

no sustituido, alquilcarbamoilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, ciano, nitro, nitrilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquioxilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalqueniloxilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroariloxilo sustituido o no sustituido;

-X- es -N(R⁵)-;

-Y- es -O-; y

n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

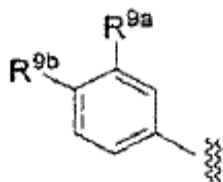
(III-D): El compuesto representado por la fórmula (III),

en el que R^{1a} es alquilo inferior sustituido;

R² es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R³ es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 40



en la que R^{9a} y R^{9b} son tal como se definieron en el punto (8) anterior;

ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-;

-Y- es -O-; y

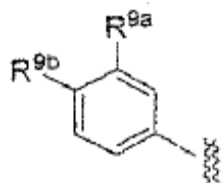
n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(III-E): El compuesto representado por la fórmula (III),

en el que R^{1a} es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes L;

R² es arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes L o heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes S;

R³ es un grupo representado por la fórmula:



en la que R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, alquinilo inferior sustituido o no sustituido, alquioxilo inferior sustituido o no sustituido, alqueniloxilo inferior sustituido o no sustituido, alquiniloxilo inferior sustituido o no sustituido, alquiltio inferior sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquilocarbonilo inferior sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo

heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenoiloxilo sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido o heteroariloxilo sustituido o no sustituido;

5 ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-;

10 -Y- es -O-; y

n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

15 (III-F): El compuesto representado por la fórmula (III),

en el que -Y- es -O- o -N(R^7)-;

R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido;

20 R^{1a} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoil sustituido o no sustituido, o alquinoil sustituido o no sustituido;

R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenoil sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

25 n es 1;

R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

30 R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno; y

-X- es -NH-, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

35 (III-G): El compuesto representado por la fórmula (III),

en el que -Y- es -O- o -N(R^7)-;

R^7 es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

40 R^{1a} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoil sustituido o no sustituido, o alquinoil sustituido o no sustituido;

R^2 es arilo sustituido o no sustituido;

45 n es 1;

R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno; y

50 -X- es -NH-, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(III-H): El compuesto representado por la fórmula (III),

55 en el que -Y- es -N(R^7)-;

R^7 y R^{1a} se toman juntos para formar un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido;

60 R^2 es arilo sustituido o no sustituido;

n es 1;

R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

65 R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno; y

-X- es -NH-, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(III-I): El compuesto representado por la fórmula (III),

en el que -Y- es -O- o -N(R⁷)-;

R⁷ es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

R² es arilo sustituido o no sustituido;

n es 1;

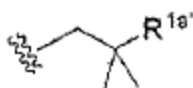
R³ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-; y

R^{1a} es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 42



en la que R^{1a} es carboxilo o alquilo xicarbonilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(III-J): El compuesto representado por la fórmula (III),

en el que -Y- es -O- o -N(R⁷)-;

R⁷ es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

R² es arilo sustituido o no sustituido;

n es 1;

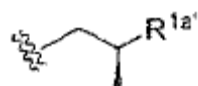
R³ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-; y

R^{1a} es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 43



en la que R^{1a} es carboxilo o alquilo xicarbonilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(III-K): El compuesto representado por la fórmula (III),

en el que -Y- es -O- o -N(R⁷)-;

R⁷ es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

R² es arilo sustituido o no sustituido;

n es 1;

R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

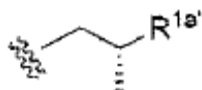
5 R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-; y

R^{1a} es un grupo representado por la fórmula:

10

Fórmula química 44



15 en la que $R^{1a'}$ es carboxilo o alquilo xicarbonilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(III-L): El compuesto representado por la fórmula (III),

20 en el que -Y- es -O- o -N(R^7)-;

R^7 es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es arilo sustituido o no sustituido;

25

n es 1;

R^3 es arilo sustituido o no sustituido;

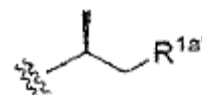
30 R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-; y

R^{1a} es un grupo representado por la fórmula:

35

Fórmula química 45



40 en la que $R^{1a'}$ es carboxilo o alquilo xicarbonilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(III-M): El compuesto representado por la fórmula (III),

45 en el que -Y- es -O- o -N(R^7)-;

R^7 es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es arilo sustituido o no sustituido;

50

n es 1;

R^3 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

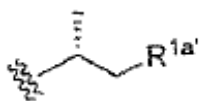
55 R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

-X- es -NH-; y

R^{1a} es un grupo representado por la fórmula:

60

Fórmula química 46



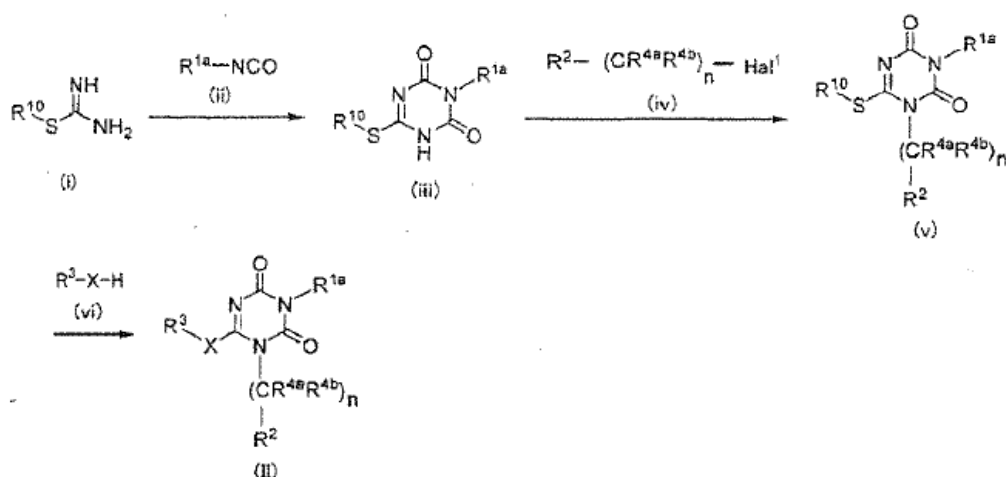
en la que $R^{1a'}$ es carboxilo o alquilocarbonilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

A continuación se describen procedimientos generales para la síntesis del compuesto de la invención. Los materiales de partida y reactivos de reacción usados en tales síntesis están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos bien conocidos en la técnica usando compuestos disponibles comercialmente.

El compuesto de la presente invención representado por las fórmulas generales (I), (II) y (III) puede prepararse según los métodos sintéticos tal como se describen a continuación.

Método A

Fórmula química 47



en el que, R^{10} es alquilo inferior; Hal^1 es halógeno; todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

Procedimiento 1

Se hace reaccionar compuesto (i) o una sal del mismo tal como sal clorhidrato o sal bromhidrato con isocianato (ii) en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilimidazolidinona o dimetilsulfóxido, en presencia de una base tal como DBU, trietilamina o piridina, a una temperatura de -20°C a 50°C , preferiblemente con enfriamiento con hielo. Después, se hace reaccionar la mezcla de reacción obtenida con un agente de condensación tal como 1,1'-carbonyldiimidazol, y una base tal como DBU, trietilamina o piridina, a una temperatura de -20°C a 50°C , preferiblemente con enfriamiento con hielo, para dar compuesto (iii).

Procedimiento 2

El compuesto (v) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (iii) y compuesto (iv) en un disolvente tal como acetonitrilo, acetona, DMF o DMSO, en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, a una temperatura de 50°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente temperatura de reflujo.

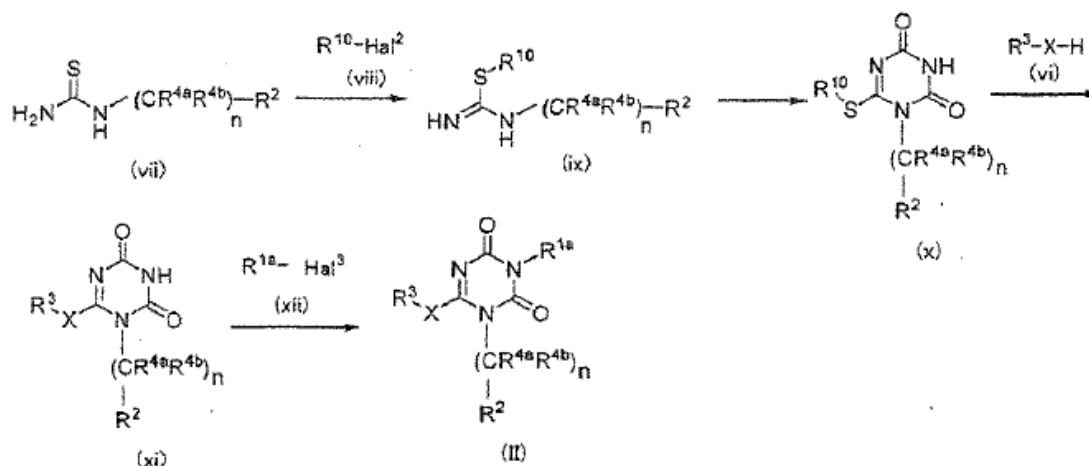
Procedimiento 3

El compuesto representado por la fórmula general (II) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (v) y compuesto (vi) en un disolvente tal como NMP, DMF o DMSO, o sin disolvente, a una temperatura de 150°C a 250°C , preferiblemente de 200°C a 230°C , con radiación de microondas. También puede prepararse este compuesto mediante la reacción de compuesto (v) y compuesto (vi) en un disolvente tal como t-butanol, en presencia de un ácido tal como ácido acético, a una temperatura de 60°C a 150°C , preferiblemente de 80°C a 120°C .

El compuesto quiral (II) puede prepararse usando isocianato quiral (ii).

Método B

5 Fórmula química 48



en el que, Hal^2 y Hal^3 son halógeno; todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

Procedimiento 1

El compuesto (ix) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (vii) y reactivo de alquilación (viii) en un disolvente tal como metanol o etanol a una temperatura de -40°C a 30°C , preferiblemente con enfriamiento con hielo.

Procedimiento 2

El compuesto (x) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (ix) e isocianato tal como N-clorocarbonilisocianato en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropilamina, a una temperatura de -20°C a 30°C , preferiblemente con enfriamiento con hielo.

Procedimiento 3

El compuesto (xi) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (x) y compuesto (vi) en un disolvente tal como t-butanol, iso-propanol, etanol o acetonitrilo, en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido fórmico o ácido metanosulfónico, a temperatura de reflujo.

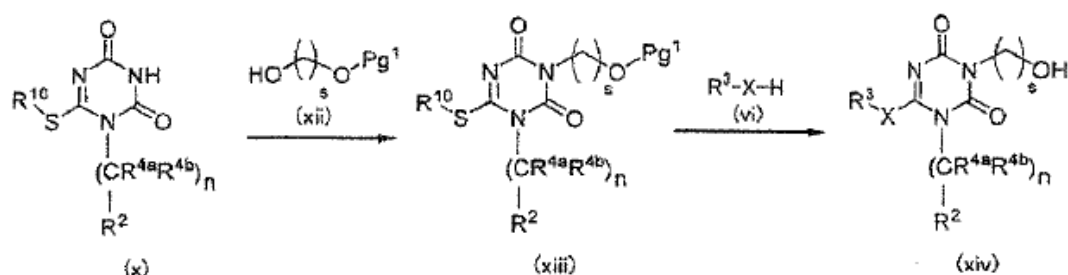
Procedimiento 4

El compuesto representado por la fórmula general (II) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (xi) y compuesto (xii) en un disolvente tal como DMF o NMP, en presencia de una base tal como t-butoxido de potasio o hidruro de sodio, a una temperatura de 40°C a 100°C , preferiblemente de 50°C a 70°C .

El compuesto quiral (II) puede prepararse usando compuesto quiral (xii).

Método C

Fórmula química 49



en el que, Pg^1 es un grupo protector de hidroxilo apropiado; s es un número entero de 1 a 4; todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

Procedimiento 1

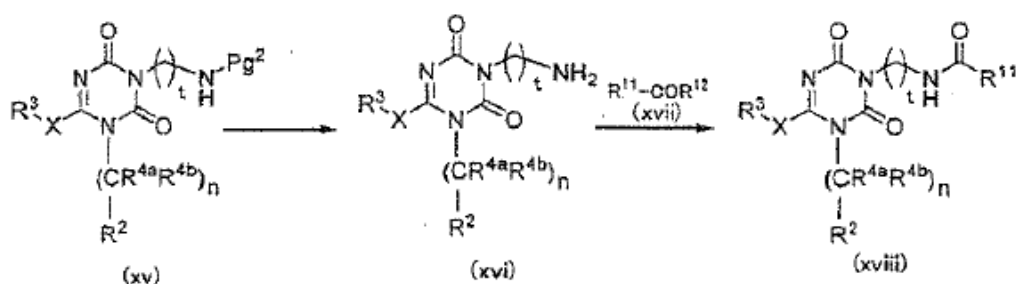
Se hace reaccionar la mezcla de compuesto (x) obtenido mediante el método B y alcohol (xii) tal como 2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol, en el que el otro grupo hidroxilo está protegido, en un disolvente tal como THF o dioxano, con trifenilfosfina o similar y azodicarboxilato de dietilo o similar para dar compuesto (xiii).

Procedimiento 2

El compuesto (xiv) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (xiii) y compuesto (vi) en presencia de un ácido tal como ácido fórmico o ácido acético, a temperatura de reflujo.

Método D

Fórmula química 50



en el que, Pg^2 es un grupo protector de amino apropiado; R^{11} es alquilo inferior sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, alquinilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{12} es hidroxilo o halógeno; t es un número entero de 1 a 4; todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

Procedimiento 1

Se hace reaccionar compuesto (xv) obtenido mediante el método A o B con un ácido tal como a disolución de ácido clorhídrico en dioxano, una disolución de ácido clorhídrico en metanol, una disolución de ácido clorhídrico en acetato de etilo, o ácido trifluoroacético para dar compuesto (xvi).

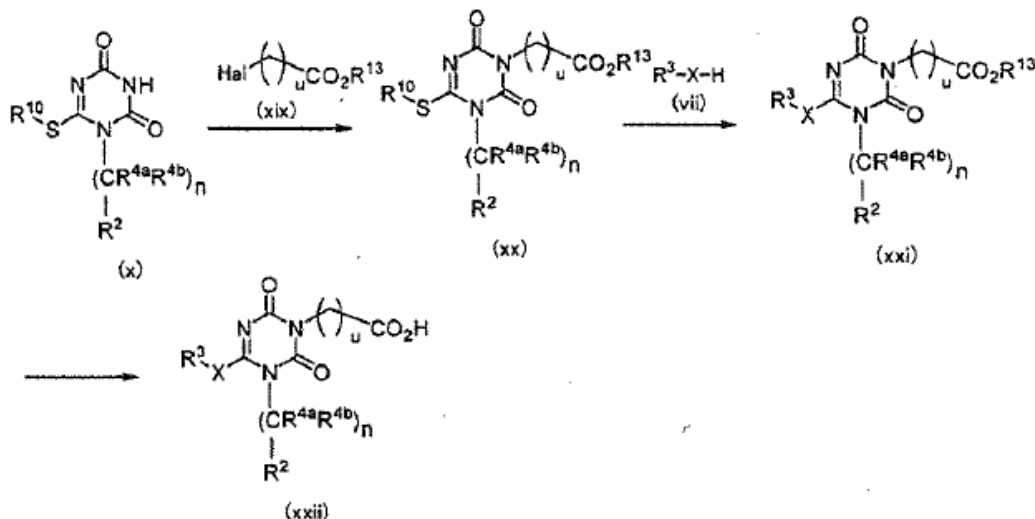
Procedimiento 2

El compuesto (xviii) puede prepararse mediante una reacción de compuesto (xvi) y un compuesto de haluro de ácido (xvii) en el que R^{12} es halógeno, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente tal como THF o dioxano. Puede añadirse dimetilaminopiridina si es necesario.

Además, se hace reaccionar compuesto (xvi) con ácido carboxílico (xvii) en el que R^{12} es hidroxilo, en un disolvente tal como THF o DMF, en presencia de un agente de condensación tal como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, y 1-hidroxibenzotriazol para dar compuesto (xviii).

Método E

Fórmula química 51



5

en el que, R^{13} es alquilo inferior sustituido o no sustituido; u es un número entero de 1 a 4; todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

10 Procedimiento 1

El compuesto (xx) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (x) obtenido mediante el método B y compuesto (xix) en un disolvente tal como DMF, NMP o THF, en presencia de una base tal como DBU, t-butoxido de potasio o hidruro de sodio a una temperatura de 0°C a 80°C , preferiblemente de 30°C a 50°C .

15

Procedimiento 2

El compuesto (xxi) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (xx) y compuesto (vii) en un disolvente tal como t-butanol, isopropanol, etanol o acetonitrilo, en presencia de un ácido tal como ácido fórmico, ácido acético o ácido metanosulfónico a temperatura de reflujo.

20

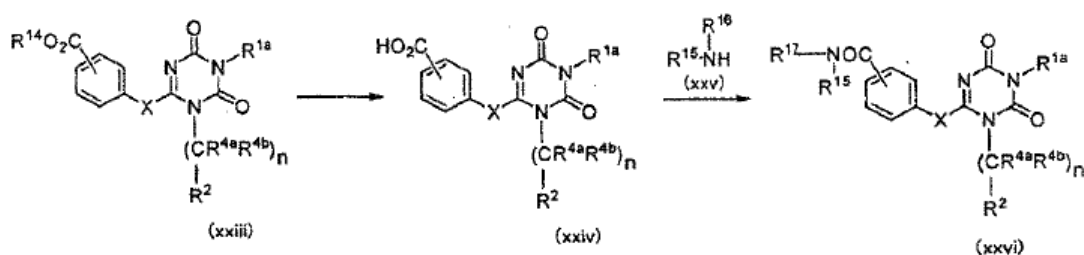
Procedimiento 3

El compuesto (xxii) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (xxi) y un reactivo tal como hidróxido de litio acuoso, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso, en un disolvente tal como metanol, etanol o un disolvente mixto de los mismos con THF, dioxano y similares.

25

Método F

30 Fórmula química 52



en el que, R^{14} es alquilo inferior sustituido o no sustituido R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente alquilo inferior sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, alquino inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático

35

sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; u es un número entero de 1 a 4; todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

Procedimiento 1

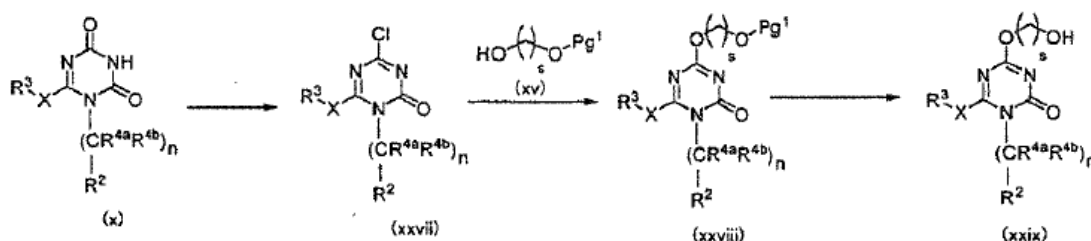
El compuesto (xxiv) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (xxiii) obtenido mediante el método A o B e hidróxido de litio acuoso, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso, en un disolvente tal como metanol, etanol o un disolvente mixto de los mismos con THF, dioxano y similares.

Procedimiento 2

Se hace reaccionar compuesto (xxiv) con compuesto (xxv) en un disolvente tal como THF, DMF o NMP, en presencia de un agente de condensación tal como 1-hidroxibenzotriazol, HOAt, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, HATU o PyBOP, y una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina para dar compuesto (xxvi).

Método G

Fórmula química 52



en el que, Pg^1 es un grupo protector de hidroxilo apropiado; todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

Procedimiento 1

El compuesto (xxvii) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (x) obtenido mediante el método B y un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo u oxibromuro de fósforo, sin disolvente o en un disolvente tal como tolueno o tetrahidrofurano a una temperatura de 0°C a 100°C , preferiblemente de 40°C a 60°C .

Procedimiento 2

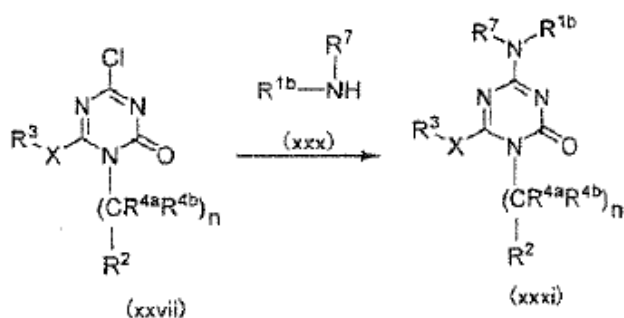
A una mezcla de alcohol (xv) tal como 2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol, en el que el otro grupo hidroxilo está protegido, en un disolvente tal como THF, dioxano o DMF, se le añade una base, tal como hidruro de sodio o t-butoxido de potasio, y se hace reaccionar la mezcla resultante con compuesto (xv) para dar compuesto (xxviii).

Procedimiento 3

El compuesto (xxix) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (xxviii) y un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico o un hidrato del mismo, o sal de piridinio de ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente tal como metanol.

Método H

Fórmula química 54



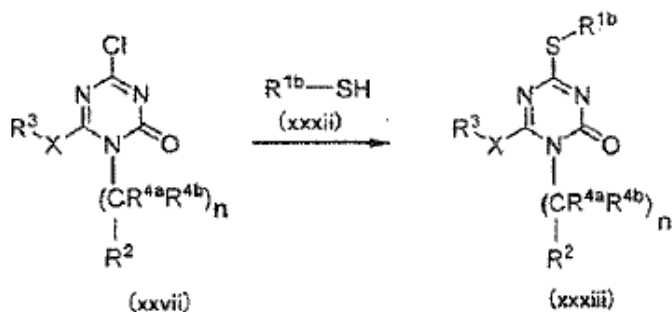
en el que, R^7 es alquilo inferior sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, alquinilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

Procedimiento 1

El compuesto (xxxi) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (xxvii) obtenido mediante el método G y compuesto (xxx) en un disolvente tal como THF o dioxano.

Método I

Fórmula química 55



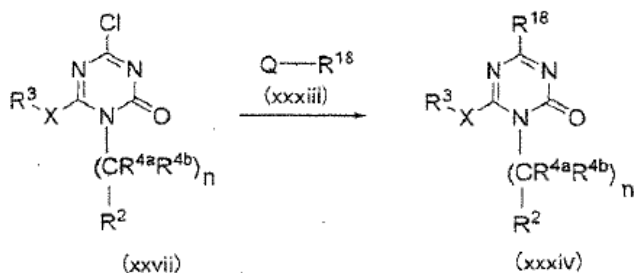
en el que todas las variables son tal como se definieron anteriormente.

Procedimiento 1

Se hace reaccionar compuesto (xxvii) obtenido mediante el método G en un disolvente tal como THF o dioxano, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, con compuesto (xxxii) para dar compuesto (xxxiii).

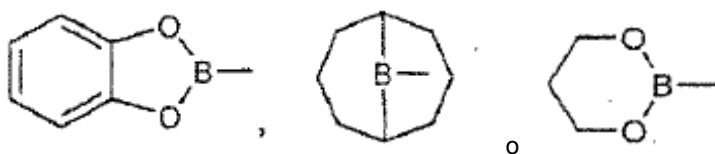
Método J

Fórmula química 56



en el que, R^{18} es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido; Q es dihidroxiborano, dialcoxiborano o dialquilborano,

Fórmula química 57



5

y todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

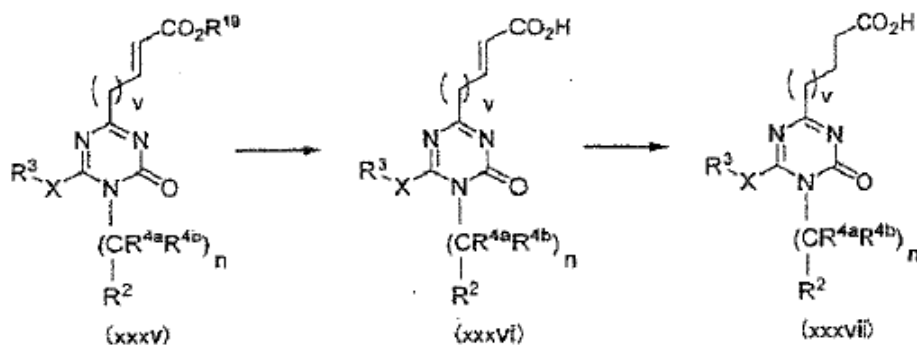
El compuesto (xxxiv) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (xxvii) obtenido mediante el método G y compuesto (xxxiii) en un disolvente tal como THF o dioxano, en presencia un catalizador de paladio y un carbonato de potasio acuoso, carbonato de cesio acuoso o carbonato de sodio acuoso, a una temperatura de 50°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente temperatura de reflujo o de 120°C a 200°C, preferiblemente de 130°C a 150°C con radiación de microondas.

10

Método K

15

Fórmula química 58



20

en el que, R^{19} es alquilo sustituido o no sustituido; v es un número entero de 0 a 4; todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

Se hidroliza una mezcla de compuesto (xxxv) en un disolvente mixto con una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio para dar compuesto (xxxvi). En la etapa anterior, se mezclan éteres tales como dioxano, THF o DME, alcoholes tales como etanol o metanol, DMF, DMA, DMSO o NMP con agua como disolvente mixto. Se prefiere la temperatura ambiente. Cuando el avance de la reacción es lento, puede aumentarse adicionalmente la temperatura de reacción.

25

Procedimiento 2

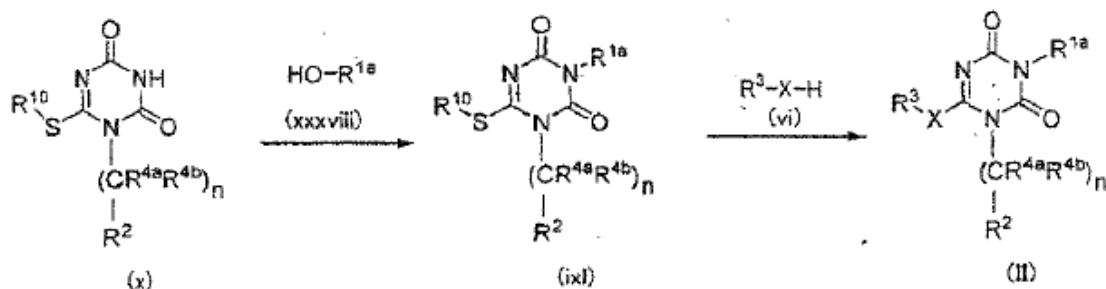
30

Se disuelve compuesto (xxxvi) en un alcohol tal como metanol o etanol, y se somete la disolución a una reducción catalítica usando un reactor de hidrogenación (por ejemplo, H-Cube (Pt al 10% -, $C H_2 = 1$ atm)) o un catalizador metálico tal como paladio-carbono, óxido de platino o clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) para dar compuesto (xxxvii).

Método L

35

Fórmula química 59



en el que las variables son tal como se definieron anteriormente.

Procedimiento 1

Se hace reaccionar la mezcla de compuesto (x) obtenido mediante el método B y alcohol (xxxviii) en un disolvente tal como THF o dioxano, con trifetilfosfina o similar y azodicarboxilato de dietilo o similar para dar compuesto (ixl).

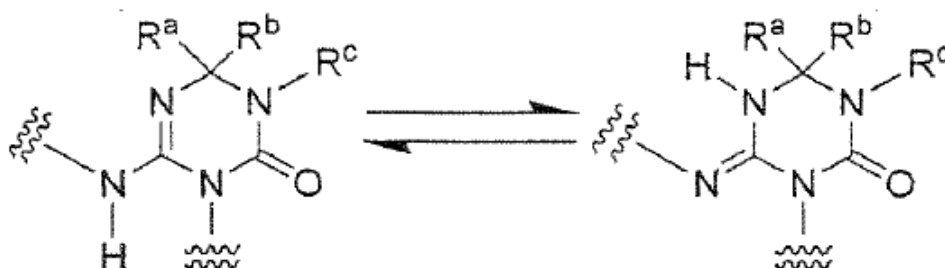
Procedimiento 2

El compuesto (II) puede prepararse mediante la reacción de compuesto (ixl) y compuesto (vi) en presencia de un ácido tal como ácido fórmico o ácido acético a temperatura de reflujo.

El compuesto quiral (II) puede prepararse usando alcohol quiral (xxxviii).

El compuesto (I) de la invención incluye, pero no se limita a, todos los posibles isómeros y racematos. Por ejemplo, el compuesto (I) de la invención incluye tautómeros representados por la fórmula:

Fórmula química 60



Además, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros, de un compuesto de fórmula (I) pueden sustituirse por un isótopo de los átomos de hidrógeno, carbono u otros. Los compuestos de fórmula (I) incluyen todas las formas radiomarcadas de compuestos de fórmula (I), "radiomarcado", "forma radiomarcada" y similares de un compuesto de fórmula I, cada uno de los cuales queda abarcado por la invención, son útiles como herramienta de investigación y/o diagnóstico en estudios de farmacocinética del metabolismo y en ensayos de unión.

Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula (I) de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Pueden prepararse compuestos radiomarcados de la invención mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos tritiados de fórmula (I) introduciendo tritio en el compuesto particular de fórmula (I), por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor sustituido con halógeno de manera adecuada de un compuesto de fórmula (I) con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Pueden encontrarse otros métodos adecuados para preparar compuestos tritiados en Filer, "The Preparation and Characterization of Tritiated Neurochemicals", capítulo 6, págs. 155-192 en Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, vol. 1, Labeled Compounds (Part A) (1987). Pueden prepararse compuestos marcados con ^{14}C empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C .

Además, los compuestos de la invención representados anteriormente por la fórmula general (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse en una forma de hidrato o solvato de los mismos mediante métodos publicados. El solvato preferible incluye solvatos con acetona, 2-butanol, 2-propanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dietil éter, etc. Por ejemplo, tal solvato incluye hidrato o solvato (por ejemplo, con etanol, etc.) que no tiene toxicidad y tiene solubilidad.

El compuesto de la invención representado anteriormente por la fórmula general (I) tiene una acción antagónica sobre receptor P2X_3 y/o $\text{P2X}_{2/3}$, y por tanto, es útil como agente terapéutico para enfermedades asociadas con un receptor P2X_3 y/o $\text{P2X}_{2/3}$. Dado que se cree que el receptor P2X_3 y/o $\text{P2X}_{2/3}$ está asociado con el dolor y enfermedades en el sistema urinario (Nature 407, 26, 1011-1015 (2000), Nature, vol. 407, n.º 26, 1015-1017 (2000), documento no de patente 1, documento no de patente 2, etc.), el compuesto de la invención es útil en el tratamiento, alivio de síntomas o prevención de enfermedades, tales como por ejemplo, dolor asociado con artritis reumatoide, dolor asociado con osteoartritis, cefalea, migrañas, dolor orofacial, dolor de muelas, glosagra, dolor asociado con artrosis temporomandibular, neuralgia trigeminal, dolor de hombros, dolor asociado con hernia de disco intervertebral, dolor asociado con espondilosis cervical deformante, dolor asociado con estenosis del canal espinal, dolor asociado con síndrome de salida torácica, dolor asociado con síndrome de lesión por traumatismo del plexo

braquial, dolor asociado con síndrome de hombro y mano, dolor asociado con lesión por latigazo, dolor torácico, dolor abdominal, dolor cólico, dolor asociado con colelitiasis, dolor asociado con pancreatitis, dolor asociado con calculosis urinaria, dolor asociado con síndrome del intestino irritable, lumbago, ciática, dolor asociado con fractura ósea, dolor asociado con osteoporosis, dolor de las articulaciones, dolor asociado con gota, dolor asociado con síndrome de cauda equina, dolor asociado con espondilitis anquilosante, músculo dolorido, dolor asociado con espasmo doloroso, dolor asociado con síndrome de dolor miofascial, dolor asociado con síndrome de fibromialgia, dolor asociado con arteriosclerosis obliterante, dolor asociado con enfermedad de Buerger, dolor asociado con fenómeno de Raynaud, dolor asociado con zoster, dolor causálgico, dolor asociado con neuropatía por atrapamiento, dolor asociado con síndrome de túnel carpiano, dolor asociado con diabetes, dolor asociado con síndrome de Guillain-Barre, dolor asociado con enfermedad de Hansen, dolor asociado con terapia farmacológica, dolor asociado con terapia por radiación, dolor asociado con lesión de la médula, dolor asociado con siringomielia, dolor asociado con accidente cerebrovascular, dolor talámico, dolor asociado con desaferentización, dolor mantenido por el sistema simpático, dolor asociado con síndrome ABC, dolor asociado con esclerosis múltiple, dolor asociado con enfermedad cutánea, dolor por cáncer, dolor posoperatorio, dolor asociado con lesión, dolor asociado con gangrena, dolor asociado con trastorno somatoforme, dolor asociado con trastorno de somatización, dolor asociado con depresión, dolor asociado con enfermedad de Parkinson, dolor de rodillas, dolor asociado con artritis, dolor neuropático tal como dolor menstrual, dolor intermenstrual, dolor del parto, etc., dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor psicogénico, y vejiga hiperactiva, incontinencia, polaquiuria, tenesmo vesical, cistatofia, hipertrofia prostática, prostatitis, dolor de próstata, hiperreflexia detrusora, disuria, polaquiuria nerviosa, prostatitis crónica, cistitis crónica, etc.

El compuesto de la invención puede ser un fármaco con efectos secundarios reducidos tal como efecto sobre la función motriz porque tiene una alta afinidad para el receptor de ATP, especialmente el receptor P2X₃, y también tiene alta selectividad de subtipo y alta selectividad para otros receptores. Además, el compuesto de la invención es ventajoso debido a su alta estabilidad y alta capacidad de absorción oral, buena biodisponibilidad, bajo aclaramiento, larga semivida, duración de acción prolongada y/o baja actividad de inhibición de enzimas hepáticas, etc.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la invención, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Para el uso del compuesto de la invención como medicamento, puede prepararse una composición farmacéutica según métodos convencionales, usando portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, colorantes, aromatizantes, tensioactivos, etc.

Para administrar la composición farmacéutica de la invención en el tratamiento de mamíferos incluyendo ser humano, puede seleccionarse una forma de dosificación unitaria apropiada dependiendo del propósito del tratamiento y la vía de administración. Específicamente, tal forma de dosificación unitaria incluye formulaciones orales tales como comprimido, comprimido recubierto, polvo, gránulo, cápsula, líquido, pastilla, suspensión, emulsión, etc., y formulaciones parenterales tales como disolución inyectable, supositorio, pomada, parche, aerosol, etc. Tal forma de dosificación unitaria puede formularse según métodos bien conocidos en la técnica.

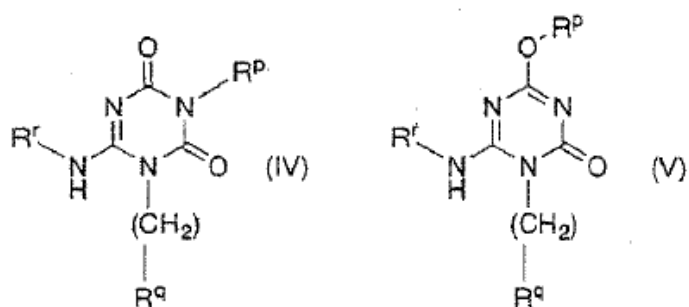
La cantidad del compuesto en una formulación puede variarse dependiendo de su forma de dosificación, vía para la administración, régimen de dosificación, etc.

Pueden seleccionarse medios para la administración de la composición farmacéutica dependiendo de la forma de dosificación, edad, sexo, peso corporal, gravedad de la enfermedad y otros factores, etc., y puede seleccionarse la vía de administración de diversas vías tales como oral, subcutánea, transdérmica, rectal, intranasal, bucal, etc.

La dosis del compuesto de la invención en una composición farmacéutica de la invención puede determinarse dependiendo de la elección de la vía de administración, edad, sexo, peso corporal, gravedad de la enfermedad, el compuesto que va a administrarse y otros factores, etc., y puede ser generalmente de desde 0,05 hasta 1000 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,1 hasta 10 mg/kg/día, para la administración oral a adultos. Para la administración parenteral, la dosis puede variarse ampliamente dependiendo de su vía, pero es generalmente de desde 0,005 hasta 100 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,01 hasta 1 mg/kg/día. Tal composición farmacéutica de la invención puede administrarse una vez al día o en varios momentos a una dosificación dividida en un día.

Realizaciones del compuesto de la invención incluyen compuestos representados por la fórmula general (IV) y la fórmula general (V):

Fórmula química 61



en las que cada sustituyente es tal como se muestra a continuación:

5 Tabla 1

	Rp		Rp
Rp1	Et	Rp23	propargilo
Rp2	Pr	Rp24	H ₂ N(CH ₂) ₂
Rp3	i-Pr	Rp25	Me ₂ N(CH ₂) ₂
Rp4	Bu	Rp26	AcHN(CH ₂) ₂
Rp5	t-Bu	Rp27	(morfolino)metilo
Rp6	c-PrCH ₂	Rp28	2-(morfolino)etilo
Rp7	HO(CH ₂) ₂	Rp29	(piperidino)metilo
Rp8	HO(CH ₂) ₃	Rp30	2-(piperidino)etilo
Rp9	(HOCH ₂) ₂ CH	Rp31	HOCOC(Me) ₂ CH ₂
Rp10	(HOCH ₂) ₂ CHCH ₂	Rp32	(1-hidroxicarbonil-c-propil)metilo
Rp11	(HOCH ₂) ₂ C(Me)CH ₂	Rp33	HOCOC(CH ₂) ₃
Rp12	EtOCOCH ₂	Rp34	HOCOC(Me) ₂ (CH ₂) ₂
Rp13	EtOCO(CH ₂) ₂	Rp35	H ₂ NCOCH ₂
Rp14	EtOCOCF ₂ CH ₂	Rp36	MeNHCOCH ₂
Rp15	HOCOCH ₂	Rp37	HOCH ₂ NHCOCH ₂
Rp16	HOCO(CH ₂) ₂	Rp38	HOCOCH ₂ NHCOCH ₂
Rp17	HOCOCF ₂ CH ₂	Rp39	HOCOCH(Me)CH ₂
Rp18	Ph-CH ₂	Rp40	HOCOCH ₂ CH(Me)
Rp19	3-piridilmetilo	Rp41	(2-HOCO)PhCH ₂
Rp20	NCCH ₂	Rp42	(3-HOCO)PhCH ₂
Rp21	NC(CH ₂) ₂	Rp43	(4-HOCO)PhCH ₂
Rp22	alilo		

Tabla 2

	Rq
Rq1	Ph
Rq2	4-Me-Ph
Rq3	4-MeO-Ph
Rq4	4-F-Ph
Rq5	4-Cl-Ph
Rq6	4-Br-Ph
Rq7	3,4-Cl ₂ -Ph
Rq8	5-Cl-2-piridilo
Rq9	6-Cl-3-piridilo
Rq10	c-hexilo
Rq11	3-F-4-Cl-Ph
Rq12	c-heptilo

10

Tabla 3

	Rr
Rr1	3-Br-Ph
Rr2	3-CF ₃ -Ph
Rr3	4-EtO-Ph
Rr4	4-i-PrO-Ph

Rr5	4-PhO-Ph
Rr6	4-CHF ₂ O-Ph
Rr7	3-F-4-MeO-Ph
Rr8	3-F-4-EtO-Ph
Rr9	3-F-4-PrO-Ph
Rr10	3-F-4-i-PrO-Ph
Rr11	3-F-4-CHF ₂ O-Ph
Rr12	3-Cl-4-MeO-Ph
Rr13	3-Cl-4-EtO-Ph
Rr14	3-Cl-4-PrO-Ph
Rr15	3-Cl-4-i-PrO-Ph
Rr16	3-Cl-4-CHF ₂ O-Ph
Rr17	3-Me-4-EtO-Ph
Rr18	3-Me-4-PrO-Ph
Rr19	3-Me-4-i-PrO-Ph
Rr20	2-Me-benzofuran-5-ilo
Rr21	3-MeS-Ph
Rr22	3,4-Cl ₂ -Ph

En las tablas anteriores, Ac indica acetilo, Ms indica mesilo, Me indica metilo, Et indica etilo, Pr indica propilo, i-Pr indica isopropilo, Bu indica n-butilo, t-Bu indica terc-butilo, c-Pr indica ciclopropilo, cBu indica ciclobutilo, cPent indica ciclopentilo, cHex indica ciclohexilo y Ph indica fenilo.

5 Se muestran a modo de ejemplo los compuestos representados por los siguientes (R_p, R_q, R_r) que muestran la combinación de R^p, R^q y R^r:

10 (R_p,R_q,R_r) = (R_{p1},R_{q1},R_{r1}), (R_{p1},R_{q1},R_{r2}), (R_{p1},R_{q1},R_{r3}), (R_{p1},R_{q1},R_{r4}), (R_{p1},R_{q1},R_{r5}), (R_{p1},R_{q1},R_{r6}),
(R_{p1},R_{q1},R_{r7}), (R_{p1},R_{q1},R_{r8}), (R_{p1},R_{q1},R_{r9}), (R_{p1},R_{q1},R_{r10}), (R_{p1},R_{q1},R_{r11}), (R_{p1},R_{q1},R_{r12}), (R_{p1},R_{q1},R_{r13}),
(R_{p1},R_{q1},R_{r14}), (R_{p1},R_{q1},R_{r15}), (R_{p1},R_{q1},R_{r16}), (R_{p1},R_{q1},R_{r17}), (R_{p1},R_{q1},R_{r18}), (R_{p1},R_{q1},R_{r19}),
(R_{p1},R_{q1},R_{r20}), (R_{p1},R_{q1},R_{r21}), (R_{p1},R_{q1},R_{r22}), (R_{p1},R_{q2},R_{r1}), (R_{p1},R_{q2},R_{r2}), (R_{p1},R_{q2},R_{r3}), (R_{p1},R_{q2},R_{r4}),
(R_{p1},R_{q2},R_{r5}), (R_{p1},R_{q2},R_{r6}), (R_{p1},R_{q2},R_{r7}), (R_{p1},R_{q2},R_{r8}), (R_{p1},R_{q2},R_{r9}), (R_{p1},R_{q2},R_{r10}), (R_{p1},R_{q2},R_{r11}),
(R_{p1},R_{q2},R_{r12}), (R_{p1},R_{q2},R_{r13}), (R_{p1},R_{q2},R_{r14}), (R_{p1},R_{q2},R_{r15}), (R_{p1},R_{q2},R_{r16}), (R_{p1},R_{q2},R_{r17}),
15 (R_{p1},R_{q2},R_{r18}), (R_{p1},R_{q2},R_{r19}), (R_{p1},R_{q2},R_{r20}), (R_{p1},R_{q2},R_{r21}), (R_{p1},R_{q2},R_{r22}), (R_{p1},R_{q3},R_{r1}), (R_{p1},R_{q3},R_{r2}),
(R_{p1},R_{q3},R_{r3}), (R_{p1},R_{q3},R_{r4}), (R_{p1},R_{q3},R_{r5}), (R_{p1},R_{q3},R_{r6}), (R_{p1},R_{q3},R_{r7}), (R_{p1},R_{q3},R_{r8}), (R_{p1},R_{q3},R_{r9}),
(R_{p1},R_{q3},R_{r10}), (R_{p1},R_{q3},R_{r11}), (R_{p1},R_{q3},R_{r12}), (R_{p1},R_{q3},R_{r13}), (R_{p1},R_{q3},R_{r14}), (R_{p1},R_{q3},R_{r15}),
(R_{p1},R_{q3},R_{r16}), (R_{p1},R_{q3},R_{r17}), (R_{p1},R_{q3},R_{r18}), (R_{p1},R_{q3},R_{r19}), (R_{p1},R_{q3},R_{r20}), (R_{p1},R_{q3},R_{r21}),
(R_{p1},R_{q3},R_{r22}), (R_{p1},R_{q4},R_{r1}), (R_{p1},R_{q4},R_{r2}), (R_{p1},R_{q4},R_{r3}), (R_{p1},R_{q4},R_{r4}), (R_{p1},R_{q4},R_{r5}), (R_{p1},R_{q4},R_{r6}),
20 (R_{p1},R_{q4},R_{r7}), (R_{p1},R_{q4},R_{r8}), (R_{p1},R_{q4},R_{r9}), (R_{p1},R_{q4},R_{r10}), (R_{p1},R_{q4},R_{r11}), (R_{p1},R_{q4},R_{r12}), (R_{p1},R_{q4},R_{r13}),
(R_{p1},R_{q4},R_{r14}), (R_{p1},R_{q4},R_{r15}), (R_{p1},R_{q4},R_{r16}), (R_{p1},R_{q4},R_{r17}), (R_{p1},R_{q4},R_{r18}), (R_{p1},R_{q4},R_{r19}),
(R_{p1},R_{q4},R_{r20}), (R_{p1},R_{q4},R_{r21}), (R_{p1},R_{q4},R_{r22}), (R_{p1},R_{q5},R_{r1}), (R_{p1},R_{q5},R_{r2}), (R_{p1},R_{q5},R_{r3}), (R_{p1},R_{q5},R_{r4}),
(R_{p1},R_{q5},R_{r5}), (R_{p1},R_{q5},R_{r6}), (R_{p1},R_{q5},R_{r7}), (R_{p1},R_{q5},R_{r8}), (R_{p1},R_{q5},R_{r9}), (R_{p1},R_{q5},R_{r10}), (R_{p1},R_{q5},R_{r11}),
(R_{p1},R_{q5},R_{r12}), (R_{p1},R_{q5},R_{r13}), (R_{p1},R_{q5},R_{r14}), (R_{p1},R_{q5},R_{r15}), (R_{p1},R_{q5},R_{r16}), (R_{p1},R_{q5},R_{r17}),
25 (R_{p1},R_{q5},R_{r18}), (R_{p1},R_{q5},R_{r19}), (R_{p1},R_{q5},R_{r20}), (R_{p1},R_{q5},R_{r21}), (R_{p1},R_{q5},R_{r22}), (R_{p1},R_{q6},R_{r1}), (R_{p1},R_{q6},R_{r2}),
(R_{p1},R_{q6},R_{r3}), (R_{p1},R_{q6},R_{r4}), (R_{p1},R_{q6},R_{r5}), (R_{p1},R_{q6},R_{r6}), (R_{p1},R_{q6},R_{r7}), (R_{p1},R_{q6},R_{r8}), (R_{p1},R_{q6},R_{r9}),
(R_{p1},R_{q6},R_{r10}), (R_{p1},R_{q6},R_{r11}), (R_{p1},R_{q6},R_{r12}), (R_{p1},R_{q6},R_{r13}), (R_{p1},R_{q6},R_{r14}), (R_{p1},R_{q6},R_{r15}),
(R_{p1},R_{q6},R_{r16}), (R_{p1},R_{q6},R_{r17}), (R_{p1},R_{q6},R_{r18}), (R_{p1},R_{q6},R_{r19}), (R_{p1},R_{q6},R_{r20}), (R_{p1},R_{q6},R_{r21}),
(R_{p1},R_{q6},R_{r22}), (R_{p1},R_{q7},R_{r1}), (R_{p1},R_{q7},R_{r2}), (R_{p1},R_{q7},R_{r3}), (R_{p1},R_{q7},R_{r4}), (R_{p1},R_{q7},R_{r5}), (R_{p1},R_{q7},R_{r6}),
30 (R_{p1},R_{q7},R_{r7}), (R_{p1},R_{q7},R_{r8}), (R_{p1},R_{q7},R_{r9}), (R_{p1},R_{q7},R_{r10}), (R_{p1},R_{q7},R_{r11}), (R_{p1},R_{q7},R_{r12}), (R_{p1},R_{q7},R_{r13}),
(R_{p1},R_{q7},R_{r14}), (R_{p1},R_{q7},R_{r15}), (R_{p1},R_{q7},R_{r16}), (R_{p1},R_{q7},R_{r17}), (R_{p1},R_{q7},R_{r18}), (R_{p1},R_{q7},R_{r19}),
(R_{p1},R_{q7},R_{r20}), (R_{p1},R_{q7},R_{r21}), (R_{p1},R_{q7},R_{r22}), (R_{p1},R_{q8},R_{r1}), (R_{p1},R_{q8},R_{r2}), (R_{p1},R_{q8},R_{r3}), (R_{p1},R_{q8},R_{r4}),
(R_{p1},R_{q8},R_{r5}), (R_{p1},R_{q8},R_{r6}), (R_{p1},R_{q8},R_{r7}), (R_{p1},R_{q8},R_{r8}), (R_{p1},R_{q8},R_{r9}), (R_{p1},R_{q8},R_{r10}), (R_{p1},R_{q8},R_{r11}),
(R_{p1},R_{q8},R_{r12}), (R_{p1},R_{q8},R_{r13}), (R_{p1},R_{q8},R_{r14}), (R_{p1},R_{q8},R_{r15}), (R_{p1},R_{q8},R_{r16}), (R_{p1},R_{q8},R_{r17}),
35 (R_{p1},R_{q8},R_{r18}), (R_{p1},R_{q8},R_{r19}), (R_{p1},R_{q8},R_{r20}), (R_{p1},R_{q8},R_{r21}), (R_{p1},R_{q8},R_{r22}), (R_{p1},R_{q9},R_{r1}), (R_{p1},R_{q9},R_{r2}),
(R_{p1},R_{q9},R_{r3}), (R_{p1},R_{q9},R_{r4}), (R_{p1},R_{q9},R_{r5}), (R_{p1},R_{q9},R_{r6}), (R_{p1},R_{q9},R_{r7}), (R_{p1},R_{q9},R_{r8}), (R_{p1},R_{q9},R_{r9}),
(R_{p1},R_{q9},R_{r10}), (R_{p1},R_{q9},R_{r11}), (R_{p1},R_{q9},R_{r12}), (R_{p1},R_{q9},R_{r13}), (R_{p1},R_{q9},R_{r14}), (R_{p1},R_{q9},R_{r15}),
(R_{p1},R_{q9},R_{r16}), (R_{p1},R_{q9},R_{r17}), (R_{p1},R_{q9},R_{r18}), (R_{p1},R_{q9},R_{r19}), (R_{p1},R_{q9},R_{r20}), (R_{p1},R_{q9},R_{r21}),
(R_{p1},R_{q9},R_{r22}), (R_{p1},R_{q10},R_{r1}), (R_{p1},R_{q10},R_{r2}), (R_{p1},R_{q10},R_{r3}), (R_{p1},R_{q10},R_{r4}), (R_{p1},R_{q10},R_{r5}),
40 (R_{p1},R_{q10},R_{r6}), (R_{p1},R_{q10},R_{r7}), (R_{p1},R_{q10},R_{r8}), (R_{p1},R_{q10},R_{r9}), (R_{p1},R_{q10},R_{r10}), (R_{p1},R_{q10},R_{r11}),
(R_{p1},R_{q10},R_{r12}), (R_{p1},R_{q10},R_{r13}), (R_{p1},R_{q10},R_{r14}), (R_{p1},R_{q10},R_{r15}), (R_{p1},R_{q10},R_{r16}), (R_{p1},R_{q10},R_{r17}),
(R_{p1},R_{q10},R_{r18}), (R_{p1},R_{q10},R_{r19}), (R_{p1},R_{q10},R_{r20}), (R_{p1},R_{q10},R_{r21}), (R_{p1},R_{q10},R_{r22}), (R_{p1},R_{q11},R_{r1}),
(R_{p1},R_{q11},R_{r2}), (R_{p1},R_{q11},R_{r3}), (R_{p1},R_{q11},R_{r4}), (R_{p1},R_{q11},R_{r5}), (R_{p1},R_{q11},R_{r6}), (R_{p1},R_{q11},R_{r7}),
(R_{p1},R_{q11},R_{r8}), (R_{p1},R_{q11},R_{r9}), (R_{p1},R_{q11},R_{r10}), (R_{p1},R_{q11},R_{r11}), (R_{p1},R_{q11},R_{r12}), (R_{p1},R_{q11},R_{r13}),
45 (R_{p1},R_{q11},R_{r14}), (R_{p1},R_{q11},R_{r15}), (R_{p1},R_{q11},R_{r16}), (R_{p1},R_{q11},R_{r17}), (R_{p1},R_{q11},R_{r18}), (R_{p1},R_{q11},R_{r19}), (R_{p1},R_{q11},R_{r20}),
(R_{p1},R_{q11},R_{r21}), (R_{p1},R_{q11},R_{r22}), (R_{p1},R_{q12},R_{r1}), (R_{p1},R_{q12},R_{r2}), (R_{p1},R_{q12},R_{r3}),
(R_{p1},R_{q12},R_{r4}), (R_{p1},R_{q12},R_{r5}), (R_{p1},R_{q12},R_{r6}), (R_{p1},R_{q12},R_{r7}), (R_{p1},R_{q12},R_{r8}), (R_{p1},R_{q12},R_{r9}),

[illegible]

[illegible]

	(Rp5,Rq3,Rr3),	(Rp5,Rq3,Rr4),	(Rp5,Rq3,Rr5),	(Rp5,Rq3,Rr6),	(Rp5,Rq3,Rr7),	(Rp5,Rq3,Rr8),	(Rp5,Rq3,Rr9),
	(Rp5,Rq3,Rr10),	(Rp5,Rq3,Rr11),	(Rp5,Rq3,Rr12),	(Rp5,Rq3,Rr13),	(Rp5,Rq3,Rr14),	(Rp5,Rq3,Rr15),	
	(Rp5,Rq3,Rr16),	(Rp5,Rq3,Rr17),	(Rp5,Rq3,Rr18),	(Rp5,Rq3,Rr19),	(Rp5,Rq3,Rr20),	(Rp5,Rq3,Rr21),	
5	(Rp5,Rq3,Rr22),	(Rp5,Rq4,Rr1),	(Rp5,Rq4,Rr2),	(Rp5,Rq4,Rr3),	(Rp5,Rq4,Rr4),	(Rp5,Rq4,Rr5),	(Rp5,Rq4,Rr6),
	(Rp5,Rq4,Rr7),	(Rp5,Rq4,Rr8),	(Rp5,Rq4,Rr9),	(Rp5,Rq4,Rr10),	(Rp5,Rq4,Rr11),	(Rp5,Rq4,Rr12),	(Rp5,Rq4,Rr13),
	(Rp5,Rq4,Rr14),	(Rp5,Rq4,Rr15),	(Rp5,Rq4,Rr16),	(Rp5,Rq4,Rr17),	(Rp5,Rq4,Rr18),	(Rp5,Rq4,Rr19),	
	(Rp5,Rq4,Rr20),	(Rp5,Rq4,Rr21),	(Rp5,Rq4,Rr22),	(Rp5,Rq5,Rr1),	(Rp5,Rq5,Rr2),	(Rp5,Rq5,Rr3),	(Rp5,Rq5,Rr4),
	(Rp5,Rq5,Rr5),	(Rp5,Rq5,Rr6),	(Rp5,Rq5,Rr7),	(Rp5,Rq5,Rr8),	(Rp5,Rq5,Rr9),	(Rp5,Rq5,Rr10),	(Rp5,Rq5,Rr11),
	(Rp5,Rq5,Rr12),	(Rp5,Rq5,Rr13),	(Rp5,Rq5,Rr14),	(Rp5,Rq5,Rr15),	(Rp5,Rq5,Rr16),	(Rp5,Rq5,Rr17),	
10	(Rp5,Rq5,Rr18),	(Rp5,Rq5,Rr19),	(Rp5,Rq5,Rr20),	(Rp5,Rq5,Rr21),	(Rp5,Rq5,Rr22),	(Rp5,Rq6,Rr1),	(Rp5,Rq6,Rr2),
	(Rp5,Rq6,Rr3),	(Rp5,Rq6,Rr4),	(Rp5,Rq6,Rr5),	(Rp5,Rq6,Rr6),	(Rp5,Rq6,Rr7),	(Rp5,Rq6,Rr8),	(Rp5,Rq6,Rr9),
	(Rp5,Rq6,Rr10),	(Rp5,Rq6,Rr11),	(Rp5,Rq6,Rr12),	(Rp5,Rq6,Rr13),	(Rp5,Rq6,Rr14),	(Rp5,Rq6,Rr15),	
	(Rp5,Rq6,Rr16),	(Rp5,Rq6,Rr17),	(Rp5,Rq6,Rr18),	(Rp5,Rq6,Rr19),	(Rp5,Rq6,Rr20),	(Rp5,Rq6,Rr21),	
	(Rp5,Rq6,Rr22),	(Rp5,Rq7,Rr1),	(Rp5,Rq7,Rr2),	(Rp5,Rq7,Rr3),	(Rp5,Rq7,Rr4),	(Rp5,Rq7,Rr5),	(Rp5,Rq7,Rr6),
15	(Rp5,Rq7,Rr7),	(Rp5,Rq7,Rr8),	(Rp5,Rq7,Rr9),	(Rp5,Rq7,Rr10),	(Rp5,Rq7,Rr11),	(Rp5,Rq7,Rr12),	(Rp5,Rq7,Rr13),
	(Rp5,Rq7,Rr14),	(Rp5,Rq7,Rr15),	(Rp5,Rq7,Rr16),	(Rp5,Rq7,Rr17),	(Rp5,Rq7,Rr18),	(Rp5,Rq7,Rr19),	
	(Rp5,Rq7,Rr20),	(Rp5,Rq7,Rr21),	(Rp5,Rq7,Rr22),	(Rp5,Rq8,Rr1),	(Rp5,Rq8,Rr2),	(Rp5,Rq8,Rr3),	(Rp5,Rq8,Rr4),
	(Rp5,Rq8,Rr5),	(Rp5,Rq8,Rr6),	(Rp5,Rq8,Rr7),	(Rp5,Rq8,Rr8),	(Rp5,Rq8,Rr9),	(Rp5,Rq8,Rr10),	(Rp5,Rq8,Rr11),
	(Rp5,Rq8,Rr12),	(Rp5,Rq8,Rr13),	(Rp5,Rq8,Rr14),	(Rp5,Rq8,Rr15),	(Rp5,Rq8,Rr16),	(Rp5,Rq8,Rr17),	
20	(Rp5,Rq8,Rr18),	(Rp5,Rq8,Rr19),	(Rp5,Rq8,Rr20),	(Rp5,Rq8,Rr21),	(Rp5,Rq8,Rr22),	(Rp5,Rq9,Rr1),	(Rp5,Rq9,Rr2),
	(Rp5,Rq9,Rr3),	(Rp5,Rq9,Rr4),	(Rp5,Rq9,Rr5),	(Rp5,Rq9,Rr6),	(Rp5,Rq9,Rr7),	(Rp5,Rq9,Rr8),	(Rp5,Rq9,Rr9),
	(Rp5,Rq9,Rr10),	(Rp5,Rq9,Rr11),	(Rp5,Rq9,Rr12),	(Rp5,Rq9,Rr13),	(Rp5,Rq9,Rr14),	(Rp5,Rq9,Rr15),	
	(Rp5,Rq9,Rr16),	(Rp5,Rq9,Rr17),	(Rp5,Rq9,Rr18),	(Rp5,Rq9,Rr19),	(Rp5,Rq9,Rr20),	(Rp5,Rq9,Rr21),	
	(Rp5,Rq9,Rr22),	(Rp5,Rq10,Rr1),	(Rp5,Rq10,Rr2),	(Rp5,Rq10,Rr3),	(Rp5,Rq10,Rr4),	(Rp5,Rq10,Rr5),	
25	(Rp5,Rq10,Rr6),	(Rp5,Rq10,Rr7),	(Rp5,Rq10,Rr8),	(Rp5,Rq10,Rr9),	(Rp5,Rq10,Rr10),	(Rp5,Rq10,Rr11),	
	(Rp5,Rq10,Rr12),	(Rp5,Rq10,Rr13),	(Rp5,Rq10,Rr14),	(Rp5,Rq10,Rr15),	(Rp5,Rq10,Rr16),	(Rp5,Rq10,Rr17),	
	(Rp5,Rq10,Rr18),	(Rp5,Rq10,Rr19),	(Rp5,Rq10,Rr20),	(Rp5,Rq10,Rr21),	(Rp5,Rq10,Rr22),	(Rp5,Rq11,Rr1),	
	(Rp5,Rq11,Rr2),	(Rp5,Rq11,Rr3),	(Rp5,Rq11,Rr4),	(Rp5,Rq11,Rr5),	(Rp5,Rq11,Rr6),	(Rp5,Rq11,Rr7),	
	(Rp5,Rq11,Rr8),	(Rp5,Rq11,Rr9),	(Rp5,Rq11,Rr10),	(Rp5,Rq11,Rr11),	(Rp5,Rq11,Rr12),	(Rp5,Rq11,Rr13),	
30	(Rp5,Rq11,Rr14),	(Rp5,Rq11,Rr15),	(Rp5,Rq11,Rr16),	(Rp5,Rq11,Rr17),	(Rp5,Rq11,Rr18),	(Rp5,Rq11,Rr19),	
	(Rp5,Rq11,Rr20),	(Rp5,Rq11,Rr21),	(Rp5,Rq11,Rr22),	(Rp5,Rq12,Rr1),	(Rp5,Rq12,Rr2),	(Rp5,Rq12,Rr3),	
	(Rp5,Rq12,Rr4),	(Rp5,Rq12,Rr5),	(Rp5,Rq12,Rr6),	(Rp5,Rq12,Rr7),	(Rp5,Rq12,Rr8),	(Rp5,Rq12,Rr9),	
	(Rp5,Rq12,Rr10),	(Rp5,Rq12,Rr11),	(Rp5,Rq12,Rr12),	(Rp5,Rq12,Rr13),	(Rp5,Rq12,Rr14),	(Rp5,Rq12,Rr15),	
	(Rp5,Rq12,Rr16),	(Rp5,Rq12,Rr17),	(Rp5,Rq12,Rr18),	(Rp5,Rq12,Rr19),	(Rp5,Rq12,Rr20),	(Rp5,Rq12,Rr21),	
35	(Rp5,Rq12,Rr22),	(Rp6,Rq1,Rr1),	(Rp6,Rq1,Rr2),	(Rp6,Rq1,Rr3),	(Rp6,Rq1,Rr4),	(Rp6,Rq1,Rr5),	(Rp6,Rq1,Rr6),
	(Rp6,Rq1,Rr7),	(Rp6,Rq1,Rr8),	(Rp6,Rq1,Rr9),	(Rp6,Rq1,Rr10),	(Rp6,Rq1,Rr11),	(Rp6,Rq1,Rr12),	(Rp6,Rq1,Rr13),
	(Rp6,Rq1,Rr14),	(Rp6,Rq1,Rr15),	(Rp6,Rq1,Rr16),	(Rp6,Rq1,Rr17),	(Rp6,Rq1,Rr18),	(Rp6,Rq1,Rr19),	
	(Rp6,Rq1						

	(Rp6,Rq10,Rr12),	(Rp6,Rq10,Rr13),	(Rp6,Rq10,Rr14),	(Rp6,Rq10,Rr15),	(Rp6,Rq10,Rr16)	(Rp6,Rq10,Rr17),
	(Rp6,Rq10,Rr18),	(Rp6,Rq10,Rr19),	(Rp6,Rq10,Rr20),	(Rp6,Rq10,Rr21),	(Rp6,Rq10,Rr22),	(Rp6,Rq11,Rr1),
	(Rp6,Rq11,Rr2),	(Rp6,Rq11,Rr3),	(Rp6,Rq11,Rr4),	(Rp6,Rq11,Rr5),	(Rp6,Rq11,Rr6),	(Rp6,Rq11,Rr7),
	(Rp6,Rq11,Rr8),	(Rp6,Rq11,Rr9),	(Rp6,Rq11,Rr10),	(Rp6,Rq11,Rr11),	(Rp6,Rq11,Rr12),	(Rp6,Rq11,Rr13),
5	(Rp6,Rq11,Rr14),	(Rp6,Rq11,Rr15),	(Rp6,Rq11,Rr16),	(Rp6,Rq11,Rr17),	(Rp6,Rq11,Rr18),	(Rp6,Rq11,Rr19),
	(Rp6,Rq11,Rr20),	(Rp6,Rq11,Rr21),	(Rp6,Rq11,Rr22),	(Rp6,Rq12,Rr1),	(Rp6,Rq12,Rr2),	(Rp6,Rq12,Rr3),
	(Rp6,Rq12,Rr4),	(Rp6,Rq12,Rr5),	(Rp6,Rq12,Rr6),	(Rp6,Rq12,Rr7),	(Rp6,Rq12,Rr8),	(Rp6,Rq12,Rr9),
	(Rp6,Rq12,Rr10),	(Rp6,Rq12,Rr11),	(Rp6,Rq12,Rr12),	(Rp6,Rq12,Rr13),	(Rp6,Rq12,Rr14),	(Rp6,Rq12,Rr15),
	(Rp6,Rq12,Rr16),	(Rp6,Rq12,Rr17),	(Rp6,Rq12,Rr18),	(Rp6,Rq12,Rr19),	(Rp6,Rq12,Rr20),	(Rp6,Rq12,Rr21),
10	(Rp6,Rq12,Rr22),	(Rp7,Rq1,Rr1),	(Rp7,Rq1,Rr2),	(Rp7,Rq1,Rr3),	(Rp7,Rq1,Rr4),	(Rp7,Rq1,Rr5),
	(Rp7,Rq1,Rr6),	(Rp7,Rq1,Rr7),	(Rp7,Rq1,Rr8),	(Rp7,Rq1,Rr9),	(Rp7,Rq1,Rr10),	(Rp7,Rq1,Rr11),
	(Rp7,Rq1,Rr12),	(Rp7,Rq1,Rr13),	(Rp7,Rq1,Rr14),	(Rp7,Rq1,Rr15),	(Rp7,Rq1,Rr16),	(Rp7,Rq1,Rr17),
	(Rp7,Rq1,Rr18),	(Rp7,Rq1,Rr19),	(Rp7,Rq1,Rr20),	(Rp7,Rq1,Rr21),	(Rp7,Rq1,Rr22),	(Rp7,Rq2,Rr1),
	(Rp7,Rq2,Rr2),	(Rp7,Rq2,Rr3),	(Rp7,Rq2,Rr4),	(Rp7,Rq2,Rr5),	(Rp7,Rq2,Rr6),	(Rp7,Rq2,Rr7),
15	(Rp7,Rq2,Rr8),	(Rp7,Rq2,Rr9),	(Rp7,Rq2,Rr10),	(Rp7,Rq2,Rr11),	(Rp7,Rq2,Rr12),	(Rp7,Rq2,Rr13),
	(Rp7,Rq2,Rr14),	(Rp7,Rq2,Rr15),	(Rp7,Rq2,Rr16),	(Rp7,Rq2,Rr17),	(Rp7,Rq2,Rr18),	(Rp7,Rq2,Rr19),
	(Rp7,Rq2,Rr20),	(Rp7,Rq2,Rr21),	(Rp7,Rq2,Rr22),	(Rp7,Rq3,Rr1),	(Rp7,Rq3,Rr2),	(Rp7,Rq3,Rr3),
	(Rp7,Rq3,Rr4),	(Rp7,Rq3,Rr5),	(Rp7,Rq3,Rr6),	(Rp7,Rq3,Rr7),	(Rp7,Rq3,Rr8),	(Rp7,Rq3,Rr9),
	(Rp7,Rq3,Rr10),	(Rp7,Rq3,Rr11),	(Rp7,Rq3,Rr12),	(Rp7,Rq3,Rr13),	(Rp7,Rq3,Rr14),	(Rp7,Rq3,Rr15),
	(Rp7,Rq3,Rr16),	(Rp7,Rq3,Rr17),	(Rp7,Rq3,Rr18),	(Rp7,Rq3,Rr19),	(Rp7,Rq3,Rr20),	(Rp7,Rq3,Rr21),
20	(Rp7,Rq3,Rr22),	(Rp7,Rq4,Rr1),	(Rp7,Rq4,Rr2),	(Rp7,Rq4,Rr3),	(Rp7,Rq4,Rr4),	(Rp7,Rq4,Rr5),
	(Rp7,Rq4,Rr6),	(Rp7,Rq4,Rr7),	(Rp7,Rq4,Rr8),	(Rp7,Rq4,Rr9),	(Rp7,Rq4,Rr10),	(Rp7,Rq4,Rr11),
	(Rp7,Rq4,Rr12),	(Rp7,Rq4,Rr13),	(Rp7,Rq4,Rr14),	(Rp7,Rq4,Rr15),	(Rp7,Rq4,Rr16),	(Rp7,Rq4,Rr17),
	(Rp7,Rq4,Rr18),	(Rp7,Rq4,Rr19),	(Rp7,Rq4,Rr20),	(Rp7,Rq4,Rr21),	(Rp7,Rq4,Rr22),	(Rp7,Rq5,Rr1),
	(Rp7,Rq5,Rr2),	(Rp7,Rq5,Rr3),	(Rp7,Rq5,Rr4),	(Rp7,Rq5,Rr5),	(Rp7,Rq5,Rr6),	(Rp7,Rq5,Rr7),
25	(Rp7,Rq5,Rr8),	(Rp7,Rq5,Rr9),	(Rp7,Rq5,Rr10),	(Rp7,Rq5,Rr11),	(Rp7,Rq5,Rr12),	(Rp7,Rq5,Rr13),
	(Rp7,Rq5,Rr14),	(Rp7,Rq5,Rr15),	(Rp7,Rq5,Rr16),	(Rp7,Rq5,Rr17),	(Rp7,Rq5,Rr18),	(Rp7,Rq5,Rr19),
	(Rp7,Rq5,Rr20),	(Rp7,Rq5,Rr21),	(Rp7,Rq5,Rr22),	(Rp7,Rq6,Rr1),	(Rp7,Rq6,Rr2),	(Rp7,Rq6,Rr3),
	(Rp7,Rq6,Rr4),	(Rp7,Rq6,Rr5),	(Rp7,Rq6,Rr6),	(Rp7,Rq6,Rr7),	(Rp7,Rq6,Rr8),	(Rp7,Rq6,Rr9),
	(Rp7,Rq6,Rr10),	(Rp7,Rq6,Rr11),	(Rp7,Rq6,Rr12),	(Rp7,Rq6,Rr13),	(Rp7,Rq6,Rr14),	(Rp7,Rq6,Rr15),
	(Rp7,Rq6,Rr16),	(Rp7,Rq6,Rr17),	(Rp7,Rq6,Rr18),	(Rp7,Rq6,Rr19),	(Rp7,Rq6,Rr20),	(Rp7,Rq6,Rr21),
30	(Rp7,Rq6,Rr22),	(Rp7,Rq7,Rr1),	(Rp7,Rq7,Rr2),	(Rp7,Rq7,Rr3),	(Rp7,Rq7,Rr4),	(Rp7,Rq7,Rr5),
	(Rp7,Rq7,Rr6),	(Rp7,Rq7,Rr7),	(Rp7,Rq7,Rr8),	(Rp7,Rq7,Rr9),	(Rp7,Rq7,Rr10),	(Rp7,Rq7,Rr11),
	(Rp7,Rq7,Rr12),	(Rp7,Rq7,Rr13),	(Rp7,Rq7,Rr14),	(Rp7,Rq7,Rr15),	(Rp7,Rq7,Rr16),	(Rp7,Rq7,Rr17),
	(Rp7,Rq7,Rr18),	(Rp7,Rq7,Rr19),	(Rp7,Rq7,Rr20),	(Rp7,Rq7,Rr21),	(Rp7,Rq7,Rr22),	(Rp7,Rq8,Rr1),
	(Rp7,Rq8,Rr2),	(Rp7,Rq8,Rr3),	(Rp7,Rq8,Rr4),	(Rp7,Rq8,Rr5),	(Rp7,Rq8,Rr6),	(Rp7,Rq8,Rr7),
35	(Rp7,Rq8,Rr8),	(Rp7,Rq8,Rr9),	(Rp7,Rq8,Rr10),	(Rp7,Rq8,Rr11),	(Rp7,Rq8,Rr12),	(Rp7,Rq8,Rr13),
	(Rp7,Rq8,Rr14),	(Rp7,Rq8,Rr15),	(Rp7,Rq8,Rr16),	(Rp7,Rq8,Rr17),	(Rp7,Rq8,Rr18),	(Rp7,Rq8,Rr19),
	(Rp7,Rq8,Rr20),	(Rp7,Rq8,Rr21),	(Rp7,Rq8,Rr22),	(Rp7,Rq9,Rr1),	(Rp7,Rq9,Rr2),	(Rp7,Rq9,Rr3),
	(Rp7,Rq9,Rr4),	(Rp7,Rq9,Rr5),	(Rp7,Rq9,Rr6),	(Rp7,Rq9,Rr7),	(Rp7,Rq9,Rr8),	(Rp7,Rq9,Rr9),
	(Rp7,Rq9,Rr10),	(Rp7,Rq9,Rr11),	(Rp7,Rq9,Rr12),	(Rp7,Rq9,Rr13),	(Rp7,Rq9,Rr14),	(Rp7,Rq9,Rr15),
	(Rp7,Rq9,Rr16),	(Rp7,Rq9,Rr17),	(Rp7,Rq9,Rr18),	(Rp7,Rq9,Rr19),	(Rp7,Rq9,Rr20),	(Rp7,Rq9,Rr21),

	(Rp8,Rq5,Rr18),	(Rp8,Rq5,Rr19),	(Rp8,Rq5,Rr20),	(Rp8,Rq5,Rr21),	(Rp8,Rq5,Rr22),	(Rp8,Rq6,Rr1),	(Rp8,Rq6,Rr2),
	(Rp8,Rq6,Rr3),	(Rp8,Rq6,Rr4),	(Rp8,Rq6,Rr5),	(Rp8,Rq6,Rr6),	(Rp8,Rq6,Rr7),	(Rp8,Rq6,Rr8),	(Rp8,Rq6,Rr9),
	(Rp8,Rq6,Rr10),	(Rp8,Rq6,Rr11),	(Rp8,Rq6,Rr12),	(Rp8,Rq6,Rr13),	(Rp8,Rq6,Rr14),	(Rp8,Rq6,Rr15),	
5	(Rp8,Rq6,Rr16),	(Rp8,Rq6,Rr17),	(Rp8,Rq6,Rr18),	(Rp8,Rq6,Rr19),	(Rp8,Rq6,Rr20),	(Rp8,Rq6,Rr21),	
	(Rp8,Rq6,Rr22),	(Rp8,Rq7,Rr1),	(Rp8,Rq7,Rr2),	(Rp8,Rq7,Rr3),	(Rp8,Rq7,Rr4),	(Rp8,Rq7,Rr5),	(Rp8,Rq7,Rr6),
	(Rp8,Rq7,Rr7),	(Rp8,Rq7,Rr8),	(Rp8,Rq7,Rr9),	(Rp8,Rq7,Rr10),	(Rp8,Rq7,Rr11),	(Rp8,Rq7,Rr12),	(Rp8,Rq7,Rr13),
	(Rp8,Rq7,Rr14),	(Rp8,Rq7Rr15),	(Rp8,Rq7,Rr16),	(Rp8,Rq7,Rr17),	(Rp8,Rq7,Rr18),	(Rp8,Rq7,Rr19),	
	(Rp8,Rq7,Rr20),	(Rp8,Rq7,Rr21),	(Rp8,Rq7,Rr22),	(Rp8,Rq8,Rr1),	(Rp8,Rq8,Rr2),	(Rp8,Rq8,Rr3),	(Rp8,Rq8,Rr4),
10	(Rp8,Rq8,Rr5),	(Rp8,Rq8,Rr6),	(Rp8,Rq8,Rr7),	(Rp8,Rq8,Rr8),	(Rp8,Rq8,Rr9),	(Rp8,Rq8,Rr10),	(Rp8,Rq8,Rr11),
	(Rp8,Rq8,Rr12),	(Rp8,Rq8,Rr13),	(Rp8,Rq8,Rr14),	(Rp8,Rq8,Rr15),	(Rp8,Rq8,Rr16),	(Rp8,Rq8,Rr17),	
	(Rp8,Rq8,Rr18),	(Rp8,Rq8,Rr19),	(Rp8,Rq8,Rr20),	(Rp8,Rq8,Rr21),	(Rp8,Rq8,Rr22),	(Rp8,Rq9,Rr1),	(Rp8,Rq9,Rr2),
	(Rp8,Rq9,Rr3),	(Rp8,Rq9,Rr4),	(Rp8,Rq9,Rr5),	(Rp8,Rq9,Rr6),	(Rp8,Rq9,Rr7),	(Rp8,Rq9,Rr8),	(Rp8,Rq9,Rr9),
	(Rp8,Rq9,Rr10),	(Rp8,Rq9,Rr11),	(Rp8,Rq9,Rr12),	(Rp8,Rq9,Rr13),	(Rp8,Rq9,Rr14),	(Rp8,Rq9,Rr15),	
15	(Rp8,Rq9,Rr16),	(Rp8,Rq9,Rr17),	(Rp8,Rq9,Rr18),	(Rp8,Rq9,Rr19),	(Rp8,Rq9,Rr20),	(Rp8,Rq9,Rr21),	
	(Rp8,Rq9,Rr22),	(Rp8,Rq10,Rr1),	(Rp8,Rq10,Rr2),	(Rp8,Rq10,Rr3),	(Rp8,Rq10,Rr4),	(Rp8,Rq10,Rr5),	
	(Rp8,Rq10,Rr6),	(Rp8,Rq10,Rr7),	(Rp8,Rq10,Rr8),	(Rp8,Rq10,Rr9),	(Rp8,Rq10,Rr10),	(Rp8,Rq10,Rr11),	
	(Rp8,Rq10,Rr12),	(Rp8,Rq10,Rr13),	(Rp8,Rq10,Rr14),	(Rp8,Rq10,Rr15),	(Rp8,Rq10,Rr16),	(Rp8,Rq10,Rr17),	
	(Rp8,Rq10,Rr18),	(Rp8,Rq10,Rr19),	(Rp8,Rq10,Rr20),	(Rp8,Rq10,Rr21),	(Rp8,Rq10,Rr22),	(Rp8,Rq11,Rr1),	
20	(Rp8,Rq11,Rr2),	(Rp8,Rq11,Rr3),	(Rp8,Rq11,Rr4),	(Rp8,Rq11,Rr5),	(Rp8,Rq11,Rr6),	(Rp8,Rq11,Rr7),	
	(Rp8,Rq11,Rr8),	(Rp8,Rq11,Rr9),	(Rp8,Rq11,Rr10),	(Rp8,Rq11,Rr11),	(Rp8,Rq11,Rr12),	(Rp8,Rq11,Rr13),	
	(Rp8,Rq11,Rr14),	(Rp8,Rq11,Rr15),	(Rp8,Rq11,Rr16),	(Rp8,Rq11,Rr17),	(Rp8,Rq11,Rr18),	(Rp8,Rq11,Rr19),	
	(Rp8,Rq11,Rr20),	(Rp8,Rq11,Rr21),	(Rp8,Rq11,Rr22),	(Rp8,Rq12,Rr1),	(Rp8,Rq12,Rr2),	(Rp8,Rq12,Rr3),	
	(Rp8,Rq12,Rr4),	(Rp8,Rq12,Rr5),	(Rp8,Rq12,Rr6),	(Rp8,Rq12,Rr7),	(Rp8,Rq12,Rr8),	(Rp8,Rq12,Rr9),	
25	(Rp8,Rq12,Rr10),	(Rp8,Rq12,Rr11),	(Rp8,Rq12,Rr12),	(Rp8,Rq12,Rr13),	(Rp8,Rq12,Rr14),	(Rp8,Rq12,Rr15),	
	(Rp8,Rq12,Rr16),	(Rp8,Rq12,Rr17),	(Rp8,Rq12,Rr18),	(Rp8,Rq12,Rr19),	(Rp8,Rq12,Rr20),	(Rp8,Rq12,Rr21),	
	(Rp8,Rq12,Rr22),	(Rp9,Rq1,Rr1),	(Rp9,Rq1,Rr2),	(Rp9,Rq1,Rr3),	(Rp9,Rq1,Rr4),	(Rp9,Rq1,Rr5),	(Rp9,Rq1,Rr6),
	(Rp9,Rq1,Rr7),	(Rp9,Rq1,Rr8),	(Rp9,Rq1,Rr9),	(Rp9,Rq1,Rr30),	(Rp9,Rq1,Rr11),	(Rp9,Rq1,Rr12),	(Rp9,Rq1,Rr13),
	(Rp9,Rq1,Rr14),	(Rp9,Rq1,Rr15),	(Rp9,Rq1,Rr16),	(Rp9,Rq1,Rr17),	(Rp9,Rq1,Rr18),	(Rp9,Rq1,Rr19),	
30	(Rp9,Rq1,Rr20),	(Rp9,Rq1,Rr21),	(Rp9,Rq1,Rr22),	(Rp9,Rq2,Rr1),	(Rp9,Rq2,Rr2),	(Rp9,Rq2,Rr3),	(Rp9,Rq2,Rr4),
	(Rp9,Rq2,Rr5),	(Rp9,Rq2,Rr6),	(Rp9,Rq2,Rr7),	(Rp9,Rq2,Rr8),	(Rp9,Rq2,Rr9),	(Rp9,Rq2,Rr10),	(Rp9,Rq2,Rr11),
	(Rp9,Rq2,Rr12),	(Rp9,Rq2,Rr13),	(Rp9,Rq2,Rr14),	(Rp9,Rq2,Rr15),	(Rp9,Rq2,Rr16),	(Rp9,Rq2,Rr17),	
	(Rp9,Rq2,Rr18),	(Rp9,Rq2,Rr19),	(Rp9,Rq2,Rr20),	(Rp9,Rq2,Rr21),	(Rp9,Rq2,Rr22),	(Rp9,Rq3,Rr1),	(Rp9,Rq3,Rr2),
	(Rp9,Rq3,Rr3),	(Rp9,Rq3,Rr4),	(Rp9,Rq3,Rr5),	(Rp9,Rq3,Rr6),	(Rp9,Rq3,Rr7),	(Rp9,Rq3,Rr8),	(Rp9,Rq3,Rr9),
35	(Rp9,Rq3,Rr10),	(Rp9,Rq3,Rr11),	(Rp9,Rq3,Rr12),	(Rp9,Rq3,Rr13),	(Rp9,Rq3,Rr14),	(Rp9,Rq3,Rr15),	
	(Rp9,Rq3,Rr16),	(Rp9,Rq3,Rr17),	(Rp9,Rq3,Rr18),	(Rp9,Rq3,Rr19),	(Rp9,Rq3,Rr20),	(Rp9,Rq3,Rr21),	
	(Rp9,Rq3,Rr22),	(Rp9,Rq4,Rr1),	(Rp9,Rq4,Rr2),	(Rp9,Rq4,Rr3),	(Rp9,Rq4,Rr4),	(Rp9,Rq4,Rr5),	(Rp9,Rq4,Rr6),
	(Rp9,Rq4,Rr7),	(Rp9,Rq4,Rr8),	(Rp9,Rq4,Rr9),	(Rp9,Rq4,Rr10),	(Rp9,Rq4,Rr11),	(Rp9,Rq4,Rr12),	(Rp9,Rq4,Rr13),
	(Rp9,Rq4,Rr14),	(Rp9,Rq4,Rr15),	(Rp9,Rq4,Rr16),	(Rp9,Rq4,Rr17),	(Rp9,Rq4,Rr18),	(Rp9,Rq4,Rr19),	
40	(Rp9,Rq4,Rr20),	(Rp9,Rq4,Rr21),	(Rp9,Rq4,Rr22),				

[illegible]

5	(Rp11,Rq6,Rr17),	(Rp11,Rq6,Rr18),	(Rp11,Rq6,Rr19),	(Rp11,Rq6,Rr20),	(Rp11,Rq6,Rr21),	(Rp11,Rq6,Rr22),
	(Rp11,Rq7,Rr1),	(Rp11,Rq7,Rr2),	(Rp11,Rq7,Rr3),	(Rp11,Rq7,Rr4),	(Rp11,Rq7,Rr5),	(Rp11,Rq7,Rr6),
	(Rp11,Rq7,Rr7),	(Rp11,Rq7,Rr8),	(Rp11,Rq7,Rr9),	(Rp11,Rq7,Rr10),	(Rp11,Rq7,Rr11),	(Rp11,Rq7,Rr12),
	(Rp11,Rq7,Rr13),	(Rp11,Rq7,Rr14),	(Rp11,Rq7,Rr15),	(Rp11,Rq7,Rr16),	(Rp11,Rq7,Rr17),	(Rp11,Rq7,Rr18),
	(Rp11,Rq7,Rr19),	(Rp11,Rq7,Rr20),	(Rp11,Rq7,Rr21),	(Rp11,Rq7,Rr22),	(Rp11,Rq8,Rr1),	(Rp11,Rq8,Rr2),
10	(Rp11,Rq8,Rr3),	(Rp11,Rq8,Rr4),	(Rp11,Rq8,Rr5),	(Rp11,Rq8,Rr6),	(Rp11,Rq8,Rr7),	(Rp11,Rq8,Rr8),
	(Rp11,Rq8,Rr9),	(Rp11,Rq8,Rr10),	(Rp11,Rq8,Rr11),	(Rp11,Rq8,Rr12),	(Rp11,Rq8,Rr13),	(Rp11,Rq8,Rr14),
	(Rp11,Rq8,Rr15),	(Rp11,Rq8,Rr16),	(Rp11,Rq8,Rr17),	(Rp11,Rq8,Rr18),	(Rp11,Rq8,Rr19),	(Rp11,Rq8,Rr20),
	(Rp11,Rq8,Rr21),	(Rp11,Rq8,Rr22),	(Rp11,Rq9,Rr1),	(Rp11,Rq9,Rr2),	(Rp11,Rq9,Rr3),	(Rp11,Rq9,Rr4),
	(Rp11,Rq9,Rr5),	(Rp11,Rq9,Rr6),	(Rp11,Rq9,Rr7),	(Rp11,Rq9,Rr8),	(Rp11,Rq9,Rr9),	(Rp11,Rq9,Rr10),
15	(Rp11,Rq9,Rr11),	(Rp11,Rq9,Rr12),	(Rp11,Rq9,Rr13),	(Rp11,Rq9,Rr14),	(Rp11,Rq9,Rr15),	(Rp11,Rq9,Rr16),
	(Rp11,Rq9,Rr17),	(Rp11,Rq9,Rr18),	(Rp11,Rq9,Rr19),	(Rp11,Rq9,Rr20),	(Rp11,Rq9,Rr21),	(Rp11,Rq9,Rr22),
	(Rp11,Rq10,Rr1),	(Rp11,Rq10,Rr2),	(Rp11,Rq10,Rr3),	(Rp11,Rq10,Rr4),	(Rp11,Rq10,Rr5),	(Rp11,Rq10,Rr6),
	(Rp11,Rq10,Rr7),	(Rp11,Rq10,Rr8),	(Rp11,Rq10,Rr9),	(Rp11,Rq10,Rr10),	(Rp11,Rq10,Rr11),	(Rp11,Rq10,Rr12),
	(Rp11,Rq10,Rr13),	(Rp11,Rq10,Rr14),	(Rp11,Rq10,Rr15),	(Rp11,Rq10,Rr16),	(Rp11,Rq10,Rr17),	(Rp11,Rq10,Rr18),
20	(Rp11,Rq10,Rr19),	(Rp11,Rq10,Rr20),	(Rp11,Rq10,Rr21),	(Rp11,Rq10,Rr22),	(Rp11,Rq11,Rr1),	(Rp11,Rq11,Rr2),
	(Rp11,Rq11,Rr3),	(Rp11,Rq11,Rr4),	(Rp11,Rq11,Rr5),	(Rp11,Rq11,Rr6),	(Rp11,Rq11,Rr7),	(Rp11,Rq11,Rr8),
	(Rp11,Rq11,Rr9),	(Rp11,Rq11,Rr10),	(Rp11,Rq11,Rr11),	(Rp11,Rq11,Rr12),	(Rp11,Rq11,Rr13),	(Rp11,Rq11,Rr14),
	(Rp11,Rq11,Rr15),	(Rp11,Rq11,Rr16),	(Rp11,Rq11,Rr17),	(Rp11,Rq11,Rr18),	(Rp11,Rq11,Rr19),	(Rp11,Rq11,Rr20),
	(Rp11,Rq11,Rr21),	(Rp11,Rq11,Rr22),	(Rp11,Rq12,Rr1),	(Rp11,Rq12,Rr2),	(Rp11,Rq12,Rr3),	(Rp11,Rq12,Rr4),
25	(Rp11,Rq12,Rr5),	(Rp11,Rq12,Rr6),	(Rp11,Rq12,Rr7),	(Rp11,Rq12,Rr8),	(Rp11,Rq12,Rr9),	(Rp11,Rq12,Rr10),
	(Rp11,Rq12,Rr11),	(Rp11,Rq12,Rr12),	(Rp11,Rq12,Rr13),	(Rp11,Rq12,Rr14),	(Rp11,Rq12,Rr15),	(Rp11,Rq12,Rr16),
	(Rp11,Rq12,Rr17),	(Rp11,Rq12,Rr18),	(Rp11,Rq12,Rr19),	(Rp11,Rq12,Rr20),	(Rp11,Rq12,Rr21),	(Rp11,Rq12,Rr22),
	(Rp12,Rq1,Rr1),	(Rp12,Rq1,Rr2),	(Rp12,Rq1,Rr3),	(Rp12,Rq1,Rr4),	(Rp12,Rq1,Rr5),	(Rp12,Rq1,Rr6),
	(Rp12,Rq1,Rr7),	(Rp12,Rq1,Rr8),	(Rp12,Rq1,Rr9),	(Rp12,Rq1,Rr10),	(Rp12,Rq1,Rr11),	(Rp12,Rq1,Rr12),
30	(Rp12,Rq1,Rr13),	(Rp12,Rq1,Rr14),	(Rp12,Rq1,Rr15),	(Rp12,Rq1,Rr16),	(Rp12,Rq1,Rr17),	(Rp12,Rq1,Rr18),
	(Rp12,Rq1,Rr19),	(Rp12,Rq1,Rr20),	(Rp12,Rq1,Rr21),	(Rp12,Rq1,Rr22),	(Rp12,Rq2,Rr1),	(Rp12,Rq2,Rr2),
	(Rp12,Rq2,Rr3),	(Rp12,Rq2,Rr4),	(Rp12,Rq2,Rr5),	(Rp12,Rq2,Rr6),	(Rp12,Rq2,Rr7),	(Rp12,Rq2,Rr8),
	(Rp12,Rq2,Rr9),	(Rp12,Rq2,Rr10),	(Rp12,Rq2,Rr11),	(Rp12,Rq2,Rr12),	(Rp12,Rq2,Rr13),	(Rp12,Rq2,Rr14),
	(Rp12,Rq2,Rr15),	(Rp12,Rq2,Rr16),	(Rp12,Rq2,Rr17),	(Rp12,Rq2,Rr18),	(Rp12,Rq2,Rr19),	(Rp12,Rq2,Rr20),
35	(Rp12,Rq2,Rr21),	(Rp12,Rq2,Rr22),	(Rp12,Rq3,Rr1),	(Rp12,Rq3,Rr2),	(Rp12,Rq3,Rr3),	(Rp12,Rq3,Rr4),
	(Rp12,Rq3,Rr5),	(Rp12,Rq3,Rr6),	(Rp12,Rq3,Rr7),	(Rp12,Rq3,Rr8),	(Rp12,Rq3,Rr9),	(Rp12,Rq3,Rr10),
	(Rp12,Rq3,Rr11),	(Rp12,Rq3,Rr12),	(Rp12,Rq3,Rr13),	(Rp12,Rq3,Rr14),	(Rp12,Rq3,Rr15),	(Rp12,Rq3,Rr16),
	(Rp12,Rq3,Rr17),	(Rp12,Rq3,Rr18),	(Rp12,Rq3,Rr19),	(Rp12,Rq3,Rr20),	(Rp12,Rq3,Rr21),	(Rp12,Rq3,Rr22),
	(Rp12,Rq4,Rr1),	(Rp12,Rq4,Rr2),	(Rp12,Rq4,Rr3),	(Rp12,Rq4,Rr4),	(Rp12,Rq4,Rr5),	(Rp12,Rq4,Rr6),
40	(Rp12,Rq4,Rr7),	(Rp12,Rq4,Rr8),	(Rp12,Rq4,Rr9),	(Rp12,Rq4,Rr10),	(Rp12,Rq4,Rr11),	(Rp12,Rq4,Rr12),
	(Rp12,Rq4,Rr13),	(Rp12,Rq4,Rr14),	(Rp12,Rq4,Rr15),	(Rp12,Rq4,Rr16),	(Rp12,Rq4,Rr17),	(Rp12,Rq4,Rr18),

[illegible]

5	(Rp14,Rq6,Rr2),	(Rp14,Rq6,Rr3),	(Rp14,Rq6,Rr4),	(Rp14,Rq6,Rr5),	(Rp14,Rq6,Rr6),	(Rp14,Rq6,Rr7),
	(Rp14,Rq6,Rr8),	(Rp14,Rq6,Rr9),	(Rp14,Rq6,Rr10),	(Rp14,Rq6,Rr11),	(Rp14,Rq6,Rr12),	(Rp14,Rq6,Rr13),
	(Rp14,Rq6,Rr14),	(Rp14,Rq6,Rr15),	(Rp14,Rq6,Rr16),	(Rp14,Rq6,Rr17),	(Rp14,Rq6,Rr18),	(Rp14,Rq6,Rr19),
	(Rp14,Rq6,Rr20),	(Rp14,Rq6,Rr21),	(Rp14,Rq6,Rr22),	(Rp14,Rq7,Rr1),	(Rp14,Rq7,Rr2),	(Rp14,Rq7,Rr3),
	(Rp14,Rq7,Rr4),	(Rp14,Rq7,Rr5),	(Rp14,Rq7,Rr6),	(Rp14,Rq7,Rr7),	(Rp14,Rq7,Rr8),	(Rp14,Rq7,Rr9),
	(Rp14,Rq7,Rr10),	(Rp14,Rq7,Rr11),	(Rp14,Rq7,Rr12),	(Rp14,Rq7,Rr13),	(Rp14,Rq7,Rr14),	(Rp14,Rq7,Rr15),
10	(Rp14,Rq7,Rr16),	(Rp14,Rq7,Rr17),	(Rp14,Rq7,Rr18),	(Rp14,Rq7,Rr19),	(Rp14,Rq7,Rr20),	(Rp14,Rq7,Rr21),
	(Rp14,Rq7,Rr22),	(Rp14,Rq8,Rr1),	(Rp14,Rq8,Rr2),	(Rp14,Rq8,Rr3),	(Rp14,Rq8,Rr4),	(Rp14,Rq8,Rr5),
	(Rp14,Rq8,Rr6),	(Rp14,Rq8,Rr7),	(Rp14,Rq8,Rr8),	(Rp14,Rq8,Rr9),	(Rp14,Rq8,Rr10),	(Rp14,Rq8,Rr11),
	(Rp14,Rq8,Rr12),	(Rp14,Rq8,Rr13),	(Rp14,Rq8,Rr14),	(Rp14,Rq8,Rr15),	(Rp14,Rq8,Rr16),	(Rp14,Rq8,Rr17),
	(Rp14,Rq8,Rr18),	(Rp14,Rq8,Rr19),	(Rp14,Rq8,Rr20),	(Rp14,Rq8,Rr21),	(Rp14,Rq8,Rr22),	(Rp14,Rq9,Rr1),
	(Rp14,Rq9,Rr2),	(Rp14,Rq9,Rr3),	(Rp14,Rq9,Rr4),	(Rp14,Rq9,Rr5),	(Rp14,Rq9,Rr6),	(Rp14,Rq9,Rr7),
15	(Rp14,Rq9,Rr8),	(Rp14,Rq9,Rr9),	(Rp14,Rq9,Rr10),	(Rp14,Rq9,Rr11),	(Rp14,Rq9,Rr12),	(Rp14,Rq9,Rr13),
	(Rp14,Rq9,Rr14),	(Rp14,Rq9,Rr15),	(Rp14,Rq9,Rr16),	(Rp14,Rq9,Rr17),	(Rp14,Rq9,Rr18),	(Rp14,Rq9,Rr19),
	(Rp14,Rq9,Rr20),	(Rp14,Rq9,Rr21),	(Rp14,Rq9,Rr22),	(Rp14,Rq10,Rr1),	(Rp14,Rq10,Rr2),	(Rp14,Rq10,Rr3),
	(Rp14,Rq10,Rr4),	(Rp14,Rq10,Rr5),	(Rp14,Rq10,Rr6),	(Rp14,Rq10,Rr7),	(Rp14,Rq10,Rr8),	(Rp14,Rq10,Rr9),
	(Rp14,Rq10,Rr10),	(Rp14,Rq10,Rr11),	(Rp14,Rq10,Rr12),	(Rp14,Rq10,Rr13),	(Rp14,Rq10,Rr14),	(Rp14,Rq10,Rr15),
	(Rp14,Rq10,Rr16),	(Rp14,Rq10,Rr17),	(Rp14,Rq10,Rr18),	(Rp14,Rq10,Rr19),	(Rp14,Rq10,Rr20),	(Rp14,Rq10,Rr21),
20	(Rp14,Rq10,Rr22),	(Rp14,Rq11,Rr1),	(Rp14,Rq11,Rr2),	(Rp14,Rq11,Rr3),	(Rp14,Rq11,Rr4),	(Rp14,Rq11,Rr5),
	(Rp14,Rq11,Rr6),	(Rp14,Rq11,Rr7),	(Rp14,Rq11,Rr8),	(Rp14,Rq11,Rr9),	(Rp14,Rq11,Rr10),	(Rp14,Rq11,Rr11),
	(Rp14,Rq11,Rr12),	(Rp14,Rq11,Rr13),	(Rp14,Rq11,Rr14),	(Rp14,Rq11,Rr15),	(Rp14,Rq11,Rr16),	(Rp14,Rq11,Rr17),
	(Rp14,Rq11,Rr18),	(Rp14,Rq11,Rr19),	(Rp14,Rq11,Rr20),	(Rp14,Rq11,Rr21),	(Rp14,Rq11,Rr22),	(Rp14,Rq12,Rr1),
	(Rp14,Rq12,Rr2),	(Rp14,Rq12,Rr3),	(Rp14,Rq12,Rr4),	(Rp14,Rq12,Rr5),	(Rp14,Rq12,Rr6),	(Rp14,Rq12,Rr7),
	(Rp14,Rq12,Rr8),	(Rp14,Rq12,Rr9),	(Rp14,Rq12,Rr10),	(Rp14,Rq12,Rr11),	(Rp14,Rq12,Rr12),	(Rp14,Rq12,Rr13),
25	(Rp14,Rq12,Rr14),	(Rp14,Rq12,Rr15),	(Rp14,Rq12,Rr16),	(Rp14,Rq12,Rr17),	(Rp14,Rq12,Rr18),	(Rp14,Rq12,Rr19),
	(Rp14,Rq12,Rr20),	(Rp14,Rq12,Rr21),	(Rp14,Rq12,Rr22),	(Rp15,Rq1,Rr1),	(Rp15,Rq1,Rr2),	(Rp15,Rq1,Rr3),
	(Rp15,Rq1,Rr4),	(Rp15,Rq1,Rr5),	(Rp15,Rq1,Rr6),	(Rp15,Rq1,Rr7),	(Rp15,Rq1,Rr8),	(Rp15,Rq1,Rr9),
	(Rp15,Rq1,Rr10),	(Rp15,Rq1,Rr11),	(Rp15,Rq1,Rr12),	(Rp15,Rq1,Rr13),	(Rp15,Rq1,Rr14),	(Rp15,Rq1,Rr15),
	(Rp15,Rq1,Rr16),	(Rp15,Rq1,Rr17),	(Rp15,Rq1,Rr18),	(Rp15,Rq1,Rr19),	(Rp15,Rq1,Rr20),	(Rp15,Rq1,Rr21),
	(Rp15,Rq1,Rr22),	(Rp15,Rq2,Rr1),	(Rp15,Rq2,Rr2),	(Rp15,Rq2,Rr3),	(Rp15,Rq2,Rr4),	(Rp15,Rq2,Rr5),
30	(Rp15,Rq2,Rr6),	(Rp15,Rq2,Rr7),	(Rp15,Rq2,Rr8),	(Rp15,Rq2,Rr9),	(Rp15,Rq2,Rr10),	(Rp15,Rq2,Rr11),
	(Rp15,Rq2,Rr12),	(Rp15,Rq2,Rr13),	(Rp15,Rq2,Rr14),	(Rp15,Rq2,Rr15),	(Rp15,Rq2,Rr16),	(Rp15,Rq2,Rr17),
	(Rp15,Rq2,Rr18),	(Rp15,Rq2,Rr19),	(Rp15,Rq2,Rr20),	(Rp15,Rq2,Rr21),	(Rp15,Rq2,Rr22),	(Rp15,Rq3,Rr1),
	(Rp15,Rq3,Rr2),	(Rp15,Rq3,Rr3),	(Rp15,Rq3,Rr4),	(Rp15,Rq3,Rr5),	(Rp15,Rq3,Rr6),	(Rp15,Rq3,Rr7),
	(Rp15,Rq3,Rr8),	(Rp15,Rq3,Rr9),	(Rp15,Rq3,Rr10),	(Rp15,Rq3,Rr11),	(Rp15,Rq3,Rr12),	(Rp15,Rq3,Rr13),
	(Rp15,Rq3,Rr14),	(Rp15,Rq3,Rr15),	(Rp15,Rq3,Rr16),	(Rp15,Rq3,Rr17),	(Rp15,Rq3,Rr18),	(Rp15,Rq3,Rr19),
35	(Rp15,Rq3,Rr20),	(Rp15,Rq3,Rr21),	(Rp15,Rq3,Rr22),	(Rp15,Rq4,Rr1),	(Rp15,Rq4,Rr2),	(Rp15,Rq4,Rr3),
	(Rp15,Rq					

	(Rp15,Rq11,Rr15),	(Rp15,Rq11,Rr16),	(Rp15,Rq11,Rr17),	(Rp15,Rq11,Rr18),	(Rp15,Rq11,Rr19),
	(Rp15,Rq11,Rr20),	(Rp15,Rq11,Rr21),	(Rp15,Rq11,Rr22),	(Rp15,Rq12,Rr1),	(Rp15,Rq12,Rr2),
	(Rp15,Rq12,Rr4),	(Rp15,Rq12,Rr5),	(Rp15,Rq12,Rr6),	(Rp15,Rq12,Rr7),	(Rp15,Rq12,Rr8),
	(Rp15,Rq12,Rr10),	(Rp15,Rq12,Rr11),	(Rp15,Rq12,Rr12),	(Rp15,Rq12,Rr13),	(Rp15,Rq12,Rr14),
5	(Rp15,Rq12,Rr15),	(Rp15,Rq12,Rr16),	(Rp15,Rq12,Rr17),	(Rp15,Rq12,Rr18),	(Rp15,Rq12,Rr19),
	(Rp15,Rq12,Rr20),	(Rp15,Rq12,Rr21),	(Rp15,Rq12,Rr22),	(Rp16,Rq1,Rr1),	(Rp16,Rq1,Rr2),
	(Rp16,Rq1,Rr4),	(Rp16,Rq1,Rr5),	(Rp16,Rq1,Rr6),	(Rp16,Rq1,Rr7),	(Rp16,Rq1,Rr8),
	(Rp16,Rq1,Rr10),	(Rp16,Rq1,Rr11),	(Rp16,Rq1,Rr12),	(Rp16,Rq1,Rr13),	(Rp16,Rq1,Rr14),
	(Rp16,Rq1,Rr16),	(Rp16,Rq1,Rr17),	(Rp16,Rq1,Rr18),	(Rp16,Rq1,Rr19),	(Rp16,Rq1,Rr20),
10	(Rp16,Rq1,Rr22),	(Rp16,Rq2,Rr1),	(Rp16,Rq2,Rr2),	(Rp16,Rq2,Rr3),	(Rp16,Rq2,Rr4),
	(Rp16,Rq2,Rr6),	(Rp16,Rq2,Rr7),	(Rp16,Rq2,Rr8),	(Rp16,Rq2,Rr9),	(Rp16,Rq2,Rr10),
	(Rp16,Rq2,Rr12),	(Rp16,Rq2,Rr13),	(Rp16,Rq2,Rr14),	(Rp16,Rq2,Rr15),	(Rp16,Rq2,Rr16),
	(Rp16,Rq2,Rr18),	(Rp16,Rq2,Rr19),	(Rp16,Rq2,Rr20),	(Rp16,Rq2,Rr21),	(Rp16,Rq2,Rr22),
	(Rp16,Rq3,Rr2),	(Rp16,Rq3,Rr3),	(Rp16,Rq3,Rr4),	(Rp16,Rq3,Rr5),	(Rp16,Rq3,Rr6),
15	(Rp16,Rq3,Rr8),	(Rp16,Rq3,Rr9),	(Rp16,Rq3,Rr10),	(Rp16,Rq3,Rr11),	(Rp16,Rq3,Rr12),
	(Rp16,Rq3,Rr14),	(Rp16,Rq3,Rr15),	(Rp16,Rq3,Rr16),	(Rp16,Rq3,Rr17),	(Rp16,Rq3,Rr18),
	(Rp16,Rq3,Rr20),	(Rp16,Rq3,Rr21),	(Rp16,Rq3,Rr22),	(Rp16,Rq4,Rr1),	(Rp16,Rq4,Rr2),
	(Rp16,Rq4,Rr4),	(Rp16,Rq4,Rr5),	(Rp16,Rq4,Rr6),	(Rp16,Rq4,Rr7),	(Rp16,Rq4,Rr8),
	(Rp16,Rq4,Rr10),	(Rp16,Rq4,Rr11),	(Rp16,Rq4,Rr12),	(Rp16,Rq4,Rr13),	(Rp16,Rq4,Rr14),
20	(Rp16,Rq4,Rr16),	(Rp16,Rq4,Rr17),	(Rp16,Rq4,Rr18),	(Rp16,Rq4,Rr19),	(Rp16,Rq4,Rr20),
	(Rp16,Rq4,Rr22),	(Rp16,Rq5,Rr1),	(Rp16,Rq5,Rr2),	(Rp16,Rq5,Rr3),	(Rp16,Rq5,Rr4),
	(Rp16,Rq5,Rr6),	(Rp16,Rq5,Rr7),	(Rp16,Rq5,Rr8),	(Rp16,Rq5,Rr9),	(Rp16,Rq5,Rr10),
	(Rp16,Rq5,Rr12),	(Rp16,Rq5,Rr13),	(Rp16,Rq5,Rr14),	(Rp16,Rq5,Rr15),	(Rp16,Rq5,Rr16),
	(Rp16,Rq5,Rr18),	(Rp16,Rq5,Rr19),	(Rp16,Rq5,Rr20),	(Rp16,Rq5,Rr21),	(Rp16,Rq5,Rr22),
25	(Rp16,Rq6,Rr2),	(Rp16,Rq6,Rr3),	(Rp16,Rq6,Rr4),	(Rp16,Rq6,Rr5),	(Rp16,Rq6,Rr6),
	(Rp16,Rq6,Rr8),	(Rp16,Rq6,Rr9),	(Rp16,Rq6,Rr10),	(Rp16,Rq6,Rr11),	(Rp16,Rq6,Rr12),
	(Rp16,Rq6,Rr14),	(Rp16,Rq6,Rr15),	(Rp16,Rq6,Rr16),	(Rp16,Rq6,Rr17),	(Rp16,Rq6,Rr18),
	(Rp16,Rq6,Rr20),	(Rp16,Rq6,Rr21),	(Rp16,Rq6,Rr22),	(Rp16,Rq7,Rr1),	(Rp16,Rq7,Rr2),
	(Rp16,Rq7,Rr4),	(Rp16,Rq7,Rr5),	(Rp16,Rq7,Rr6),	(Rp16,Rq7,Rr7),	(Rp16,Rq7,Rr8),
30	(Rp16,Rq7,Rr10),	(Rp16,Rq7,Rr11),	(Rp16,Rq7,Rr12),	(Rp16,Rq7,Rr13),	(Rp16,Rq7,Rr14),
	(Rp16,Rq7,Rr16),	(Rp16,Rq7,Rr17),	(Rp16,Rq7,Rr18),	(Rp16,Rq7,Rr19),	(Rp16,Rq7,Rr20),
	(Rp16,Rq7,Rr22),	(Rp16,Rq8,Rr1),	(Rp16,Rq8,Rr2),	(Rp16,Rq8,Rr3),	(Rp16,Rq8,Rr4),
	(Rp16,Rq8,Rr6),	(Rp16,Rq8,Rr7),	(Rp16,Rq8,Rr8),	(Rp16,Rq8,Rr9),	(Rp16,Rq8,Rr10),
	(Rp16,Rq8,Rr12),	(Rp16,Rq8,Rr13),	(Rp16,Rq8,Rr14),	(Rp16,Rq8,Rr15),	(Rp16,Rq8,Rr16),
35	(Rp16,Rq8,Rr18),	(Rp16,Rq8,Rr19),	(Rp16,Rq8,Rr20),	(Rp16,Rq8,Rr21),	(Rp16,Rq8,Rr22),
	(Rp16,Rq9,Rr2),	(Rp16,Rq9,Rr3),	(Rp16,Rq9,Rr4),	(Rp16,Rq9,Rr5),	(Rp16,Rq9,Rr6),
	(Rp16,Rq9,Rr8),	(Rp16,Rq9,Rr9),	(Rp16,Rq9,Rr10),	(Rp16,Rq9,Rr11),	(Rp16,Rq9,Rr12),
	(Rp16,Rq9,Rr14),	(Rp16,Rq9,Rr15),	(Rp16,Rq9,Rr16),	(Rp16,Rq9,Rr17),	(Rp16,Rq9,Rr18),
	(Rp16,Rq9,Rr20),	(Rp16,Rq9,Rr21),	(Rp16,Rq9,Rr22),	(Rp16,Rq10,Rr2),	(Rp16,Rq10,Rr2),
40	(Rp16,Rq10,Rr4),	(Rp16,Rq10,Rr5),	(Rp16,Rq10,Rr6),	(Rp16,Rq10,Rr7),	(Rp16,Rq10,Rr8),
	(Rp16,Rq10,Rr10),	(Rp16,Rq10,Rr11),	(Rp16,Rq10,Rr12),	(Rp16,Rq10,Rr13),	(Rp16,Rq10,Rr14),
	(Rp16,Rq10,Rr15),	(Rp16,Rq10,Rr16),	(Rp16,Rq10,Rr17),	(Rp16,Rq10,Rr18),	(Rp16,Rq10,Rr19),
	(Rp16,Rq10,Rr20),	(Rp16,Rq10,Rr21),	(Rp16,Rq10,Rr22),	(Rp16,Rq11,Rr1),	(Rp16,Rq11,Rr2),
	(Rp16,Rq11,Rr4),	(Rp16,Rq11,Rr5),	(Rp16,Rq11,Rr6),	(Rp16,Rq11,Rr7),	(Rp16,Rq11,Rr8),
45	(Rp16,Rq11,Rr10),	(Rp16,Rq11,Rr11),	(Rp16,Rq11,Rr12),	(Rp16,Rq11,Rr13),	(Rp16,Rq11,Rr14),
	(Rp16,Rq11,Rr15),	(Rp16,Rq11,Rr16),	(Rp		

5	(Rp17,Rq5,Rr7),	(Rp17,Rq5,Rr8),	(Rp17,Rq5,Rr9),	(Rp17,Rq5,Rr10),	(Rp17,Rq5,Rr11),	(Rp17,Rq5,Rr12),
	(Rp17,Rq5,Rr13),	(Rp17,Rq5,Rr14),	(Rp17,Rq5,Rr15),	(Rp17,Rq5,Rr16),	(Rp17,Rq5,Rr17),	(Rp17,Rq5,Rr18),
	(Rp17,Rq5,Rr19),	(Rp17,Rq5,Rr20),	(Rp17,Rq5,Rr21),	(Rp17,Rq5,Rr22),	(Rp17,Rq6,Rr1),	(Rp17,Rq6,Rr2),
	(Rp17,Rq6,Rr3),	(Rp17,Rq6,Rr4),	(Rp17,Rq6,Rr5),	(Rp17,Rq6,Rr6),	(Rp17,Rq6,Rr7),	(Rp17,Rq6,Rr8),
	(Rp17,Rq6,Rr9),	(Rp17,Rq6,Rr10),	(Rp17,Rq6,Rr11),	(Rp17,Rq6,Rr12),	(Rp17,Rq6,Rr13),	(Rp17,Rq6,Rr14),
10	(Rp17,Rq6,Rr15),	(Rp17,Rq6,Rr16),	(Rp17,Rq6,Rr17),	(Rp17,Rq6,Rr18),	(Rp17,Rq6,Rr19),	(Rp17,Rq6,Rr20),
	(Rp17,Rq6,Rr21),	(Rp17,Rq6,Rr22),	(Rp17,Rq7,Rr1),	(Rp17,Rq7,Rr2),	(Rp17,Rq7,Rr3),	(Rp17,Rq7,Rr4),
	(Rp17,Rq7,Rr5),	(Rp17,Rq7,Rr6),	(Rp17,Rq7,Rr7),	(Rp17,Rq7,Rr8),	(Rp17,Rq7,Rr9),	(Rp17,Rq7,Rr10),
	(Rp17,Rq7,Rr11),	(Rp17,Rq7,Rr12),	(Rp17,Rq7,Rr13),	(Rp17,Rq7,Rr14),	(Rp17,Rq7,Rr15),	(Rp17,Rq7,Rr16),
	(Rp17,Rq7,Rr17),	(Rp17,Rq7,Rr18),	(Rp17,Rq7,Rr19),	(Rp17,Rq7,Rr20),	(Rp17,Rq7,Rr21),	(Rp17,Rq7,Rr22),
15	(Rp17,Rq8,Rr1),	(Rp17,Rq8,Rr2),	(Rp17,Rq8,Rr3),	(Rp17,Rq8,Rr4),	(Rp17,Rq8,Rr5),	(Rp17,Rq8,Rr6),
	(Rp17,Rq8,Rr7),	(Rp17,Rq8,Rr8),	(Rp17,Rq8,Rr9),	(Rp17,Rq8,Rr10),	(Rp17,Rq8,Rr11),	(Rp17,Rq8,Rr12),
	(Rp17,Rq8,Rr13),	(Rp17,Rq8,Rr14),	(Rp17,Rq8,Rr15),	(Rp17,Rq8,Rr16),	(Rp17,Rq8,Rr17),	(Rp17,Rq8,Rr18),
	(Rp17,Rq8,Rr19),	(Rp17,Rq8,Rr20),	(Rp17,Rq8,Rr21),	(Rp17,Rq8,Rr22),	(Rp17,Rq9,Rr1),	(Rp17,Rq9,Rr2),
	(Rp17,Rq9,Rr3),	(Rp17,Rq9,Rr4),	(Rp17,Rq9,Rr5),	(Rp17,Rq9,Rr6),	(Rp17,Rq9,Rr7),	(Rp17,Rq9,Rr8),
20	(Rp17,Rq9,Rr9),	(Rp17,Rq9,Rr10),	(Rp17,Rq9,Rr11),	(Rp17,Rq9,Rr12),	(Rp17,Rq9,Rr13),	(Rp17,Rq9,Rr14),
	(Rp17,Rq9,Rr15),	(Rp17,Rq9,Rr16),	(Rp17,Rq9,Rr17),	(Rp17,Rq9,Rr18),	(Rp17,Rq9,Rr19),	(Rp17,Rq9,Rr20),
	(Rp17,Rq9,Rr21),	(Rp17,Rq9,Rr22),	(Rp17,Rq10,Rr1),	(Rp17,Rq10,Rr2),	(Rp17,Rq10,Rr3),	(Rp17,Rq10,Rr4),
	(Rp17,Rq10,Rr5),	(Rp17,Rq10,Rr6),	(Rp17,Rq10,Rr7),	(Rp17,Rq10,Rr8),	(Rp17,Rq10,Rr9),	(Rp17,Rq10,Rr10),
	(Rp17,Rq10,Rr11),	(Rp17,Rq10,Rr12),	(Rp17,Rq10,Rr13),	(Rp17,Rq10,Rr14),	(Rp17,Rq10,Rr15),	(Rp17,Rq10,Rr16),
25	(Rp17,Rq10,Rr17),	(Rp17,Rq10,Rr18),	(Rp17,Rq10,Rr19),	(Rp17,Rq10,Rr20),	(Rp17,Rq10,Rr21),	(Rp17,Rq10,Rr22),
	(Rp17,Rq11,Rr1),	(Rp17,Rq11,Rr2),	(Rp17,Rq11,Rr3),	(Rp17,Rq11,Rr4),	(Rp17,Rq11,Rr5),	(Rp17,Rq11,Rr6),
	(Rp17,Rq11,Rr7),	(Rp17,Rq11,Rr8),	(Rp17,Rq11,Rr9),	(Rp17,Rq11,Rr10),	(Rp17,Rq11,Rr11),	(Rp17,Rq11,Rr12),
	(Rp17,Rq11,Rr13),	(Rp17,Rq11,Rr14),	(Rp17,Rq11,Rr15),	(Rp17,Rq11,Rr16),	(Rp17,Rq11,Rr17),	(Rp17,Rq11,Rr18),
	(Rp17,Rq11,Rr19),	(Rp17,Rq11,Rr20),	(Rp17,Rq11,Rr21),	(Rp17,Rq11,Rr22),	(Rp17,Rq12,Rr1),	(Rp17,Rq12,Rr2),
30	(Rp17,Rq12,Rr3),	(Rp17,Rq12,Rr4),	(Rp17,Rq12,Rr5),	(Rp17,Rq12,Rr6),	(Rp17,Rq12,Rr7),	(Rp17,Rq12,Rr8),
	(Rp17,Rq12,Rr9),	(Rp17,Rq12,Rr10),	(Rp17,Rq12,Rr11),	(Rp17,Rq12,Rr12),	(Rp17,Rq12,Rr13),	(Rp17,Rq12,Rr14),
	(Rp17,Rq12,Rr15),	(Rp17,Rq12,Rr16),	(Rp17,Rq12,Rr17),	(Rp17,Rq12,Rr18),	(Rp17,Rq12,Rr19),	(Rp17,Rq12,Rr20),
	(Rp18,Rq1,Rr1),	(Rp18,Rq1,Rr2),	(Rp18,Rq1,Rr3),	(Rp18,Rq1,Rr4),	(Rp18,Rq1,Rr5),	(Rp18,Rq1,Rr6),
	(Rp18,Rq1,Rr7),	(Rp18,Rq1,Rr8),	(Rp18,Rq1,Rr9),	(Rp18,Rq1,Rr10),	(Rp18,Rq1,Rr11),	(Rp18,Rq1,Rr12),
35	(Rp18,Rq1,Rr13),	(Rp18,Rq1,Rr14),	(Rp18,Rq1,Rr15),	(Rp18,Rq1,Rr16),	(Rp18,Rq1,Rr17),	(Rp18,Rq1,Rr18),
	(Rp18,Rq1,Rr19),	(Rp18,Rq1,Rr20),	(Rp18,Rq1,Rr21),	(Rp18,Rq1,Rr22),	(Rp18,Rq2,Rr1),	(Rp18,Rq2,Rr2),
	(Rp18,Rq2,Rr3),	(Rp18,Rq2,Rr4),	(Rp18,Rq2,Rr5),	(Rp18,Rq2,Rr6),	(Rp18,Rq2,Rr7),	(Rp18,Rq2,Rr8),
	(Rp18,Rq2,Rr9),	(Rp18,Rq2,Rr10),	(Rp18,Rq2,Rr11),	(Rp18,Rq2,Rr12),	(Rp18,Rq2,Rr13),	(Rp18,Rq2,Rr14),
	(Rp18,Rq2,Rr15),	(Rp18,Rq2,Rr16),	(Rp18,Rq2,Rr17),	(Rp18,Rq2,Rr18),	(Rp18,Rq2,Rr19),	(Rp18,Rq2,Rr20),
40	(Rp18,Rq2,Rr21),	(Rp18,Rq2,Rr22),	(Rp18,Rq3,Rr1),	(Rp18,Rq3,Rr2),	(Rp18,Rq3,Rr3),	(Rp18,Rq3,Rr4),
	(Rp18,Rq3,Rr5),	(Rp18,Rq3,Rr6),	(Rp18,Rq3,Rr7),	(Rp18,Rq3,Rr8),	(Rp18,Rq3,Rr9),	(Rp18,Rq3,Rr10),

5	(Rp18,Rq10,Rr21),	(Rp18,Rq10,Rr22),	(Rp18,Rq11,Rr1),	(Rp18,Rq11,Rr2),	(Rp18,Rq11,Rr3),	(Rp18,Rq11,Rr4),
	(Rp18,Rq11,Rr5),	(Rp18,Rq11,Rr6),	(Rp18,Rq11,Rr7),	(Rp18,Rq11,Rr8),	(Rp18,Rq11,Rr9),	(Rp18,Rq11,Rr10),
	(Rp18,Rq11,Rr11),	(Rp18,Rq11,Rr12),	(Rp18,Rq11,Rr13),	(Rp18,Rq11,Rr14),	(Rp18,Rq11,Rr15),	
	(Rp18,Rq11,Rr16),	(Rp18,Rq11,Rr17),	(Rp18,Rq11,Rr18),	(Rp18,Rq11,Rr19),	(Rp18,Rq11,Rr20),	
	(Rp18,Rq11,Rr21),	(Rp18,Rq11,Rr22),	(Rp18,Rq12,Rr1),	(Rp18,Rq12,Rr2),	(Rp18,Rq12,Rr3),	(Rp18,Rq12,Rr4),
10	(Rp18,Rq12,Rr5),	(Rp18,Rq12,Rr6),	(Rp18,Rq12,Rr7),	(Rp18,Rq12,Rr8),	(Rp18,Rq12,Rr9),	(Rp18,Rq12,Rr10),
	(Rp18,Rq12,Rr11),	(Rp18,Rq12,Rr12),	(Rp18,Rq12,Rr13),	(Rp18,Rq12,Rr14),	(Rp18,Rq12,Rr15),	
	(Rp18,Rq12,Rr16),	(Rp18,Rq12,Rr17),	(Rp18,Rq12,Rr18),	(Rp18,Rq12,Rr19),	(Rp18,Rq12,Rr20),	
	(Rp18,Rq12,Rr21),	(Rp18,Rq12,Rr22),	(Rp19,Rq1,Rr1),	(Rp19,Rq1,Rr2),	(Rp19,Rq1,Rr3),	(Rp19,Rq1,Rr4),
	(Rp19,Rq1,Rr5),	(Rp19,Rq1,Rr6),	(Rp19,Rq1,Rr7),	(Rp19,Rq1,Rr8),	(Rp19,Rq1,Rr9),	(Rp19,Rq1,Rr10),
15	(Rp19,Rq1,Rr11),	(Rp19,Rq1,Rr12),	(Rp19,Rq1,Rr13),	(Rp19,Rq1,Rr14),	(Rp19,Rq1,Rr15),	(Rp19,Rq1,Rr16),
	(Rp19,Rq1,Rr17),	(Rp19,Rq1,Rr18),	(Rp19,Rq1,Rr19),	(Rp19,Rq1,Rr20),	(Rp19,Rq1,Rr21),	(Rp19,Rq1,Rr22),
	(Rp19,Rq2,Rr1),	(Rp19,Rq2,Rr2),	(Rp19,Rq2,Rr3),	(Rp19,Rq2,Rr4),	(Rp19,Rq2,Rr5),	(Rp19,Rq2,Rr6),
	(Rp19,Rq2,Rr7),	(Rp19,Rq2,Rr8),	(Rp19,Rq2,Rr9),	(Rp19,Rq2,Rr10),	(Rp19,Rq2,Rr11),	(Rp19,Rq2,Rr12),
	(Rp19,Rq2,Rr13),	(Rp19,Rq2,Rr14),	(Rp19,Rq2,Rr15),	(Rp19,Rq2,Rr16),	(Rp19,Rq2,Rr17),	(Rp19,Rq2,Rr18),
20	(Rp19,Rq2,Rr19),	(Rp19,Rq2,Rr20),	(Rp19,Rq2,Rr21),	(Rp19,Rq2,Rr22),	(Rp19,Rq3,Rr1),	(Rp19,Rq3,Rr2),
	(Rp19,Rq3,Rr3),	(Rp19,Rq3,Rr4),	(Rp19,Rq3,Rr5),	(Rp19,Rq3,Rr6),	(Rp19,Rq3,Rr7),	(Rp19,Rq3,Rr8),
	(Rp19,Rq3,Rr9),	(Rp19,Rq3,Rr10),	(Rp19,Rq3,Rr11),	(Rp19,Rq3,Rr12),	(Rp19,Rq3,Rr13),	(Rp19,Rq3,Rr14),
	(Rp19,Rq3,Rr15),	(Rp19,Rq3,Rr16),	(Rp19,Rq3,Rr17),	(Rp19,Rq3,Rr18),	(Rp19,Rq3,Rr19),	(Rp19,Rq3,Rr20),
	(Rp19,Rq3,Rr21),	(Rp19,Rq3,Rr22),	(Rp19,Rq4,Rr1),	(Rp19,Rq4,Rr2),	(Rp19,Rq4,Rr3),	(Rp19,Rq4,Rr4),
25	(Rp19,Rq4,Rr5),	(Rp19,Rq4,Rr6),	(Rp19,Rq4,Rr7),	(Rp19,Rq4,Rr8),	(Rp19,Rq4,Rr9),	(Rp19,Rq4,Rr10),
	(Rp19,Rq4,Rr11),	(Rp19,Rq4,Rr12),	(Rp19,Rq4,Rr13),	(Rp19,Rq4,Rr14),	(Rp19,Rq4,Rr15),	(Rp19,Rq4,Rr16),
	(Rp19,Rq4,Rr17),	(Rp19,Rq4,Rr18),	(Rp19,Rq4,Rr19),	(Rp19,Rq4,Rr20),	(Rp19,Rq4,Rr21),	(Rp19,Rq4,Rr22),
	(Rp19,Rq5,Rr1),	(Rp19,Rq5,Rr2),	(Rp19,Rq5,Rr3),	(Rp19,Rq5,Rr4),	(Rp19,Rq5,Rr5),	(Rp19,Rq5,Rr6),
	(Rp19,Rq5,Rr7),	(Rp19,Rq5,Rr8),	(Rp19,Rq5,Rr9),	(Rp19,Rq5,Rr10),	(Rp19,Rq5,Rr11),	(Rp19,Rq5,Rr12),
30	(Rp19,Rq5,Rr13),	(Rp19,Rq5,Rr14),	(Rp19,Rq5,Rr15),	(Rp19,Rq5,Rr18),	(Rp19,Rq5,Rr17),	(Rp19,Rq5,Rr18),
	(Rp19,Rq5,Rr19),	(Rp19,Rq5,Rr20),	(Rp19,Rq5,Rr21),	(Rp19,Rq5,Rr22),	(Rp19,Rq6,Rr1),	(Rp19,Rq6,Rr2),
	(Rp19,Rq6,Rr3),	(Rp19,Rq6,Rr4),	(Rp19,Rq6,Rr5),	(Rp19,Rq6,Rr6),	(Rp19,Rq6,Rr7),	(Rp19,Rq6,Rr8),
	(Rp19,Rq6,Rr9),	(Rp19,Rq6,Rr10),	(Rp19,Rq6,Rr11),	(Rp19,Rq6,Rr12),	(Rp19,Rq6,Rr13),	(Rp19,Rq6,Rr14),
	(Rp19,Rq6,Rr15),	(Rp19,Rq6,Rr16),	(Rp19,Rq6,Rr17),	(Rp19,Rq6,Rr18),	(Rp19,Rq6,Rr19),	(Rp19,Rq6,Rr20),
35	(Rp19,Rq6,Rr21),	(Rp19,Rq6,Rr22),	(Rp19,Rq7,Rr1),	(Rp19,Rq7,Rr2),	(Rp19,Rq7,Rr3),	(Rp19,Rq7,Rr4),
	(Rp19,Rq7,Rr5),	(Rp19,Rq7,Rr6),	(Rp19,Rq7,Rr7),	(Rp19,Rq7,Rr8),	(Rp19,Rq7,Rr9),	(Rp19,Rq7,Rr10),
	(Rp19,Rq7,Rr11),	(Rp19,Rq7,Rr12),	(Rp19,Rq7,Rr13),	(Rp19,Rq7,Rr14),	(Rp19,Rq7,Rr15),	(Rp19,Rq7,Rr16),
	(Rp19,Rq7,Rr17),	(Rp19,Rq7,Rr18),	(Rp19,Rq7,Rr19),	(Rp19,Rq7,Rr20),	(Rp19,Rq7,Rr21),	(Rp19,Rq7,Rr22),
	(Rp19,Rq8,Rr1),	(Rp19,Rq8,Rr2),	(Rp19,Rq8,Rr3),	(Rp19,Rq8,Rr4),	(Rp19,Rq8,Rr5),	(Rp19,Rq8,Rr6),
40	(Rp19,Rq8,Rr7),	(Rp19,Rq8,Rr8),	(Rp19,Rq8,Rr9),	(Rp19,Rq8,Rr10),	(Rp19,Rq8,Rr11),	(Rp19,Rq8,Rr12),
	(Rp19,Rq8,Rr13),	(Rp19,Rq8,Rr14),	(Rp19,Rq8,Rr15),	(Rp19,Rq8,Rr16),	(Rp19,Rq8,Rr17),	(Rp19,Rq8,Rr18),
	(Rp19,Rq8,Rr19),	(Rp19,Rq8,Rr20),	(Rp19,Rq8,Rr21),	(Rp19,Rq8,Rr2		

5	(Rp20,Rq4,Rr11),	(Rp20,Rq4,Rr12),	(Rp20,Rq4,Rr13),	(Rp20,Rq4,Rr14),	(Rp20,Rq4,Rr15),	(Rp20,Rq4,Rr16),
	(Rp20,Rq4,Rr17),	(Rp20,Rq4,Rr18),	(Rp20,Rq4,Rr19),	(Rp20,Rq4,Rr20),	(Rp20,Rq4,Rr21),	(Rp20,Rq4,Rr22),
	(Rp20,Rq5,Rr1),	(Rp20,Rq5,Rr2),	(Rp20,Rq5,Rr3),	(Rp20,Rq5,Rr4),	(Rp20,Rq5,Rr5),	(Rp20,Rq5,Rr6),
	(Rp20,Rq5,Rr7),	(Rp20,Rq5,Rr8),	(Rp20,Rq5,Rr9),	(Rp20,Rq5,Rr10),	(Rp20,Rq5,Rr11),	(Rp20,Rq5,Rr12),
	(Rp20,Rq5,Rr13),	(Rp20,Rq5,Rr14),	(Rp20,Rq5,Rr15),	(Rp20,Rq5,Rr16),	(Rp20,Rq5,Rr17),	(Rp20,Rq5,Rr18),
	(Rp20,Rq5,Rr19),	(Rp20,Rq5,Rr20),	(Rp20,Rq5,Rr21),	(Rp20,Rq5,Rr22),	(Rp20,Rq6,Rr1),	(Rp20,Rq6,Rr2),
10	(Rp20,Rq6,Rr3),	(Rp20,Rq6,Rr4),	(Rp20,Rq6,Rr5),	(Rp20,Rq6,Rr6),	(Rp20,Rq6,Rr7),	(Rp20,Rq6,Rr8),
	(Rp20,Rq6,Rr9),	(Rp20,Rq6,Rr10),	(Rp20,Rq6,Rr11),	(Rp20,Rq6,Rr12),	(Rp20,Rq6,Rr13),	(Rp20,Rq6,Rr14),
	(Rp20>Rq6,Rr15),	(Rp20,Rq6,Rr16),	(Rp20,q6,Rr17),	(Rp20,RqG,Rr18),	(Rp20,Rq6,Rr19),	(Rp20,Rq6,Rr20),
	(Rp20,Rq6,Rr21),	(Rp20,Rq6,Rr22),	(Rp20,Rq7,Rr1),	(Rp20,Rq7,Rr2),	(Rp20,Rq7,Rr3),	(Rp20,Rq7,Rr4),
	(Rp20,Rq7,Rr5),	(Rp20,Rq7,Rr6),	(Rp20,Rq7,Rr7),	(Rp20,Rq7,Rr8),	(Rp20,Rq7,Rr9),	(Rp20,Rq7,Rr10),
	(Rp20,Rq7,Rr11),	(Rp20,Rq7,Rr12),	(Rp20,Rq7,Rr13),	(Rp20,Rq7,Rr14),	(Rp20,Rq7,Rr15),	(Rp20,Rq7,Rr16),
15	(Rp20,Rq7,Rr17),	(Rp20,Rq7,Rr18),	(Rp20,Rq7,Rr19),	(Rp20,Rq7,Rr20),	(Rp20,Rq7,Rr21),	(Rp20,Rq7,Rr22),
	(Rp20,Rq8,Rr1),	(Rp20,Rq8,Rr2),	(Rp20,Rq8,Rr3),	(Rp20,Rq8,Rr4),	(Rp20,Rq8,Rr5),	(Rp20,Rq8,Rr6),
	(Rp20,Rq8,Rr7),	(Rp20,Rq8,Rr8),	(Rp20,Rq8,Rr9),	(Rp20,Rq8,Rr10),	(Rp20,Rq8,Rr11),	(Rp20,Rq8,Rr12),
	(Rp20,Rq8,Rr13),	(Rp20,Rq8,Rr14),	(Rp20,Rq8,Rr11),	(Rp20,Rq8,Rr16),	(Rp20,Rq8,Rr17),	(Rp20,Rq8,Rr18),
	(Rp20,Rq8,Rr19),	(Rp20,Rq8,Rr20),	(Rp20,Rq8,Rr21),	(Rp20,Rq8,Rr22),	(Rp20,Rq9,Rr1),	(Rp20,Rq9,Rr2),
	(Rp20,Rq9,Rr3),	(Rp20,Rq9,Rr4),	(Rp20,Rq9,Rr5),	(Rp20,Rq9,Rr6),	(Rp20,Rq9,Rr7),	(Rp20,Rq9,Rr8),
20	(Rp20,Rq9,Rr9),	(Rp20,Rq9,Rr10),	(Rp20,Rq9,Rr11),	(Rp20,Rq9,Rr12),	(Rp20,Rq9,Rr13),	(Rp20,Rq9,Rr14),
	(Rp20,Rq9,Rr15),	(Rp20,Rq9,Rr16),	(Rp20,Rq9,Rr17),	(Rp20,Rq9,Rr18),	(Rp20,Rq9,Rr19),	(Rp20,Rq9,Rr20),
	(Rp20,Rq9,Rr21),	(Rp20,Rq9,Rr22),	(Rp20,Rq10,Rr1),	(Rp20,Rq10,Rr2),	(Rp20,Rq10,Rr3),	(Rp20,Rq10,Rr4),
	(Rp20,Rq10,Rr5),	(Rp20,Rq10,Rr6),	(Rp20,Rq10,Rr7),	(Rp20,Rq10,Rr8),	(Rp20,Rq10,Rr9),	(Rp20,Rq10,Rr10),
	(Rp20,Rq10,Rr11),	(Rp20,Rq10,Rr12),	(Rp20,Rq10,Rr13),	(Rp20,Rq10,Rr14),	(Rp20,Rq10,Rr15),	(Rp20,Rq10,Rr16),
	(Rp20,Rq10,Rr17),	(Rp20,Rq10,Rr18),	(Rp20,Rq10,Rr19),	(Rp20,Rq10,Rr20),	(Rp20,Rq10,Rr21),	(Rp20,Rq10,Rr22),
25	(Rp20,Rq10,Rr21),	(Rp20,Rq10,Rr22),	(Rp20,Rq11,Rr1),	(Rp20,Rq11,Rr2),	(Rp20,Rq11,Rr3),	(Rp20,Rq11,Rr4),
	(Rp20,Rq11,Rr5),	(Rp20,Rq11,Rr6),	(Rp20,Rq11,Rr7),	(Rp20,Rq11,Rr8),	(Rp20,Rq11,Rr9),	(Rp20,Rq11,Rr10),
	(Rp20,Rq11,Rr11),	(Rp20,Rq11,Rr12),	(Rp20,Rq11,Rr13),	(Rp20,Rq11,Rr14),	(Rp20,Rq11,Rr15),	(Rp20,Rq11,Rr16),
	(Rp20,Rq11,Rr17),	(Rp20,Rq11,Rr18),	(Rp20,Rq11,Rr19),	(Rp20,Rq11,Rr20),	(Rp20,Rq11,Rr21),	(Rp20,Rq11,Rr22),
	(Rp20,Rq11,Rr21),	(Rp20,Rq11,Rr22),	(Rp20,Rq12,Rr1),	(Rp20,Rq12,Rr2),	(Rp20,Rq12,Rr3),	(Rp20,Rq12,Rr4),
	(Rp20,Rq12,Rr5),	(Rp20,Rq12,Rr6),	(Rp20,Rq12,Rr7),	(Rp20,Rq12,Rr8),	(Rp20,Rq12,Rr9),	(Rp20,Rq12,Rr10),
30	(Rp20,Rq12,Rr11),	(Rp20,Rq12,Rr12),	(Rp20,Rq12,Rr13),	(Rp20,Rq12,Rr14),	(Rp20,Rq12,Rr15),	(Rp20,Rq12,Rr16),
	(Rp20,Rq12,Rr17),	(Rp20,Rq12,Rr18),	(Rp20,Rq12,Rr19),	(Rp20,Rq12,Rr20),	(Rp20,Rq12,Rr21),	(Rp20,Rq12,Rr22),
	(Rp21,Rq1,Rr1),	(Rp21,Rq1,Rr2),	(Rp21,Rq1,Rr3),	(Rp21,Rq1,Rr4),	(Rp21,Rq1,Rr5),	(Rp21,Rq1,Rr6),
	(Rp21,Rq1,Rr7),	(Rp21,Rq1,Rr8),	(Rp21,Rq1,Rr9),	(Rp21,Rq1,Rr10),	(Rp21,Rq1,Rr11),	(Rp21,Rq1,Rr12),
	(Rp21,Rq1,Rr13),	(Rp21,Rq1,Rr14),	(Rp21,Rq1,Rr15),	(Rp21,Rq1,Rr16),	(Rp21,Rq1,Rr17),	(Rp21,Rq1,Rr18),
	(Rp21,Rq1,Rr19),	(Rp21,Rq1,Rr20),	(Rp21,Rq1,Rr21),	(Rp21,Rq1,Rr22),	(Rp21,Rq2,Rr1),	(Rp21,Rq2,Rr2),
35	(Rp21,Rq2,Rr3),	(Rp21,Rq2,Rr4),	(Rp21,Rq2,Rr5),	(Rp21,Rq2,Rr6),	(Rp21,Rq2,Rr7),	(Rp21,Rq2,Rr8),
	(Rp21,Rq2,Rr9),	(Rp21,Rq2,Rr10),	(Rp21,Rq2,Rr11),	(Rp21,Rq2,Rr12),	(Rp21,Rq2,Rr13),	(Rp21,Rq2,Rr14),
	(Rp21,Rq2,Rr15),	(Rp21,Rq2,Rr16),	(Rp21,Rq2,Rr17),	(Rp21,Rq2,Rr18),	(Rp21,Rq2,Rr19),	(Rp21,Rq2,Rr20),
	(Rp21,Rq2,Rr21),	(Rp21,Rq2,Rr22),	(Rp21,Rq3,Rr1),	(Rp21,Rq3,Rr2),	(Rp21,Rq3,Rr3),	(Rp21,Rq3,Rr4),
	(Rp21,Rq3,Rr5),	(Rp21,Rq3,Rr6),	(Rp21,Rq3,Rr7),			

	(Rp21,Rq10,Rr5), (Rp21,Rq10,Rr11), (Rp21,Rq10,Rr16), (Rp21,Rq10,Rr21),	(Rp21,Rq10,Rr6), (Rp21,Rq10,Rr12), (Rp21,Rq10,Rr17), (Rp21,Rq10,Rr22),	(Rp21,Rq10,Rr7), (Rp21,Rq10,Rr13), (Rp21,Rq10,Rr18), (Rp21,Rq10,Rr23),	(Rp21,Rq10,Rr8), (Rp21,Rq10,Rr14), (Rp21,Rq10,Rr19), (Rp21,Rq10,Rr24),	(Rp21,Rq10,Rr9), (Rp21,Rq10,Rr15), (Rp21,Rq10,Rr20), (Rp21,Rq10,Rr25),	(Rp21,Rq10,Rr10), (Rp21,Rq10,Rr16), (Rp21,Rq10,Rr21), (Rp21,Rq10,Rr26)
5	(Rp21,Rq11,Rr5), (Rp21,Rq11,Rr11), (Rp21,Rq11,Rr16), (Rp21,Rq11,Rr21),	(Rp21,Rq11,Rr6), (Rp21,Rq11,Rr12), (Rp21,Rq11,Rr17), (Rp21,Rq11,Rr22),	(Rp21,Rq11,Rr7), (Rp21,Rq11,Rr13), (Rp21,Rq11,Rr18), (Rp21,Rq11,Rr23),	(Rp21,Rq11,Rr8), (Rp21,Rq11,Rr14), (Rp21,Rq11,Rr19), (Rp21,Rq11,Rr24),	(Rp21,Rq11,Rr9), (Rp21,Rq11,Rr15), (Rp21,Rq11,Rr20), (Rp21,Rq11,Rr25),	(Rp21,Rq11,Rr10), (Rp21,Rq11,Rr16), (Rp21,Rq11,Rr21), (Rp21,Rq11,Rr26)
10	(Rp21,Rq12,Rr5), (Rp21,Rq12,Rr11), (Rp21,Rq12,Rr16), (Rp21,Rq12,Rr21),	(Rp21,Rq12,Rr6), (Rp21,Rq12,Rr12), (Rp21,Rq12,Rr17), (Rp21,Rq12,Rr22),	(Rp21,Rq12,Rr7), (Rp21,Rq12,Rr13), (Rp21,Rq12,Rr18), (Rp21,Rq12,Rr23),	(Rp21,Rq12,Rr8), (Rp21,Rq12,Rr14), (Rp21,Rq12,Rr19), (Rp21,Rq12,Rr24),	(Rp21,Rq12,Rr9), (Rp21,Rq12,Rr15), (Rp21,Rq12,Rr20), (Rp21,Rq12,Rr25),	(Rp21,Rq12,Rr10), (Rp21,Rq12,Rr16), (Rp21,Rq12,Rr21), (Rp21,Rq12,Rr26)
15	(Rp22,Rq1,Rr5), (Rp22,Rq1,Rr11), (Rp22,Rq1,Rr17), (Rp22,Rq2,Rr1),	(Rp22,Rq1,Rr6), (Rp22,Rq1,Rr12), (Rp22,Rq1,Rr18), (Rp22,Rq2,Rr2),	(Rp22,Rq1,Rr7), (Rp22,Rq1,Rr13), (Rp22,Rq1,Rr19), (Rp22,Rq2,Rr3),	(Rp22,Rq1,Rr8), (Rp22,Rq1,Rr14), (Rp22,Rq1,Rr20), (Rp22,Rq2,Rr4),	(Rp22,Rq1,Rr9), (Rp22,Rq1,Rr15), (Rp22,Rq1,Rr21), (Rp22,Rq2,Rr5),	(Rp22,Rq1,Rr10), (Rp22,Rq1,Rr16), (Rp22,Rq1,Rr22), (Rp22,Rq2,Rr6)
20	(Rp22,Rq2,Rr7), (Rp22,Rq2,Rr13), (Rp22,Rq2,Rr19), (Rp22,Rq3,Rr3),	(Rp22,Rq2,Rr8), (Rp22,Rq2,Rr14), (Rp22,Rq2,Rr20), (Rp22,Rq3,Rr4),	(Rp22,Rq2,Rr9), (Rp22,Rq2,Rr15), (Rp22,Rq2,Rr21), (Rp22,Rq3,Rr5),	(Rp22,Rq2,Rr10), (Rp22,Rq2,Rr16), (Rp22,Rq2,Rr22), (Rp22,Rq3,Rr6),	(Rp22,Rq2,Rr11), (Rp22,Rq2,Rr17), (Rp22,Rq3,Rr1), (Rp22,Rq3,Rr7),	(Rp22,Rq2,Rr12), (Rp22,Rq2,Rr18), (Rp22,Rq3,Rr2), (Rp22,Rq3,Rr8)
25	(Rp22,Rq3,Rr9), (Rp22,Rq3,Rr15), (Rp22,Rq3,Rr21), (Rp22,Rq4,Rr5),	(Rp22,Rq3,Rr10), (Rp22,Rq3,Rr16), (Rp22,Rq3,Rr22), (Rp22,Rq4,Rr6),	(Rp22,Rq3,Rr11), (Rp22,Rq3,Rr17), (Rp22,Rq4,Rr1), (Rp22,Rq4,Rr7),	(Rp22,Rq3,Rr12), (Rp22,Rq3,Rr18), (Rp22,Rq4,Rr2), (Rp22,Rq4,Rr8),	(Rp22,Rq3,Rr13), (Rp22,Rq3,Rr19), (Rp22,Rq4,Rr3), (Rp22,Rq4,Rr9),	(Rp22,Rq3,Rr14), (Rp22,Rq3,Rr20), (Rp22,Rq4,Rr4), (Rp22,Rq4,Rr10)
30	(Rp22,Rq4,Rr11), (Rp22,Rq4,Rr17), (Rp22,Rq5,Rr1), (Rp22,Rq5,Rr7),	(Rp22,Rq4,Rr12), (Rp22,Rq4,Rr18), (Rp22,Rq5,Rr2), (Rp22,Rq5,Rr8),	(Rp22,Rq4,Rr13), (Rp22,Rq4,Rr19), (Rp22,Rq5,Rr3), (Rp22,Rq5,Rr9),	(Rp22,Rq4,Rr14), (Rp22,Rq4,Rr20), (Rp22,Rq5,Rr4), (Rp22,Rq5,Rr10),	(Rp22,Rq4,Rr15), (Rp22,Rq4,Rr21), (Rp22,Rq5,Rr5), (Rp22,Rq5,Rr11),	(Rp22,Rq4,Rr16), (Rp22,Rq4,Rr22), (Rp22,Rq5,Rr6), (Rp22,Rq5,Rr12)
35	(Rp22,Rq5,Rr13), (Rp22,Rq5,Rr19), (Rp22,Rq6,Rr3), (Rp22,Rq6,Rr9),	(Rp22,Rq5,Rr14), (Rp22,Rq5,Rr20), (Rp22,Rq6,Rr4), (Rp22,Rq6,Rr10),	(Rp22,Rq5,Rr15), (Rp22,Rq5,Rr21), (Rp22,Rq6,Rr5), (Rp22,Rq6,Rr11),	(Rp22,Rq5,Rr16), (Rp22,Rq5,Rr22), (Rp22,Rq6,Rr6), (Rp22,Rq6,Rr12),	(Rp22,Rq5,Rr17), (Rp22,Rq6,Rr1), (Rp22,Rq6,Rr7), (Rp22,Rq6,Rr13),	(Rp22,Rq5,Rr18), (Rp22,Rq6,Rr2), (Rp22,Rq6,Rr8), (Rp22,Rq6,Rr14)
40	(Rp22,Rq6,Rr15), (Rp22,Rq6,Rr21), (Rp22,Rq7,Rr5), (Rp22,Rq7,Rr11),	(Rp22,Rq6,Rr16), (Rp22,Rq6,Rr22), (Rp22,Rq7,Rr6), (Rp22,Rq7,Rr12),	(Rp22,Rq6,Rr17), (Rp22,Rq7,Rr1), (Rp22,Rq7,Rr7), (Rp22,Rq7,Rr13),	(Rp22,Rq6,Rr18), (Rp22,Rq7,Rr2), (Rp22,Rq7,Rr8), (Rp22,Rq7,Rr14),	(Rp22,Rq6,Rr19), (Rp22,Rq7,Rr3), (Rp22,Rq7,Rr9), (Rp22,Rq7,Rr15),	(Rp22,Rq6,Rr20), (Rp22,Rq7,Rr4), (Rp22,Rq7,Rr10), (Rp22,Rq7,Rr16)
45	(Rp22,Rq7,Rr17), (Rp22,Rq8,Rr1), (Rp22,Rq8,Rr7), (Rp22,Rq8,Rr13),	(Rp22,Rq7,Rr18), (Rp22,Rq8,Rr2), (Rp22,Rq8,Rr8), (Rp22,Rq8,Rr14),	(Rp22,Rq7,Rr19), (Rp22,Rq8,Rr3), (Rp22,Rq8,Rr9), (Rp22,Rq8,Rr15),	(Rp22,Rq7,Rr20), (Rp22,Rq8,Rr4), (Rp22,Rq8,Rr10), (Rp22,Rq8,Rr16),	(Rp22,Rq7,Rr21), (Rp22,Rq8,Rr5), (Rp22,Rq8,Rr11), (Rp22,Rq8,Rr17),	(Rp22,Rq7,Rr22), (Rp22,Rq8,Rr6), (Rp22,Rq8,Rr12), (Rp22,Rq8,Rr18)
50	(Rp22,Rq8,Rr19), (Rp22,Rq9,Rr3), (Rp22,Rq9,Rr9), (Rp22,Rq9,Rr15),	(Rp22,Rq8,Rr20), (Rp22,Rq9,Rr4), (Rp22,Rq9,Rr10), (Rp22,Rq9,Rr16),	(Rp22,Rq8,Rr21), (Rp22,Rq9,Rr5), (Rp22,Rq9,Rr11), (Rp22,Rq9,Rr17),	(Rp22,Rq8,Rr22), (Rp22,Rq9,Rr6), (Rp22,Rq9,Rr12), (Rp22,Rq9,Rr18),	(Rp22,Rq9,Rr1), (Rp22,Rq9,Rr7), (Rp22,Rq9,Rr13), (Rp22,Rq9,Rr19),	(Rp22,Rq9,Rr2), (Rp22,Rq9,Rr8), (Rp22,Rq9,Rr14),<

5	(Rp23,Rq3,Rr15),	(Rp23,Rq3,Rr16),	(Rp23,Rq3,Rr17),	(Rp23,Rq3,Rr18),	(Rp23,Rq3,Rr19),	(Rp23,Rq3,Rr20),
	(Rp23,Rq3,Rr21),	(Rp23,Rq3,Rr22),	(Rp23,Rq4,Rr1),	(Rp23,Rq4,Rr2),	(Rp23,Rq4,Rr3),	(Rp23,Rq4,Rr4),
	(Rp23,Rq4,Rr5),	(Rp23,Rq4,Rr6),	(Rp23,Rq4,Rr7),	(Rp23,Rq4,Rr8),	(Rp23,Rq4,Rr9),	(Rp23,Rq4,Rr10),
	(Rp23,Rq4,Rr11),	(Rp23,Rq4,Rr12),	(Rp23,Rq4,Rr13),	(Rp23,Rq4,Rr14),	(Rp23,Rq4,Rr15),	(Rp23,Rq4,Rr16),
	(Rp23,Rq4,Rr17),	(Rp23,Rq4,Rr18),	(Rp23,Rq4,Rr19),	(Rp23,Rq4,Rr20),	(Rp23,Rq4,Rr21),	(Rp23,Rq4,Rr22),
10	(Rp23,Rq5,Rr1),	(Rp23,Rq5,Rr2),	(Rp23,Rq5,Rr3),	(Rp23,Rq5,Rr4),	(Rp23,Rq5,Rr5),	(Rp23,Rq5,Rr6),
	(Rp23,Rq5,Rr7),	(Rp23,Rq5,Rr8),	(Rp23,Rq5,Rr9),	(Rp23,Rq5,Rr10),	(Rp23,Rq5,Rr11),	(Rp23,Rq5,Rr12),
	(Rp23,Rq5,Rr13),	(Rp23,Rq5,Rr14),	(Rp23,Rq5,Rr15),	(Rp23,Rq5,Rr16),	(Rp23,Rq5,Rr17),	(Rp23,Rq5,Rr18),
	(Rp23,Rq5,Rr19),	(Rp23,Rq5,Rr20),	(Rp23,Rq5,Rr21),	(Rp23,Rq5,Rr22),	(Rp23,Rq6,Rr1),	(Rp23,Rq6,Rr2),
	(Rp23,Rq6,Rr3),	(Rp23,Rq6,Rr4),	(Rp23,Rq6,Rr5),	(Rp23,Rq6,Rr6),	(Rp23,Rq6,Rr7),	(Rp23,Rq6,Rr8),
15	(Rp23,Rq6,Rr9),	(Rp23,Rq6,Rr10),	(Rp23,Rq6,Rr11),	(Rp23,Rq6,Rr12),	(Rp23,Rq6,Rr13),	(Rp23,Rq6,Rr14),
	(Rp23,Rq6,Rr15),	(Rp23,Rq6,Rr16),	(Rp23,Rq6,Rr17),	(Rp23,Rq6,Rr18),	(Rp23,Rq6,Rr19),	(Rp23,Rq6,Rr20),
	(Rp23,Rq6,Rr21),	(Rp23,Rq6,Rr22),	(Rp23,Rq7,Rr1),	(Rp23,Rq7,Rr2),	(Rp23,Rq7,Rr3),	(Rp23,Rq7,Rr4),
	(Rp23,Rq7,Rr5),	(Rp23,Rq7,Rr6),	(Rp23,Rq7,Rr7),	(Rp23,Rq7,Rr8),	(Rp23,Rq7,Rr9),	(Rp23,Rq7,Rr10),
	(Rp23,Rq7,Rr11),	(Rp23,Rq7,Rr12),	(Rp23,Rq7,Rr13),	(Rp23,Rq7,Rr14),	(Rp23,Rq7,Rr15),	(Rp23,Rq7,Rr16),
20	(Rp23,Rq7,Rr17),	(Rp23,Rq7,Rr18),	(Rp23,Rq7,Rr19),	(Rp23,Rq7,Rr20),	(Rp23,Rq7,Rr21),	(Rp23,Rq7,Rr22),
	(Rp23,Rq8,Rr1),	(Rp23,Rq8,Rr2),	(Rp23,Rq8,Rr3),	(Rp23,Rq8,Rr4),	(Rp23,Rq8,Rr5),	(Rp23,Rq8,Rr6),
	(Rp23,Rq8,Rr7),	(Rp23,Rq8,Rr8),	(Rp23,Rq8,Rr9),	(Rp23,Rq8,Rr10),	(Rp23,Rq8,Rr11),	(Rp23,Rq8,Rr12),
	(Rp23,Rq8,Rr13),	(Rp23,Rq8,Rr14),	(Rp23,Rq8,Rr15),	(Rp23,Rq8,Rr16),	(Rp23,Rq8,Rr17),	(Rp23,Rq8,Rr18),
	(Rp23,Rq8,Rr19),	(Rp23,Rq8,Rr20),	(Rp23,Rq8,Rr21),	(Rp23,Rq8,Rr22),	(Rp23,Rq9,Rr1),	(Rp23,Rq9,Rr2),
25	(Rp23,Rq9,Rr3),	(Rp23,Rq9,Rr4),	(Rp23,Rq9,Rr5),	(Rp23,Rq9,Rr6),	(Rp23,Rq9,Rr7),	(Rp23,Rq9,Rr8),
	(Rp23,Rq9,Rr9),	(Rp23,Rq9,Rr10),	(Rp23,Rq9,Rr11),	(Rp23,Rq9,Rr12),	(Rp23,Rq9,Rr13),	(Rp23,Rq9,Rr14),
	(Rp23,Rq9,Rr15),	(Rp23,Rq9,Rr16),	(Rp23,Rq9,Rr17),	(Rp23,Rq9,Rr18),	(Rp23,Rq9,Rr19),	(Rp23,Rq9,Rr20),
	(Rp23,Rq9,Rr21),	(Rp23,Rq9,Rr22),	(Rp23,Rq10,Rr1),	(Rp23,Rq10,Rr2),	(Rp23,Rq10,Rr3),	(Rp23,Rq10,Rr4),
	(Rp23,Rq10,Rr5),	(Rp23,Rq10,Rr6),	(Rp23,Rq10,Rr7),	(Rp23,Rq10,Rr8),	(Rp23,Rq10,Rr9),	(Rp23,Rq10,Rr10),
30	(Rp23,Rq10,Rr11),	(Rp23,Rq10,Rr12),	(Rp23,Rq10,Rr13),	(Rp23,Rq10,Rr14),	(Rp23,Rq10,Rr15),	(Rp23,Rq10,Rr16),
	(Rp23,Rq10,Rr17),	(Rp23,Rq10,Rr18),	(Rp23,Rq10,Rr19),	(Rp23,Rq10,Rr20),	(Rp23,Rq10,Rr21),	(Rp23,Rq10,Rr22),
	(Rp23,Rq11,Rr1),	(Rp23,Rq11,Rr2),	(Rp23,Rq11,Rr3),	(Rp23,Rq11,Rr4),	(Rp23,Rq11,Rr5),	(Rp23,Rq11,Rr6),
	(Rp23,Rq11,Rr7),	(Rp23,Rq11,Rr8),	(Rp23,Rq11,Rr9),	(Rp23,Rq11,Rr10),	(Rp23,Rq11,Rr11),	(Rp23,Rq11,Rr12),
	(Rp23,Rq11,Rr13),	(Rp23,Rq11,Rr14),	(Rp23,Rq11,Rr15),	(Rp23,Rq11,Rr16),	(Rp23,Rq11,Rr17),	(Rp23,Rq11,Rr18),
35	(Rp23,Rq11,Rr19),	(Rp23,Rq11,Rr20),	(Rp23,Rq11,Rr21),	(Rp23,Rq11,Rr22),	(Rp23,Rq12,Rr1),	(Rp23,Rq12,Rr2),
	(Rp23,Rq12,Rr3),	(Rp23,Rq12,Rr4),	(Rp23,Rq12,Rr5),	(Rp23,Rq12,Rr6),	(Rp23,Rq12,Rr7),	(Rp23,Rq12,Rr8),
	(Rp23,Rq12,Rr9),	(Rp23,Rq12,Rr10),	(Rp23,Rq12,Rr11),	(Rp23,Rq12,Rr12),	(Rp23,Rq12,Rr13),	(Rp23,Rq12,Rr14),
	(Rp23,Rq12,Rr15),	(Rp23,Rq12,Rr16),	(Rp23,Rq12,Rr17),	(Rp23,Rq12,Rr18),	(Rp23,Rq12,Rr19),	(Rp23,Rq12,Rr20),
	(Rp23,Rq12,Rr21),	(Rp23,Rq12,Rr22),	(Rp24,Rq1,Rr1),	(Rp24,Rq1,Rr2),	(Rp24,Rq1,Rr3),	(Rp24,Rq1,Rr4),
40	(Rp24,Rq1,Rr5),	(Rp24,Rq1,Rr6),	(Rp24,Rq1,Rr7),	(Rp24,Rq1,Rr8),	(Rp24,Rq1,Rr9),	(Rp24,Rq1,Rr10),
	(Rp24,Rq1,Rr11),	(Rp24,Rq1,Rr12),	(Rp24,Rq1,Rr13),	(Rp24,Rq1,Rr14),	(Rp24,Rq1,Rr15),	(Rp24,Rq1,Rr16),

5	(Rp24,Rq9,Rr9),	(Rp24,Rq9,Rr10),	(Rp24,Rq9,Rr11),	(Rp24,Rq9,Rr12),	(Rp24,Rq9,Rr13),	(Rp24,Rq9,Rr14),
	(Rp24,Rq9,Rr15),	(Rp24,Rq9,Rr16),	(Rp24,Rq9,Rr17),	(Rp24,Rq9,Rr18),	(Rp24,Rq9,Rr19),	(Rp24,Rq9,Rr20),
	(Rp24,Rq9,Rr21),	(Rp24,Rq9,Rr22),	(Rp24,Rq10,Rr1),	(Rp24,Rq10,Rr2),	(Rp24,Rq10,Rr3),	(Rp24,Rq10,Rr4),
	(Rp24,Rq10,Rr5),	(Rp24,Rq10,Rr6),	(Rp24,Rq10,Rr7),	(Rp24,Rq10,Rr8),	(Rp24,Rq10,Rr9),	(Rp24,Rq10,Rr10),
	(Rp24,Rq10,Rr11),	(Rp24,Rq10,Rr12),	(Rp24,Rq10,Rr13),	(Rp24,Rq10,Rr14),	(Rp24,Rq10,Rr15),	(Rp24,Rq10,Rr16),
10	(Rp24,Rq10,Rr17),	(Rp24,Rq10,Rr18),	(Rp24,Rq10,Rr19),	(Rp24,Rq10,Rr20),	(Rp24,Rq10,Rr21),	(Rp24,Rq10,Rr22),
	(Rp24,Rq11,Rr1),	(Rp24,Rq11,Rr2),	(Rp24,Rq11,Rr3),	(Rp24,Rq11,Rr4),	(Rp24,Rq11,Rr5),	(Rp24,Rq11,Rr6),
	(Rp24,Rq11,Rr7),	(Rp24,Rq11,Rr8),	(Rp24,Rq11,Rr9),	(Rp24,Rq11,Rr10),	(Rp24,Rq11,Rr11),	(Rp24,Rq11,Rr12),
	(Rp24,Rq11,Rr13),	(Rp24,Rq11,Rr14),	(Rp24,Rq11,Rr15),	(Rp24,Rq11,Rr16),	(Rp24,Rq11,Rr17),	(Rp24,Rq11,Rr18),
	(Rp24,Rq11,Rr19),	(Rp24,Rq11,Rr20),	(Rp24,Rq11,Rr21),	(Rp24,Rq11,Rr22),	(Rp24,Rq12,Rr1),	(Rp24,Rq12,Rr2),
15	(Rp24,Rq12,Rr3),	(Rp24,Rq12,Rr4),	(Rp24,Rq12,Rr5),	(Rp24,Rq12,Rr6),	(Rp24,Rq12,Rr7),	(Rp24,Rq12,Rr8),
	(Rp24,Rq12,Rr9),	(Rp24,Rq12,Rr10),	(Rp24,Rq12,Rr11),	(Rp24,Rq12,Rr12),	(Rp24,Rq12,Rr13),	(Rp24,Rq12,Rr14),
	(Rp24,Rq12,Rr15),	(Rp24,Rq12,Rr16),	(Rp24,Rq12,Rr17),	(Rp24,Rq12,Rr18),	(Rp24,Rq12,Rr19),	(Rp24,Rq12,Rr20),
	(Rp24,Rq12,Rr21),	(Rp24,Rq12,Rr22),	(Rp25,Rq1,Rr1),	(Rp25,Rq1,Rr2),	(Rp25,Rq1,Rr3),	(Rp25,Rq1,Rr4),
	(Rp25,Rq1,Rr5),	(Rp25,Rq1,Rr6),	(Rp25,Rq1,Rr7),	(Rp25,Rq1,Rr8),	(Rp25,Rq1,Rr9),	(Rp25,Rq1,Rr10),
20	(Rp25,Rq1,Rr11),	(Rp25,Rq1,Rr12),	(Rp25,Rq1,Rr13),	(Rp25,Rq1,Rr14),	(Rp25,Rq1,Rr15),	(Rp25,Rq1,Rr16),
	(Rp25,Rq1,Rr17),	(Rp25,Rq1,Rr18),	(Rp25,Rq1,Rr19),	(Rp25,Rq1,Rr20),	(Rp25,Rq1,Rr21),	(Rp25,Rq1,Rr22),
	(Rp25,Rq2,Rr1),	(Rp25,Rq2,Rr2),	(Rp25,Rq2,Rr3),	(Rp25,Rq2,Rr4),	(Rp25,Rq2,Rr5),	(Rp25,Rq2,Rr6),
	(Rp25,Rq2,Rr7),	(Rp25,Rq2,Rr8),	(Rp25,Rq2,Rr9),	(Rp25,Rq2,Rr10),	(Rp25,Rq2,Rr11),	(Rp25,Rq2,Rr12),
	(Rp25,Rq2,Rr13),	(Rp25,Rq2,Rr14),	(Rp25,Rq2,Rr15),	(Rp25,Rq2,Rr16),	(Rp25,Rq2,Rr17),	(Rp25,Rq2,Rr18),
25	(Rp25,Rq2,Rr19),	(Rp25,Rq2,Rr20),	(Rp25,Rq2,Rr21),	(Rp25,Rq2,Rr22),	(Rp25,Rq3,Rr1),	(Rp25,Rq3,Rr2),
	(Rp25,Rq3,Rr3),	(Rp25,Rq3,Rr4),	(Rp25,Rq3,Rr5),	(Rp25,Rq3,Rr6),	(Rp25,Rq3,Rr7),	(Rp25,Rq3,Rr8),
	(Rp25,Rq3,Rr9),	(Rp25,Rq3,Rr10),	(Rp25,Rq3,Rr11),	(Rp25,Rq3,Rr12),	(Rp25,Rq3,Rr13),	(Rp25,Rq3,Rr14),
	(Rp25,Rq3,Rr15),	(Rp25,Rq3,Rr16),	(Rp25,Rq3,Rr17),	(Rp25,Rq3,Rr18),	(Rp25,Rq3,Rr19),	(Rp25,Rq3,Rr20),
	(Rp25,Rq3,Rr21),	(Rp25,Rq3,Rr22),	(Rp25,Rq4,Rr1),	(Rp25,Rq4,Rr2),	(Rp25,Rq4,Rr3),	(Rp25,Rq4,Rr4),
30	(Rp25,Rq4,Rr5),	(Rp25,Rq4,Rr6),	(Rp25,Rq4,Rr7),	(Rp25,Rq4,Rr8),	(Rp25,Rq4,Rr9),	(Rp25,Rq4,Rr10),
	(Rp25,Rq4,Rr11),	(Rp25,Rq4,Rr12),	(Rp25,Rq4,Rr13),	(Rp25,Rq4,Rr14),	(Rp25,Rq4,Rr15),	(Rp25,Rq4,Rr16),
	(Rp25,Rq4,Rr17),	(Rp25,Rq4,Rr18),	(Rp25,Rq4,Rr19),	(Rp25,Rq4,Rr20),	(Rp25,Rq4,Rr21),	(Rp25,Rq4,Rr22),
	(Rp25,Rq5,Rr1),	(Rp25,Rq5,Rr2),	(Rp25,Rq5,Rr3),	(Rp25,Rq5,Rr4),	(Rp25,Rq5,Rr5),	(Rp25,Rq5,Rr6),
	(Rp25,Rq5,Rr7),	(Rp25,Rq5,Rr8),	(Rp25,Rq5,Rr9),	(Rp25,Rq5,Rr10),	(Rp25,Rq5,Rr11),	(Rp25,Rq5,Rr12),
35	(Rp25,Rq5,Rr13),	(Rp25,Rq5,Rr14),	(Rp25,Rq5,Rr15),	(Rp25,Rq5,Rr16),	(Rp25,Rq5,Rr17),	(Rp25,Rq5,Rr18),
	(Rp25,Rq5,Rr19),	(Rp25,Rq5,Rr20),	(Rp25,Rq5,Rr21),	(Rp25,Rq5,Rr22),	(Rp25,Rq6,Rr1),	(Rp25,Rq6,Rr2),
	(Rp25,Rq6,Rr3),	(Rp25,Rq6,Rr4),	(Rp25,Rq6,Rr5),	(Rp25,Rq6,Rr6),	(Rp25,Rq6,Rr7),	(Rp25,Rq6,Rr8),
	(Rp25,Rq6,Rr9),	(Rp25,Rq6,Rr10),	(Rp25,Rq6,Rr11),	(Rp25,Rq6,Rr12),	(Rp25,Rq6,Rr13),	(Rp25,Rq6,Rr14),
	(Rp25,Rq6,Rr15),	(Rp25,Rq6,Rr16),	(Rp25,Rq6,Rr17),	(Rp25,Rq6,Rr18),	(Rp25,Rq6,Rr19),	(Rp25,Rq6,Rr20),
40	(Rp25,Rq6,Rr21),	(Rp25,Rq6,Rr22),	(Rp25,Rq7,Rr1),	(Rp25,Rq7,Rr2),	(Rp25,Rq7,Rr3),	(Rp25,Rq7,Rr4),
	(Rp25,Rq7,Rr5),	(Rp25,Rq7,Rr6),	(Rp25,Rq7,Rr7),	(Rp25,Rq7,Rr8),	(Rp25,Rq7,Rr9),	(Rp25,Rq7,Rr10),

5	(Rp26,Rq2,Rr20),	(Rp26,Rq2,Rr21),	(Rp26,Rq2,Rr22),	(Rp26,Rq3,Rr1),	(Rp26,Rq3,Rr2),	(Rp26,Rq3,Rr3),
	(Rp26,Rq3,Rr4),	(Rp26,Rq3,Rr5),	(Rp26,Rq3,Rr6),	(Rp26,Rq3,Rr7),	(Rp26,Rq3,Rr8),	(Rp26,Rq3,Rr9),
	(Rp26,Rq3,Rr10),	(Rp26,Rq3,Rr11),	(Rp26,Rq3,Rr12),	(Rp26,Rq3,Rr13),	(Rp26,Rq3,Rr14),	(Rp26,Rq3,Rr15),
	(Rp26,Rq3,Rr16),	(Rp26,Rq3,Rr17),	(Rp26,Rq3,Rr18),	(Rp26,Rq3,Rr19),	(Rp26,Rq3,Rr20),	(Rp26,Rq3,Rr21),
	(Rp26,Rq3,Rr22),	(Rp26,Rq4,Rr1),	(Rp26,Rq4,Rr2),	(Rp26,Rq4,Rr3),	(Rp26,Rq4,Rr4),	(Rp26,Rq4,Rr5),
	(Rp26,Rq4,Rr6),	(Rp26,Rq4,Rr7),	(Rp26,Rq4,Rr8),	(Rp26,Rq4,Rr9),	(Rp26,Rq4,Rr10),	(Rp26,Rq4,Rr11),
10	(Rp26,Rq4,Rr12),	(Rp26,Rq4,Rr13),	(Rp26,Rq4,Rr14),	(Rp26,Rq4,Rr15),	(Rp26,Rq4,Rr16),	(Rp26,Rq4,Rr17),
	(Rp26,Rq4,Rr18),	(Rp26,Rq4,Rr19),	(Rp26,Rq4,Rr20),	(Rp26,Rq4,Rr21),	(Rp26,Rq4,Rr22),	(Rp26,Rq5,Rr1),
	(Rp26,Rq5,Rr2),	(Rp26,Rq5,Rr3),	(Rp26,Rq5,Rr4),	(Rp26,Rq5,Rr5),	(Rp26,Rq5,Rr6),	(Rp26,Rq5,Rr7),
	(Rp26,Rq5,Rr8),	(Rp26,Rq5,Rr9),	(Rp26,Rq5,Rr10),	(Rp26,Rq5,Rr11),	(Rp26,Rq5,Rr12),	(Rp26,Rq5,Rr13),
	(Rp26,Rq5,Rr14),	(Rp26,Rq5,Rr15),	(Rp26,Rq5,Rr16),	(Rp26,Rq5,Rr17),	(Rp26,Rq5,Rr18),	(Rp26,Rq5,Rr19),
	(Rp26,Rq5,Rr20),	(Rp26,Rq5,Rr21),	(Rp26,Rq5,Rr22),	(Rp26,Rq6,Rr1),	(Rp26,Rq6,Rr2),	(Rp26,Rq6,Rr3),
15	(Rp26,Rq6,Rr4),	(Rp26,Rq6,Rr5),	(Rp26,Rq6,Rr6),	(Rp26,Rq6,Rr7),	(Rp26,Rq6,Rr8),	(Rp26,Rq6,Rr9),
	(Rp26,Rq6,Rr10),	(Rp26,Rq6,Rr11),	(Rp26,Rq6,Rr12),	(Rp26,Rq6,Rr13),	(Rp26,Rq6,Rr14),	(Rp26,Rq6,Rr15),
	(Rp26,Rq6,Rr16),	(Rp26,Rq6,Rr17),	(Rp26,Rq6,Rr18),	(Rp26,Rq6,Rr19),	(Rp26,Rq6,Rr20),	(Rp26,Rq6,Rr21),
	(Rp26,Rq6,Rr22),	(Rp26,Rq7,Rr1),	(Rp26,Rq7,Rr2),	(Rp26,Rq7,Rr3),	(Rp26,Rq7,Rr4),	(Rp26,Rq7,Rr5),
	(Rp26,Rq7,Rr6),	(Rp26,Rq7,Rr7),	(Rp26,Rq7,Rr8),	(Rp26,Rq7,Rr9),	(Rp26,Rq7,Rr10),	(Rp26,Rq7,Rr11),
	(Rp26,Rq7,Rr12),	(Rp26,Rq7,Rr13),	(Rp26,Rq7,Rr14),	(Rp26,Rq7,Rr15),	(Rp26,Rq7,Rr16),	(Rp26,Rq7,Rr17),
20	(Rp26,Rq7,Rr18),	(Rp26,Rq7,Rr19),	(Rp26,Rq7,Rr20),	(Rp26,Rq7,Rr21),	(Rp26,Rq7,Rr22),	(Rp26,Rq8,Rr1),
	(Rp26,Rq8,Rr2),	(Rp26,Rq8,Rr3),	(Rp26,Rq8,Rr4),	(Rp26,Rq8,Rr5),	(Rp26,Rq8,Rr6),	(Rp26,Rq8,Rr7),
	(Rp26,Rq8,Rr8),	(Rp26,Rq8,Rr9),	(Rp26,Rq8,Rr10),	(Rp26,Rq8,Rr11),	(Rp26,Rq8,Rr12),	(Rp26,Rq8,Rr13),
	(Rp26,Rq8,Rr14),	(Rp26,Rq8,Rr16),	(Rp26,Rq8,Rr16),	(Rp26,Rq8,Rr17),	(Rp26,Rq8,Rr18),	(Rp26,Rq8,Rr19),
	(Rp26,Rq8,Rr20),	(Rp26,Rq8,Rr21),	(Rp26,Rq8,Rr22),	(Rp26,Rq9,Rr1),	(Rp26,Rq9,Rr2),	(Rp26,Rq9,Rr3),
	(Rp26,Rq9,Rr4),	(Rp26,Rq9,Rr5),	(Rp26,Rq9,Rr6),	(Rp26,Rq9,Rr7),	(Rp26,Rq9,Rr8),	(Rp26,Rq9,Rr9),
25	(Rp26,Rq9,Rr10),	(Rp26,Rq9,Rr11),	(Rp26,Rq9,Rr12),	(Rp26,Rq9,Rr13),	(Rp26,Rq9,Rr14),	(Rp26,Rq9,Rr15),
	(Rp26,Rq9,Rr16),	(Rp26,Rq9,Rr17),	(Rp26,Rq9,Rr18),	(Rp26,Rq9,Rr19),	(Rp26,Rq9,Rr20),	(Rp26,Rq9,Rr21),
	(Rp26,Rq9,Rr22),	(Rp26,Rq10,Rr1),	(Rp26,Rq10,Rr2),	(Rp26,Rq10,Rr3),	(Rp26,Rq10,Rr4),	(Rp26,Rq10,Rr5),
	(Rp26,Rq10,Rr6),	(Rp26,Rq10,Rr7),	(Rp26,Rq10,Rr8),	(Rp26,Rq10,Rr9),	(Rp26,Rq10,Rr10),	(Rp26,Rq10,Rr11),
	(Rp26,Rq10,Rr12),	(Rp26,Rq10,Rr13),	(Rp26,Rq10,Rr14),	(Rp26,Rq10,Rr15),	(Rp26,Rq10,Rr16),	(Rp26,Rq10,Rr17),
	(Rp26,Rq10,Rr18),	(Rp26,Rq10,Rr19),	(Rp26,Rq10,Rr20),	(Rp26,Rq10,Rr21),	(Rp26,Rq10,Rr22),	(Rp26,Rq11,Rr1),
30	(Rp26,Rq11,Rr1),	(Rp26,Rq11,Rr2),	(Rp26,Rq11,Rr3),	(Rp26,Rq11,Rr4),	(Rp26,Rq11,Rr5),	(Rp26,Rq11,Rr6),
	(Rp26,Rq11,Rr7),	(Rp26,Rq11,Rr8),	(Rp26,Rq11,Rr9),	(Rp26,Rq11,Rr10),	(Rp26,Rq11,Rr11),	(Rp26,Rq11,Rr12),
	(Rp26,Rq11,Rr13),	(Rp26,Rq11,Rr14),	(Rp26,Rq11,Rr15),	(Rp26,Rq11,Rr16),	(Rp26,Rq11,Rr17),	(Rp26,Rq11,Rr18),
	(Rp26,Rq11,Rr19),	(Rp26,Rq11,Rr20),	(Rp26,Rq11,Rr21),	(Rp26,Rq12,Rr1),	(Rp26,Rq12,Rr2),	(Rp26,Rq12,Rr3),
	(Rp26,Rq12,Rr4),	(Rp26,Rq12,Rr5),	(Rp26,Rq12,Rr6),	(Rp26,Rq12,Rr7),	(Rp26,Rq12,Rr8),	(Rp26,Rq12,Rr9),
	(Rp26,Rq12,Rr10),	(Rp26,Rq12,Rr11),	(Rp26,Rq12,Rr12),	(Rp26,Rq12,Rr13),	(Rp26,Rq12,Rr14),	(Rp26,Rq12,Rr15),
35	(Rp26,Rq12,Rr16),	(Rp26,Rq12,Rr17),	(Rp26,Rq12,Rr18),	(Rp26,Rq12,Rr19),	(Rp26,Rq12,Rr20),	(Rp26,Rq12,Rr21),
	(Rp26,Rq					

5	(Rp27,Rq8,Rr14), (Rp27,Rq8,Rr20), (Rp27,Rq9,Rr4), (Rp27,Rq9,Rr10), (Rp27,Rq9,Rr16), (Rp27,Rq9,Rr22), (Rp27,Rq10,Rr6), (Rp27,Rq10,Rr12), (Rp27,Rq10,Rr17),	(Rp27,Rq8,Rr15), (Rp27,Rq8,Rr21), (Rp27,Rq9,Rr5), (Rp27,Rq9,Rr11), (Rp27,Rq9,Rr17), (Rp27,Rq10,Rr1), (Rp27,Rq10,Rr7), (Rp27,Rq10,Rr13), (Rp27,Rq10,Rr18),	(Rp27,Rq8,Rr16), (Rp27,Rq8,Rr22), (Rp27,Rq9,Rr6), (Rp27,Rq9,Rr12), (Rp27,Rq9,Rr18), (Rp27,Rq10,Rr2), (Rp27,Rq10,Rr8), (Rp27,Rq10,Rr14), (Rp27,Rq10,Rr19),	(Rp27,Rq8,Rr17), (Rp27,Rq9,Rr1), (Rp27,Rq9,Rr7), (Rp27,Rq9,Rr13), (Rp27,Rq9,Rr19), (Rp27,Rq10,Rr3), (Rp27,Rq10,Rr9), (Rp27,Rq10,Rr15), (Rp27,Rq10,Rr20),	(Rp27,Rq8,Rr18), (Rp27,Rq9,Rr2), (Rp27,Rq9,Rr8), (Rp27,Rq9,Rr14), (Rp27,Rq9,Rr20), (Rp27,Rq10,Rr4), (Rp27,Rq10,Rr10), (Rp27,Rq10,Rr16), (Rp27,Rq10,Rr21),	(Rp27,Rq8,Rr19), (Rp27,Rq9,Rr3), (Rp27,Rq9,Rr9), (Rp27,Rq9,Rr15), (Rp27,Rq9,Rr21), (Rp27,Rq10,Rr5), (Rp27,Rq10,Rr11), (Rp27,Rq10,Rr16), (Rp27,Rq10,Rr21),
10	(Rp27,Rq10,Rr22), (Rp27,Rq11,Rr6), (Rp27,Rq11,Rr12), (Rp27,Rq11,Rr17), (Rp27,Rq11,Rr22),	(Rp27,Rq11,Rr1), (Rp27,Rq11,Rr7), (Rp27,Rq11,Rr13), (Rp27,Rq11,Rr18), (Rp27,Rq12,Rr1),	(Rp27,Rq11,Rr2), (Rp27,Rq11,Rr8), (Rp27,Rq11,Rr14), (Rp27,Rq11,Rr19), (Rp27,Rq12,Rr2),	(Rp27,Rq11,Rr3), (Rp27,Rq11,Rr9), (Rp27,Rq11,Rr15), (Rp27,Rq11,Rr20), (Rp27,Rq12,Rr3),	(Rp27,Rq11,Rr4), (Rp27,Rq11,Rr10), (Rp27,Rq11,Rr16), (Rp27,Rq11,Rr21), (Rp27,Rq12,Rr4),	(Rp27,Rq11,Rr5), (Rp27,Rq11,Rr11), (Rp27,Rq11,Rr16), (Rp27,Rq11,Rr21), (Rp27,Rq12,Rr5),
15	(Rp27,Rq12,Rr6), (Rp27,Rq12,Rr12), (Rp27,Rq12,Rr17), (Rp27,Rq12,Rr22),	(Rp27,Rq12,Rr7), (Rp27,Rq12,Rr13), (Rp27,Rq12,Rr18), (Rp28,Rq1,Rr1),	(Rp27,Rq12,Rr8), (Rp27,Rq12,Rr14), (Rp27,Rq12,Rr19), (Rp28,Rq1,Rr2),	(Rp27,Rq12,Rr9), (Rp27,Rq12,Rr15), (Rp27,Rq12,Rr20), (Rp28,Rq1,Rr3),	(Rp27,Rq12,Rr10), (Rp27,Rq12,Rr16), (Rp27,Rq12,Rr21), (Rp28,Rq1,Rr4),	(Rp27,Rq12,Rr11), (Rp27,Rq12,Rr16), (Rp27,Rq12,Rr21), (Rp28,Rq1,Rr5),
20	(Rp28,Rq1,Rr6), (Rp28,Rq1,Rr12), (Rp28,Rq1,Rr18), (Rp28,Rq2,Rr2),	(Rp28,Rq1,Rr7), (Rp28,Rq1,Rr13), (Rp28,Rq1,Rr19), (Rp28,Rq2,Rr3),	(Rp28,Rq1,Rr8), (Rp28,Rq1,Rr14), (Rp28,Rq1,Rr20), (Rp28,Rq2,Rr4),	(Rp28,Rq1,Rr9), (Rp28,Rq1,Rr15), (Rp28,Rq1,Rr21), (Rp28,Rq2,Rr5),	(Rp28,Rq1,Rr10), (Rp28,Rq1,Rr16), (Rp28,Rq2,Rr22), (Rp28,Rq2,Rr6),	(Rp28,Rq1,Rr11), (Rp28,Rq2,Rr7), (Rp28,Rq2,Rr8), (Rp28,Rq2,Rr9),
25	(Rp28,Rq2,Rr14), (Rp28,Rq2,Rr20), (Rp28,Rq3,Rr4), (Rp28,Rq3,Rr10),	(Rp28,Rq2,Rr15), (Rp28,Rq2,Rr21), (Rp28,Rq3,Rr5), (Rp28,Rq3,Rr11),	(Rp28,Rq2,Rr16), (Rp28,Rq2,Rr22), (Rp28,Rq3,Rr6), (Rp28,Rq3,Rr12),	(Rp28,Rq2,Rr17), (Rp28,Rq3,Rr1), (Rp28,Rq3,Rr7), (Rp28,Rq3,Rr13),	(Rp28,Rq2,Rr18), (Rp28,Rq3,Rr2), (Rp28,Rq3,Rr8), (Rp28,Rq3,Rr14),	(Rp28,Rq2,Rr19), (Rp28,Rq3,Rr3), (Rp28,Rq3,Rr9), (Rp28,Rq3,Rr15),
30	(Rp28,Rq3,Rr16), (Rp28,Rq3,Rr22), (Rp28,Rq4,Rr6), (Rp28,Rq4,Rr12),	(Rp28,Rq3,Rr17), (Rp28,Rq4,Rr1), (Rp28,Rq4,Rr7), (Rp28,Rq4,Rr13),	(Rp28,Rq3,Rr18), (Rp28,Rq4,Rr2), (Rp28,Rq4,Rr8), (Rp28,Rq4,Rr14),	(Rp28,Rq3,Rr19), (Rp28,Rq4,Rr3), (Rp28,Rq4,Rr9), (Rp28,Rq4,Rr15),	(Rp28,Rq3,Rr20), (Rp28,Rq4,Rr4), (Rp28,Rq4,Rr10), (Rp28,Rq4,Rr16),	(Rp28,Rq3,Rr21), (Rp28,Rq4,Rr5), (Rp28,Rq4,Rr11), (Rp28,Rq4,Rr17),
35	(Rp28,Rq4,Rr18), (Rp28,Rq5,Rr2), (Rp28,Rq5,Rr8), (Rp28,Rq5,Rr14),	(Rp28,Rq4,Rr19), (Rp28,Rq5,Rr3), (Rp28,Rq5,Rr9), (Rp28,Rq5,Rr15),	(Rp28,Rq4,Rr20), (Rp28,Rq5,Rr4), (Rp28,Rq5,Rr10), (Rp28,Rq5,Rr16),	(Rp28,Rq4,Rr21), (Rp28,Rq5,Rr5), (Rp28,Rq5,Rr11), (Rp28,Rq5,Rr17),	(Rp28,Rq4,Rr22), (Rp28,Rq5,Rr6), (Rp28,Rq5,Rr12), (Rp28,Rq5,Rr18),	(Rp28,Rq5,Rr1), (Rp28,Rq5,Rr7), (Rp28,Rq5,Rr13), (Rp28,Rq5,Rr19),
40	(Rp28,Rq5,Rr20), (Rp28,Rq6,Rr4), (Rp28,Rq6,Rr10), (Rp28,Rq6,Rr16),	(Rp28,Rq5,Rr21), (Rp28,Rq6,Rr5), (Rp28,Rq6,Rr11), (Rp28,Rq6,Rr17),	(Rp28,Rq5,Rr22), (Rp28,Rq6,Rr6), (Rp28,Rq6,Rr12), (Rp28,Rq6,Rr18),	(Rp28,Rq6,Rr1), (Rp28,Rq6,Rr7), (Rp28,Rq6,Rr13), (Rp28,Rq6,Rr19),	(Rp28,Rq6,Rr2), (Rp28,Rq6,Rr8), (Rp28,Rq6,Rr14), (Rp28,Rq6,Rr20),	(Rp28,Rq6,Rr3), (Rp28,Rq6,Rr9), (Rp28,Rq6,Rr15), (Rp28,Rq6,Rr21),
45	(Rp28,Rq6,Rr22), (Rp28,Rq7,Rr1), (Rp28,Rq7,Rr7), (Rp28,Rq7,Rr13),	(Rp28,Rq7,Rr2), (Rp28,Rq7,Rr8), (Rp28,Rq7,Rr14), (Rp28,Rq7,Rr19),	(Rp28,Rq7,Rr3), (Rp28,Rq7,Rr9), (Rp28,Rq7,Rr15), (Rp28,Rq7,Rr20),	(Rp28,Rq7,Rr4), (Rp28,Rq7,Rr10), (Rp28,Rq7,Rr16), (Rp28,Rq7,Rr21),	(Rp28,Rq7,Rr5), (Rp28,Rq7,Rr11), (Rp28,Rq7,Rr17), (Rp28,Rq7,Rr22),	(Rp28,Rq7,Rr6), (Rp28,Rq7,Rr12), (Rp28,Rq7,Rr18), (Rp28,Rq8,Rr1),
50	(Rp28,Rq8,Rr2), (Rp28,Rq8,Rr8), (Rp28,Rq8,Rr14), (Rp28,Rq8,Rr20),	(Rp28,Rq8,Rr3), (Rp28,Rq8,Rr9), (Rp28,Rq8,Rr15), (Rp28,Rq8,Rr21),	(Rp28,Rq8,Rr4), (Rp28,Rq8,Rr10), (Rp28,Rq8,Rr16), (Rp28,Rq8,Rr22),	(Rp28,Rq8,Rr5), (Rp28,Rq8,Rr11), (Rp28,Rq8,Rr17), (Rp28,Rq8,Rr18),	(Rp28,Rq8,Rr6), (Rp28,Rq8,Rr12), (Rp28,Rq8,Rr18), (Rp28,Rq9,Rr1),	(Rp28,Rq8,Rr7), (Rp28,Rq8,Rr13), (Rp28,Rq8,Rr19), (Rp28,Rq9,Rr2),
55	(Rp28,Rq9,Rr4), (Rp28,Rq9,Rr10), (Rp28,Rq9,Rr16), (Rp28,Rq9,Rr22),	(Rp28,Rq9,Rr5), (Rp28,Rq9,Rr11), (Rp28,Rq9,Rr17), (Rp28,Rq10,Rr1),	(Rp28,Rq9,Rr6), (Rp28,Rq9,Rr12), (Rp28,Rq9,Rr18), (Rp28,Rq10,Rr2),	(Rp28,Rq9,Rr7), (Rp28,Rq9,Rr13), (Rp28,Rq9,Rr19), (Rp28,Rq10,Rr3),	(Rp28,Rq9,Rr8), (Rp28,Rq9,Rr14), (Rp28,Rq9,Rr20), (Rp28,Rq10,Rr4),	(Rp28,Rq9,Rr9), (Rp28,Rq9,Rr15), (Rp28,Rq9,Rr21), (Rp28,Rq10,Rr5),
60	(Rp28,Rq10,Rr6), (Rp28,Rq10,Rr12), (Rp28,Rq10,Rr17), (Rp28,Rq10,Rr22),	(Rp28,Rq10,Rr7), (Rp28,Rq10,Rr13), (Rp28,Rq10,Rr18), (Rp28,Rq11,Rr1),	(Rp28,Rq10,Rr8), (Rp28,Rq10,Rr14), (Rp28,Rq10,Rr19), (Rp28,Rq11,Rr2),	(Rp28,Rq10,Rr9), (Rp28,Rq10,Rr15), (Rp28,Rq10,Rr20), (Rp28,Rq11,Rr3),	(Rp28,Rq10,Rr10), (Rp28,Rq10,Rr16), (Rp28,Rq10,Rr21), (Rp28,Rq11,Rr4),	(Rp28,Rq10,Rr11), (Rp28,Rq10,Rr16), (Rp28,Rq10,Rr21), (Rp28,Rq11,Rr5),
65	(Rp28,Rq11,Rr6), (Rp28,Rq11,Rr12), (Rp28,Rq11,Rr17), (Rp28,Rq11,Rr22),	(Rp28,Rq11,Rr7), (Rp28,Rq11,Rr13), (Rp28,Rq11,Rr18), (Rp28,Rq12,Rr1),	(Rp28,Rq11,Rr8), (Rp28,Rq11,Rr14), (Rp28,Rq11,Rr19), (Rp28,Rq12,Rr2),	(Rp28,Rq11,Rr9), (Rp28,Rq11,Rr15), (Rp28,Rq11,Rr20), (Rp28,Rq12,Rr3),	(Rp28,Rq11,Rr10), (Rp28,Rq11,Rr16), (Rp28,Rq11,Rr21), (Rp28,Rq12,Rr4),	(Rp28,Rq11,Rr11), (Rp28,Rq11,Rr16), (Rp28,Rq11,Rr21), (Rp28,Rq12,Rr5),
	(Rp28,Rq12,Rr6), (Rp28,Rq12,Rr12), (Rp28,Rq12,Rr17), (Rp28,Rq12,Rr22),	(Rp28,Rq12,Rr7), (Rp28,Rq12,Rr13), (Rp28,Rq12,Rr18), (Rp29,Rq1,Rr1),	(Rp28,Rq12,Rr8), (Rp28,Rq12,Rr14), (Rp28,Rq12,Rr19), (Rp29,Rq1,Rr2),	(Rp28,Rq12,Rr9), (Rp28,Rq12,Rr15), (Rp28,Rq12,Rr20), (Rp29,Rq1,Rr3),	(Rp28,Rq12,Rr10), (Rp28,Rq12,Rr16), (Rp28,Rq12,Rr21), (Rp29,Rq1,Rr4),	(Rp28,Rq12,Rr11), (Rp28,Rq12,Rr16), (Rp28,Rq12,Rr21), (Rp29,Rq1,Rr5),
	(Rp29,Rq1,Rr6), (Rp29,Rq1,Rr12), (Rp29,Rq1,Rr18),	(Rp29,Rq1,Rr7), (Rp29,Rq1,Rr13), (Rp29,Rq1,Rr19),	(Rp29,Rq1,Rr8), (Rp29,Rq1,Rr14), (Rp29,Rq1,Rr20),	(Rp29,Rq1,Rr9), (Rp29,Rq1,Rr15), (Rp29,Rq1,Rr21),	(Rp29,Rq1,Rr10), (Rp29,Rq1,Rr16), (Rp29,Rq1,Rr22),	(Rp29,Rq1,Rr11), (Rp29,Rq1,Rr17), (Rp29,Rq2,Rr1),

	(Rp29,Rq2,Rr2), (Rp29,Rq2,Rr8), (Rp29,Rq2,Rr14), (Rp29,Rq2,Rr20), (Rp29,Rq3,Rr4), (Rp29,Rq3,Rr10), (Rp29,Rq3,Rr16), (Rp29,Rq3,Rr22), (Rp29,Rq4,Rr6), (Rp29,Rq4,Rr12), (Rp29,Rq4,Rr18), (Rp29,Rq5,Rr2), (Rp29,Rq5,Rr8), (Rp29,Rq5,Rr14), (Rp29,Rq5,Rr20), (Rp29,Rq6,Rr4), (Rp29,Rq6,Rr10), (Rp29,Rq6,Rr16), (Rp29,Rq6,Rr22), (Rp29,Rq7,Rr6), (Rp29,Rq7,Rr12), (Rp29,Rq7,Rr18), (Rp29,Rq8,Rr2), (Rp29,Rq8,Rr8), (Rp29,Rq8,Rr14), (Rp29,Rq8,Rr20), (Rp29,Rq9,Rr4), (Rp29,Rq9,Rr10), (Rp29,Rq9,Rr16), (Rp29,Rq9,Rr22), (Rp29,Rq10,Rr6), (Rp29,Rq10Rr12), (Rp29,Rq10,Rr18), (Rp29,Rq11,Rr2), (Rp29,Rq11,Rr8), (Rp29,Rq11,Rr14), (Rp29,Rq11,Rr19), (Rp29,Rq12,Rr3), (Rp29,Rq12,Rr9), (Rp29,Rq12,Rr15), (Rp29,Rq12,Rr20), (Rp30,Rq1,Rr4), (Rp30,Rq1,Rr10), (Rp30,Rq1,Rr16), (Rp30,Rq1,Rr22), (Rp30,Rq2,Rr6), (Rp30,Rq2,Rr12), (Rp30,Rq2,Rr18), (Rp30,Rq3,Rr2), (Rp30,Rq3,Rr8), (Rp30,Rq3,Rr14), (Rp30,Rq3,Rr20), (Rp30,Rq4,Rr4), (Rp30,Rq4,Rr10), (Rp30,Rq4,Rr16), (Rp30,Rq4,Rr22), (Rp30,Rq5,Rr6), (Rp30,Rq5,Rr12), (Rp30,Rq5,Rr18), (Rp30,Rq6,Rr2), (Rp30,Rq6,Rr8), (Rp30,Rq6,Rr14), (Rp30,Rq6,Rr20), (Rp30,Rq7,Rr4), (Rp30,Rq7,Rr10), (Rp30,Rq7,Rr16),	(Rp29,Rq2,Rr3), (Rp29,Rq2,Rr9), (Rp29,Rq2,Rr15), (Rp29,Rq2,Rr21), (Rp29,Rq3,Rr5), (Rp29,Rq3,Rr11), (Rp29,Rq3,Rr17), (Rp29,Rq4,Rr1), (Rp29,Rq4,Rr7), (Rp29,Rq4,Rr13), (Rp29,Rq4,Rr19), (Rp29,Rq5,Rr3), (Rp29,Rq5,Rr9), (Rp29,Rq5,Rr15), (Rp29,Rq5,Rr21), (Rp29,Rq6,Rr5), (Rp29,Rq6,Rr11), (Rp29,Rq6,Rr17), (Rp29,Rq7,Rr1), (Rp29,Rq7,Rr7), (Rp29,Rq7,Rr13), (Rp29,Rq7,Rr19), (Rp29,Rq8,Rr3), (Rp29,Rq8,Rr9), (Rp29,Rq8,Rr15), (Rp29,Rq8,Rr21), (Rp29,Rq9,Rr5), (Rp29,Rq9,Rr11), (Rp29,Rq9,Rr17), (Rp29,Rq10,Rr1), (Rp29,Rq10,Rr7), (Rp29,Rq10,Rr13), (Rp29,Rq10,Rr19), (Rp29,Rq11,Rr3), (Rp29,Rq11,Rr9), (Rp29,Rq11,Rr15), (Rp29,Rq11,Rr20), (Rp29,Rq12,Rr4), (Rp29,Rq12,Rr10), (Rp29,Rq12,Rr16), (Rp29,Rq12,Rr21), (Rp30,Rq1,Rr5), (Rp30,Rq1,Rr11), (Rp30,Rq1,Rr17), (Rp30,Rq2,Rr1), (Rp30,Rq2,Rr7), (Rp30,Rq2,Rr13), (Rp30,Rq3,Rr3), (Rp30,Rq3,Rr9), (Rp30,Rq3,Rr15), (Rp30,Rq3,Rr21), (Rp30,Rq4,Rr5), (Rp30,Rq4,Rr11), (Rp30,Rq4,Rr17), (Rp30,Rq5,Rr1), (Rp30,Rq5,Rr7), (Rp30,Rq5,Rr13), (Rp30,Rq5,Rr19), (Rp30,Rq6,Rr3), (Rp30,Rq6,Rr9), (Rp30,Rq6,Rr15), (Rp30,Rq6,Rr21), (Rp30,Rq7,Rr5), (Rp30,Rq7,Rr11), (Rp30,Rq7,Rr17),	(Rp29,Rq2,Rr4), (Rp29,Rq2,Rr10), (Rp29,Rq2,Rr16), (Rp29,Rq2,Rr22), (Rp29,Rq3,Rr6), (Rp29,Rq3,Rr12), (Rp29,Rq3,Rr18), (Rp29,Rq4,Rr2), (Rp29,Rq4,Rr8), (Rp29,Rq4,Rr14), (Rp29,Rq4,Rr20), (Rp29,Rq5,Rr4), (Rp29,Rq5,Rr10), (Rp29,Rq5,Rr16), (Rp29,Rq5,Rr22), (Rp29,Rq6,Rr6), (Rp29,Rq6,Rr12), (Rp29,Rq6,Rr18), (Rp29,Rq7,Rr2), (Rp29,Rq7,Rr8), (Rp29,Rq7,Rr14), (Rp29,Rq7,Rr20), (Rp29,Rq8,Rr4), (Rp29,Rq8,Rr10), (Rp29,Rq8,Rr16), (Rp29,Rq8,Rr22), (Rp29,Rq9,Rr6), (Rp29,Rq9,Rr12), (Rp29,Rq9,Rr18), (Rp29,Rq10,Rr2), (Rp29,Rq10,Rr8), (Rp29,Rq10,Rr14), (Rp29,Rq10,Rr20), (Rp29,Rq11,Rr4), (Rp29,Rq11,Rr10), (Rp29,Rq11,Rr16), (Rp29,Rq11,Rr21), (Rp29,Rq12,Rr5), (Rp29,Rq12,Rr11), (Rp29,Rq12,Rr17), (Rp29,Rq12,Rr22), (Rp30,Rq1,Rr7), (Rp30,Rq1,Rr13), (Rp30,Rq1,Rr19), (Rp30,Rq2,Rr2), (Rp30,Rq2,Rr8), (Rp30,Rq2,Rr14), (Rp30,Rq3,Rr4), (Rp30,Rq3,Rr10), (Rp30,Rq3,Rr16), (Rp30,Rq3,Rr22), (Rp30,Rq4,Rr6), (Rp30,Rq4,Rr12), (Rp30,Rq4,Rr18), (Rp30,Rq5,Rr2), (Rp30,Rq5,Rr8), (Rp30,Rq5,Rr14), (Rp30,Rq5,Rr20), (Rp30,Rq6,Rr4), (Rp30,Rq6,Rr10), (Rp30,Rq6,Rr16), (Rp30,Rq6,Rr22), (Rp30,Rq7,Rr6), (Rp30,Rq7,Rr12), (Rp30,Rq7,Rr18),	(Rp29,Rq2,Rr5), (Rp29,Rq2,Rr11), (Rp29,Rq2,Rr17), (Rp29,Rq3,Rr1), (Rp29,Rq3,Rr7), (Rp29,Rq3,Rr13), (Rp29,Rq3,Rr19), (Rp29,Rq4,Rr3), (Rp29,Rq4,Rr9), (Rp29,Rq4,Rr15), (Rp29,Rq4,Rr21), (Rp29,Rq5,Rr5), (Rp29,Rq5,Rr11), (Rp29,Rq5,Rr17), (Rp29,Rq6,Rr1), (Rp29,Rq6,Rr7), (Rp29,Rq6,Rr13), (Rp29,Rq6,Rr19), (Rp29,Rq7,Rr3), (Rp29,Rq7,Rr9), (Rp29,Rq7,Rr15), (Rp29,Rq7,Rr21), (Rp29,Rq8,Rr5), (Rp29,Rq8,Rr11), (Rp29,Rq8,Rr17), (Rp29,Rq9,Rr1), (Rp29,Rq9,Rr7), (Rp29,Rq9,Rr13), (Rp29,Rq9,Rr19), (Rp29,Rq10,Rr3), (Rp29,Rq10,Rr9), (Rp29,Rq10,Rr15), (Rp29,Rq10,Rr21), (Rp29,Rq11,Rr5), (Rp29,Rq11,Rr11), (Rp29,Rq11,Rr17), (Rp29,Rq12,Rr6), (Rp29,Rq12,Rr12), (Rp29,Rq12,Rr18), (Rp29,Rq12,Rr23), (Rp30,Rq1,Rr8), (Rp30,Rq1,Rr14), (Rp30,Rq1,Rr20), (Rp30,Rq2,Rr3), (Rp30,Rq2,Rr9), (Rp30,Rq2,Rr15), (Rp30,Rq3,Rr5), (Rp30,Rq3,Rr11), (Rp30,Rq3,Rr17), (Rp30,Rq4,Rr1), (Rp30,Rq4,Rr7), (Rp30,Rq4,Rr13), (Rp30,Rq4,Rr19), (Rp30,Rq5,Rr9), (Rp30,Rq5,Rr15), (Rp30,Rq5,Rr21), (Rp30,Rq6,Rr5), (Rp30,Rq6,Rr11), (Rp30,Rq6,Rr17), (Rp30,Rq7,Rr7), (Rp30,Rq7,Rr13), (Rp30,Rq7,Rr19),	(Rp29,Rq2,Rr6), (Rp29,Rq2,Rr12), (Rp29,Rq2,Rr18), (Rp29,Rq3,Rr2), (Rp29,Rq3,Rr8), (Rp29,Rq3,Rr14), (Rp29,Rq3,Rr20), (Rp29,Rq4,Rr4), (Rp29,Rq4,Rr10), (Rp29,Rq4,Rr16), (Rp29,Rq4,Rr22), (Rp29,Rq5,Rr6), (Rp29,Rq5,Rr12), (Rp29,Rq5,Rr18), (Rp29,Rq6,Rr2), (Rp29,Rq6,Rr8), (Rp29,Rq6,Rr14), (Rp29,Rq6,Rr20), (Rp29,Rq7
--	---	---	---	---	--

5	(Rp30,Rq7,Rr22),	(Rp30,Rq8,Rr1),	(Rp30,Rq8,Rr2),	(Rp30,Rq8,Rr3),	(Rp30,Rq8,Rr4),	(Rp30,Rq8,Rr5),
	(Rp30,Rq8,Rr6),	(Rp30,Rq8,Rr7),	(Rp30,Rq8,Rr8),	(Rp30,Rq8,Rr9),	(Rp30,Rq8,Rr10),	(Rp30,Rq8,Rr11),
	(Rp30,Rq8,Rr12),	(Rp30,Rq8,Rr13),	(Rp30,Rq8,Rr14),	(Rp30,Rq8,Rr15),	(Rp30,Rq8,Rr16),	(Rp30,Rq8,Rr17),
	(Rp30,Rq8,Rr18),	(Rp30,Rq8,Rr19),	(Rp30,Rq8,Rr20),	(Rp30,Rq8,Rr21),	(Rp30,Rq8,Rr22),	(Rp30,Rq9,Rr1),
	(Rp30,Rq9,Rr2),	(Rp30,Rq9,Rr3),	(Rp30,Rq9,Rr4),	(Rp30,Rq9,Rr5),	(Rp30,Rq9,Rr6),	(Rp30,Rq9,Rr7),
10	(Rp30,Rq9,Rr8),	(Rp30,Rq9,Rr9),	(Rp30,Rq9,Rr10),	(Rp30,Rq9,Rr11),	(Rp30,Rq9,Rr12),	(Rp30,Rq9,Rr13),
	(Rp30,Rq9,Rr14),	(Rp30,Rq9,Rr15),	(Rp30,Rq9,Rr16),	(Rp30,Rq9,Rr17),	(Rp30,Rq9,Rr18),	(Rp30,Rq9,Rr19),
	(Rp30,Rq9,Rr20),	(Rp30,Rq9,Rr21),	(Rp30,Rq9,Rr22),	(Rp30,Rq10,Rr1),	(Rp30,Rq10,Rr2),	(Rp30,Rq10,Rr3),
	(Rp30,Rq10,Rr4),	(Rp30,Rq10,Rr5),	(Rp30,Rq10,Rr6),	(Rp30,Rq10,Rr7),	(Rp30,Rq10,Rr8),	(Rp30,Rq10,Rr9),
	(Rp30,Rq10,Rr10),	(Rp30,Rq10,Rr11),	(Rp30,Rq10,Rr12),	(Rp30,Rq10,Rr13),	(Rp30,Rq10,Rr14),	(Rp30,Rq10,Rr15),
15	(Rp30,Rq10,Rr16),	(Rp30,Rq10,Rr17),	(Rp30,Rq10,Rr18),	(Rp30,Rq10,Rr19),	(Rp30,Rq10,Rr20),	(Rp30,Rq10,Rr21),
	(Rp30,Rq10,Rr22),	(Rp30,Rq11,Rr1),	(Rp30,Rq11,Rr2),	(Rp30,Rq11,Rr3),	(Rp30,Rq11,Rr4),	(Rp30,Rq11,Rr5),
	(Rp30,Rq11,Rr6),	(Rp30,Rq11,Rr7),	(Rp30,Rq11,Rr8),	(Rp30,Rq11,Rr9),	(Rp30,Rq11,Rr10),	(Rp30,Rq11,Rr11),
	(Rp30,Rq11,Rr12),	(Rp30,Rq11,Rr13),	(Rp30,Rq11,Rr14),	(Rp30,Rq11,Rr15),	(Rp30,Rq11,Rr16),	(Rp30,Rq11,Rr17),
	(Rp30,Rq11,Rr18),	(Rp30,Rq11,Rr19),	(Rp30,Rq11,Rr20),	(Rp30,Rq11,Rr21),	(Rp30,Rq11,Rr22),	(Rp30,Rq12,Rr1),
20	(Rp30,Rq12,Rr2),	(Rp30,Rq12,Rr3),	(Rp30,Rq12,Rr4),	(Rp30,Rq12,Rr5),	(Rp30,Rq12,Rr6),	(Rp30,Rq12,Rr7),
	(Rp30,Rq12,Rr8),	(Rp30,Rq12,Rr9),	(Rp30,Rq12,Rr10),	(Rp30,Rq12,Rr11),	(Rp30,Rq12,Rr12),	(Rp30,Rq12,Rr13),
	(Rp30,Rq12,Rr14),	(Rp30,Rq12,Rr15),	(Rp30,Rq12,Rr16),	(Rp30,Rq12,Rr17),	(Rp30,Rq12,Rr18),	(Rp30,Rq12,Rr19),
	(Rp30,Rq12,Rr20),	(Rp30,Rq12,Rr21),	(Rp30,Rq12,Rr22),	(Rp31,Rq1,Rr1),	(Rp31,Rq1,Rr2),	(Rp31,Rq1,Rr3),
	(Rp31,Rq1,Rr4),	(Rp31,Rq1,Rr5),	(Rp31,Rq1,Rr6),	(Rp31,Rq1,Rr7),	(Rp31,Rq1,Rr8),	(Rp31,Rq1,Rr9),
25	(Rp31,Rq1,Rr10),	(Rp31,Rq1,Rr11),	(Rp31,Rq1,Rr12),	(Rp31,Rq1,Rr13),	(Rp31,Rq1,Rr14),	(Rp31,Rq1,Rr15),
	(Rp31,Rq1,Rr16),	(Rp31,Rq1,Rr17),	(Rp31,Rq1,Rr18),	(Rp31,Rq1,Rr19),	(Rp31,Rq1,Rr20),	(Rp31,Rq1,Rr21),
	(Rp31,Rq1,Rr22),	(Rp31,Rq2,Rr1),	(Rp31,Rq2,Rr2),	(Rp31,R - q2,Rr3),	(Rp31,Rq2,Rr4),	(Rp31,Rq2,Rr5),
	(Rp31,Rq2,Rr6),	(Rp31,Rq2,Rr7),	(Rp31,Rq2,Rr8),	(Rp31,Rq2,Rr9),	(Rp31,Rq2,Rr10),	(Rp31,Rq2,Rr11),
	(Rp31,Rq2,Rr12),	(Rp31,Rq2,Rr13),	(Rp31,Rq2,Rr14),	(Rp31,Rq2,Rr15),	(Rp31,Rq2,Rr16),	(Rp31,Rq2,Rr17),
30	(Rp31,Rq2,Rr18),	(Rp31,Rq2,Rr19),	(Rp31,Rq2,Rr20),	(Rp31,Rq2,Rr21),	(Rp31,Rq2,Rr22),	(Rp31,Rq3,Rr1),
	(Rp31,Rq3,Rr2),	(Rp31,Rq3,Rr3),	(Rp31,Rq3,Rr4),	(Rp31,Rq3,Rr5),	(Rp31,Rq3,Rr6),	(Rp31,Rq3,Rr7),
	(Rp31,Rq3,Rr8),	(Rp31,Rq3,Rr9),	(Rp31,Rq3,Rr10),	(Rp31,Rq3,Rr11),	(Rp31,Rq3,Rr12),	(Rp31,Rq3,Rr13),
	(Rp31,Rq3,Rr14),	(Rp31,Rq3,Rr15),	(Rp31,Rq3,Rr16),	(Rp31,Rq3,Rr17),	(Rp31,Rq3,Rr18),	(Rp31,Rq3,Rr19),
	(Rp31,Rq3,Rr20),	(Rp31,Rq3,Rr21),	(Rp31,Rq3,Rr22),	(Rp31,Rq4,Rr1),	(Rp31,Rq4,Rr2),	(Rp31,Rq4,Rr3),
35	(Rp31,Rq4,Rr4),	(Rp31,Rq4,Rr5),	(Rp31,Rq4,Rr6),	(Rp31,Rq4,Rr7),	(Rp31,Rq4,Rr8),	(Rp31,Rq4,Rr9),
	(Rp31,Rq4,Rr10),	(Rp31,Rq4,Rr11),	(Rp31,Rq4,Rr12),	(Rp31,Rq4,Rr13),	(Rp31,Rq4,Rr14),	(Rp31,Rq4,Rr15),
	(Rp31,Rq4,Rr16),	(Rp31,Rq4,Rr17),	(Rp31,Rq4,Rr18),	(Rp31,Rq4,Rr19),	(Rp31,Rq4,Rr20),	(Rp31,Rq4,Rr21),
	(Rp31,Rq4,Rr22),	(Rp31,Rq5,Rr1),	(Rp31,Rq5,Rr2),	(Rp31,Rq5,Rr3),	(Rp31,Rq5,Rr4),	(Rp31,Rq5,Rr5),
	(Rp31,Rq5,Rr6),	(Rp31,Rq5,Rr7),	(Rp31,Rq5,Rr8),	(Rp31,Rq5,Rr9),	(Rp31,Rq5,Rr10),	(Rp31,Rq5,Rr11),
40	(Rp31,Rq5,Rr12),	(Rp31,Rq5,Rr13),	(Rp31,Rq5,Rr14),	(Rp31,Rq5,Rr15),	(Rp31,Rq5,Rr16),	(Rp31,Rq5,Rr17),
	(Rp31,Rq5,Rr18),	(Rp31,Rq5,Rr19),	(Rp31,Rq5,Rr20),	(Rp31,Rq5,Rr21),	(Rp31,Rq5,Rr22),	(Rp31,Rq6,Rr1),

	(Rp32,Rq1,Rr10), (Rp32,Rq1,Rr16), (Rp32,Rq1,Rr22), (Rp32,Rq2,Rr6), (Rp32,Rq2,Rr12), (Rp32,Rq2,Rr18), (Rp32,Rq3,Rr2), (Rp32,Rq3,Rr8), (Rp32,Rq3,Rr14), (Rp32,Rq3,Rr20), (Rp32,Rq4,Rr4), (Rp32,Rq4,Rr10), (Rp32,Rq4,Rr16), (Rp32,Rq4,Rr22), (Rp32,Rq5,Rr6), (Rp32,Rq5,Rr12), (Rp32,Rq5,Rr18), (Rp32,Rq6,Rr2), (Rp32,Rq6,Rr8), (Rp32,Rq6,Rr14), (Rp32,Rq6,Rr20), (Rp32,Rq7,Rr4), (Rp32,Rq7,Rr10), (Rp32,Rq7,Rr16), (Rp32,Rq7,Rr22), (Rp32,Rq8,Rr6), (Rp32,Rq8,Rr12), (Rp32,Rq8,Rr18), (Rp32,Rq9,Rr2), (Rp32,Rq9,Rr8), (Rp32,Rq9,Rr14), (Rp32,Rq9,Rr20), (Rp32,Rq10,Rr4), (Rp32,Rq10,Rr10), (Rp32,Rq10,Rr15), (Rp32,Rq10,Rr20), (Rp32,Rq11,Rr4), (Rp32,Rq11,Rr10), (Rp32,Rq11,Rr15), (Rp32,Rq11,Rr20), (Rp32,Rq12,Rr4), (Rp32,Rq12,Rr10), (Rp32,Rq12,Rr15), (Rp32,Rq12,Rr20), (Rp33,Rq1,Rr4), (Rp33,Rq1,Rr10), (Rp33,Rq1,Rr16), (Rp33,Rq1,Rr22), (Rp33,Rq2,Rr6), (Rp33,Rq2,Rr12), (Rp33,Rq2,Rr18), (Rp33,Rq3,Rr2), (Rp33,Rq3,Rr8), (Rp33,Rq3,Rr14), (Rp33,Rq3,Rr20), (Rp33,Rq4,Rr4), (Rp33,Rq4,Rr10), (Rp33,Rq4,Rr16), (Rp33,Rq4,Rr22), (Rp33,Rq5,Rr6), (Rp33,Rq5,Rr12), (Rp33,Rq5,Rr18), (Rp33,Rq6,Rr2), (Rp33,Rq6,Rr8), (Rp33,Rq6,Rr14), (Rp33,Rq6,Rr20),	(Rp32,Rq1,Rr11), (Rp32,Rq1,Rr17), (Rp32,Rq2,Rr1), (Rp32,Rq2,Rr7), (Rp32,Rq2,Rr13), (Rp32,Rq2,Rr19), (Rp32,Rq3,Rr3), (Rp32,Rq3,Rr9), (Rp32,Rq3,Rr15), (Rp32,Rq3,Rr21), (Rp32,Rq4,Rr5), (Rp32,Rq4,Rr11), (Rp32,Rq4,Rr17), (Rp32,Rq5,Rr1), (Rp32,Rq5,Rr7), (Rp32,Rq5,Rr13), (Rp32,Rq5,Rr19), (Rp32,Rq6,Rr3), (Rp32,Rq6,Rr9), (Rp32,Rq6,Rr15), (Rp32,Rq6,Rr21), (Rp32,Rq7,Rr5), (Rp32,Rq7,Rr11), (Rp32,Rq7,Rr17), (Rp32,Rq8,Rr1), (Rp32,Rq8,Rr7), (Rp32,Rq8,Rr13), (Rp32,Rq8,Rr19), (Rp32,Rq9,Rr3), (Rp32,Rq9,Rr9), (Rp32,Rq9,Rr15), (Rp32,Rq9,Rr21), (Rp32,Rq10,Rr5), (Rp32,Rq10,Rr11), (Rp32,Rq10,Rr16), (Rp32,Rq10,Rr21), (Rp32,Rq11,Rr5), (Rp32,Rq11,Rr11), (Rp32,Rq11,Rr16), (Rp32,Rq11,Rr21), (Rp32,Rq12,Rr5), (Rp32,Rq12,Rr11), (Rp32,Rq12,Rr16), (Rp32,Rq12,Rr21), (Rp33,Rq1,Rr5), (Rp33,Rq1,Rr11), (Rp33,Rq1,Rr17), (Rp33,Rq2,Rr1), (Rp33,Rq2,Rr7), (Rp33,Rq2,Rr13), (Rp33,Rq2,Rr19), (Rp33,Rq3,Rr3), (Rp33,Rq3,Rr9), (Rp33,Rq3,Rr15), (Rp33,Rq3,Rr21), (Rp33,Rq4,Rr5), (Rp33,Rq4,Rr11), (Rp33,Rq4,Rr17), (Rp33,Rq5,Rr1), (Rp33,Rq5,Rr7), (Rp33,Rq5,Rr13), (Rp33,Rq6,Rr3), (Rp33,Rq6,Rr9), (Rp33,Rq6,Rr15), (Rp33,Rq6,Rr21),	(Rp32,Rq1,Rr12), (Rp32,Rq1,Rr18), (Rp32,Rq2,Rr2), (Rp32,Rq2,Rr8), (Rp32,Rq2,Rr14), (Rp32,Rq2,Rr20), (Rp32,Rq3,Rr4), (Rp32,Rq3,Rr10), (Rp32,Rq3,Rr16), (Rp32,Rq3,Rr22), (Rp32,Rq4,Rr6), (Rp32,Rq4,Rr12), (Rp32,Rq4,Rr18), (Rp32,Rq5,Rr2), (Rp32,Rq5,Rr8), (Rp32,Rq5,Rr14), (Rp32,Rq5,Rr20), (Rp32,Rq6,Rr4), (Rp32,Rq6,Rr10), (Rp32,Rq6,Rr16), (Rp32,Rq6,Rr22), (Rp32,Rq7,Rr6), (Rp32,Rq7,Rr12), (Rp32,Rq7,Rr18), (Rp32,Rq8,Rr2), (Rp32,Rq8,Rr8), (Rp32,Rq8,Rr14), (Rp32,Rq8,Rr20), (Rp32,Rq9,Rr4), (Rp32,Rq9,Rr10), (Rp32,Rq9,Rr16), (Rp32,Rq9,Rr22), (Rp32,Rq10,Rr6), (Rp32,Rq10,Rr12), (Rp32,Rq10,Rr17), (Rp32,Rq10,Rr22), (Rp32,Rq11,Rr6), (Rp32,Rq11,Rr12), (Rp32,Rq11,Rr17), (Rp32,Rq11,Rr22), (Rp32,Rq12,Rr6), (Rp32,Rq12,Rr12), (Rp32,Rq12,Rr17), (Rp32,Rq12,Rr22), (Rp33,Rq1,Rr6), (Rp33,Rq1,Rr12), (Rp33,Rq1,Rr18), (Rp33,Rq2,Rr2), (Rp33,Rq2,Rr8), (Rp33,Rq2,Rr14), (Rp33,Rq2,Rr20), (Rp33,Rq3,Rr4), (Rp33,Rq3,Rr10), (Rp33,Rq3,Rr16), (Rp33,Rq3,Rr22), (Rp33,Rq4,Rr6), (Rp33,Rq4,Rr12), (Rp33,Rq4,Rr18), (Rp33,Rq5,Rr2), (Rp33,Rq5,Rr8), (Rp33,Rq5,Rr14), (Rp33,Rq6,Rr4), (Rp33,Rq6,Rr10), (Rp33,Rq6,Rr16), (Rp33,Rq6,Rr22),	(Rp32,Rq1,Rr13), (Rp32,Rq1,Rr19), (Rp32,Rq2,Rr3), (Rp32,Rq2,Rr9), (Rp32,Rq2,Rr15), (Rp32,Rq2,Rr21), (Rp32,Rq3,Rr5), (Rp32,Rq3,Rr11), (Rp32,Rq3,Rr17), (Rp32,Rq4,Rr1), (Rp32,Rq4,Rr7), (Rp32,Rq4,Rr13), (Rp32,Rq4,Rr19), (Rp32,Rq5,Rr3), (Rp32,Rq5,Rr9), (Rp32,Rq5,Rr15), (Rp32,Rq5,Rr21), (Rp32,Rq6,Rr5), (Rp32,Rq6,Rr11), (Rp32,Rq6,Rr17), (Rp32,Rq7,Rr7), (Rp32,Rq7,Rr13), (Rp32,Rq7,Rr19), (Rp32,Rq8,Rr3), (Rp32,Rq8,Rr9), (Rp32,Rq8,Rr15), (Rp32,Rq8,Rr21), (Rp32,Rq9,Rr5), (Rp32,Rq9,Rr11), (Rp32,Rq9,Rr17), (Rp32,Rq10,Rr1), (Rp32,Rq10,Rr7), (Rp32,Rq10,Rr13), (Rp32,Rq10,Rr18), (Rp32,Rq11,Rr7), (Rp32,Rq11,Rr13), (Rp32,Rq11,Rr18), (Rp32,Rq12,Rr7), (Rp32,Rq12,Rr13), (Rp32,Rq12,Rr18), (Rp33,Rq1,Rr7), (Rp33,Rq1,Rr13), (Rp33,Rq1,Rr18), (Rp33,Rq2,Rr3), (Rp33,Rq2,Rr9), (Rp33,Rq2,Rr15), (Rp33,Rq2,Rr21), (Rp33,Rq3,Rr5), (Rp33,Rq3,Rr11), (Rp33,Rq3,Rr17), (Rp33,Rq4,Rr1), (Rp33,Rq4,Rr7), (Rp33,Rq4,Rr13), (Rp33,Rq4,Rr19), (Rp33,Rq5,Rr3), (Rp33,Rq5,Rr9), (Rp33,Rq5,Rr15), (Rp33,Rq6,Rr5), (Rp33,Rq6,Rr11), (Rp33,Rq6,Rr17), (Rp33,Rq7,Rr1),	(Rp32,Rq1,Rr14), (Rp32,Rq1,Rr20), (Rp32,Rq2,Rr4), (Rp32,Rq2,Rr10), (Rp32,Rq2,Rr16), (Rp32,Rq2,Rr22), (Rp32,Rq3,Rr6), (Rp32,Rq3,Rr12), (Rp32,Rq3,Rr18), (Rp32,Rq4,Rr2), (Rp32,Rq4,Rr8), (Rp32,Rq4,Rr14), (Rp32,Rq4,Rr20), (Rp32,Rq5,Rr4), (Rp32,Rq5,Rr10), (Rp32,Rq5,Rr16), (Rp32,Rq5,Rr22), (Rp32,Rq6,Rr6), (Rp32,Rq6,Rr12),
--	--	---	--	--	--

5	(Rp33,Rq7,Rr4),	(Rp33,Rq7,Rr5),	(Rp33,Rq7,Rr6),	(Rp33,Rq7,Rr7),	(Rp33,Rq7,Rr8),	(Rp33,Rq7,Rr9),
	(Rp33,Rq7,Rr10),	(Rp33,Rq7,Rr11),	(Rp33,Rq7,Rr12),	(Rp33,Rq7,Rr13),	(Rp33,Rq7,Rr14),	(Rp33,Rq7,Rr15),
	(Rp33,Rq7,Rr16),	(Rp33,Rq7,Rr17),	(Rp33,Rq7,Rr18),	(Rp33,Rq7,Rr19),	(Rp33,Rq7,Rr20),	(Rp33,Rq7,Rr21),
	(Rp33,Rq7,Rr22),	(Rp33,Rq8Rr1),	(Rp33,Rq8,Rr2),	(Rp33,Rq8,Rr3),	(Rp33,Rq8,Rr4),	(Rp33,Rq8,Rr5),
	(Rp33,Rq8,Rr6),	(Rp33,Rq8,Rr7),	(Rp33,Rq8,Rr8),	(Rp33,Rq8,Rr9),	(Rp33,Rq8,Rr10),	(Rp33,Rq8,Rr11),
10	(Rp33,Rq8,Rr12),	(Rp33,Rq8,Rr13),	(Rp33,Rq8,Rr14),	(Rp33,Rq8,Rr15),	(Rp33,Rq8,Rr16),	(Rp33,Rq8,Rr17),
	(Rp33,Rq8,Rr18),	(Rp33,Rq8,Rr19),	(Rp33,Rq8,Rr20),	(Rp33,R, q8,Rr21),	(Rp33,Rq8,Rr22),	(Rp33,Rq9,Rr1),
	(Rp33,Rq9,Rr2),	(Rp33,Rq9,Rr3),	(Rp33,Rq9,Rr4),	(Rp33,Rq9,Rr5),	(Rp33,Rq9,Rr6),	(Rp33,Rq9,Rr7),
	(Rp33,Rq9,Rr8),	(Rp33,Rq9,Rr9),	(Rp33,Rq9,Rr10),	(Rp33,Rq9,Rr11),	(Rp33,Rq9,Rr12),	(Rp33,Rq9,Rr13),
	(Rp33,Rq9,Rr14),	(Rp33,Rq9,Rr15),	(Rp33,Rq9,Rr16),	(Rp33,Rq9,Rr17),	(Rp33,Rq9,Rr18),	(Rp33,Rq9,Rr19),
15	(Rp33,Rq9,Rr20),	(Rp33,Rq9,Rr21),	(Rp33,Rq9,Rr22),	(Rp33,Rq10,Rr1),	(Rp33,Rq10,Rr2),	(Rp33,Rq10,Rr3),
	(Rp33,Rq10,Rr4),	(Rp33,Rq10,Rr5),	(Rp33,Rq10,Rr6),	(Rp33,Rq10,Rr7),	(Rp33,Rq10,Rr8),	(Rp33,Rq10,Rr9),
	(Rp33,Rq10,Rr10),	(Rp33,Rq10,Rr11),	(Rp33,Rq10,Rr12),	(Rp33,Rq10,Rr18),	(Rp33,Rq10,Rr14),	(Rp33,Rq10,Rr15),
	(Rp33,Rq10,Rr16),	(Rp33,Rq10,Rr17),	(Rp33,Rq10,Rr18),	(Rp33,Rq10,Rr19),	(Rp33,Rq10,Rr20),	(Rp33,Rq10,Rr21),
	(Rp33,Rq10,Rr22),	(Rp33,Rq11,Rr1),	(Rp33,Rq11,Rr2),	(Rp33,Rq11,Rr3),	(Rp33,Rq11,Rr4),	(Rp33,Rq11,Rr5),
20	(Rp33,Rq11,Rr6),	(Rp33,Rq11,Rr7),	(Rp33,Rq11,Rr8),	(Rp33,Rq11,Rr9),	(Rp33,Rq11,Rr10),	(Rp33,Rq11,Rr11),
	(Rp33,Rq11,Rr12),	(Rp33,Rq11,Rr13),	(Rp33,Rq11,Rr14),	(Rp33,Rq11,Rr15),	(Rp33,Rq11,Rr16),	(Rp33,Rq11,Rr17),
	(Rp33,Rq11,Rr18),	(Rp33,Rq11,Rr19),	(Rp33,Rq11,Rr20),	(Rp33,Rq11,Rr21),	(Rp33,Rq11,Rr22),	(Rp33,Rq12,Rr1),
	(Rp33,Rq12,Rr2),	(Rp33,Rq12,Rr3),	(Rp33,Rq12,Rr4),	(Rp33,Rq12,Rr5),	(Rp33,Rq12,Rr6),	(Rp33,Rq12,Rr7),
	(Rp33,Rq12,Rr8),	(Rp33,Rq12,Rr9),	(Rp33,Rq12,Rr10),	(Rp33,Rq12,Rr11),	(Rp33,Rq12,Rr12),	(Rp33,Rq12,Rr13),
25	(Rp33,Rq12,Rr14),	(Rp33,Rq12,Rr15),	(Rp33,Rq12,Rr16),	(Rp33,Rq12,Rr17),	(Rp33,Rq12,Rr18),	(Rp33,Rq12,Rr19),
	(Rp33,Rq12,Rr20),	(Rp33,Rq12,Rr21),	(Rp33,Rq12,Rr22),	(Rp34,Rq1,Rr1),	(Rp34,Rq1,Rr2),	(Rp34,Rq1,Rr3),
	(Rp34,Rq1,Rr4),	(Rp34,Rq1,Rr5),	(Rp34,Rq1,Rr6),	(Rp34,Rq1,Rr7),	(Rp34,Rq1,Rr8),	(Rp34,Rq1,Rr9),
	(Rp34,Rq1,Rr10),	(Rp34,Rq1,Rr11),	(Rp34,Rq1,Rr12),	(Rp34,Rq1,Rr13),	(Rp34,Rq1,Rr14),	(Rp34,Rq1,Rr15),
	(Rp34,Rq1,Rr16),	(Rp34,Rq1,Rr17),	(Rp34,Rq1,Rr18),	(Rp34,Rq1,Rr19),	(Rp34,Rq1,Rr20),	(Rp34,Rq1,Rr21),
30	(Rp34,Rq1,Rr22),	(Rp34,Rq2,Rr1),	(Rp34,Rq2,Rr2),	(Rp34,Rq2,Rr3),	(Rp34,Rq2,Rr4),	(Rp34,Rq2,Rr5),
	(Rp34,Rq2,Rr6),	(Rp34,Rq2,Rr7),	(Rp34,Rq2,Rr8),	(Rp34,Rq2,Rr9),	(Rp34,Rq2,Rr10),	(Rp34,Rq2,Rr11),
	(Rp34,Rq2,Rr12),	(Rp34,Rq2,Rr13),	(Rp34,Rq2,Rr14),	(Rp34,Rq2,Rr15),	(Rp34,Rq2,Rr16),	(Rp34,Rq2,Rr17),
	(Rp34,Rq2,Rr18),	(Rp34,Rq2,Rr19),	(Rp34,Rq2,Rr20),	(Rp34,Rq2,Rr21),	(Rp34,Rq2,Rr22),	(Rp34,Rq3,Rr1),
	(Rp34,Rq3,Rr2),	(Rp34,Rq3,Rr3),	(Rp34,Rq3,Rr4),	(Rp34,Rq3,Rr5),	(Rp34,Rq3,Rr6),	(Rp34,Rq3,Rr7),
35	(Rp34,Rq3,Rr8),	(Rp34,Rq3,Rr9),	(Rp34,Rq3,Rr10),	(Rp34,Rq3,Rr11),	(Rp34,Rq3,Rr12),	(Rp34,Rq3,Rr13),
	(Rp34,Rq3,Rr14),	(Rp34,Rq3,Rr15),	(Rp34,Rq3,Rr16),	(Rp34,Rq3,Rr17),	(Rp34,Rq3,Rr18),	(Rp34,Rq3,Rr19),
	(Rp34,Rq3,Rr20),	(Rp34,Rq3,Rr21),	(Rp34,Rq3,Rr22),	(Rp34,Rq4,Rr1),	(Rp34,Rq4,Rr2),	(Rp34,Rq4,Rr3),
	(Rp34,Rq4,Rr4),	(Rp34,Rq4,Rr5),	(Rp34,Rq4,Rr6),	(Rp34,Rq4,Rr7),	(Rp34,Rq4,Rr8),	(Rp34,Rq4,Rr9),
	(Rp34,Rq4,Rr10),	(Rp34,Rq4,Rr11),	(Rp34,Rq4,Rr12),	(Rp34,Rq4,Rr13),	(Rp34,Rq4,Rr14),	(Rp34,Rq4,Rr15),
40	(Rp34,Rq4,Rr16),	(Rp34,Rq4,Rr17),	(Rp34,Rq4,Rr18),	(Rp34,Rq4,Rr19),	(Rp34,Rq4,Rr20),	(Rp34,Rq4,Rr21),
	(Rp34,Rq4,Rr22),	(Rp34,Rq5,Rr1),	(Rp34,Rq5,Rr2),	(Rp34,Rq5,Rr3),	(Rp34,Rq5,Rr4),	(Rp34,Rq5,Rr5),

	(Rp34,Rq12,Rr16),	(Rp34,Rq12,Rr17),	(Rp34,Rq12,Rr18),	(Rp34,Rq12,Rr19),	(Rp34,Rq12,Rr20),
	(Rp34,Rq12,Rr21),	(Rp34,Rq12,Rr22),	(Rp35,Rq1,Rr1),	(Rp35,Rq1,Rr2),	(Rp35,Rq1,Rr3),
	(Rp35,Rq1,Rr5),	(Rp35,Rq1,Rr6),	(Rp35,Rq1,Rr7),	(Rp35,Rq1,Rr8),	(Rp35,Rq1,Rr9),
	(Rp35,Rq1,Rr11),	(Rp35,Rq1,Rr12),	(Rp35,Rq1,Rr13),	(Rp35,Rq1,Rr14),	(Rp35,Rq1,Rr15),
5	(Rp35,Rq1,Rr17),	(Rp35,Rq1,Rr18),	(Rp35,Rq1,Rr19),	(Rp35,Rq1,Rr20),	(Rp35,Rq1,Rr21),
	(Rp35,Rq2,Rr1),	(Rp35,Rq2,Rr2),	(Rp35,Rq2,Rr3),	(Rp35,Rq2,Rr4),	(Rp35,Rq2,Rr5),
	(Rp35,Rq2,Rr7),	(Rp35,Rq2,Rr8),	(Rp35,Rq2,Rr9),	(Rp35,Rq2,Rr10),	(Rp35,Rq2,Rr11),
	(Rp35,Rq2,Rr13),	(Rp35,Rq2,Rr14),	(Rp35,Rq2,Rr15),	(Rp35,Rq2,Rr16),	(Rp35,Rq2,Rr17),
	(Rp35,Rq2,Rr19),	(Rp35,Rq2,Rr20),	(Rp35,Rq2,Rr21),	(Rp35,Rq2,Rr22),	(Rp35,Rq3,Rr1),
10	(Rp35,Rq3,Rr3),	(Rp35,Rq3,Rr4),	(Rp35,Rq3,Rr5),	(Rp35,Rq3,Rr6),	(Rp35,Rq3,Rr7),
	(Rp35,Rq3,Rr9),	(Rp35,Rq3,Rr10),	(Rp35,Rq3,Rr11),	(Rp35,Rq3,Rr12),	(Rp35,Rq3,Rr13),
	(Rp35,Rq3,Rr15),	(Rp35,Rq3,Rr16),	(Rp35,Rq3,Rr17),	(Rp35,Rq3,Rr18),	(Rp35,Rq3,Rr19),
	(Rp35,Rq3,Rr21),	(Rp35,Rq3,Rr22),	(Rp35,Rq4,Rr1),	(Rp35,Rq4,Rr2),	(Rp35,Rq4,Rr3),
	(Rp35,Rq4,Rr5),	(Rp35,Rq4,Rr6),	(Rp35,Rq4,Rr7),	(Rp35,Rq4,Rr8),	(Rp35,Rq4,Rr9),
15	(Rp35,Rq4,Rr11),	(Rp35,Rq4,Rr12),	(Rp35,Rq4,Rr13),	(Rp35,Rq4,Rr14),	(Rp35,Rq4,Rr15),
	(Rp35,Rq4,Rr17),	(Rp35,Rq4,Rr18),	(Rp35,Rq4,Rr19),	(Rp35,Rq4,Rr20),	(Rp35,Rq4,Rr21),
	(Rp35,Rq5,Rr1),	(Rp35,Rq5,Rr2),	(Rp35,Rq5,Rr3),	(Rp35,Rq5,Rr4),	(Rp35,Rq5,Rr5),
	(Rp35,Rq5,Rr7),	(Rp35,Rq5,Rr8),	(Rp35,Rq5,Rr9),	(Rp35,Rq5,Rr10),	(Rp35,Rq5,Rr11),
	(Rp35,Rq5,Rr13),	(Rp35,Rq5,Rr14),	(Rp35,Rq5,Rr15),	(Rp35,Rq5,Rr16),	(Rp35,Rq5,Rr17),
20	(Rp35,Rq5,Rr19),	(Rp35,Rq5,Rr20),	(Rp35,Rq5,Rr21),	(Rp35,Rq5,Rr22),	(Rp35,Rq6,Rr1),
	(Rp35,Rq6,Rr3),	(Rp35,Rq6,Rr4),	(Rp35,Rq6,Rr5),	(Rp35,Rq6,Rr6),	(Rp35,Rq6,Rr7),
	(Rp35,Rq6,Rr9),	(Rp35,Rq6,Rr10),	(Rp35,Rq6,Rr11),	(Rp35,Rq6,Rr12),	(Rp35,Rq6,Rr13),
	(Rp35,Rq6,Rr15),	(Rp35,Rq6,Rr16),	(Rp35,Rq6,Rr17),	(Rp35,Rq6,Rr18),	(Rp35,Rq6,Rr19),
	(Rp35,Rq6,Rr21),	(Rp35,Rq6,Rr22),	(Rp35,Rq7,Rr1),	(Rp35,Rq7,Rr2),	(Rp35,Rq7,Rr3),
25	(Rp35,Rq7,Rr5),	(Rp35,Rq7,Rr6),	(Rp35,Rq7,Rr7),	(Rp35,Rq7,Rr8),	(Rp35,Rq7,Rr9),
	(Rp35,Rq7,Rr11),	(Rp35,Rq7,Rr12),	(Rp35,Rq7,Rr13),	(Rp35,Rq7,Rr14),	(Rp35,Rq7,Rr15),
	(Rp35,Rq7,Rr17),	(Rp35,Rq7,Rr18),	(Rp35,Rq7,Rr19),	(Rp35,Rq7,Rr20),	(Rp35,Rq7,Rr21),
	(Rp35,Rq8,Rr1),	(Rp35,Rq8,Rr2),	(Rp35,Rq8,Rr3),	(Rp35,Rq8,Rr4),	(Rp35,Rq8,Rr5),
	(Rp35,Rq8,Rr7),	(Rp35,Rq8,Rr8),	(Rp35,Rq8,Rr9),	(Rp35,Rq8,Rr10),	(Rp35,Rq8,Rr11),
30	(Rp35,Rq8,Rr13),	(Rp35,Rq8,Rr14),	(Rp35,Rq8,Rr15),	(Rp35,Rq8,Rr16),	(Rp35,Rq8,Rr17),
	(Rp35,Rq8,Rr19),	(Rp35,Rq8,Rr20),	(Rp35,Rq8,Rr21),	(Rp35,Rq8,Rr22),	(Rp35,Rq9,Rr1),
	(Rp35,Rq9,Rr3),	(Rp35,Rq9,Rr4),	(Rp35,Rq9,Rr5),	(Rp35,Rq9,Rr6),	(Rp35,Rq9,Rr7),
	(Rp35,Rq9,Rr9),	(Rp35,Rq9,Rr10),	(Rp35,Rq9,Rr11),	(Rp35,Rq9,Rr12),	(Rp35,Rq9,Rr13),
	(Rp35,Rq9,Rr15),	(Rp35,Rq9,Rr16),	(Rp35,Rq9,Rr17),	(Rp35,Rq9,Rr18),	(Rp35,Rq9,Rr19),
35	(Rp35,Rq9,Rr21),	(Rp35,Rq9,Rr22),	(Rp35,Rq10,Rr1),	(Rp35,Rq10,Rr2),	(Rp35,Rq10,Rr3),
	(Rp35,Rq10,Rr5),	(Rp35,Rq10,Rr6),	(Rp35,Rq10,Rr7),	(Rp35,Rq10,Rr8),	(Rp35,Rq10,Rr9),
	(Rp35,Rq10,Rr11),	(Rp35,Rq10,Rr12),	(Rp35,Rq10,Rr13),	(Rp35,Rq10,Rr14),	(Rp35,Rq10,Rr15),
	(Rp35,Rq10,Rr16),	(Rp35,Rq10,Rr17),	(Rp35,Rq10,Rr18),	(Rp35,Rq10,Rr19),	(Rp35,Rq10,Rr20),
	(Rp35,Rq10,Rr21),	(Rp35,Rq10,Rr22),	(Rp35,Rq11,Rr1),	(Rp35,Rq11,Rr2),	(Rp35,Rq11,Rr3),
40	(Rp35,Rq11,Rr5),	(Rp35,Rq11,Rr6),	(Rp35,Rq11,Rr7),	(Rp35,Rq11,Rr8),	(Rp35,Rq11,Rr9),
	(Rp35,Rq11,Rr11),	(Rp35,Rq11,Rr12),	(Rp35,Rq11,Rr13),	(Rp35,Rq11,Rr14),	(Rp35,Rq11,Rr15),
	(Rp35,Rq11,Rr16),	(Rp35,Rq11,Rr17),	(Rp35,Rq11,Rr18),	(Rp35,Rq11,Rr19),	(Rp35,Rq11,Rr20),
	(Rp35,Rq11,Rr21),	(Rp35,Rq11,Rr22),	(Rp35,Rq12,Rr1),	(Rp35,Rq12,Rr2),	(Rp35,Rq12,Rr3),
	(Rp35,Rq12,Rr5),	(Rp35,Rq12,Rr6),	(Rp35,Rq12,Rr7),	(Rp35,Rq12,Rr8),	(Rp35,Rq12,Rr9),
45	(Rp35,Rq12,Rr11),	(Rp35,Rq12,Rr12),	(Rp35,Rq12,Rr13),	(Rp35,Rq12,Rr14),	(Rp35,Rq12,Rr15),
	(Rp35,Rq12,Rr16),	(Rp35,Rq12,Rr17),	(Rp35,Rq12		

5	(Rp36,Rq6,Rr9),	(Rp36,Rq6,Rr10),	(Rp36,Rq6,Rr11),	(Rp36,Rq6,Rr12),	(Rp36,Rq6,Rr13),	(Rp36,Rq6,Rr14),
	(Rp36,Rq6,Rr15),	(Rp36,Rq6,Rr16),	(Rp36,Rq6,Rr17),	(Rp36,Rq6,Rr18),	(Rp36,Rq6,Rr19),	(Rp36,Rq6,Rr20),
	(Rp36,Rq6,Rr21),	(Rp36,Rq6,Rr22),	(Rp36,Rq7,Rr1),	(Rp36,Rq7,Rr2),	(Rp36,Rq7,Rr3),	(Rp36,Rq7,Rr4),
	(Rp36,Rq7,Rr5),	(Rp36,Rq7,Rr6),	(Rp36,Rq7,Rr7),	(Rp36,Rq7,Rr8),	(Rp36,Rq7,Rr9),	(Rp36,Rq7,Rr10),
	(Rp36,Rq7,Rr11),	(Rp36,Rq7,Rr12),	(Rp36,Rq7,Rr13),	(Rp36,Rq7,Rr14),	(Rp36,Rq7,Rr15),	(Rp36,Rq7,Rr16),
	(Rp36,Rq7,Rr17),	(Rp36,Rq7,Rr18),	(Rp36,Rq7,Rr19),	(Rp36,Rq7,Rr20),	(Rp36,Rq7,Rr21),	(Rp36,Rq7,Rr22),
10	(Rp36,Rq8,Rr1),	(Rp36,Rq8,Rr2),	(Rp36,Rq8,Rr3),	(Rp36,Rq8,Rr4),	(Rp36,Rq8,Rr5),	(Rp36,Rq8,Rr6),
	(Rp36,Rq8,Rr7),	(Rp36,Rq8,Rr8),	(Rp36,Rq8,Rr9),	(Rp36,Rq8,Rr10),	(Rp36,Rq8,Rr11),	(Rp36,Rq8,Rr12),
	(Rp36,Rq8,Rr13),	(Rp36,Rq8,Rr14),	(Rp36,Rq8,Rr15),	(Rp36,Rq8,Rr16),	(Rp36,Rq8,Rr17),	(Rp36,Rq8,Rr18),
	(Rp36,Rq8,Rr19),	(Rp36,Rq8,Rr20),	(Rp36,Rq8,Rr21),	(Rp36,Rq8,Rr22),	(Rp36,Rq9,Rr1),	(Rp36,Rq9,Rr2),
	(Rp36,Rq9,Rr3),	(Rp36,Rq9,Rr4),	(Rp36,Rq9,Rr5),	(Rp36,Rq9,Rr6),	(Rp36,Rq9,Rr7),	(Rp36,Rq9,Rr8),
	(Rp36,Rq9,Rr9),	(Rp36,Rq9,Rr10),	(Rp36,Rq9,Rr11),	(Rp36,Rq9,Rr12),	(Rp36,Rq9,Rr13),	(Rp36,Rq9,Rr14),
15	(Rp36,Rq9,Rr15),	(Rp36,Rq9,Rr16),	(Rp36,Rq9,Rr17),	(Rp36,Rq9,Rr18),	(Rp36,Rq9,Rr19),	(Rp36,Rq9,Rr20),
	(Rp36,Rq9,Rr21),	(Rp36,Rq9,Rr22),	(Rp36,Rq10,Rr1),	(Rp36,Rq10,Rr2),	(Rp36,Rq10,Rr3),	(Rp36,Rq10,Rr4),
	(Rp36,Rq10,Rr5),	(Rp36,Rq10,Rr6),	(Rp36,Rq10,Rr7),	(Rp36,Rq10,Rr8),	(Rp36,Rq10,Rr9),	(Rp36,Rq10,Rr10),
	(Rp36,Rq10,Rr11),	(Rp36,Rq10,Rr12),	(Rp36,Rq10,Rr13),	(Rp36,Rq10,Rr14),	(Rp36,Rq10,Rr15),	(Rp36,Rq10,Rr16),
	(Rp36,Rq10,Rr17),	(Rp36,Rq10,Rr18),	(Rp36,Rq10,Rr19),	(Rp36,Rq10,Rr20),	(Rp36,Rq10,Rr21),	(Rp36,Rq10,Rr22),
	(Rp36,Rq11,Rr1),	(Rp36,Rq11,Rr2),	(Rp36,Rq11,Rr3),	(Rp36,Rq11,Rr4),	(Rp36,Rq11,Rr5),	(Rp36,Rq11,Rr6),
20	(Rp36,Rq11,Rr7),	(Rp36,Rq11,Rr8),	(Rp36,Rq11,Rr9),	(Rp36,Rq11,Rr10),	(Rp36,Rq11,Rr11),	(Rp36,Rq11,Rr12),
	(Rp36,Rq11,Rr13),	(Rp36,Rq11,Rr14),	(Rp36,Rq11,Rr15),	(Rp36,Rq11,Rr16),	(Rp36,Rq11,Rr17),	(Rp36,Rq11,Rr18),
	(Rp36,Rq11,Rr19),	(Rp36,Rq11,Rr20),	(Rp36,Rq11,Rr21),	(Rp36,Rq11,Rr22),	(Rp36,Rq12,Rr1),	(Rp36,Rq12,Rr2),
	(Rp36,Rq12,Rr3),	(Rp36,Rq12,Rr4),	(Rp36,Rq12,Rr5),	(Rp36,Rq12,Rr6),	(Rp36,Rq12,Rr7),	(Rp36,Rq12,Rr8),
	(Rp36,Rq12,Rr9),	(Rp36,Rq12,Rr10),	(Rp36,Rq12,Rr11),	(Rp36,Rq12,Rr12),	(Rp36,Rq12,Rr13),	(Rp36,Rq12,Rr14),
	(Rp36,Rq12,Rr16),	(Rp36,Rq12,Rr17),	(Rp36,Rq12,Rr18),	(Rp36,Rq12,Rr19),	(Rp36,Rq12,Rr20),	(Rp36,Rq12,Rr21),
25	(Rp36,Rq12,Rr22),	(Rp37,Rq1,Rr1),	(Rp37,Rq1,Rr2),	(Rp37,Rq1,Rr3),	(Rp37,Rq1,Rr4),	(Rp37,Rq1,Rr5),
	(Rp37,Rq1,Rr6),	(Rp37,Rq1,Rr7),	(Rp37,Rq1,Rr8),	(Rp37,Rq1,Rr9),	(Rp37,Rq1,Rr10),	(Rp37,Rq1,Rr11),
	(Rp37,Rq1,Rr12),	(Rp37,Rq1,Rr13),	(Rp37,Rq1,Rr14),	(Rp37,Rq1,Rr15),	(Rp37,Rq1,Rr16),	(Rp37,Rq1,Rr17),
	(Rp37,Rq1,Rr18),	(Rp37,Rq1,Rr19),	(Rp37,Rq1,Rr20),	(Rp37,Rq1,Rr21),	(Rp37,Rq1,Rr22),	(Rp37,Rq2,Rr1),
	(Rp37,Rq2,Rr2),	(Rp37,Rq2,Rr3),	(Rp37,Rq2,Rr4),	(Rp37,Rq2,Rr5),	(Rp37,Rq2,Rr6),	(Rp37,Rq2,Rr7),
	(Rp37,Rq2,Rr8),	(Rp37,Rq2,Rr9),	(Rp37,Rq2,Rr10),	(Rp37,Rq2,Rr11),	(Rp37,Rq2,Rr12),	(Rp37,Rq2,Rr13),
30	(Rp37,Rq2,Rr14),	(Rp37,Rq2,Rr15),	(Rp37,Rq2,Rr16),	(Rp37,Rq2,Rr17),	(Rp37,Rq2,Rr18),	(Rp37,Rq2,Rr19),
	(Rp37,Rq2,Rr20),	(Rp37,Rq2,Rr21),	(Rp37,Rq2,Rr22),	(Rp37,Rq3,Rr1),	(Rp37,Rq3,Rr2),	(Rp37,Rq3,Rr3),
	(Rp37,Rq3,Rr4),	(Rp37,Rq3,Rr5),	(Rp37,Rq3,Rr6),	(Rp37,Rq3,Rr7),	(Rp37,Rq3,Rr8),	(Rp37,Rq3,Rr9),
	(Rp37,Rq3,Rr10),	(Rp37,Rq3,Rr11),	(Rp37,Rq3,Rr12),	(Rp37,Rq3,Rr13),	(Rp37,Rq3,Rr14),	(Rp37,Rq3,Rr15),
	(Rp37,Rq3,Rr16),	(Rp37,Rq3,Rr17),	(Rp37,Rq3,Rr18),	(Rp37,Rq3,Rr19),	(Rp37,Rq3,Rr20),	(Rp37,Rq3,Rr21),
	(Rp37,Rq3,Rr22),	(Rp37,Rq4,Rr1),	(Rp37,Rq4,Rr2),	(Rp37,Rq4,Rr3),	(Rp37,Rq4,Rr4),	(Rp37,Rq4,Rr5),
35	(Rp37,Rq4,Rr6),	(Rp37,Rq4,Rr7),	(Rp37,Rq4,Rr8),	(Rp37,Rq4,Rr9),	(Rp37,Rq4,Rr10),	(Rp37,Rq4,Rr11),
	(Rp37,Rq					

[illegible]

5	(Rp39,Rq5,Rr14),	(Rp39,Rq5,Rr15),	(Rp39,Rq5,Rr16),	(Rp39,Rq5,Rr17),	(Rp39,Rq5,Rr18),	(Rp39,Rq5,Rr19),
	(Rp39,Rq5,Rr20),	(Rp39,Rq5,Rr21),	(Rp39,Rq5,Rr22),	(Rp39,Rq6,Rr1),	(Rp39,Rq6,Rr2),	(Rp39,Rq6,Rr3),
	(Rp39,Rq6,Rr4),	(Rp39,Rq6,Rr5),	(Rp39,Rq6,Rr6),	(Rp39,Rq6,Rr7),	(Rp39,Rq6,Rr8),	(Rp39,Rq6,Rr9),
	(Rp39,Rq6,Rr10),	(Rp39,Rq6,Rr11),	(Rp39,Rq6,Rr12),	(Rp39,Rq6,Rr13),	(Rp39,Rq6,Rr14),	(Rp39,Rq6,Rr15),
	(Rp39,Rq6,Rr16),	(Rp39,Rq6,Rr17),	(Rp39,Rq6,Rr18),	(Rp39,Rq6,Rr19),	(Rp39,Rq6,Rr20),	(Rp39,Rq6,Rr21),
10	(Rp39,Rq6,Rr22),	(Rp39,Rq7,Rr1),	(Rp39,Rq7,Rr2),	(Rp39,Rq7,Rr3),	(Rp39,Rq7,Rr4),	(Rp39,Rq7,Rr5),
	(Rp39,Rq7,Rr6),	(Rp39,Rq7,Rr7),	(Rp39,Rq7,Rr8),	(Rp39,Rq7,Rr9),	(Rp39,Rq7,Rr10),	(Rp39,Rq7,Rr11),
	(Rp39,Rq7,Rr12),	(Rp39,Rq7,Rr13),	(Rp39,Rq7,Rr14),	(Rp39,Rq7,Rr15),	(Rp39,Rq7,Rr16),	(Rp39,Rq7,Rr17),
	(Rp39,Rq7,Rr18),	(Rp39,Rq7,Rr19),	(Rp39,Rq7,Rr20),	(Rp39,Rq7,Rr21),	(Rp39,Rq7,Rr22),	(Rp39,Rq8,Rr1),
	(Rp39,Rq8,Rr2),	(Rp39,Rq8,Rr3),	(Rp39,Rq8,Rr4),	(Rp39,Rq8,Rr5),	(Rp39,Rq8,Rr6),	(Rp39,Rq8,Rr7),
15	(Rp39,Rq8,Rr8),	(Rp39,Rq8,Rr9),	(Rp39,Rq8,Rr10),	(Rp39,Rq8,Rr11),	(Rp39,Rq8,Rr12),	(Rp39,Rq8,Rr13),
	(Rp39,Rq8,Rr14),	(Rp39,Rq8,Rr15),	(Rp39,Rq8,Rr16),	(Rp39,Rq8,Rr17),	(Rp39,Rq8,Rr18),	(Rp39,Rq8,Rr19),
	(Rp39,Rq8,Rr20),	(Rp39,Rq8,Rr21),	(Rp39,Rq8,Rr22),	(Rp39,Rq9,Rr1),	(Rp39,Rq9,Rr2),	(Rp39,Rq9,Rr3),
	(Rp39,Rq9,Rr4),	(Rp39,Rq9,Rr5),	(Rp39,Rq9,Rr6),	(Rp39,Rq9,Rr7),	(Rp39,Rq9,Rr8),	(Rp39,Rq9,Rr9),
	(Rp39,Rq9,Rr10),	(Rp39,Rq9,Rr11),	(Rp39,Rq9,Rr12),	(Rp39,Rq9,Rr13),	(Rp39,Rq9,Rr14),	(Rp39,Rq9,Rr15),
20	(Rp39,Rq9,Rr16),	(Rp39,Rq9,Rr17),	(Rp39,Rq9,Rr18),	(Rp39,Rq9,Rr19),	(Rp39,Rq9,Rr20),	(Rp39,Rq9,Rr21),
	(Rp39,Rq9,Rr22),	(Rp39,Rq10,Rr1),	(Rp39,Rq10,Rr2),	(Rp39,Rq10,Rr3),	(Rp39,Rq10,Rr4),	(Rp39,Rq10,Rr5),
	(Rp39,Rq10,Rr6),	(Rp39,Rq10,Rr7),	(Rp39,Rq10,Rr8),	(Rp39,Rq10,Rr9),	(Rp39,Rq10,Rr10),	(Rp39,Rq10,Rr11),
	(Rp39,Rq10,Rr12),	(Rp39,Rq10,Rr13),	(Rp39,Rq10,Rr14),	(Rp39,Rq10,Rr15),	(Rp39,Rq10,Rr16),	(Rp39,Rq10,Rr17),
	(Rp39,Rq10,Rr18),	(Rp39,Rq10,Rr19),	(Rp39,Rq10,Rr20),	(Rp39,Rq10,Rr21),	(Rp39,Rq10,Rr22),	(Rp39,Rq11,Rr1),
25	(Rp39,Rq11,Rr2),	(Rp39,Rq11,Rr3),	(Rp39,Rq11,Rr4),	(Rp39,Rq11,Rr5),	(Rp39,Rq11,Rr6),	(Rp39,Rq11,Rr7),
	(Rp39,Rq11,Rr8),	(Rp39,Rq11,Rr9),	(Rp39,Rq11,Rr10),	(Rp39,Rq11,Rr11),	(Rp39,Rq11,Rr12),	(Rp39,Rq11,Rr13),
	(Rp39,Rq11,Rr14),	(Rp39,Rq11,Rr15),	(Rp39,Rq11,Rr16),	(Rp39,Rq11,Rr17),	(Rp39,Rq11,Rr18),	(Rp39,Rq11,Rr19),
	(Rp39,Rq11,Rr20),	(Rp39,Rq11,Rr21),	(Rp39,Rq11,Rr22),	(Rp39,Rq12,Rr1),	(Rp39,Rq12,Rr2),	(Rp39,Rq12,Rr3),
	(Rp39,Rq12,Rr4),	(Rp39,Rq12,Rr5),	(Rp39,Rq12,Rr6),	(Rp39,Rq12,Rr7),	(Rp39,Rq12,Rr8),	(Rp39,Rq12,Rr9),
30	(Rp39,Rq12,Rr10),	(Rp39,Rq12,Rr11),	(Rp39,Rq12,Rr12),	(Rp39,Rq12,Rr13),	(Rp39,Rq12,Rr14),	(Rp39,Rq12,Rr15),
	(Rp39,Rq12,Rr16),	(Rp39,Rq12,Rr17),	(Rp39,Rq12,Rr18),	(Rp39,Rq12,Rr19),	(Rp39,Rq12,Rr20),	(Rp39,Rq12,Rr21),
	(Rp39,Rq12,Rr22),	(Rp40,Rq1,Rr1),	(Rp40,Rq1,Rr2),	(Rp40,Rq1,Rr3),	(Rp40,Rq1,Rr4),	(Rp40,Rq1,Rr5),
	(Rp40,Rq1,Rr6),	(Rp40,Rq1,Rr7),	(Rp40,Rq1,Rr8),	(Rp40,Rq1,Rr9),	(Rp40,Rq1,Rr10),	(Rp40,Rq1,Rr11),
	(Rp40,Rq1,Rr12),	(Rp40,Rq1,Rr13),	(Rp40,Rq1,Rr14),	(Rp40,Rq1,Rr15),	(Rp40,Rq1,Rr16),	(Rp40,Rq1,Rr17),
35	(Rp40,Rq1,Rr18),	(Rp40,Rq1,Rr19),	(Rp40,Rq1,Rr20),	(Rp40,Rq1,Rr21),	(Rp40,Rq1,Rr22),	(Rp40,Rq2,Rr1),
	(Rp40,Rq2,Rr2),	(Rp40,Rq2,Rr3),	(Rp40,Rq2,Rr4),	(Rp40,Rq2,Rr5),	(Rp40,Rq2,Rr6),	(Rp40,Rq2,Rr7),
	(Rp40,Rq2,Rr8),	(Rp40,Rq2,Rr9),	(Rp40,Rq2,Rr10),	(Rp40,Rq2,Rr11),	(Rp40,Rq2,Rr12),	(Rp40,Rq2,Rr13),
	(Rp40,Rq2,Rr14),	(Rp40,Rq2,Rr15),	(Rp40,Rq2,Rr16),	(Rp40,Rq2,Rr17),	(Rp40,Rq2,Rr18),	(Rp40,Rq2,Rr19),
	(Rp40,Rq2,Rr20),	(Rp40,Rq2,Rr21),	(Rp40,Rq2,Rr22),	(Rp40,Rq3,Rr1),	(Rp40,Rq3,Rr2),	(Rp40,Rq3,Rr3),
40	(Rp40,Rq3,Rr4),	(Rp40,Rq3,Rr5),	(Rp40,Rq3,Rr6),	(Rp40,Rq3,Rr7),	(Rp40,Rq3,Rr8),	(Rp40,Rq3,Rr9),
	(Rp40,Rq3,Rr10),	(Rp40,Rq3,Rr11),	(Rp40,Rq3,Rr12),	(Rp40,Rq3,Rr13),	(Rp40,Rq3,Rr14),	(Rp40,Rq3,Rr15),

[illegible]

5	(Rp42,Rq5,Rr2),	(Rp42,Rq5,Rr3),	(Rp42,Rq5,Rr4),	(Rp42,Rq5,Rr5),	(Rp42,Rq5,Rr6),	(Rp42,Rq5,Rr7),
	(Rp42,Rq5,Rr8),	(Rp42,Rq5,Rr9),	(Rp42,Rq5,Rr10),	(Rp42,Rq5,Rr11),	(Rp42,Rq5,Rr12),	(Rp42,Rq5,Rr13),
	(Rp42,Rq5,Rr14),	(Rp42,Rq5,Rr15),	(Rp42,Rq5,Rr16),	(Rp42,Rq5,Rr17),	(Rp42,Rq5,Rr18),	(Rp42,Rq5,Rr19),
	(Rp42,Rq5,Rr20),	(Rp42,Rq5,Rr21),	(Rp42,Rq5,Rr22),	(Rp42,Rq6,Rr1),	(Rp42,Rq6,Rr2),	(Rp42,Rq6,Rr3),
	(Rp42,Rq6,Rr4),	(Rp42,Rq6,Rr5),	(Rp42,Rq6,Rr6),	(Rp42,Rq6,Rr7),	(Rp42,Rq6,Rr8),	(Rp42,Rq6,Rr9),
	(Rp42,Rq6,Rr10),	(Rp42,Rq6,Rr11),	(Rp42,Rq6,Rr12),	(Rp42,Rq6,Rr13),	(Rp42,Rq6,Rr14),	(Rp42,Rq6,Rr15),
10	(Rp42,Rq6,Rr16),	(Rp42,Rq6,Rr17),	(Rp42,Rq6,Rr18),	(Rp42,Rq6,Rr19),	(Rp42,Rq6,Rr20),	(Rp42,Rq6,Rr21),
	(Rp42,Rq6,Rr22),	(Rp42,Rq7,Rr1),	(Rp42,Rq7,Rr2),	(Rp42,Rq7,Rr3),	(Rp42,Rq7,Rr4),	(Rp42,Rq7,Rr5),
	(Rp42,Rq7,Rr6),	(Rp42,Rq7,Rr7),	(Rp42,Rq7,Rr8),	(Rp42,Rq7,Rr9),	(Rp42,Rq7,Rr10),	(Rp42,Rq7,Rr11),
	(Rp42,Rq7,Rr12),	(Rp42,Rq7,Rr13),	(Rp42,Rq7,Rr14),	(Rp42,Rq7,Rr15),	(Rp42,Rq7,Rr16),	(Rp42,Rq7,Rr17),
	(Rp42,Rq7,Rr18),	(Rp42,Rq7,Rr19),	(Rp42,Rq7,Rr20),	(Rp42,Rq7,Rr21),	(Rp42,Rq7,Rr22),	(Rp42,Rq8,Rr1),
	(Rp42,Rq8,Rr2),	(Rp42,Rq8,Rr3),	(Rp42,Rq8,Rr4),	(Rp42,Rq8,Rr5),	(Rp42,Rq8,Rr6),	(Rp42,Rq8,Rr7),
15	(Rp42,Rq8,Rr8),	(Rp42,Rq8,Rr9),	(Rp42,Rq8,Rr10),	(Rp42,Rq8,Rr11),	(Rp42,Rq8,Rr12),	(Rp42,Rq8,Rr13),
	(Rp42,Rq8,Rr14),	(Rp42,Rq8,Rr15),	(Rp42,Rq8,Rr16),	(Rp42,Rq8,Rr17),	(Rp42,Rq8,Rr18),	(Rp42,Rq8,Rr19),
	(Rp42,Rq8,Rr20),	(Rp42,Rq8,Rr21),	(Rp42,Rq8,Rr22),	(Rp42,Rq9,Rr1),	(Rp42,Rq9,Rr2),	(Rp42,Rq9,Rr3),
	(Rp42,Rq9,Rr4),	(Rp42,Rq9,Rr5),	(Rp42,Rq9,Rr6),	(Rp42,Rq9,Rr7),	(Rp42,Rq9,Rr8),	(Rp42,Rq9,Rr9),
	(Rp42,Rq9,Rr10),	(Rp42,Rq9,Rr11),	(Rp42,Rq9,Rr12),	(Rp42,Rq9,Rr13),	(Rp42,Rq9,Rr14),	(Rp42,Rq9,Rr15),
	(Rp42,Rq9,Rr16),	(Rp42,Rq9,Rr17),	(Rp42,Rq9,Rr18),	(Rp42,Rq9,Rr19),	(Rp42,Rq9,Rr20),	(Rp42,Rq9,Rr21),
20	(Rp42,Rq9,Rr22),	(Rp42,Rq10,Rr1),	(Rp42,Rq10,Rr2),	(Rp42,Rq10,Rr3),	(Rp42,Rq10,Rr4),	(Rp42,Rq10,Rr5),
	(Rp42,Rq10,Rr6),	(Rp42,Rq10,Rr7),	(Rp42,Rq10,Rr8),	(Rp42,Rq10,Rr9),	(Rp42,Rq10,Rr10),	(Rp42,Rq10,Rr11),
	(Rp42,Rq10,Rr12),	(Rp42,Rq10,Rr13),	(Rp42,Rq10,Rr14),	(Rp42,Rq10,Rr15),	(Rp42,Rq10,Rr16),	(Rp42,Rq10,Rr17),
	(Rp42,Rq10,Rr18),	(Rp42,Rq10,Rr19),	(Rp42,Rq10,Rr20),	(Rp42,Rq10,Rr21),	(Rp42,Rq10,Rr22),	(Rp42,Rq11,Rr1),
	(Rp42,Rq11,Rr2),	(Rp42,Rq11,Rr3),	(Rp42,Rq11,Rr4),	(Rp42,Rq11,Rr5),	(Rp42,Rq11,Rr6),	(Rp42,Rq11,Rr7),
	(Rp42,Rq11,Rr8),	(Rp42,Rq11,Rr9),	(Rp42,Rq11,Rr10),	(Rp42,Rq11,Rr11),	(Rp42,Rq11,Rr12),	(Rp42,Rq11,Rr13),
25	(Rp42,Rq11,Rr14),	(Rp42,Rq11,Rr15),	(Rp42,Rq11,Rr16),	(Rp42,Rq11,Rr17),	(Rp42,Rq11,Rr18),	(Rp42,Rq11,Rr19),
	(Rp42,Rq11,Rr20),	(Rp42,Rq11,Rr21),	(Rp42,Rq11,Rr22),	(Rp42,Rq12,Rr1),	(Rp42,Rq12,Rr2),	(Rp42,Rq12,Rr3),
	(Rp42,Rq12,Rr4),	(Rp42,Rq12,Rr5),	(Rp42,Rq12,Rr6),	(Rp42,Rq12,Rr7),	(Rp42,Rq12,Rr8),	(Rp42,Rq12,Rr9),
	(Rp42,Rq12,Rr10),	(Rp42,Rq12,Rr11),	(Rp42,Rq12,Rr12),	(Rp42,Rq12,Rr13),	(Rp42,Rq12,Rr14),	(Rp42,Rq12,Rr15),
	(Rp42,Rq12,Rr16),	(Rp42,Rq12,Rr17),	(Rp42,Rq12,Rr18),	(Rp42,Rq12,Rr19),	(Rp42,Rq12,Rr20),	(Rp42,Rq12,Rr21),
	(Rp42,Rq12,Rr22),	(Rp43,Rq1,Rr1),	(Rp43,Rq1,Rr2),	(Rp43,Rq1,Rr3),	(Rp43,Rq1,Rr4),	(Rp43,Rq1,Rr5),
30	(Rp43,Rq1,Rr6),	(Rp43,Rq1,Rr7),	(Rp43,Rq1,Rr8),	(Rp43,Rq1,Rr9),	(Rp43,Rq1,Rr10),	(Rp43,Rq1,Rr11),
	(Rp43,Rq1,Rr12),	(Rp43,Rq1,Rr13),	(Rp43,Rq1,Rr14),	(Rp43,Rq1,Rr15),	(Rp43,Rq1,Rr16),	(Rp43,Rq1,Rr17),
	(Rp43,Rq1,Rr18),	(Rp43,Rq1,Rr19),	(Rp43,Rq1,Rr20),	(Rp43,Rq1,Rr21),	(Rp43,Rq1,Rr22),	(Rp43,Rq2,Rr1),
	(Rp43,Rq2,Rr2),	(Rp43,Rq2,Rr3),	(Rp43,Rq2,Rr4),	(Rp43,Rq2,Rr5),	(Rp43,Rq2,Rr6),	(Rp43,Rq2,Rr7),
	(Rp43,Rq2,Rr8),	(Rp43,Rq2,Rr9),	(Rp43,Rq2,Rr10),	(Rp43,Rq2,Rr11),	(Rp43,Rq2,Rr12),	(Rp43,Rq2,Rr13),
	(Rp43,Rq2,Rr14),	(Rp43,Rq2,Rr15),	(Rp43,Rq2,Rr16),	(Rp43,Rq2,Rr17),	(Rp43,Rq2,Rr18),	(Rp43,Rq2,Rr19),
35	(Rp43,Rq2,Rr20),	(Rp43,Rq2,Rr21),	(Rp43,Rq2,Rr22),	(Rp43,Rq3,Rr1),	(Rp43,Rq3,Rr2),	(Rp43,Rq3,Rr3),
	(Rp43,Rq					

(Rp43,Rq10,Rr17), (Rp43,Rq10,Rr18), (Rp43,Rq10,Rr19), (Rp43,Rq10,Rr20), (Rp43,Rq10,Rr21),
 (Rp43,Rq10,Rr22), (Rp43,Rq11,Rr1), (Rp43,Rq11,Rr2), (Rp43,Rq11,Rr3), (Rp43,Rq11,Rr4), (Rp43,Rq11,Rr5),
 (Rp43,Rq11,Rr6), (Rp43,Rq11,Rr7), (Rp43,Rq11,Rr8), (Rp43,Rq11,Rr9), (Rp43,Rq11,Rr10), (Rp43,Rq11,Rr11),
 (Rp43,Rq11,Rr12), (Rp43,Rq11,Rr13), (Rp43,Rq11,Rr14), (Rp43,Rq11,Rr15), (Rp43,Rq11,Rr16),
 5 (Rp43,Rq11,Rr17), (Rp43,Rq11,Rr18), (Rp43,Rq11,Rr19), (Rp43,Rq11,Rr20), (Rp43,Rq11,Rr21),
 (Rp43,Rq11,Rr22), (Rp43,Rq12,Rr1), (Rp43,Rq12,Rr2), (Rp43,Rq12,Rr3), (Rp43,Rq12,Rr4), (Rp43,Rq12,Rr5),
 (Rp43,Rq12,Rr6), (Rp43,Rq12,Rr7), (Rp43,Rq12,Rr8), (Rp43,Rq12,Rr9), (Rp43,Rq12,Rr10), (Rp43,Rq12,Rr11),
 (Rp43,Rq12,Rr12), (Rp43,Rq12,Rr13), (Rp43,Rq12,Rr14), (Rp43,Rq12,Rr15), (Rp43,Rq12,Rr16),
 10 (Rp43,Rq12,Rr17), (Rp43,Rq12,Rr18), (Rp43,Rq12,Rr19), (Rp43,Rq12,Rr20), (Rp43,Rq12,Rr21),
 (Rp43,Rq12,Rr22).

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención en más detalle, sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos. El significado de cada abreviatura es el siguiente.

Me: metilo

Et: etilo

Bu: butilo

Ac: acetilo

TMS: tetrametilsilano

TMS-Cl: cloruro de trimetilsililo

DMSO: dimetilsulfóxido

DMF: dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

NMP: N-metil-2-pirrolidona

HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

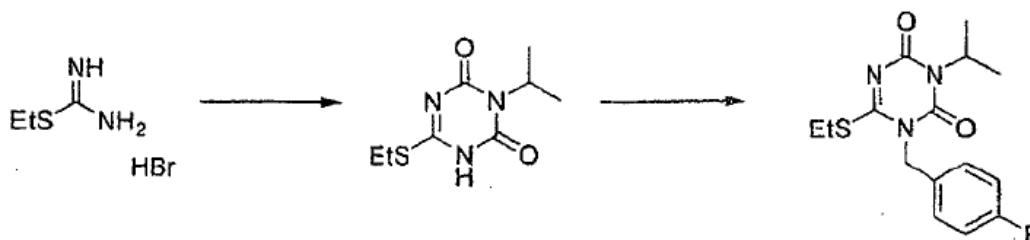
PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio

ta: temperatura ambiente

Ejemplo 1

Preparación de 6-(etilio)-1-(4-fluorobencil)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona*

Fórmula química 62



*Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

A una mezcla de bromhidrato de S-etiltiourea (14,8 g, 80 mmol) y DMF (75 ml) se le añadieron isocianato de isopropilo (8,2 ml, 84 mmol) y DBU (12,6 ml, 84 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante con enfriamiento con hielo durante 6 horas. Se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (15,57 g, 96 mmol) y DBU (18,0 ml, 120 mmol) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas.

Entonces, se añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (240 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo durante aproximadamente 50 minutos, y se recogió el sólido precipitado por filtración. Se disolvió el sólido resultante en acetato de etilo y se secó la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se concentró a vacío para dar 6-(etiltilio)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (12,29 g, rendimiento: 71%) como un sólido marrón claro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1,27 (6H, t, J=7,2 Hz), 1,33 (6H, d, J=6,9 Hz), 3,05 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,81 (1H, sept, J=6,9 Hz).

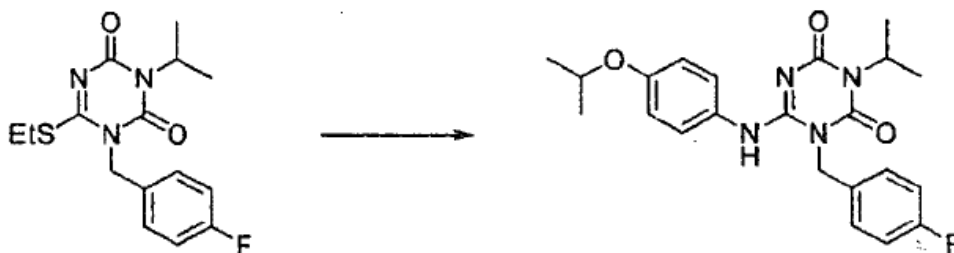
A una mezcla de 6-(etiltilio)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (4,09 g, 19 mmol), carbonato de potasio (7,88 g, 57 mmol) y acetonitrilo (80 ml) se le añadió bromuro de 4-fluorobencilo (3,55 ml, 28,5 mmol) y se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 1,5 horas. Entonces, se vertió agua con hielo (20 ml) en la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (10 ml). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se trituró el compuesto objetivo con acetato de etilo y hexano para dar 6-(etiltilio)-1-(4-fluorobencil)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (5,96 g, rendimiento: 97%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN, (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,47 (6H, d, J=6,9 Hz), 3,21 (2H, q, J=7,5 Hz), 5,02 (1H, sept, J=6,9), 5,06 (2H, s), 7,01-7,07 (2H, m), 7,31-7,36 (2H, m).

Ejemplo 2

Preparación de 1-(4-fluorobencil)-6-(4-isopropoxifenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 63



Se calentó una mezcla de 6-(etiltilio)-1-(4-fluorobencil)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,323 g, 1 mmol), 4-isopropoxianilina (0,907 g, 6 mmol) y 1-metil-2-pirrolidona (1 ml) a 230°C durante 30 min con radiación de microondas. Entonces, se vertió agua (10 ml) en la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (10 ml). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se trituró el compuesto objetivo con acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-fluorobencil)-6-(4-isopropoxifenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,21 g, rendimiento: 51%) como un sólido incoloro.

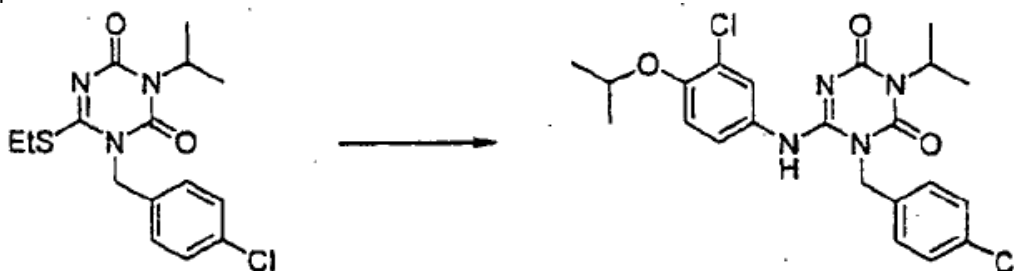
Punto de fusión: 176-177°C

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,34 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,44 (6H, d, J=6,9 Hz), 4,49 (1H, sept, J=6,0 Hz), 4,96 (1H, sept, J=6,9 Hz), 5,18 (2H, s), 6,75-7,06 (6H, m), 7,53-7,57 (2H, m).

Ejemplo 3

Preparación de 6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-1-(4-clorobencil)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 64



Se calentó una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,60 g, 1,78 mmol), 3-cloro-4-isopropoxianilina (0,99 g, 5,3 mmol) y ácido acético (10 ml) a 90°C durante 6 horas. Entonces, se vertió la

mezcla de reacción en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (10 ml). Se lavó el extracto con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se trituró el compuesto objetivo con dietil éter y hexano para dar 6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-1-(4-clorobencil)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,605 g, rendimiento: 73%) como un sólido incoloro.

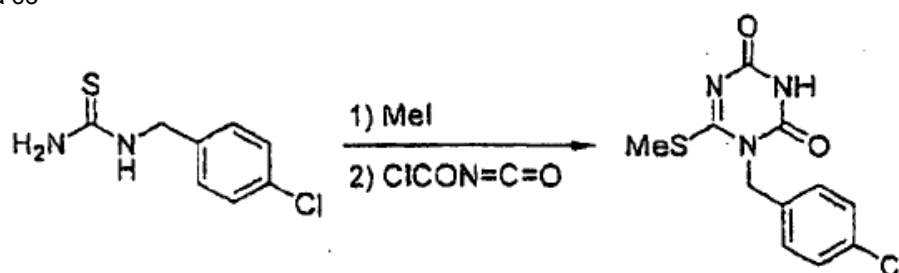
Punto de fusión: 167°C

¹H-RMN (δ ppm TMS / DMSO-d₆): 1,28 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,34 (6H, d, J=6,9 Hz), 4,62 (1H, m), 4,83 (1H, sept, J=6,9 Hz), 5,18 (2H, sa), 7,12-7,15 (2H, m), 7,34-7,37 (3H, m), 7,43 (2H, d, J=8,7 Hz), 9,23 (1H, sa).

Ejemplo 4

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona*

Fórmula química 65



*Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

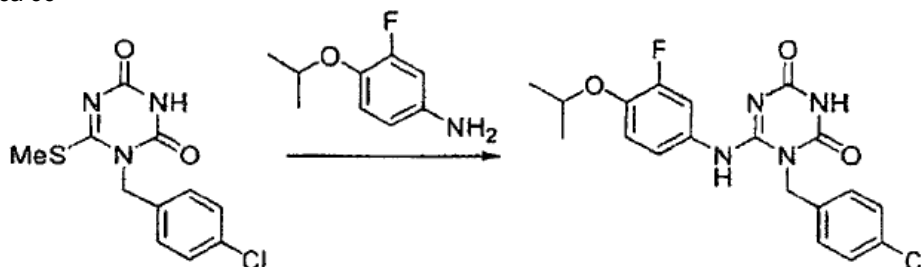
A una mezcla de 1-(4-clorobencil)tiourea (11,19 g, 55,8 mmol) y metanol (50 ml) se le añadió yoduro de metilo (4,18 ml, 66,9 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Entonces, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Al residuo resultante se le añadieron diclorometano (60 ml) y N,N-diisopropiletilamina (29,2 ml, 167 mmol) y luego se añadió una disolución de N-(clorocarbonil)isocianato (4,94 ml, 61,4 mmol) en diclorometano (20 ml) a la mezcla resultante con enfriamiento con hielo gradualmente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces, se recogió el sólido precipitado por filtración. Se lavó el sólido obtenido con una pequeña cantidad de diclorometano y se secó a presión reducida para dar 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (9,19 g, rendimiento: 58%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / DMSO-d₆): 2,46 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,31-7,43 (4H, m), 11,60 (1H, sa).

Ejemplo 5

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 66



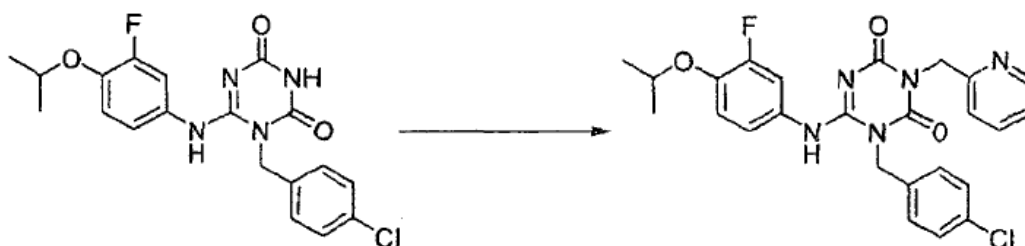
Se calentó una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (4,21 g, 14,8 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (3,77 g, 22,3 mmol), t-butanol (84 ml) y ácido acético (17 ml) a reflujo durante 8 horas. Entonces, se vertió la mezcla de reacción en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (10 ml). Se lavó el extracto con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se trituró el compuesto objetivo con diisopropil éter para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (4,54 g, rendimiento: 76%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,36 (6H, d, J=6,1 Hz), 4,49 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,14 (2H, s), 6,47 (1H, m), 6,59 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,06 (1H, sa).

5 Ejemplo 6

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamina)-3-(2-piridilmetil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 67



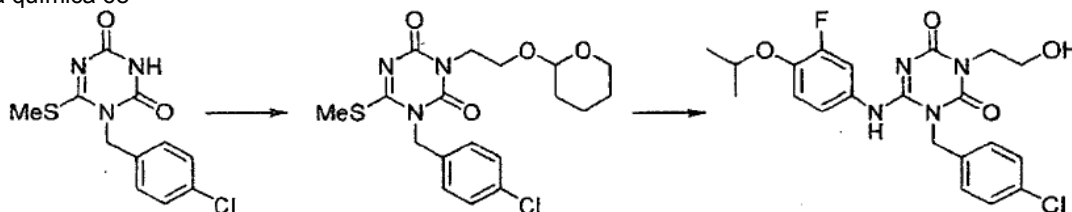
A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,15 g, 0,37 mmol) y DMF (3 ml) se le añadió t-butoxido de potasio (09 mg, 0,82 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (0,103 g, 0,41 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 2 horas. Entonces, se vertió agua (20 ml) en la mezcla y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml x 2). Se lavó el extracto con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se trituró el compuesto objetivo con hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-piridilmetil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (069 g, rendimiento: 37%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,36 (2H, d, J=6,2 Hz), 4,47 (1H, sept, J=6,2 Hz), 5,15 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,51 (1H, m), 6,62 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,17-7,48 (7H, m), 7,65 (1H, m), 8,53 (1H, m).

25 Ejemplo 7

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-hidroxietil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 68



A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,28 g, 1 mmol), 2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol (0,15 g, 1,00 mmol), trifenilfosfina (0,53 g, 2 mmol) y THF (5 ml) se le añadió gradualmente azocarboxilato de diisopropilo (0,23 ml, 1,2 mmol) gota a gota con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla en agua (20 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml x 2). Se lavó el extracto con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-3-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,32 g, rendimiento: 78%) como producto amorfo incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,42-1,83 (6H, m), 2,58 (3H, s), 3,47 (1H, m), 3,74-4,32 (5H, m), 4,63 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,28-7,33 (4H, m).

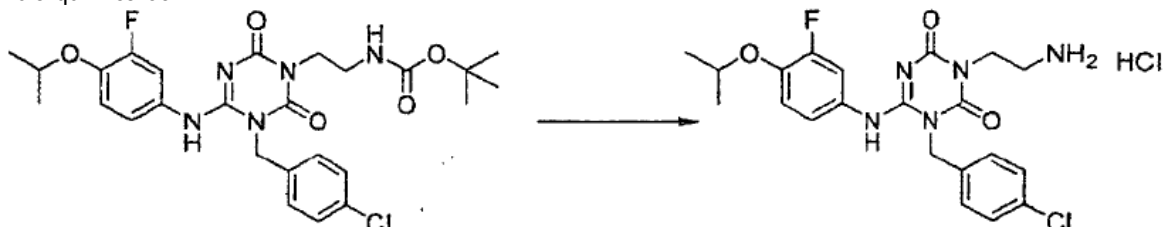
Se calentó una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-3-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,32 g, 0,78 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (0,40 g, 2,4 mmol) y ácido acético (3 ml) a 10°C durante 3 horas. Entonces, se vertió la mezcla de reacción en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo (10 ml x 2). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo). Se trituró el compuesto objetivo con diisopropil éter y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-hidroxietil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,12 g, rendimiento: 33%) como un

sólido incoloro.

Ejemplo 8

- 5 Preparación de clorhidrato de 3-(2-aminoetil)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 69



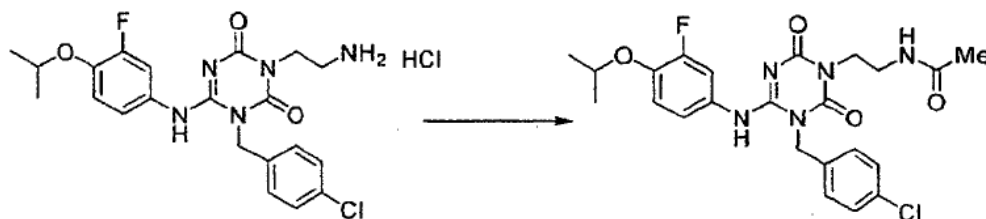
- 10 A 3-(2-t-butoxicarbonilaminoetil)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,44 g, 0,8 mmol) se le añadió disolución 4 mol/l de ácido clorhídrico en dioxano (5 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces, se recogió el sólido precipitado por filtración. Se lavó el sólido resultante con dietil éter, se secó a presión reducida para dar clorhidrato de 3-(2-aminoetil)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,31 g, rendimiento: 81%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / DMSO-d₆): 1,27 (6H, d, J=5,9 Hz), 3,01 (2H, m), 3,98 (2H, m), 4,57 (1H, sept, J=5,9 Hz), 5,27 (2H, sa), 6,98-7,17 (3H, m), 7,42 (3H, s), 7,87 (2H, sa).

Ejemplo 9

Preparación de 3-(2-acetilaminoetil)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 70



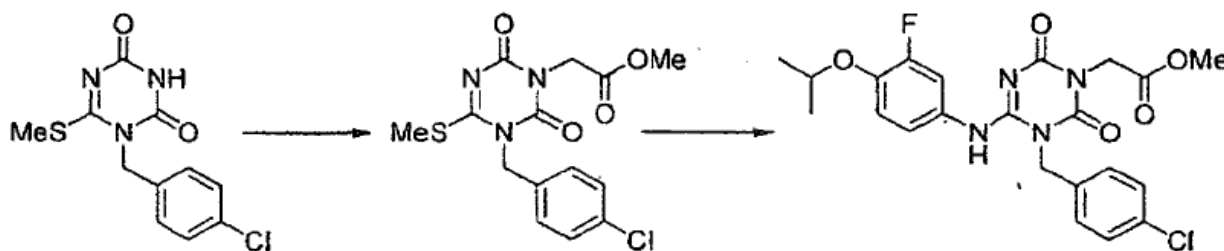
- 30 A una mezcla de clorhidrato de 3-(2-aminoetil)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,104 g, 0,22 mmol), trietilamina (074 ml, 0,54 mmol), dimetilaminopiridina (026 g, 0,22 mmol) y THF (2 ml) se le añadió cloruro de acetilo (023 ml, 0,32 mmol) gota a gota con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vertió agua (20 ml) en la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (1,0 ml x 2). Se lavó el extracto con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se trituró el compuesto objetivo con diisopropil éter y hexano para dar 3-(2-acetilaminoetil)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,104 g, rendimiento: 99%) como un sólido incoloro.

- 40 ¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,37 (6H, d, J=6,1 Hz), 1,86 (3H, s), 3,51 (2H, m), 4,0 (2H, m), 4,47 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,16 (2H, s), 5,83 (1H, m), 6,51, (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,27-7,51 (5H, m).

Ejemplo 10

- 45 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(metoxycarbonilmetil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 71



A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,28 g, 1 mmol) y THF (3 ml) se le añadió DBU (0,166 ml, 1,1 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió acetato de bromometilo (0,104 ml, 1,1 mmol) a la mezcla y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió agua (20 ml) en la mezcla, y se recogió el sólido precipitado por filtración. Se secó el sólido resultante y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-3-(metoxycarbonilmetil)-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,25 g, rendimiento: 69%) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm TMS / CDCl_3): 2,59 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,69 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,27-7,35 (4H, m).

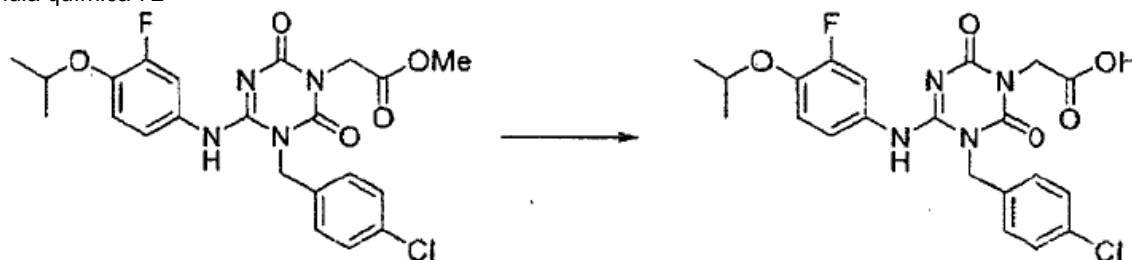
Se calentó una mezcla de 1-(4-clorobencil)-3-(metoxycarbonilmetil)-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,24 g, 0,68 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (0,17 mg, 1,03 mmol), t-butanol (4,8 ml) y ácido acético (0,4 ml) a reflujo durante 32 horas. Entonces, se vertió la mezcla en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (10 ml). Se lavó el extracto con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se trituró el compuesto objetivo resultante con diisopropil éter para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(metoxycarbonilmetil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,31 g, rendimiento: 95%) como producto amorfo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm TMS / CDCl_3): 1,37 (6H, d, $J=5,9$ Hz), 3,78 (3H, s), 4,47 (1H, sept, $J=5,9$ Hz), 4,58 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,50 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,28-7,47 (5H, m).

Ejemplo 11

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(hidroxycarbonilmetil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 72



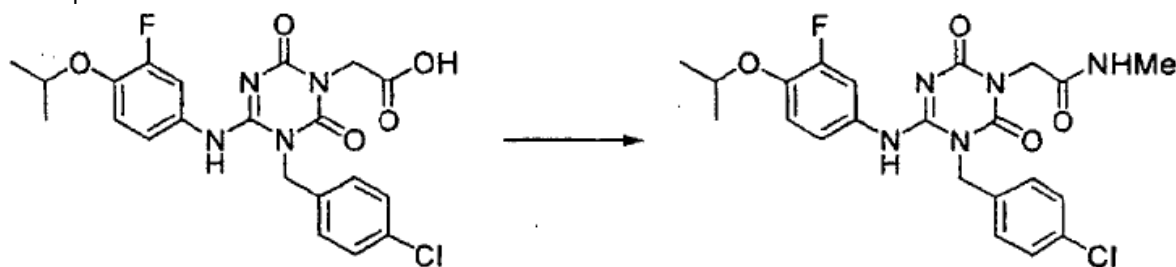
A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(metoxycarbonilmetil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,30 g, 0,63 mmol), metanol (3 ml) y THF (3 ml) se le añadió hidróxido de litio 1 mol/l (3,8 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces, se trató la mezcla con ácido clorhídrico 2 mol/l hasta pH 2 o menos. Se vertió la mezcla en salmuera (20 ml) y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo (10 ml x 3). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se trituró el residuo resultante con dietil éter y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(hidroxycarbonilmetil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,28 g, rendimiento: 97%) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm TMS / CDCl_3): 1,36 (6H, d, $J=6,1$ Hz), 4,47 (1H, sept, $J=6,1$ Hz), 4,62 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,51 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,96 (1H, m), 7,30 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,45 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,64 (1H, sa).

Ejemplo 12

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(metilcarbamoilmetil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 73



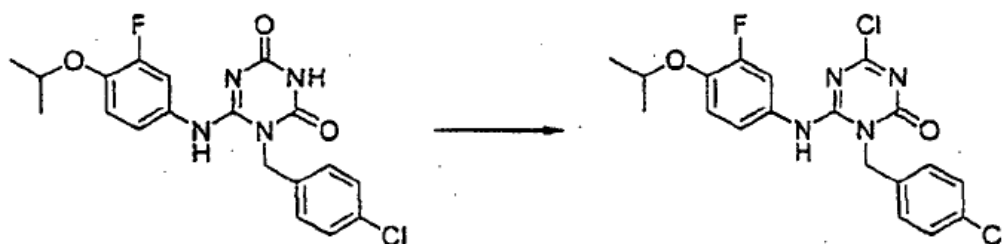
A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(hidroxicarbonilmetil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (083 g, 0,19 mmol) y DMF (2 ml) se le añadieron clorhidrato de metilamina (015 g, 0,21 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (03 g, 0,2 mmol), 4-dimetilaminopiridina (002 g, 02 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilanimopropil)carbodiimida (038 g, 0,2 mmol) y trietilamina (03 ml, 0,21 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 4 horas. Entonces, se vertió la mezcla en agua (20 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml). Se lavó el extracto con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se trituró el compuesto objetivo con diisopropil éter para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(metilcarbamoilmetil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (076 g, rendimiento: 89%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,37 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,85 (3H, d, J=4,9 Hz), 4,37 (2H, s), 4,46 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,15 (2H, s), 5,78 (1H, d, J=4,7 Hz), 6,46 (1H, m), 6,57 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,27-7,46 (4H, m), 7,99 (1H, ms).

Ejemplo 13

Preparación de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona*

Fórmula química 74



* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

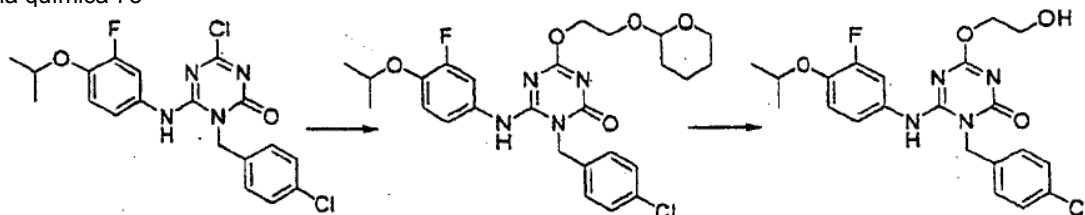
A 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,486 g, 1,2 mmol) se le añadió oxicloruro de fósforo (2,24 ml, 24 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 2 horas. Entonces, se concentró la mezcla a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (30 ml), se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona en bruto (0,57 g) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,35 (6H, d, J=6,3 Hz), 4,51 (1H, sept, J=6,3 Hz), 5,28 (2H, s), 6,72 (1H, sa), 6,80 (1H, m), 6,91 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo 14

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-4-(2-hidroxietoxi)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Fórmula química 75



A una mezcla de 2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol (0,17 ml, aproximadamente 1,25 mmol) y THF (5,6 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% (05 g, 1,25 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una disolución de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona en bruto (0,224 g, aproximadamente 0,5 mmol) en THF (5,6 ml) a la mezcla con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Entonces, se vertió una disolución acuosa semisaturada de cloruro de amonio (50 ml) en la mezcla y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml). Se lavó el extracto con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se trituró el compuesto objetivo con hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (0,166 g, rendimiento: 62%) como un aceite incoloro.

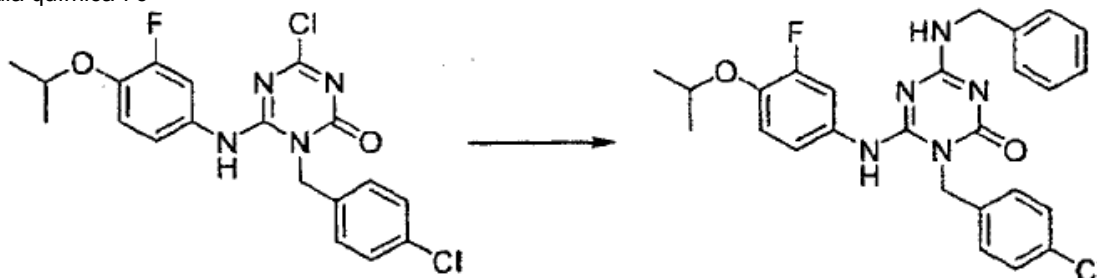
A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (0,15 g, 0,28 mmol) y metanol (1,5 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico hidratado (08 g, 0,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se vertió la mezcla en disolución semisaturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml). Se lavó el extracto con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo) y se trituró el compuesto objetivo con hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-4-(2-hidroxietoxi)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (0,104 g, rendimiento: 83%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,34 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,53 (1H, sa), 3,91 (2H, sa), 4,44-4,52 (3H, m), 5,30 (2H, s), 6,60 (1H, sa), 6,75-7,10 (3H, m), 7,27-7,43 (4H, m).

Ejemplo 15

Preparación de 4-bencilamino-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Fórmula química 76



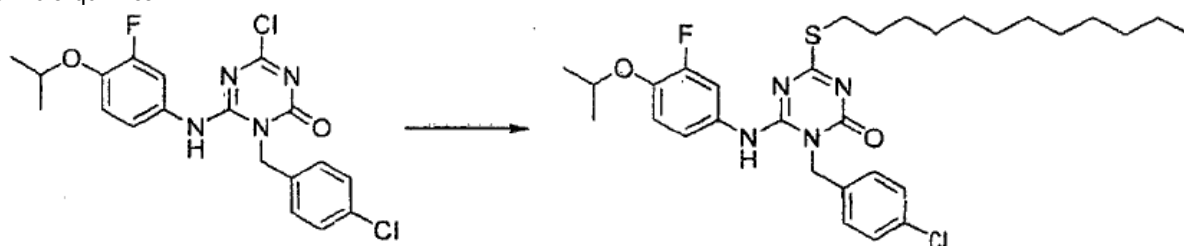
A una mezcla de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona en bruto (0,19 g, aproximadamente 0,4 mmol) y THF (4,7 ml) se le añadió bencilamina (0,108 ml, 1 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 horas. Se vertieron agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) en la mezcla y se recogió el sólido precipitado por filtración. Se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo, se secó a presión reducida para dar 4-bencilamino-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (0,102 g, rendimiento: 52%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / DMSO-d₆): 1,25 (6H, d, J=5,7 Hz), 4,28 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,54 (1H, sept, J=5,7 Hz), 5,22 (2H, m), 7,08-7,52 (8H, m), 7,90 (1H, sa), 8,94 (1H, sa).

Ejemplo 16

Preparación de 1-(4-clorobencil)-4-(dodeciltio)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Fórmula química 77



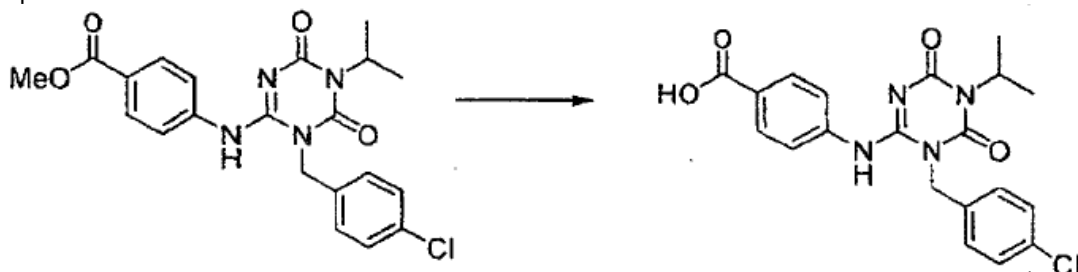
A una mezcla de 1-dodecanotiol (0,24 ml, 1,0 mmol) y THF (4,8 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% (045 g, 1,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una disolución de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona en bruto (0,19 g, aproximadamente 0,4 mmol) en THF (2 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo. Tras agitarse la mezcla de reacción a 50°C durante 5 horas, se vertió disolución acuosa semisaturada de cloruro de amonio (50 ml) en la mezcla y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml). Se lavó el extracto con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se trituró el compuesto objetivo con hexano para dar 1-(4-clorobencil)-4-(dodeciltio)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (092 g, rendimiento: 39%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 0,89 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,27 (14H, s), 1,34 (6H, d, J=6 Hz), 1,50-1,70 (6H, m), 3,02 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,48 (1H, sept, J=6 Hz), 5,26 (2H, s), 6,52 (1H, sa), 6,75 (1H, m), 6,88 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,28-7,50 (4H, m).

Ejemplo 17

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxicarbonilfenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 78



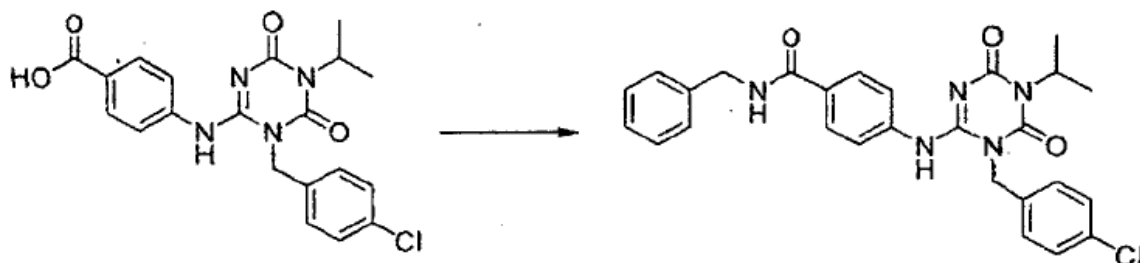
A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(4-metoxicarbonilfenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,70 g, 1,63 mmol), metanol (4 ml) y THF (4 ml) se le añadió hidróxido de litio 2 mol/l (4,9 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 8 horas. Se vertió la mezcla en agua (50 ml) y se trató la mezcla resultante con ácido clorhídrico 2 mol/l hasta pH 3 o menos. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml x 2). Se lavó el extracto con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se lavó el sólido obtenido con dietil éter para dar 1-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxicarbonilfenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,60 g, rendimiento: 89%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,46 (6H, d, J=6,9 Hz), 4,98 (1H, sept, J=6,9 Hz), 5,19 (2H, s), 6,90 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,90 (2H, d, J=8,1 Hz).

Ejemplo 18

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-[4-(N-bencilcarbamoyl)fenilaminol]-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 79



A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxicarbonilfenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (08 g, 0,19 mmol) y THF (2 ml) se le añadieron bencilamina (023 ml, 0,21 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (03 g, 0,21 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (041 g, 0,2 mmol) y trietilamina (03 ml, 0,21 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió la mezcla en agua (30 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (30 ml). Se lavó el extracto con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se trituró el compuesto objetivo con dietil

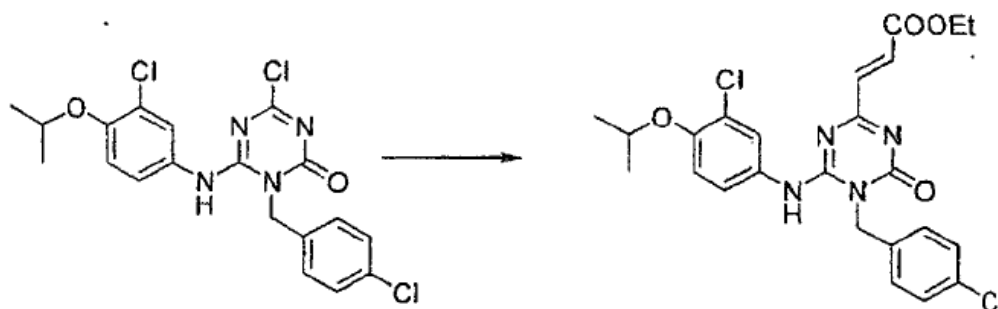
éter para dar 1-(4-clorobencil)-6-[4-(N-bencilcarbamoyl)fenilamino]-3-isopropil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (07 g, rendimiento: 72%) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm TMS / CDCl_3): 1,43 (6H, d, $J=6,9$ Hz), 4,67 (2H, d, $J=4,0$ Hz), 4,96 (1H, sept, $J=6,9$ Hz), 5,18 (2H, s), 6,34 (1H, m), 6,88 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,17 (1H, sa), 7,29-7,34 (6H, m), 7,50 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,80 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

Ejemplo 19

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-4-hidroxicarboniletil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

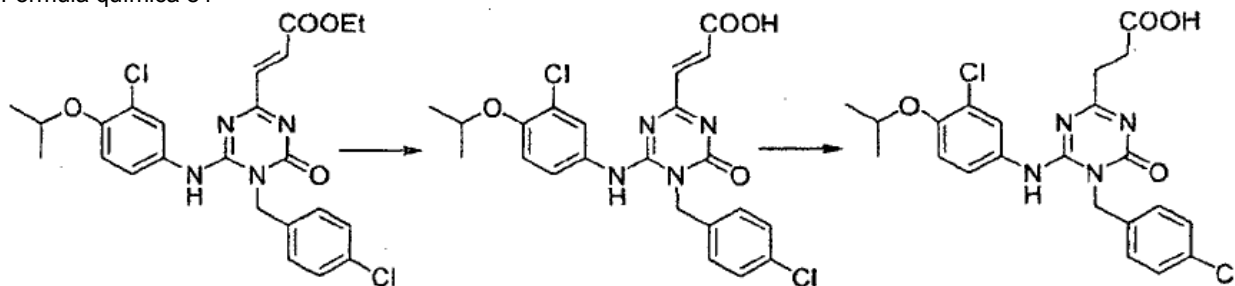
Fórmula química 80



Se colocó una mezcla de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (0,15 g, 0,34 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno)paladio (II) (22,23 mg, 0,34 mmol) y THF (3 ml) en un matraz bajo nitrógeno. A la mezcla se le añadieron (E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato de etilo (0,63 g, 0,49 mmol) y carbonato de potasio 2 mol/l (0,682 ml, 1,364 mmol) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 7 horas. Entonces, se vertió la mezcla en agua (30 ml) y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo (30 ml). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (el 0,3% de HCO_2H en $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, al 50-80%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-etoxicarboniletenil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (05 g, rendimiento: 30%) como un aceite naranja pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm TMS / $\text{DMSO}-d_6$): 1,20-1,28 (9H, m), 4,17-4,22 (2H, m), 4,54 (1H, sa), 5,10 (2H, sa), 7,40 (8H, sa), 8,14 (1H, s), 9,77 (1H, s).

Fórmula química 81



A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-etoxicarboniletenil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (05 g, 0,1 mmol), THF (1 ml), EtOH (1 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió hidróxido de litio hidratado (12,5 mg, 0,3 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (el 0,3% de HCO_2H en $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, al 40-70%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-4-hidroxicarboniletenil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (27 mg, rendimiento: 57%) como un aceite naranja pálido.

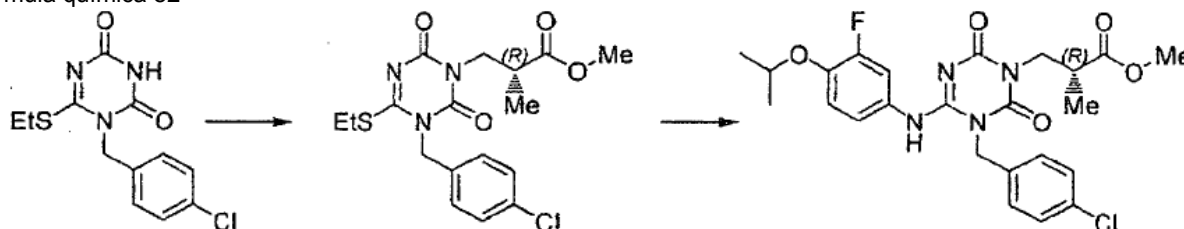
Se disolvió el producto intermedio obtenido en metanol (3 ml), se sometió la disolución resultante a una reducción catalítica usando H-Cube (Pt al 10%-C, H_2 = 1 atm). Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (el 0,3% de HCO_2H en $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, al 50-80%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-4-hidroxicarboniletenil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (2,3 mg, rendimiento: 8,5%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm TMS / CDCl_3): 1,36 (6H, d, $J=5,7$ Hz), 2,22 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 2,74 (3H, sa), 4,48 (1H, sept, $J=5,7$ Hz), 5,18 (2H, s), 6,88 (2H, s), 7,13 (1H, s), 7,30 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,45 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

Ejemplo 20

Preparación de (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-metoxycarbonilpropil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 82



A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (1,0 g, 3,4 mmol), azocarboxilato de di-2-metoxietilo (1,02 g, 4,4 mmol), trifenilfosfina (1,15 g, 4,4 mmol) y dioxano (8 ml) se le añadió gradualmente (R)-(-)-3-hidroxiisobutirato de metilo (0,52 g, 4,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió agua (20 ml) en la mezcla y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml x 2). Se lavó el extracto con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (R)-1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-3-(2-metoxycarbonilpropil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,98 g, rendimiento: 74%) como producto amorfo incoloro.

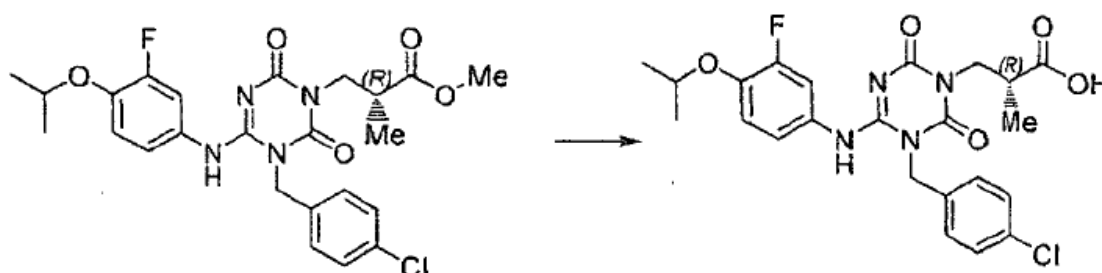
^1H -RMN (δ ppm TMS / CDCl_3): 1,19 (3H, d, $J=5,7$ Hz), 1,37 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,96 (1H, m), 3,12 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,60 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,21 (1H, m), 5,08 (2H, s), 7,29-7,34 (4H, m).

Se calentó una mezcla de (R)-1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-3-(2-metoxycarbonilpropil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,32 g, 0,8 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (0,20 g, 1,2 mmol), ácido acético (0,72 g, 12 mmol) y t-butanol (6 ml) a reflujo durante la noche. Entonces, se vertió la mezcla en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (40 ml x 2). Se lavó el extracto con ácido clorhídrico 2 mol/l (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se trituró el compuesto obtenido con dietil éter para dar (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-metoxycarbonilpropil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,29 g, rendimiento: 71%) como un polvo lila.

Ejemplo 21

Preparación de (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-hidroxycarbonilpropil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 83



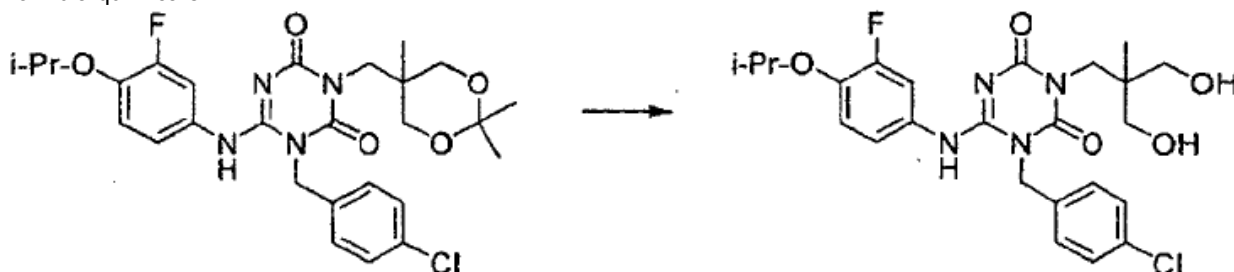
A una mezcla de (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-metoxycarbonilpropil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,26 g, 0,5 mmol) y dioxano (4 ml) se le añadió hidróxido de litio 1 mol/l (1,6 ml) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 6 horas. Entonces, se vertió agua (50 ml) en la mezcla. Se trató la mezcla resultante con ácido clorhídrico 2 mol/l hasta aproximadamente pH 3. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó el sólido obtenido a presión reducida a 40°C durante 2 horas para dar (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-hidroxycarbonilpropil)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (0,21 g, rendimiento: 84%) como un sólido incoloro.

^1H -RMN (δ ppm TMS / CDCl_3): 1,19 (3H, d, $J=5,7$ Hz), 1,34 (6H, d, $J=5,7$ Hz), 2,91 (1H, m), 3,89 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,44 (1H, sept, $J=5,7$ Hz), 5,16 (2H, s), 6,47-6,60 (2H, m), 6,93 (1H, m), 7,28-7,44 (4H, m), 7,94 (1H, sa).

Ejemplo 22

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-[2,2-di(hidroximetil)propil]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula química 84



A una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-il)metil-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (7,9 g, 14,44 mmol) y metanol (160 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (5,49 g, 28,9 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces, se vertió la mezcla en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (30 ml x 2). Se lavó el extracto con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se trituro el compuesto obtenido con agua. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó el sólido obtenido a presión reducida a 70°C durante 6 horas para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-[2,2-di(hidroximetil)propil]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (5,12 g, rendimiento: 70%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,37 (6H, d, J=6,0 Hz), 3,26-3,46 (6H, m), 3,99 (2H, s), 4,48 (1H, sept, J=6,0 Hz), 5,19 (2H, s), 6,49-6,64 (2H, m), 6,99 (1H, m), 7,30-7,51 (5H, m).

Análisis elemental

Valor calculado C₂₄H₂₈ClFN₄O₅ · 1/3H₂O,

C: 56,19, H: 5,63, Cl: 6,91, F: 3,70, N: 10,92

Agua: 1,18%

Valor medido C: 56,33, H: 5,60, Cl: 6,79, F: 3,58, N: 11,06

Medición de la humedad de Karl Fischer: 1,02%

Se sintetizaron los siguientes compuestos de manera similar a los descritos en los procedimientos generales y los ejemplos. A continuación se describen la estructura química de los compuestos y las propiedades físicas de los mismos.

Método de identificación para el compuesto

Se midieron los datos de CL/EM de los compuestos en cualquiera de las siguientes 3 condiciones (método A, B y C), y se muestran un tiempo de retención y [M+H]⁺.

Método 1

Columna: Luna C18(2) (5 μm, d.i. 4,6 x 50 mm) (Phenomenex)

Velocidad de flujo: 3 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

Fase móvil: [A] es disolución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1%, y [B] es disolución en acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%.

Gradiente: se realizó un gradiente lineal del 10% al 10% de disolvente [B] durante 3 minutos, y se mantuvo el 10%

de disolvente [B] durante 1 minuto.

Método 2

5 Columna: Xbridge C18 (5 μ m, d.i. 4,6 x 50 mm) (Waters)

Velocidad de flujo: 3 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

10 Fase móvil: [A] es disolución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1%, y [B] es disolución en acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%

15 Gradiente: se realizó un gradiente lineal del 10% al 10% de disolvente [B] durante 3 minutos, y se mantuvo el 10% de disolvente [B] durante 1 minuto.

Método 3

20 Columna: Shim-pack XR-ODS (2,2 μ m, d.i. 50 x 3,0 mm) (Shimadzu)

Velocidad de flujo: 1,6 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

25 Fase móvil: [A] es disolución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1%, y [B] es disolución en acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%

30 Gradiente: se realizó un gradiente lineal del 10% al 10% de disolvente [B] durante 3 minutos, y se mantuvo el 10% de disolvente [B] durante 1 minuto.

Método 4

Columna: Develosil RPAq, (50 x 4,5 mm)

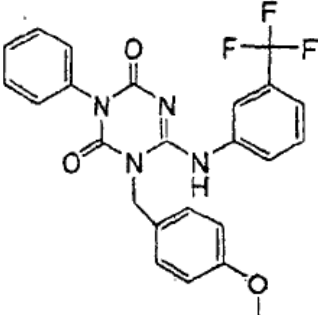
35 Velocidad de flujo: 1,5 ml/min

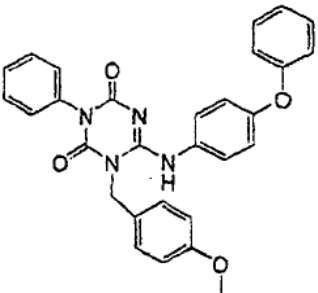
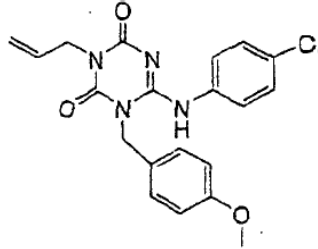
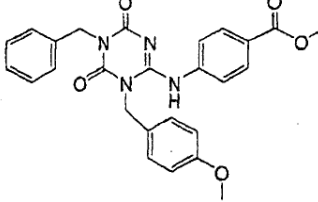
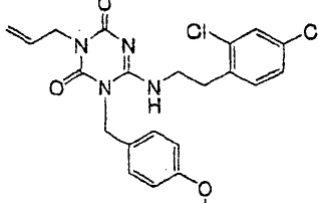
Longitud de onda de detección UV: 254 nm

40 Fase móvil: [A] es disolución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1%, y [B] es disolución en acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%

Gradiente: se mantuvo el 60% de disolvente [B] durante 0,5 minutos, se realizó un gradiente lineal del 60% al 10% de disolvente [B] durante 4,5 minutos, y se mantuvo el 10% de disolvente [B] durante 1,0 minutos.

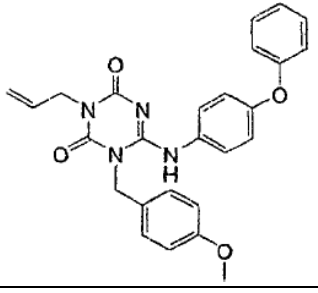
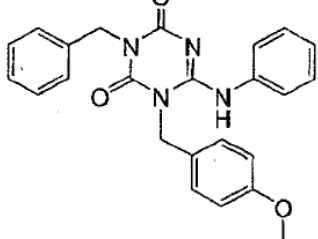
45 Tabla 4

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-001	469	2,46	3

	I-002	493	2,49	3
	I-003	399	2,31	3
	I-004	473	2,47	3
	I-005*	461	2,37	3

*Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica

Tabla 5

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-006	457	2,48	3
	I-007	415	2,34	3

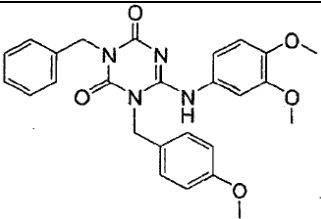
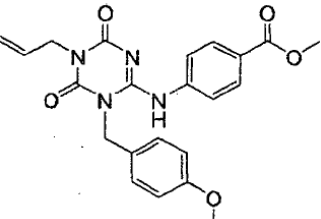
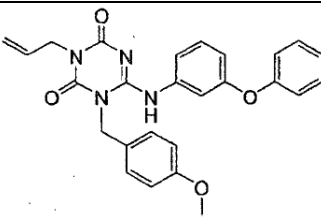
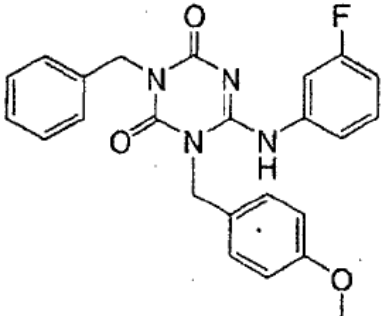
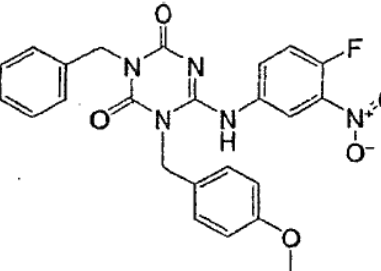
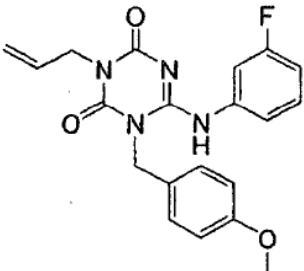
	I-008	475	2,22	3
	I-009	423	2,23	3
	I-010	457	2,48	3

Tabla 6

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-011	433	2,47	3
	I-012	478	2,51	3
	I-013	383	2,23	3

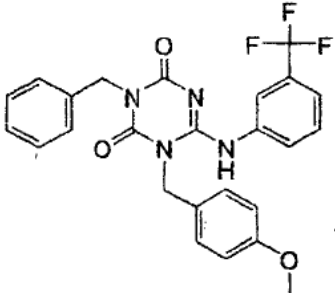
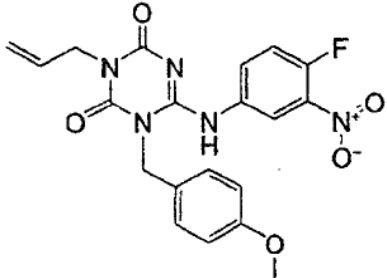
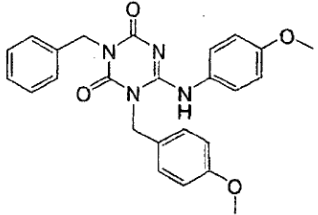
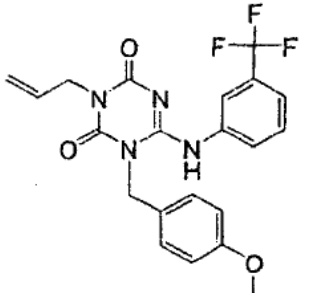
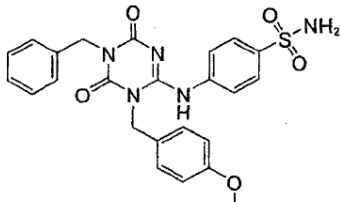
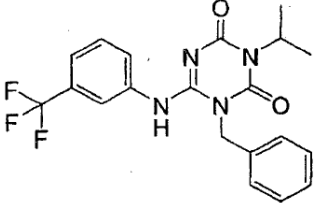
	I-014	483	2,65	3
	I-015	428	2,29	3

Tabla 7

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-016	445	2,29	3
	I-017	433	2,45	3
	I-018	494	2,09	3
	I-019	405	2,16	4

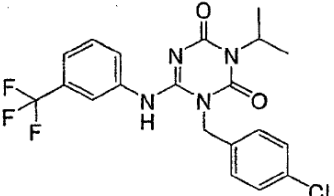
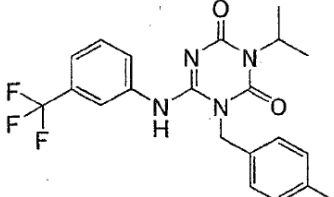
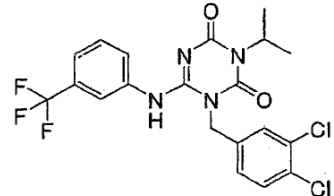
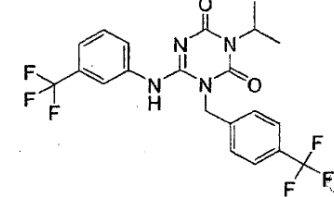
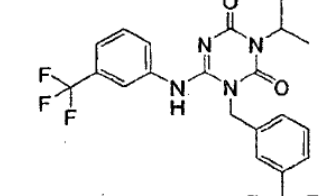
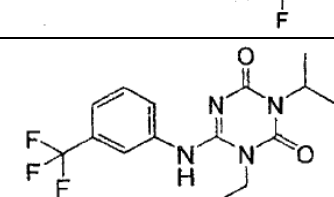
	I-020	439	3,88	4
---	-------	-----	------	---

Tabla 8

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-021	419	3,63	4
	I-022	474	4,43	4
	I-023	473	3,91	4
	I-024	473	3,93	4
	I-025	419	3,33	4

5 Tabla 9

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

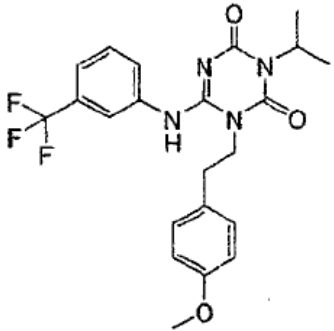
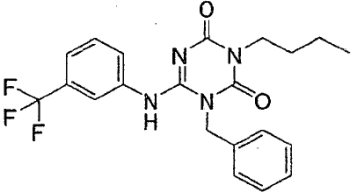
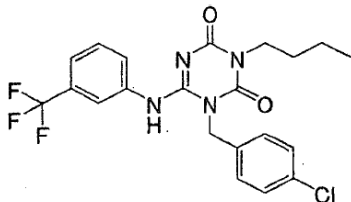
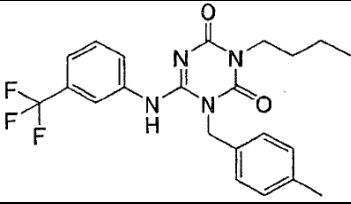
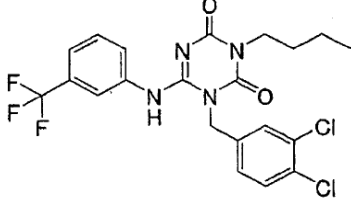
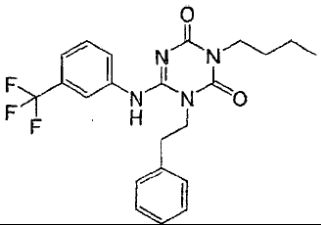
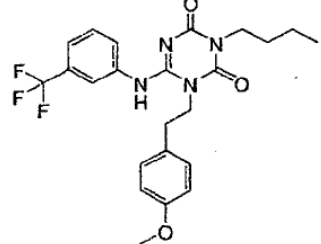
	I-026	449	3,16	4
	I-027	419	2,46	4
	I-028	453	3,27	4
	I-029	433	2,95	4
	I-030	488	3,94	4

Tabla 10

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-031	433	2,61	4
	I-032	463	2,39	4

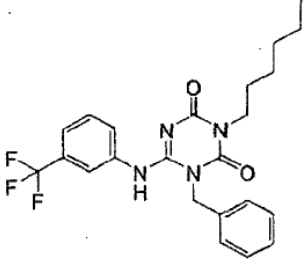
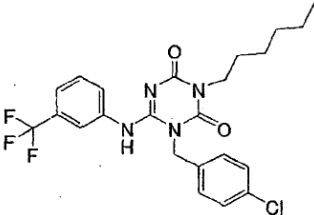
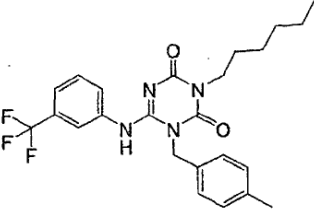
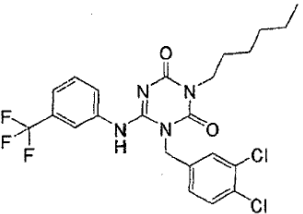
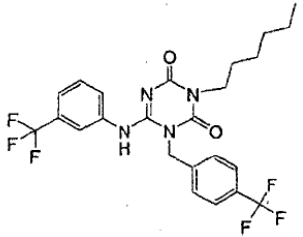
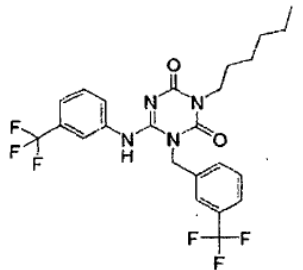
	I-033	447	4,31	4
	I-034	481	4,86	4
	I-035	461	4,68	4

Tabla 11

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-036	516	3,73	4
	I-037	515	4,80	4
	I-038	515	4,83	4

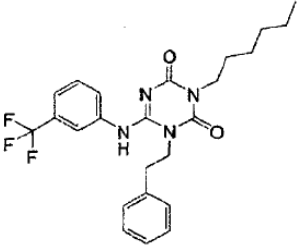
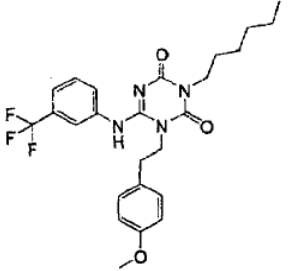
	I-039	461	3,67	4
	I-040	491	3,47	4

Tabla 12

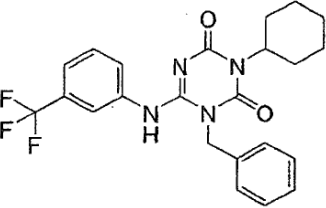
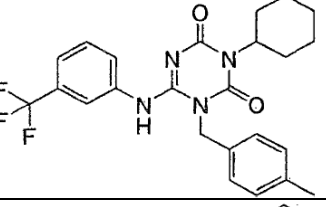
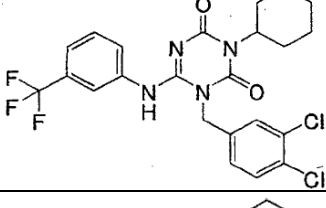
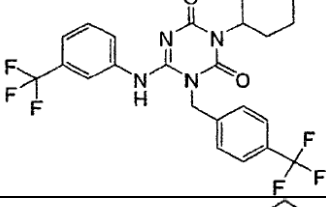
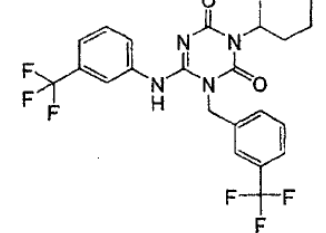
Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-041	445	4,09	4
	I-042	459	4,45	4
	I-043	514	3,51	4
	I-044	513	4,62	4
	I-045	513	4,65	4

Tabla 13

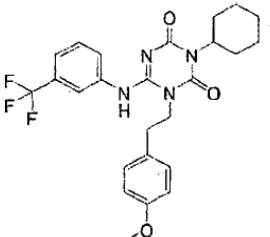
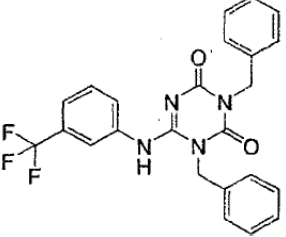
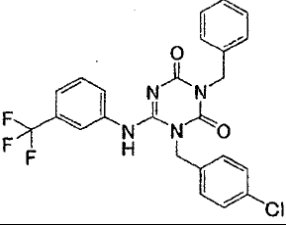
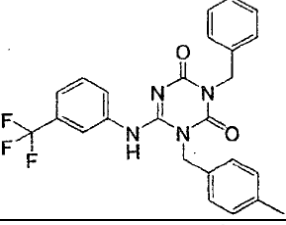
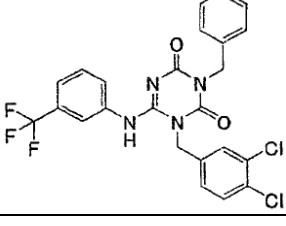
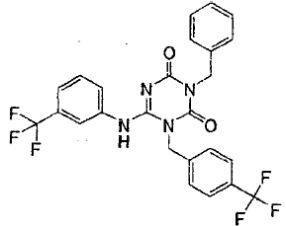
Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-046	489	3,17	4
	I-047	453	3,46	4
	I-048	487	4,09	4
	I-049	467	3,83	4
	I-050	522	4,56	4

Tabla 14

5

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-051	521	4,09	4

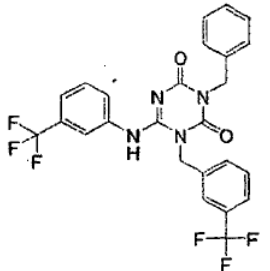
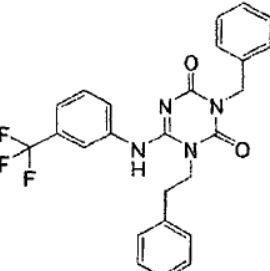
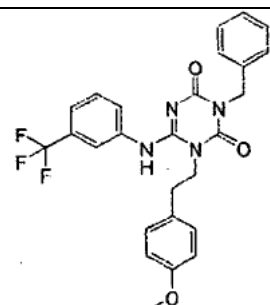
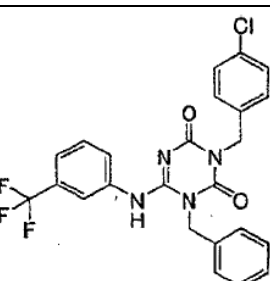
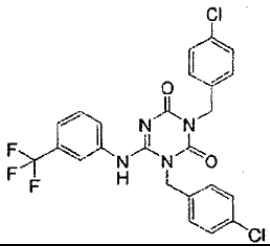
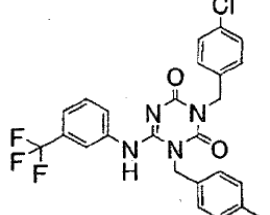
	I-052	521	4,12	4
	I-053	467	3,57	4
	I-054	497	3,42	4
	I-055	487	3,90	4

Tabla 15

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-056	522	4,49	4
	I-057	501	4,26	4

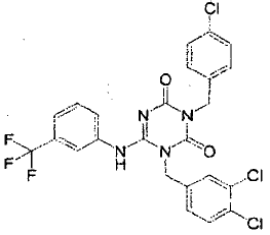
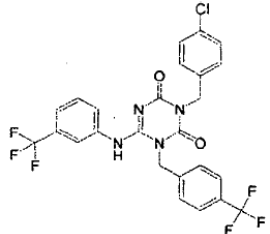
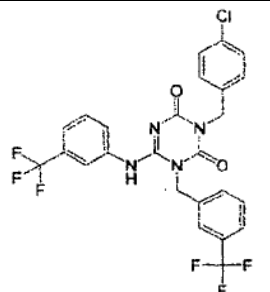
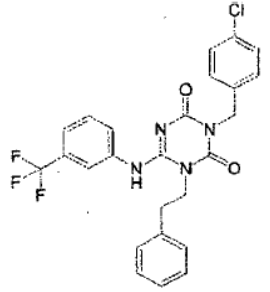
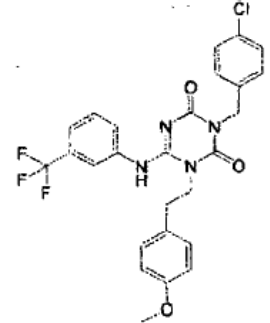
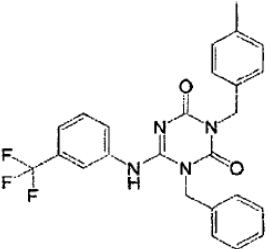
	I-058	556	4,94	4
	I-059	555	4,45	4
	I-060	555	4,50	4

Tabla 16

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-061	501	3,99	4
	I-062	531	3,86	4
	I-063	467	2,81	4

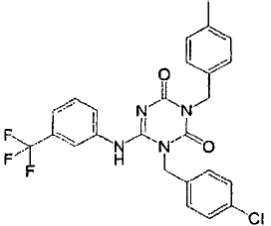
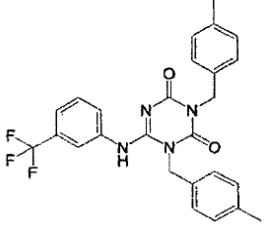
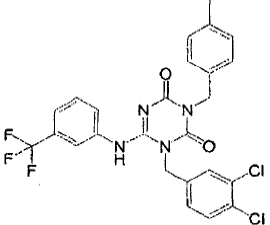
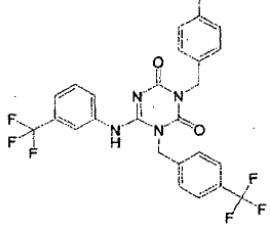
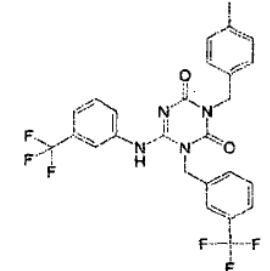
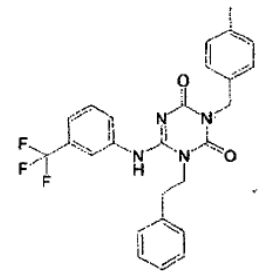
	I-064	501	2,40	4
	I-065	481	3,32	4

Tabla 17

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-066	534	4,30	4
	I-067	535	3,60	4
	I-068	535	3,60	4
	I-069	481	3,91	4

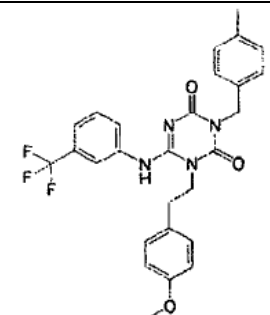
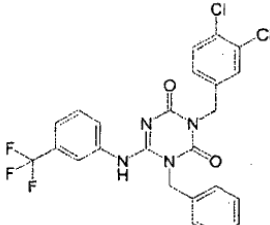
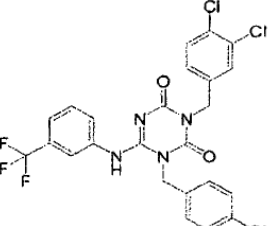
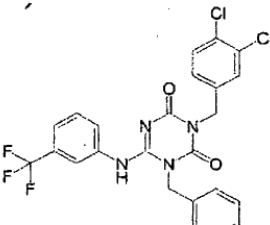
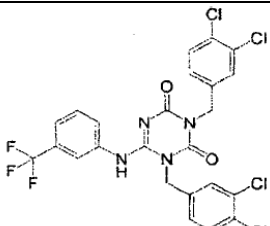
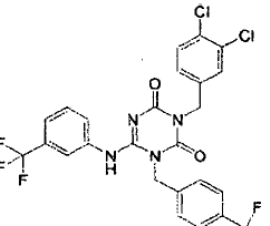
	I-070	511	2,76	4
---	-------	-----	------	---

Tabla 18

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-071	522	3,43	4
	I-072	556	4,12	4
	I-073	536	3,86	4
	I-074	591	4,68	4
	I-075	590	4,07	4

5 Tabla 19

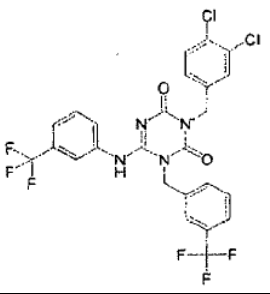
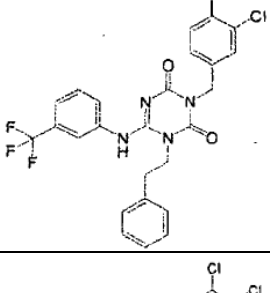
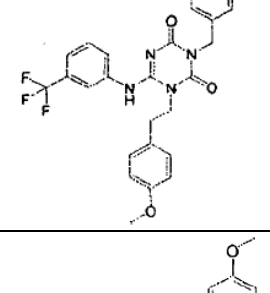
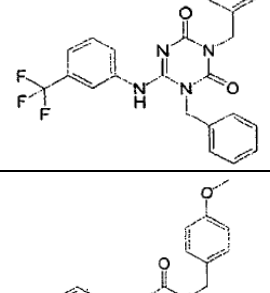
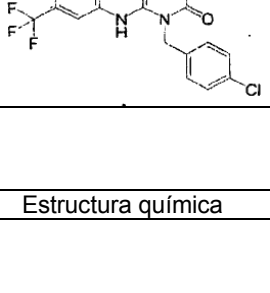
Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-076	590	4,11	4
	I-077	536	3,55	4
	I-078	566	3,49	4
	I-079	483	2,38	4
	I-080	517	3,21	4

Tabla 20

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

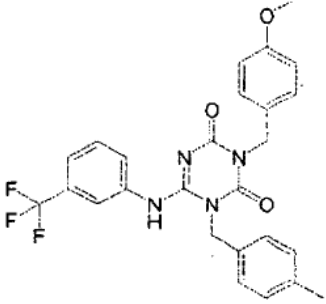
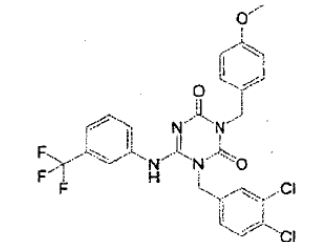
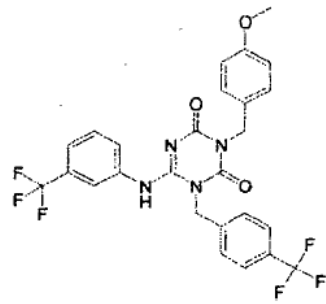
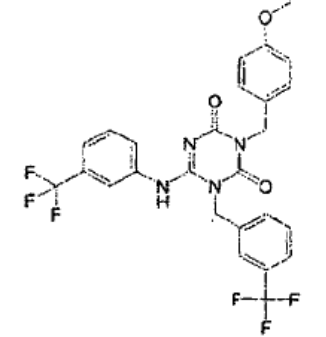
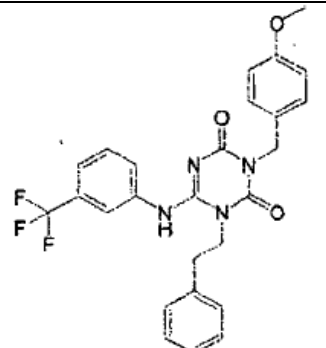
	I-081	497	2,85	4
	I-082	552	3,85	4
	I-083	551	3,22	4
	I-084	551	3,23	4
	I-085	497	2,48	4

Tabla 21

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

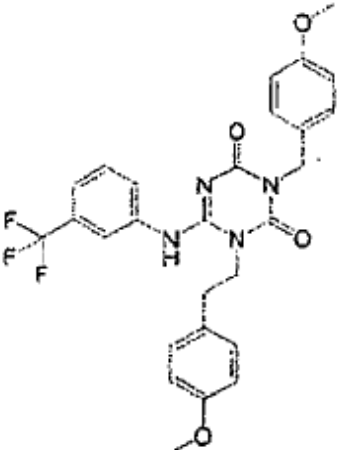
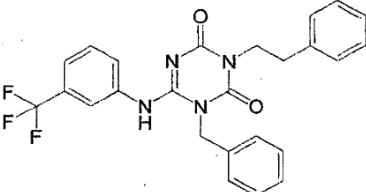
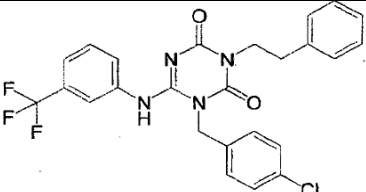
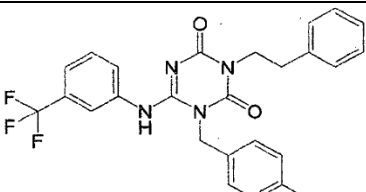
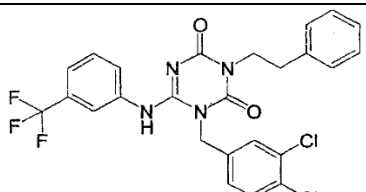
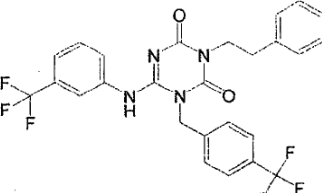
	I-086	527	2,29	4
	I-087	467	2,75	4
	I-088	501	3,54	4
	I-089	481	3,19	4
	I-090	536	4,15	4

Tabla 22

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-091	535	3,49	4

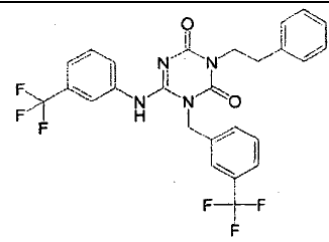
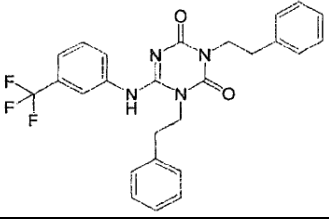
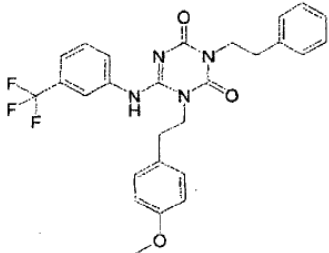
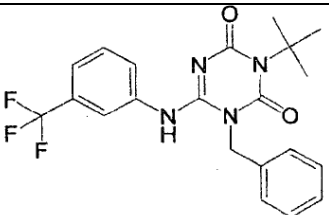
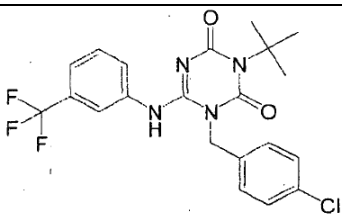
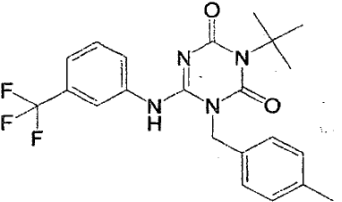
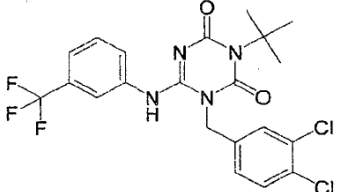
	I-092	535	3,57	4
	I-093	481	3,03	4
	I-094	511	2,79	4
	I-095	419	3,58	4

Tabla 23

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-096	453	4,22	4
	I-097	433	4,21	4
	I-098	488	4,03	4

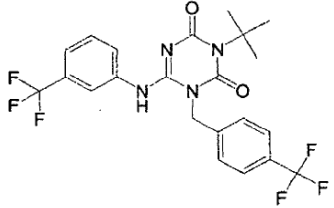
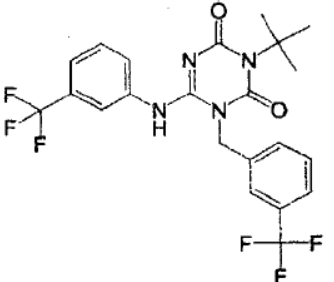
	I-099	487	3,38	4
	I-100	487	4,24	4

Tabla 24

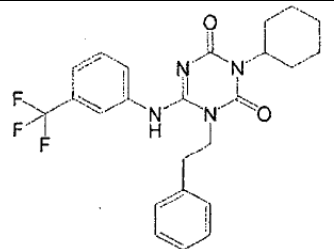
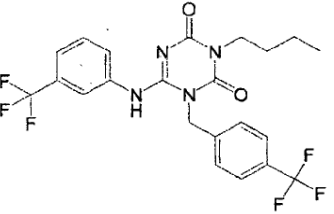
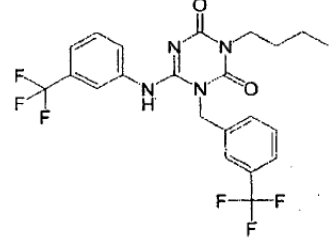
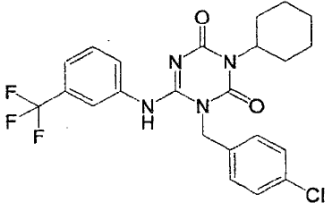
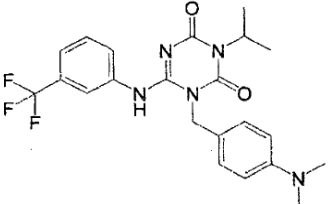
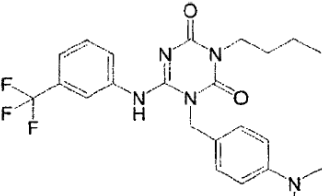
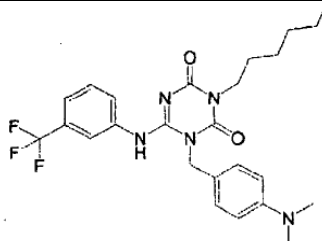
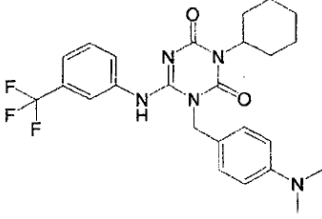
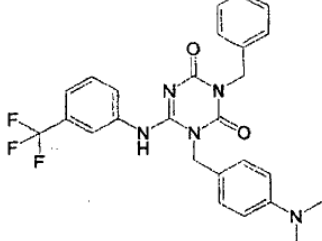
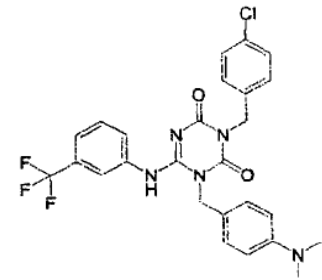
Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-101	459	3,38	4
	I-102	487	4,16	4
	I-103	487	4,18	4
	I-104	479	4,69	4
	I-105	448	3,38	4

Tabla 25

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-106	462	3,59	4
	I-107	490	4,05	4
	I-108	488	3,85	4
	I-109	496	3,66	4
	I-110	530	3,97	4

5 Tabla 26

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

	I-111	510	3,84	4
	I-112	526	3,67	4
	I-113	510	3,77	4
	I-114	417	2,44	1
	I-115	443	2,67	1

Tabla 27

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-116	443	2,59	1

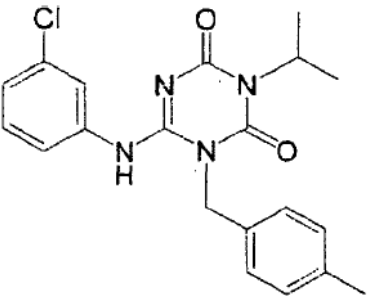
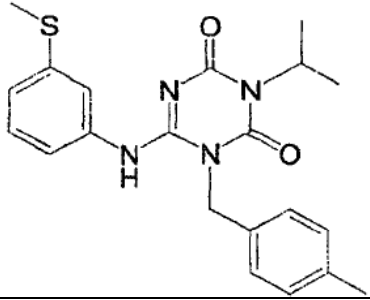
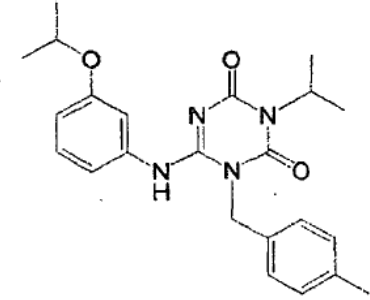
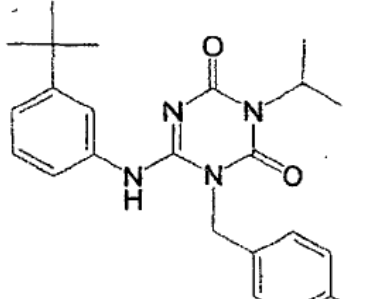
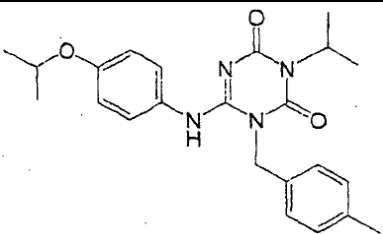
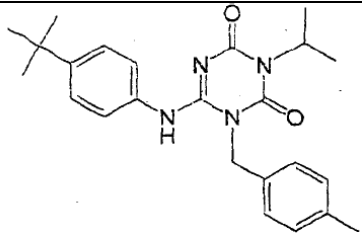
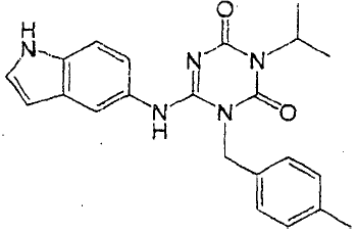
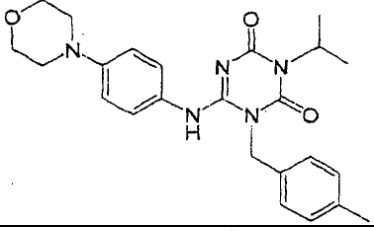
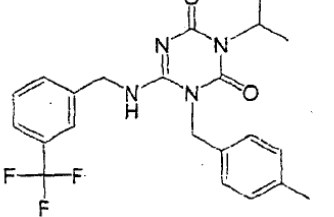
	I-117	385	2,52	1
	I-118	397	2,44	1
	I-119	409	2,52	1
	I-120	407	2,70	1

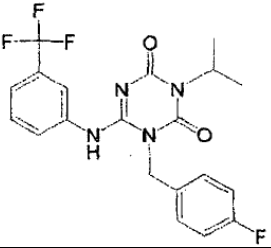
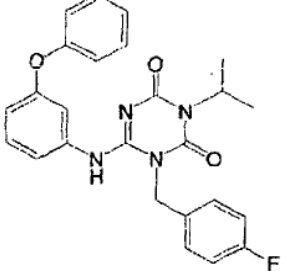
Tabla 28

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-121	409	2,40	1

	I-122	407	2,68	1
	I-123	390	2,05	1
	I-124	436	2,04	1
	I-125*	433	2,31	1

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

Tabla 29

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-126	423	2,51	1
	I-127	447	2,60	1

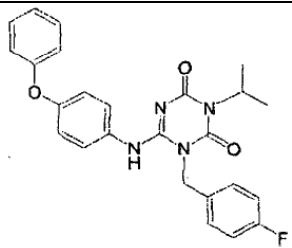
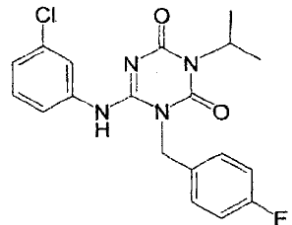
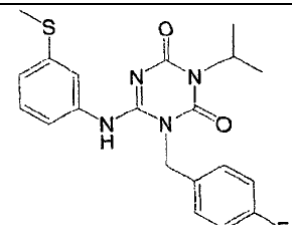
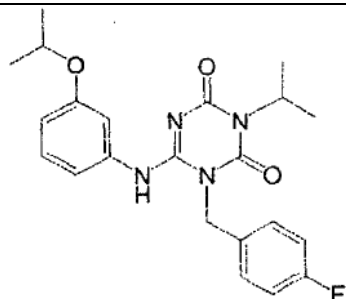
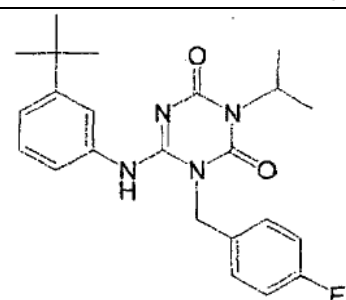
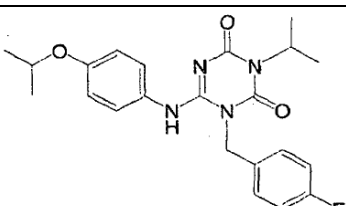
	I-128	447	2,52	1
	I-129	389	2,44	1
	I-130	401	2,36	1

Tabla 30

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-131	413	2,44	1
	I-132	411	2,60	1
	I-133	413	2,31	1

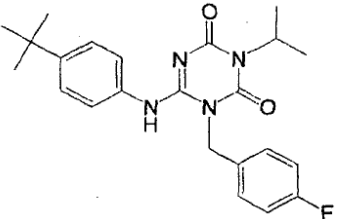
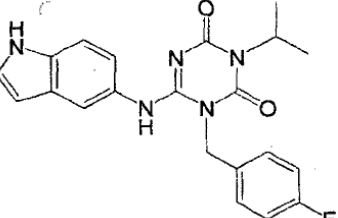
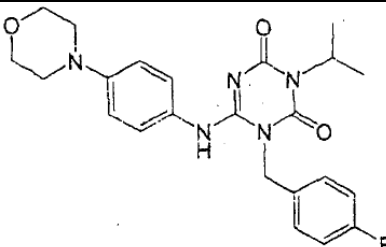
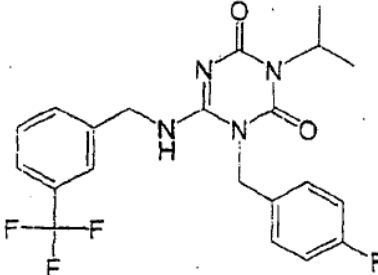
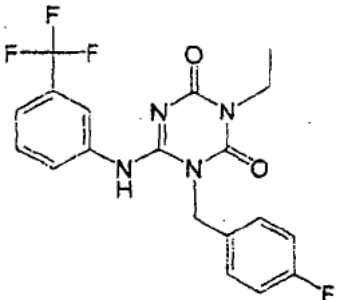
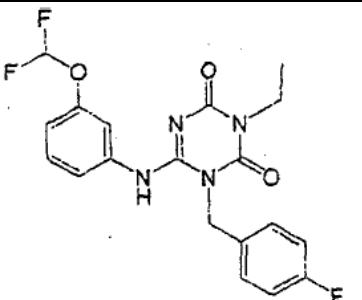
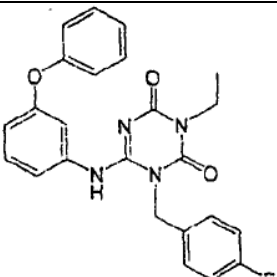
	I-134	411	2,58	1
	I-135	394	1,96	1

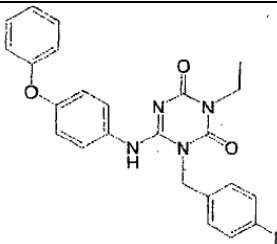
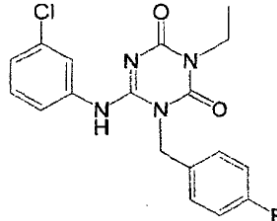
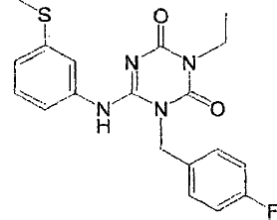
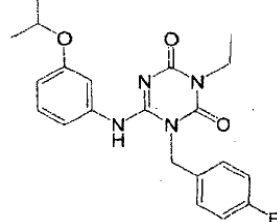
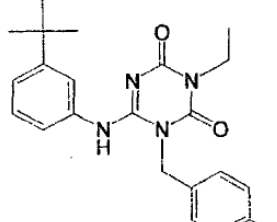
Tabla 31

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-136	440	1,93	1
	I-137*	437	2,18	1
	I-138	409	2,35	1
	I-139	407	2,18	1

	I-140	433	2,44	1
---	-------	-----	------	---

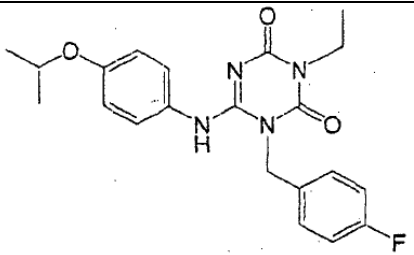
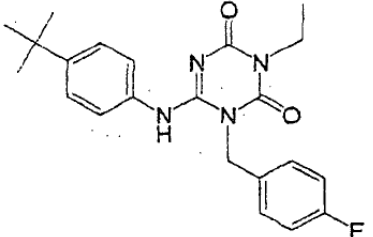
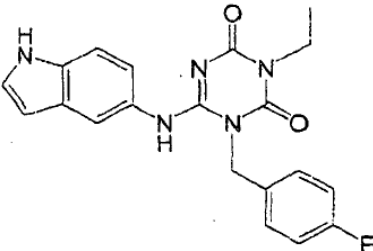
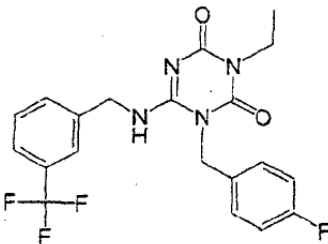
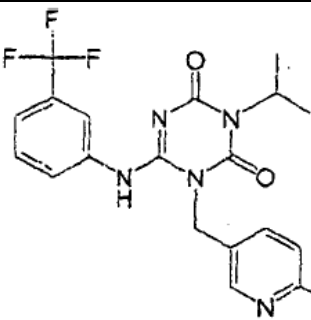
* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

Tabla 32

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-141	433	2,37	1
	I-142	374	2,26	1
	I-143	387	2,17	1
	I-144	399	2,27	1
	I-145	397	2,45	1

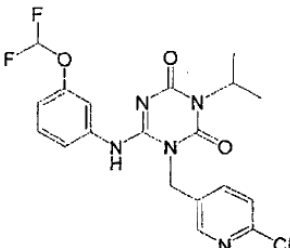
5 Tabla 33

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

	I-146	399	2,13	1
	I-147	397	2,42	1
	I-148	380	1,78	1
	I-149*	423	2,04	1
	I-150	440	2,40	1

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica

Tabla 34

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-151	438	2,24	1

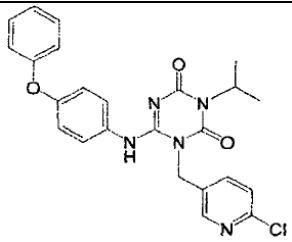
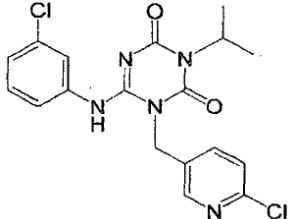
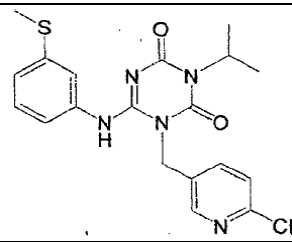
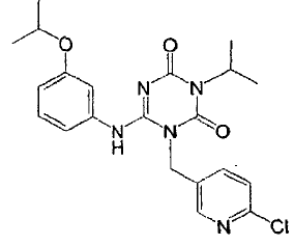
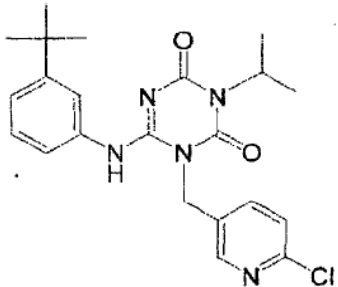
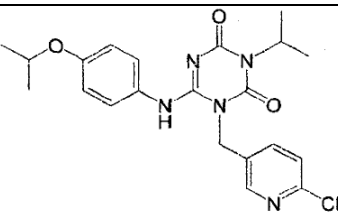
	I-152	464	2,44	1
	I-153	407	2,30	1
	I-154	418	2,25	1
	I-155	430	2,34	1

Tabla 35

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-156	428	2,53	1
	I-157	430	2,21	1

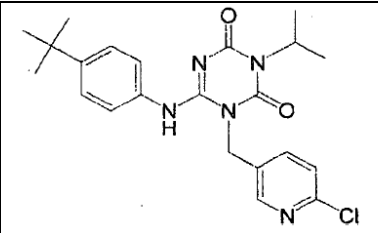
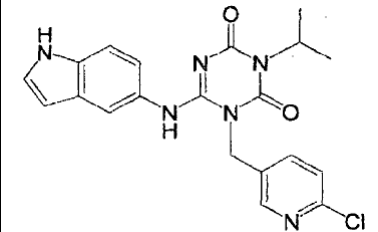
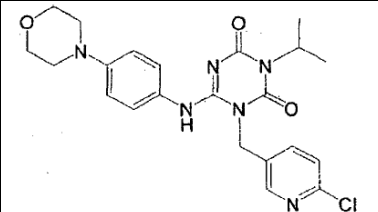
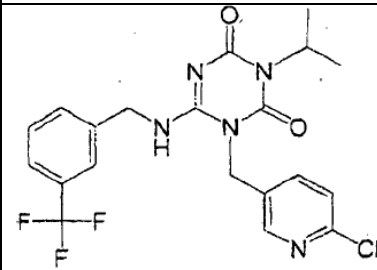
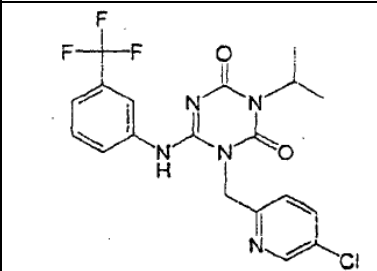
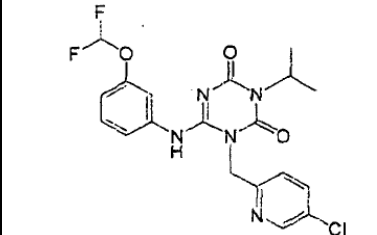
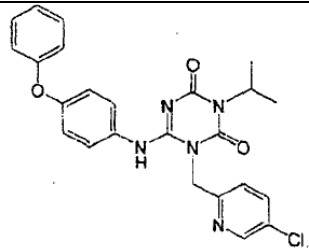
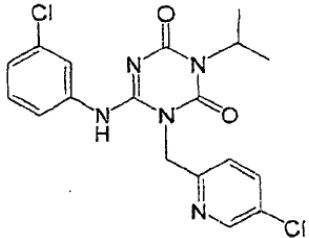
	I-158	428	2,51	1
	I-159	411	1,83	1
	I-160	457	1,77	1

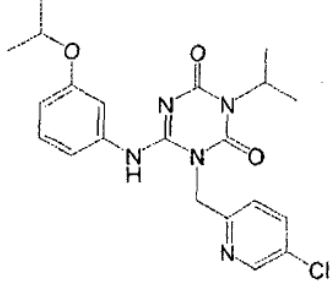
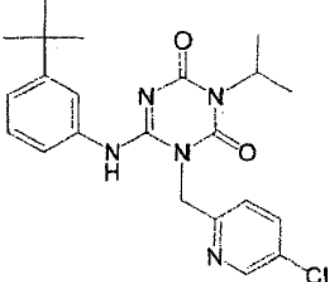
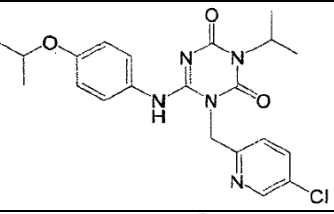
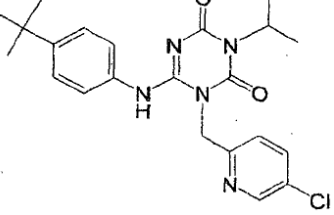
Tabla 36

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-161*	454	2,04	1
	I-162	440	2,40	1
	I-163	438	2,24	1

	I-164	464	2,48	1
	I-165	407	2,31	1

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

Tabla 37

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-166	430	2,38	1
	I-167	428	2,58	1
	I-168	430	2,31	1
	I-169	430	2,60	1

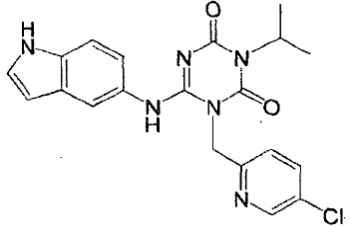
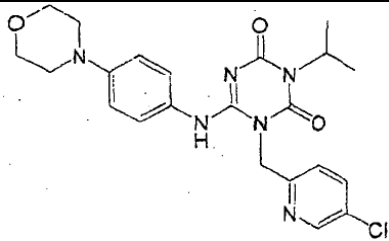
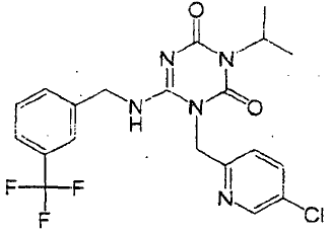
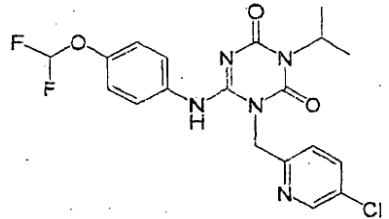
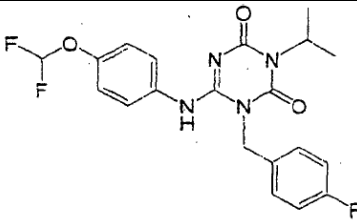
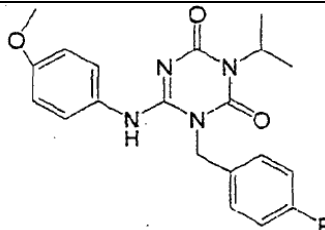
	I-170	411	1,94	1
---	-------	-----	------	---

Tabla 38

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-171	457	1,92	1
	I-172*	454	2,20	1
	I-173	438	2,30	3
	I-174	421	2,38	3
	I-175	385	2,20	3

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica

5 Tabla 39

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

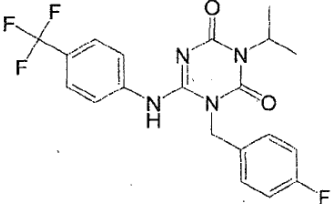
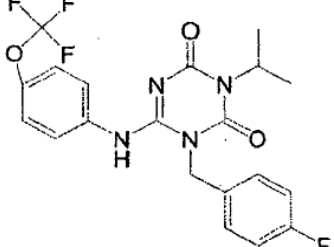
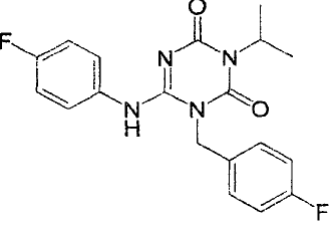
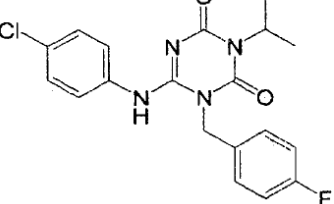
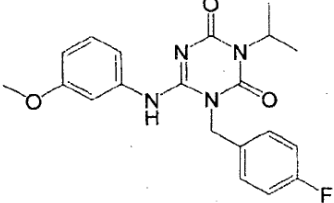
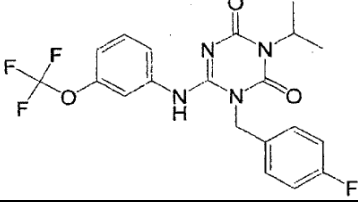
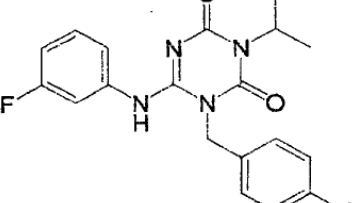
	I-176	423	2,70	3
	I-177	439	2,70	3
	I-178	373	2,30	3
	I-179	389	2,50	3
	I-180	385	2,40	3

Tabla 40

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-181	439	2,70	3
	I-182	373	2,40	3

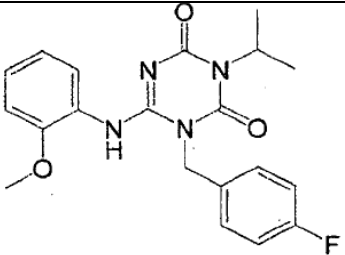
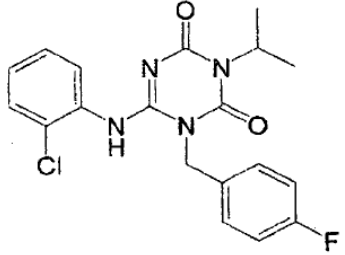
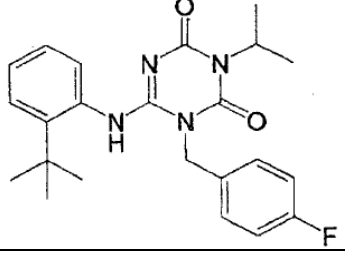
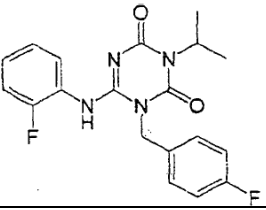
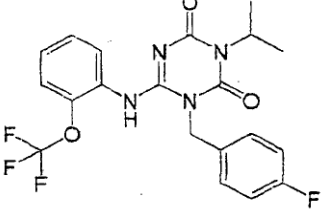
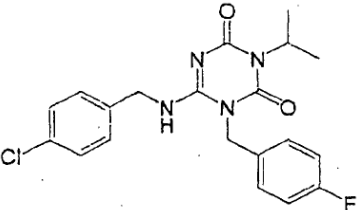
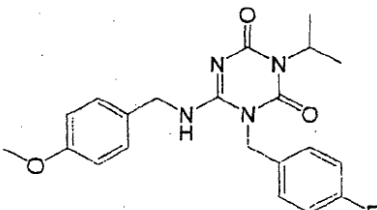
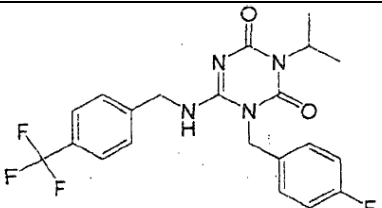
	I-183	385	2,30	3
	I-184	389	2,60	3
	I-185	411	2,90	3

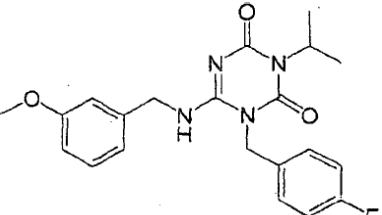
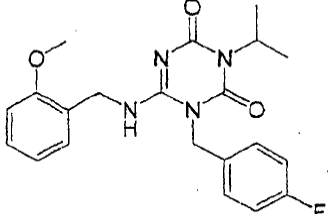
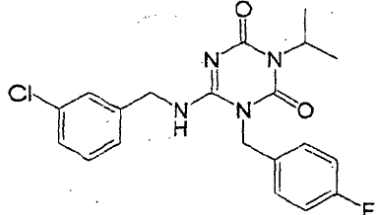
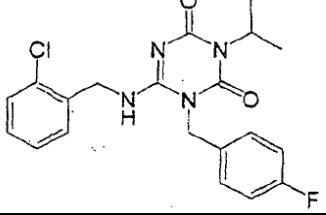
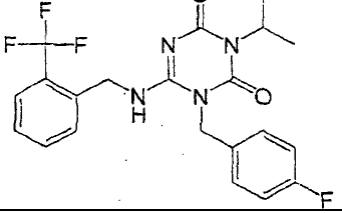
Tabla 41

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-186	373	2,40	3
	I-187	439	2,70	3
	I-188*	403	1,20	3
	I-189*	399	1,20	3

	I-190*	437	2,10	3
---	--------	-----	------	---

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

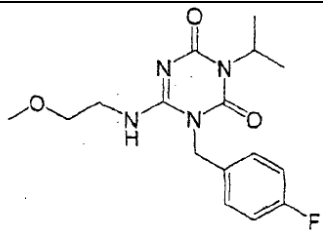
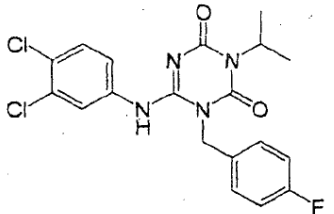
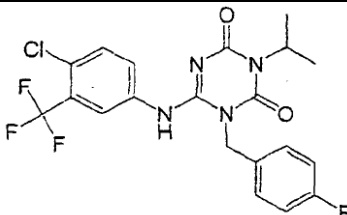
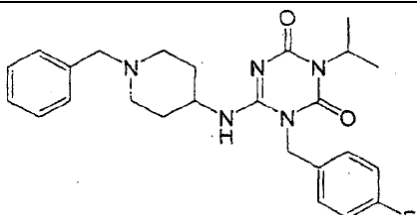
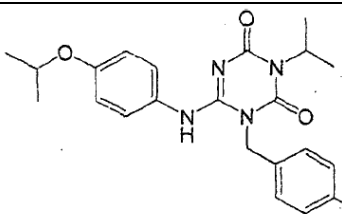
Tabla 42

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-191*	399	1,90	3
	I-192*	399	1,90	3
	I-193*	403	2,20	3
	I-194*	403	2,20	3
	I-195*	437	2,30	3

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

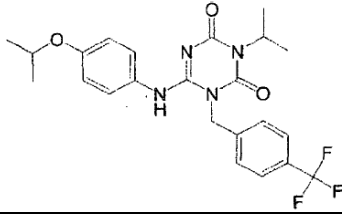
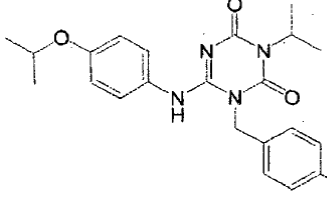
5 Tabla 43

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

	I-196*	337	1,70	3
	I-197	424	2,80	3
	I-198	457	2,80	3
	I-199	452	1,40	3
	I-200	429	2,60	3

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica

Tabla 44

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-201	463	2,70	3
	I-202	425	2,40	3

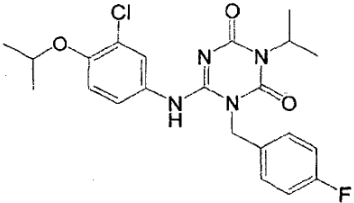
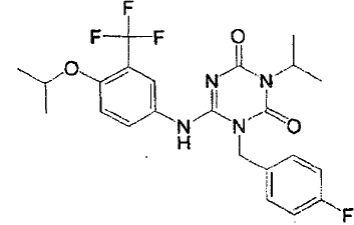
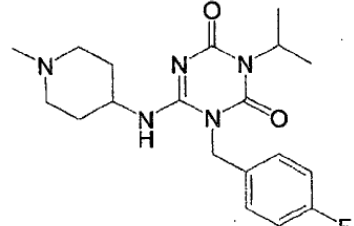
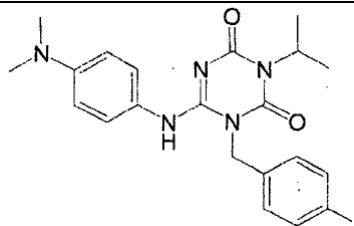
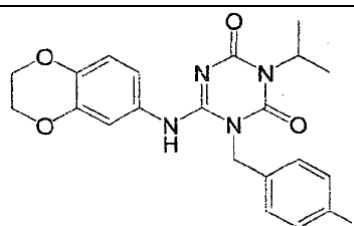
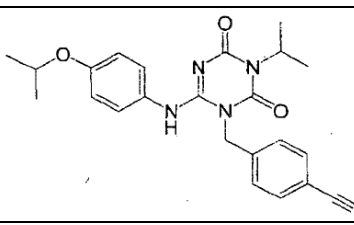
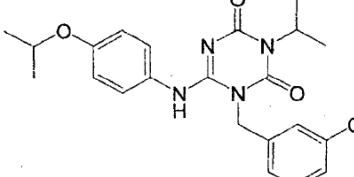
	I-203	447	2,70	3
	I-204	481	2,80	3
	I-205	376	1,20	3

Tabla 45

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-206	398	1,80	3
	I-207	413	2,20	3
	I-208	420	2,30	3
	I-209	429	2,60	3

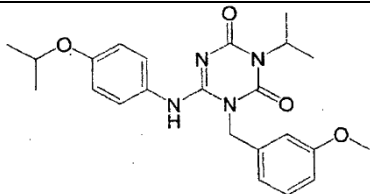
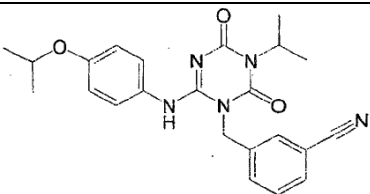
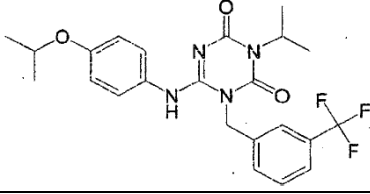
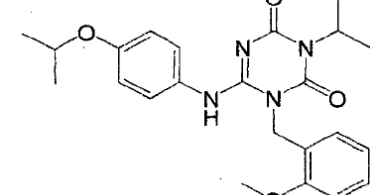
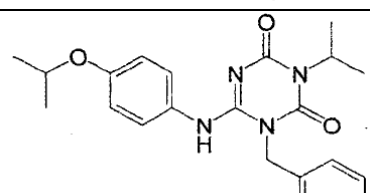
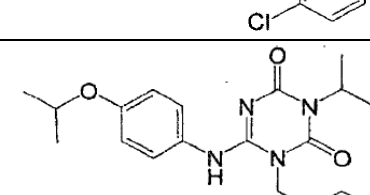
	I-210	425	2,40	3
---	-------	-----	------	---

Tabla 46

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-211	420	2,40	3
	I-212	463	2,70	3
	I-213	425	2,40	3
	I-214	429	2,60	3
	I-215	420	2,40	3

5 Tabla 47

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

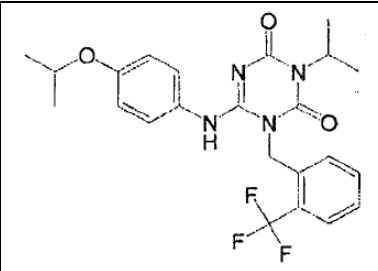
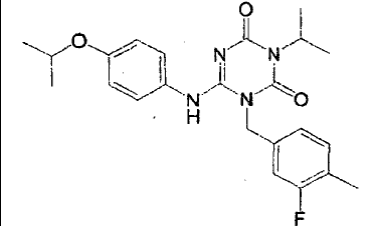
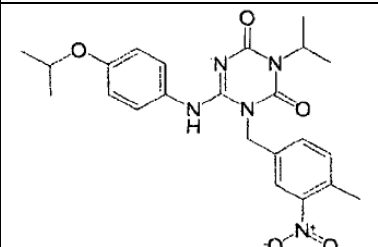
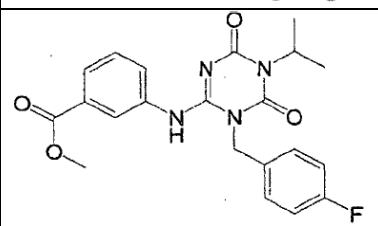
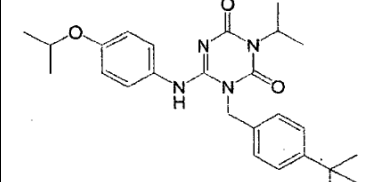
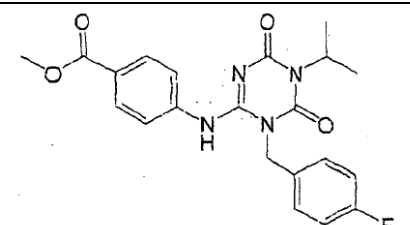
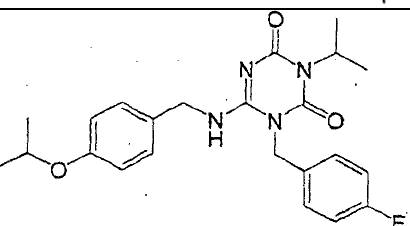
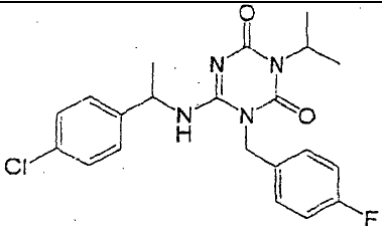
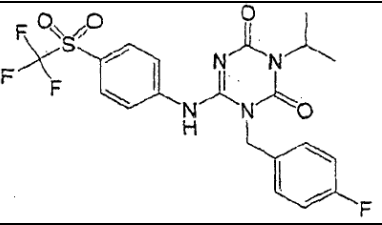
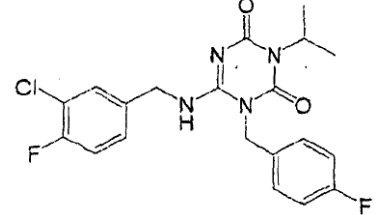
	I-216	463	2,70	3
	I-217	427	2,60	3
	I-218	454	2,50	3
	I-219	413	2,40	3
	I-220	451	2,90	3

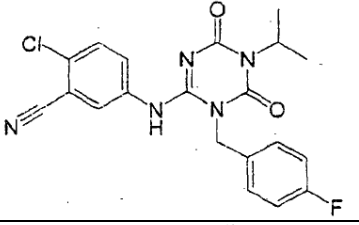
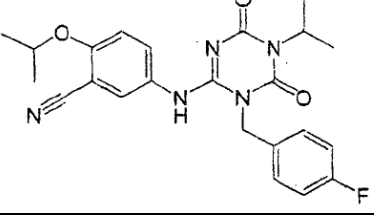
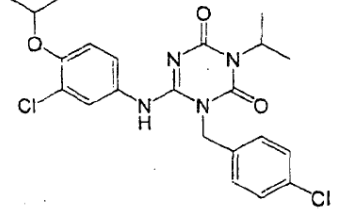
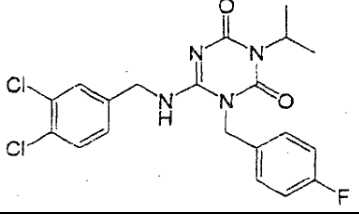
Tabla 48

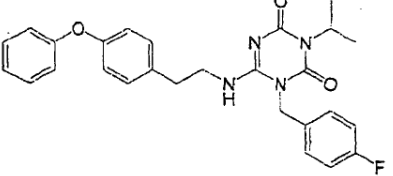
Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-221	413	2,40	3
	I-222*	427	2,40	3

	I-223*	417	2,40	3
	I-224	487	2,70	3
	I-225*	421	2,30	3

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

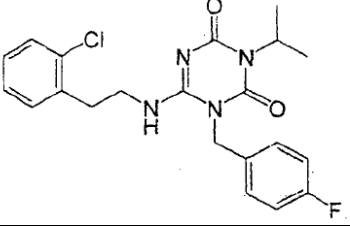
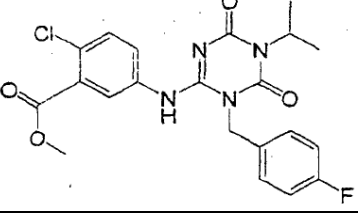
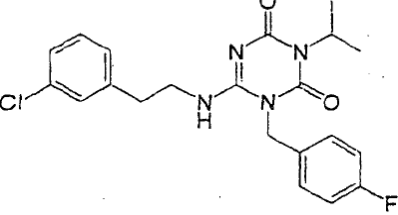
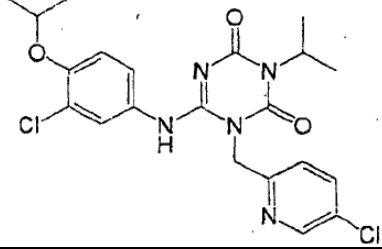
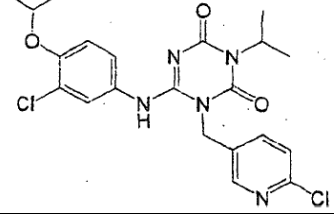
Tabla 49

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-226	414	2,60	3
	I-227	438	2,50	3
	I-228	463	2,90	3
	I-229*	437	2,40	3

	I-230*	475	2,60	3
---	--------	-----	------	---

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

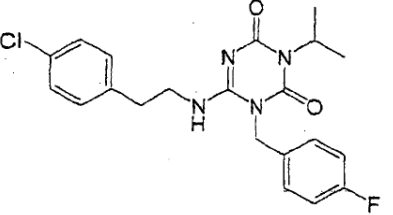
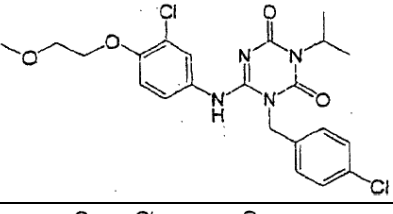
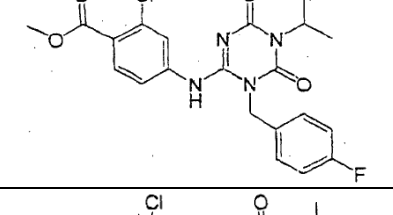
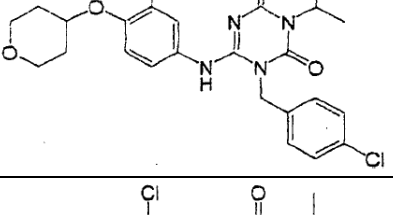
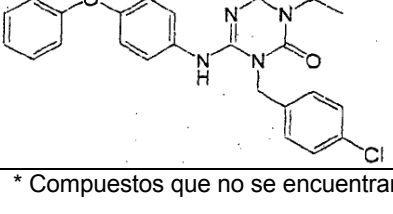
Tabla 50

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-231*	417	2,40	3
	I-232	447	2,40	3
	I-233*	417	2,40	3
	I-234	465	2,60	3
	I-235	464	2,60	3

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

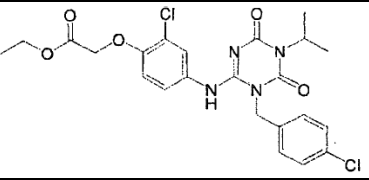
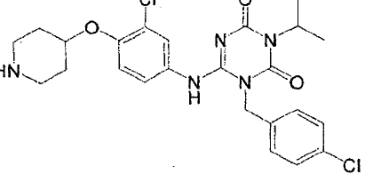
5 Tabla 51

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	------------------	-------	------------------------------	--------

	I-236*	417	2,40	3
	I-237	479	2,60	3
	I-238	447	2,70	3
	I-239	505	2,70	3
	I-240	497	3,10	3

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

Tabla 52

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-241	507	2,70	3
	I-242	505	1,60	3

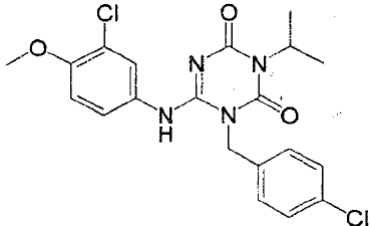
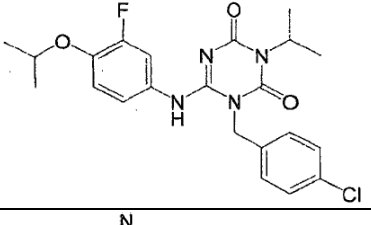
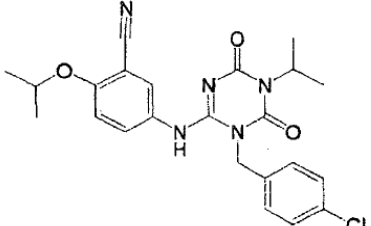
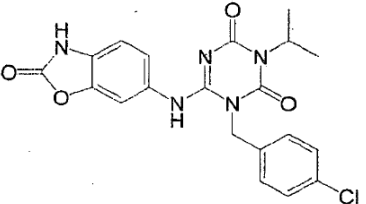
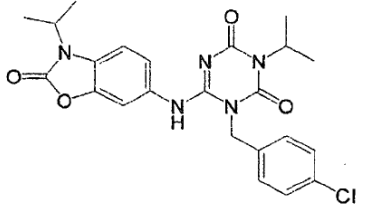
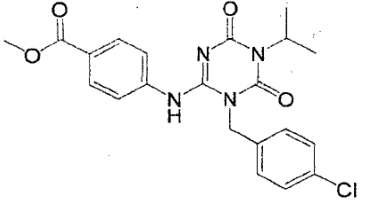
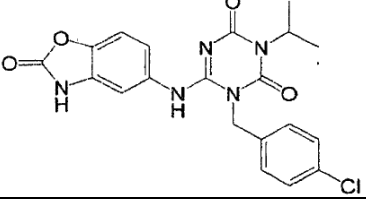
	I-243	435	2,60	3
	I-244	447	2,80	3
	I-245	454	2,70	3

Tabla 53

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-246	428	2,20	3
	I-247	470	2,50	3
	I-248	429	2,60	3
	I-249	428	2,20	3

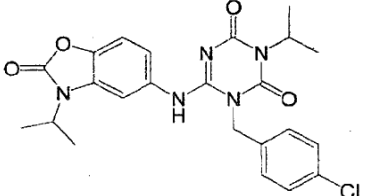
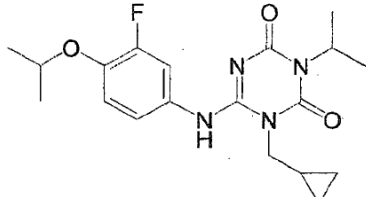
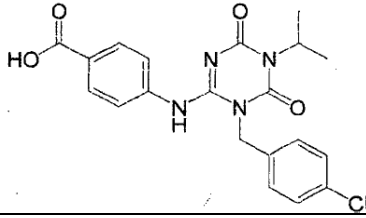
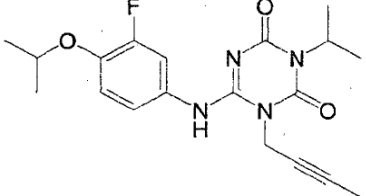
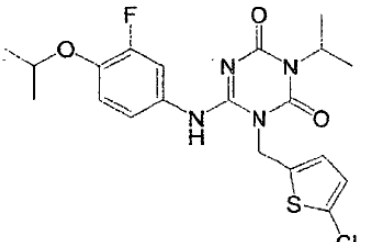
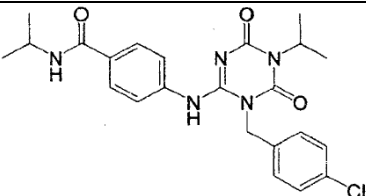
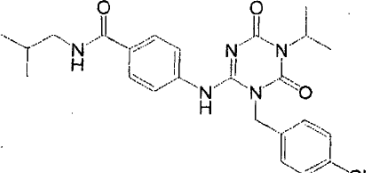
	I-250	470	2,60	3
---	-------	-----	------	---

Tabla 54

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-251	377	2,40	3
	I-252	415	2,30	3
	I-253	375	2,30	3
	I-254	453	2,90	3
	I-255	456	2,40	3

5 Tabla 55

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-256	470	2,50	3

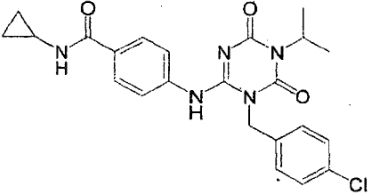
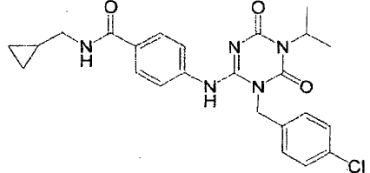
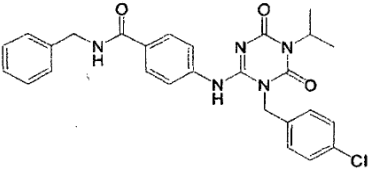
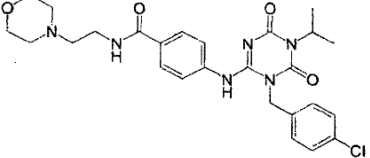
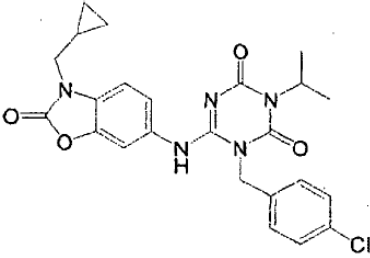
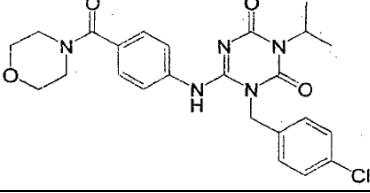
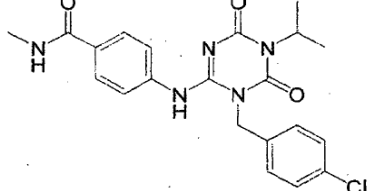
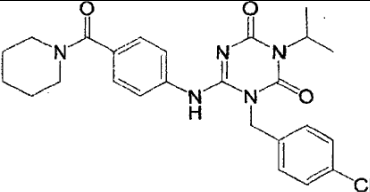
	I-257	454	2,20	3
	I-258	468	2,40	3
	I-259	504	2,50	3
	I-260	528	1,50	3

Tabla 56

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-261	482	2,60	3
	I-262	484	2,20	3
	I-263	428	2,10	3
	I-264	482	2,50	3

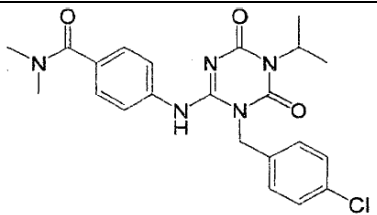
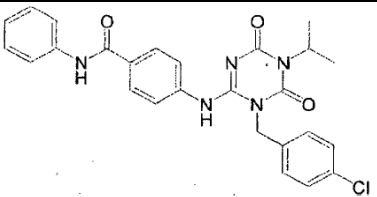
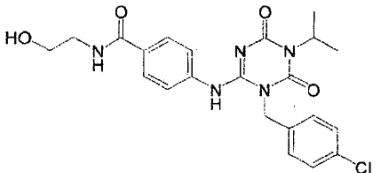
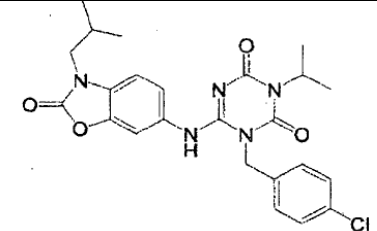
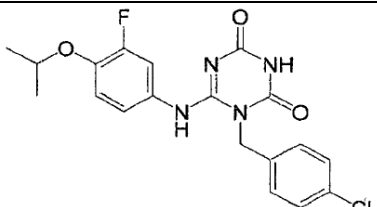
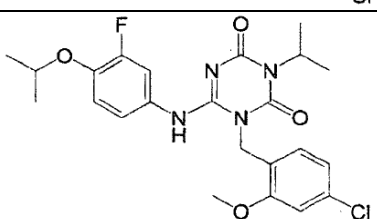
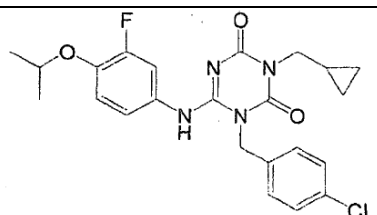
	I-265	442	2,30	3
---	-------	-----	------	---

Tabla 57

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-266	490	2,60	3
	I-267	458	2,00	3
	I-268	484	2,60	3
	I-269	405	2,03	1
	I-270	477	2,42	1

5 Tabla 58

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-271	459	2,49	1

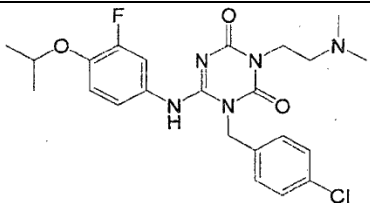
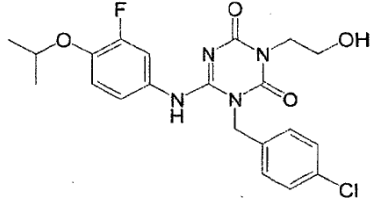
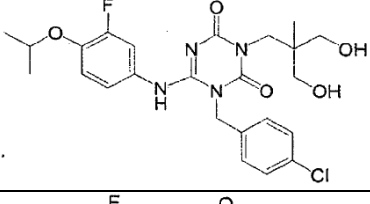
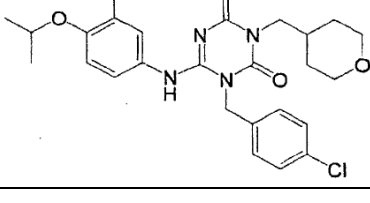
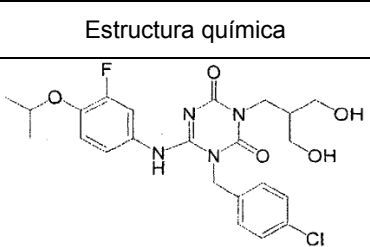
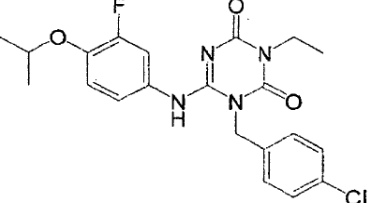
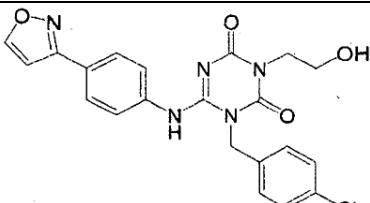
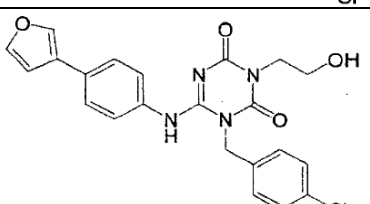
	I-272	476	1,44	1
	I-273	449	1,96	1
	I-274	507	1,98	1
	I-275	503	2,27	1

Tabla 59

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-276	493	1,85	1
	I-277	433	2,34	1
	I-278	440	1,70	1
	I-279	439	1,90	1

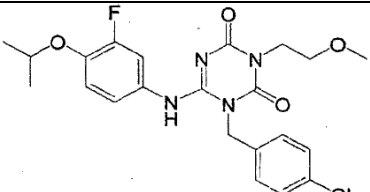
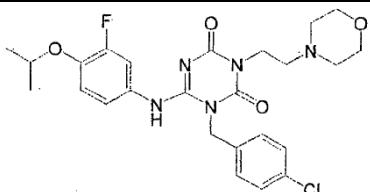
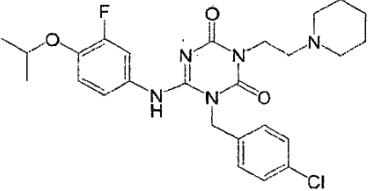
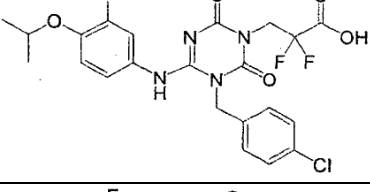
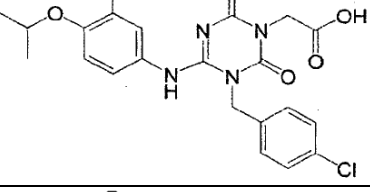
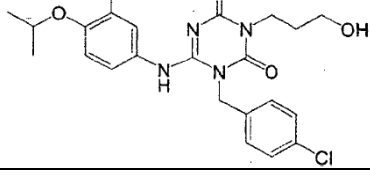
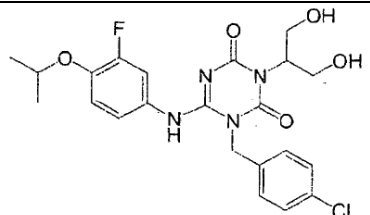
	I-280	463	2,21	1
---	-------	-----	------	---

Tabla 60

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-281	518	1,47	1
	I-282	516	1,50	1
	I-283	513	1,82	1
	I-284	463	1,96	1
	I-285	463	2,00	1

5 Tabla 61

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-286	479	1,80	1

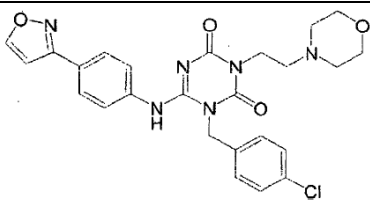
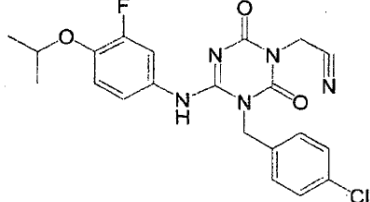
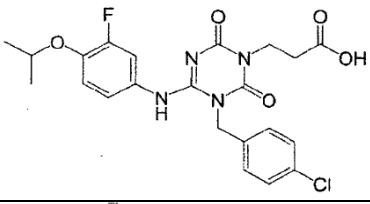
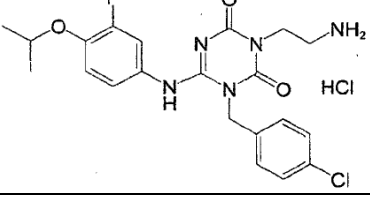
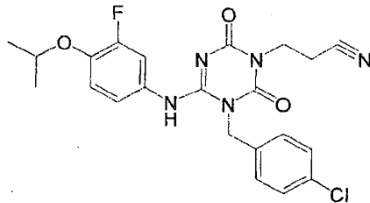
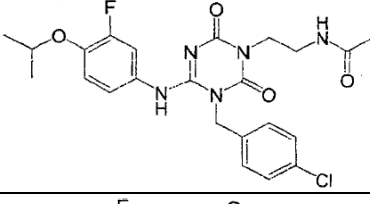
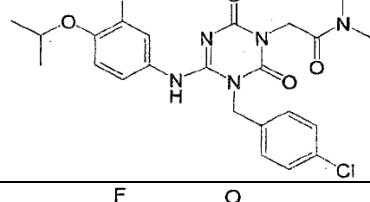
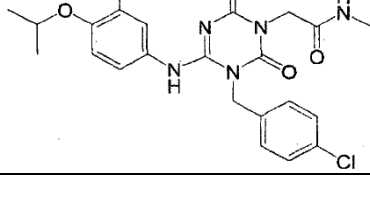
	I-287	509	1,30	1
	I-288	444	2,15	1
	I-289	477	2,00	1
	I-290	448	1,40	1

Tabla 62

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-291	458	2,15	1
	I-292	489	1,90	1
	I-293	490	2,00	1
	I-294	476	1,91	1

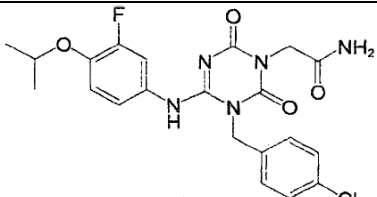
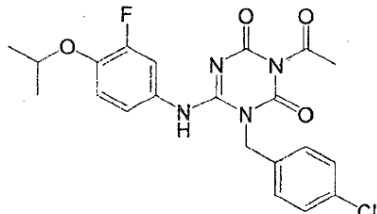
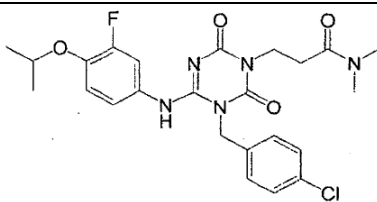
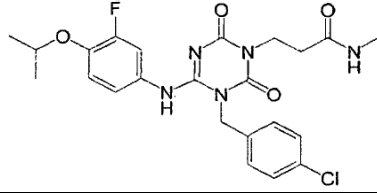
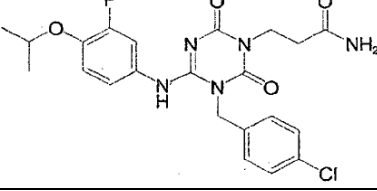
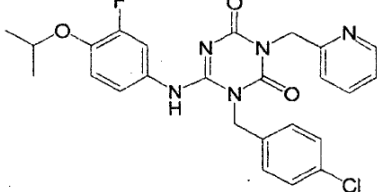
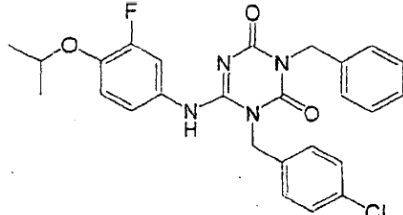
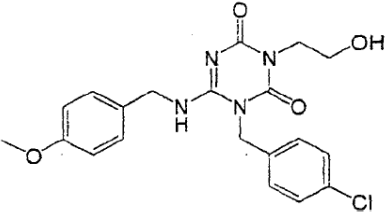
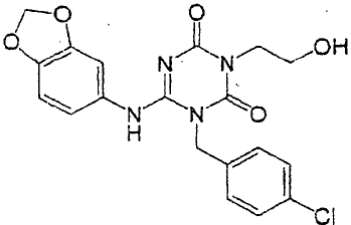
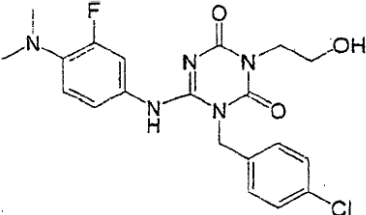
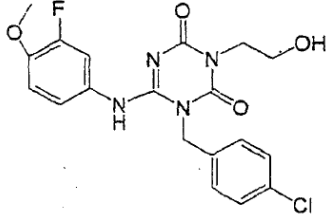
	I-295	462	1,85	1
---	-------	-----	------	---

Tabla 63

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-296	447	2,18	1
	I-297	504	2,04	1
	I-298	490	1,90	1
	I-299	476	1,86	1
	I-300	496	2,06	1

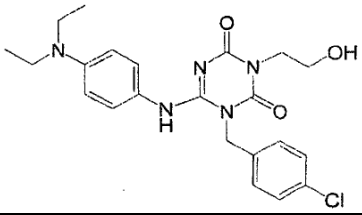
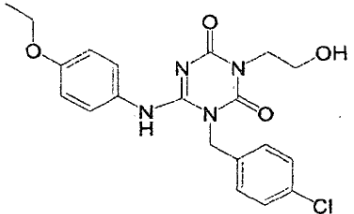
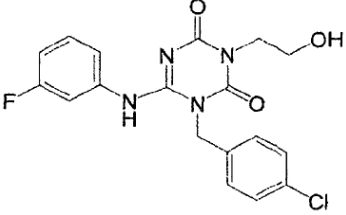
5 Tabla 64

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-301	495	2,53	1

	I-302*	417	1,50	1
	I-303	417	1,60	1
	I-304	434	1,50	1
	I-305	421	1,69	1

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

Tabla 65

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-306	444	1,11	1
	I-307	417	1,72	1
	I-308	391	1,80	1

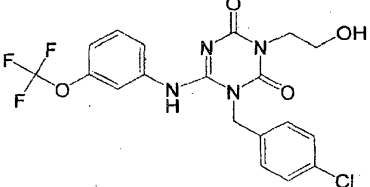
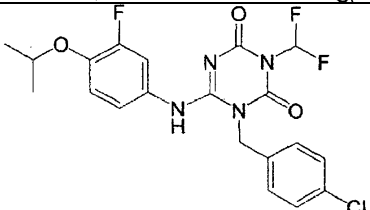
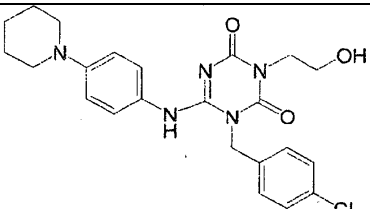
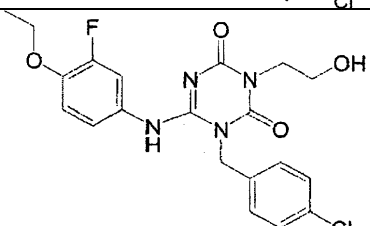
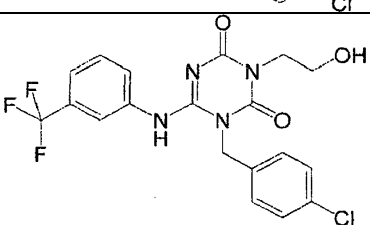
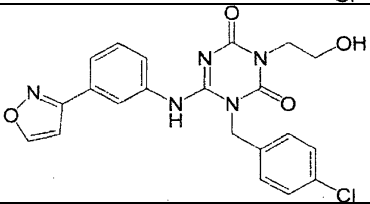
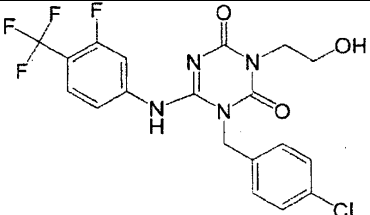
	I-309	457	2,09	1
	I-310	455	2,21	1

Tabla 66

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-311	456	1,14	1
	I-312	435	1,83	1
	I-313	441	2,00	2
	I-314	440	1,70	2
	I-315	459	2,09	2

5 Tabla 67

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

	I-316	409	1,84	2
	I-317	462	1,40	2
	I-318	415	2,01	2
	I-319	379	1,68	2
	I-320	431	1,83	2

Tabla 68

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-321	449	1,99	2
	I-322	457	X	2

	I-323	463	2,16	2
	I-324	473	1,61	2
	I-325*	325	1,10	2

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

Tabla 69

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-326	504	1,93	2
	I-327	472	1,03	2
	I-328	429	2,15	2
	I-329	439	1,80	2
	I-330	428	1,56	2

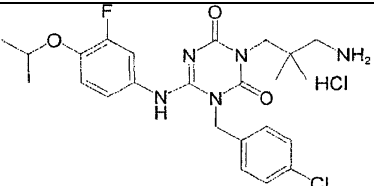
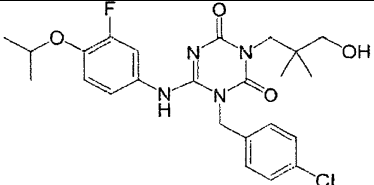
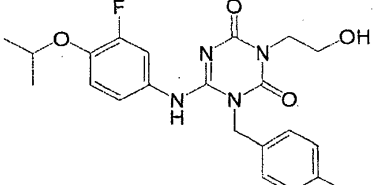
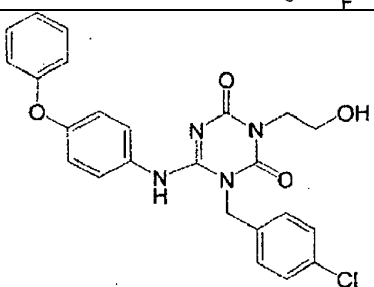
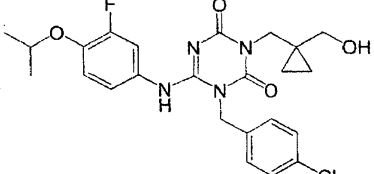
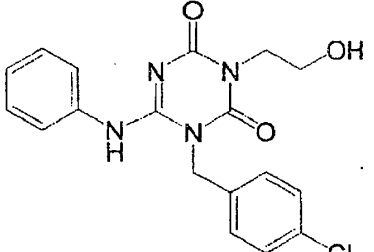
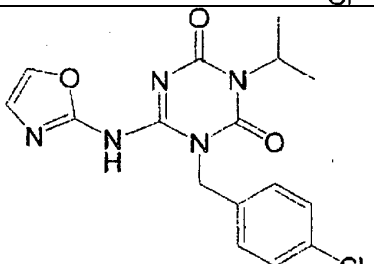
Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-331	490	1,49	2
	I-332	491	2,26	2
	I-333	433	1,80	2
	I-334	465	2,35	3
	I-335	489	2,19	2

Tabla 71

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-336	373	1,61	2
	I-337	362	2,39	2

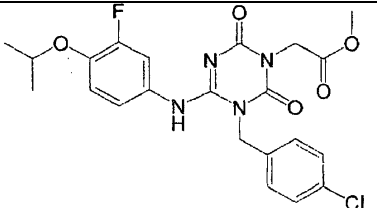
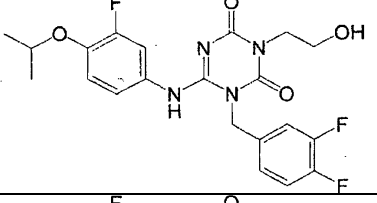
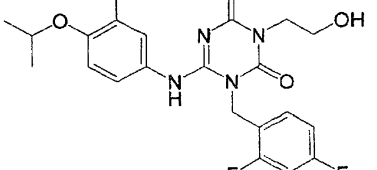
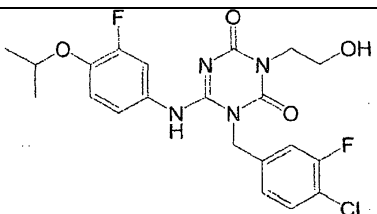
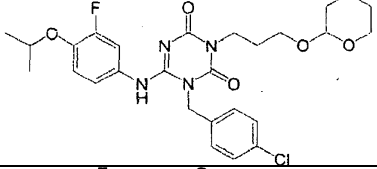
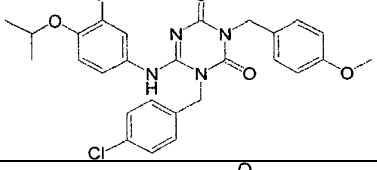
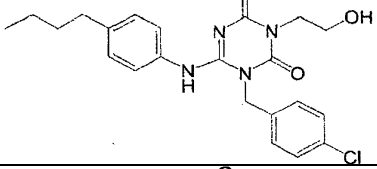
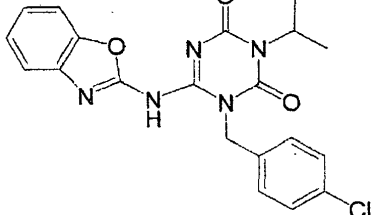
	I-338	477	2,45	3
	I-339	451	1,88	2
	I-340	451	1,84	2

Tabla 72

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-341	467	2,01	2
	I-342	548	2,81	3
	I-343	525	2,50	2
	I-344	429	2,48	3
	I-345	412	2,74	2

5 Tabla 73

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-346	445	2,34	2
	I-347	460	1,78	2
	I-348	447	2,45	2
	I-349	413	2,20	2
	I-350	549	2,55	2

Tabla 74

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-351	465	2,06	2
	I-352	520	1,78	2

	I-353	506	1,77	2
	I-354	521	2,47	2
	I-355	493	2,10	2

Tabla 75

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-356	505	2,33	2
	I-357	455	2,07	2
	I-358	442	2,23	2
	I-359	445	1,85	2

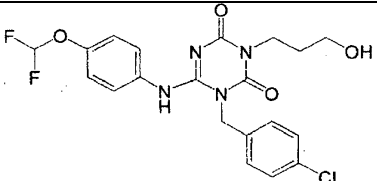
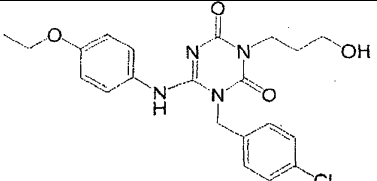
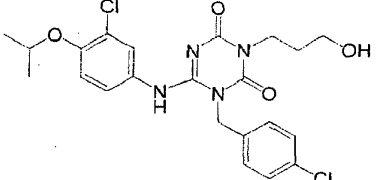
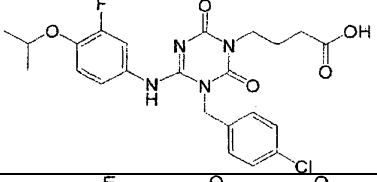
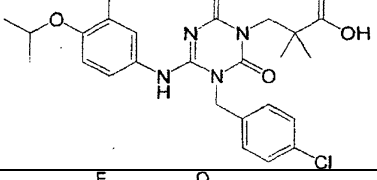
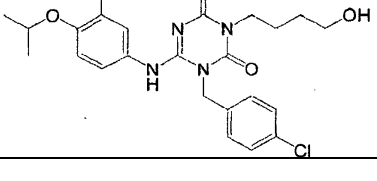
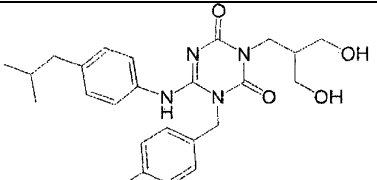
	I-360	453	1,84	2
---	-------	-----	------	---

Tabla 76

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-361	431	1,77	2
	I-362	479	2,12	2
	I-363	491	2,05	2
	I-364	505	2,12	2
	I-365	477	2,03	2

5 Tabla 77

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-366	473	2,33	3

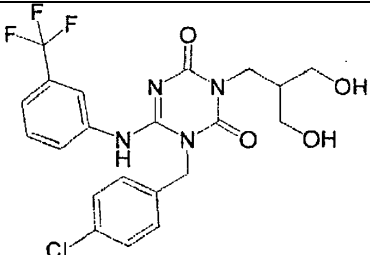
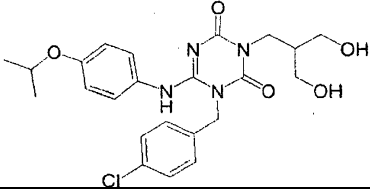
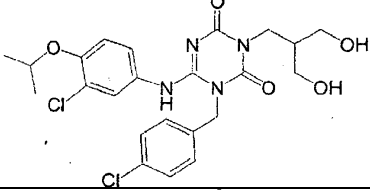
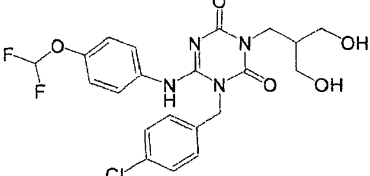
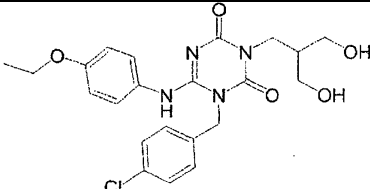
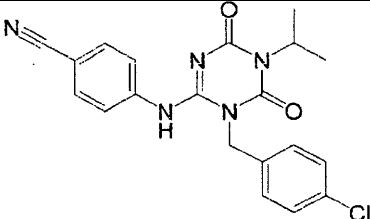
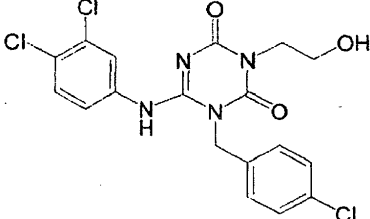
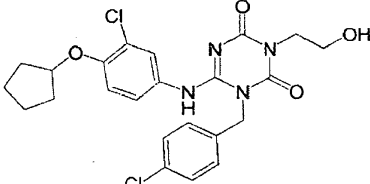
	I-367	485	2,17	3
	I-368	475	2,00	3
	I-369	510	2,24	3
	I-370	483	1,98	3

Tabla 78

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-371	461	1,88	3
	I-372	396	2,27	2
	I-373	443	2,17	2
	I-374	491	2,28	2

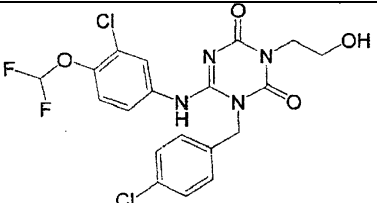
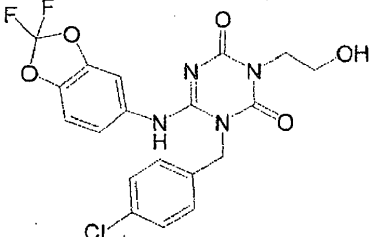
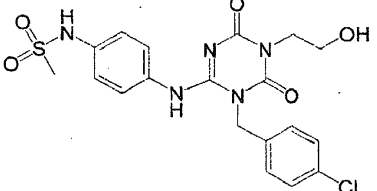
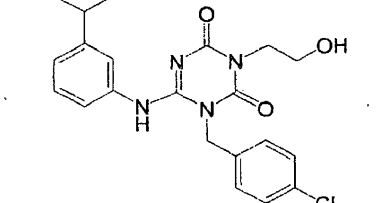
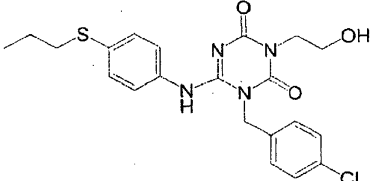
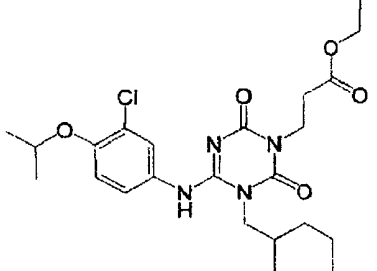
	I-375	473	2,32	3
---	-------	-----	------	---

Tabla 79

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-376	453	2,30	3
	I-377	446	1,41	2
	I-378	415	2,02	2
	I-379	447	2,11	2
	I-380	493	2,49	2

5 Tabla 80

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

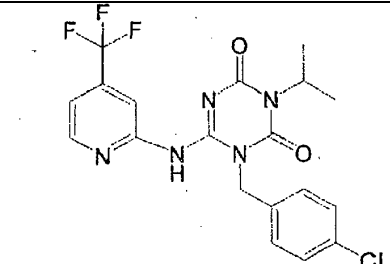
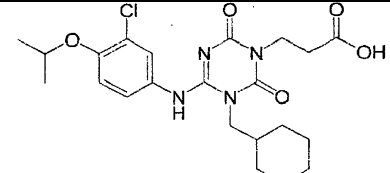
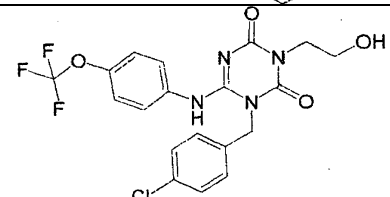
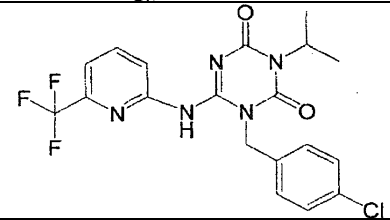
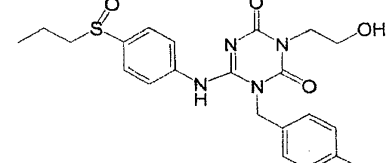
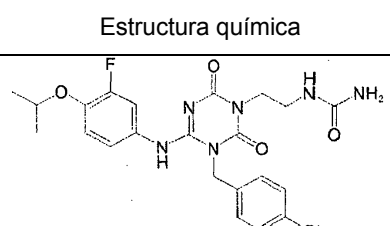
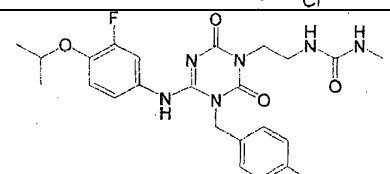
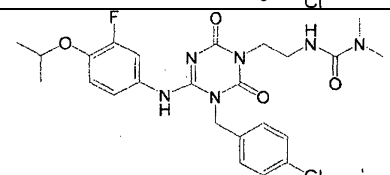
	I-381	440	3,04	3
	I-382	465	2,09	2
	I-383	457	2,32	3
	I-384	440	2,77	2
	I-385	463	1,56	2

Tabla 81

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-386	491	1,81	2
	I-387	505	1,86	2
	I-388	519	1,98	2

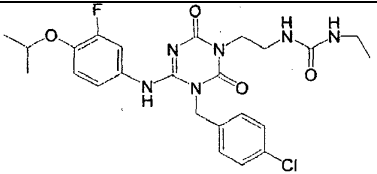
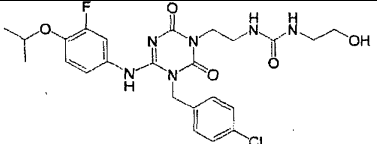
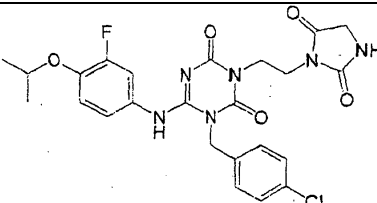
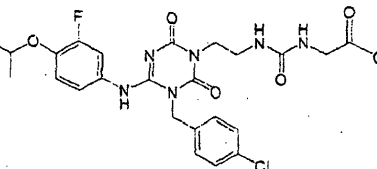
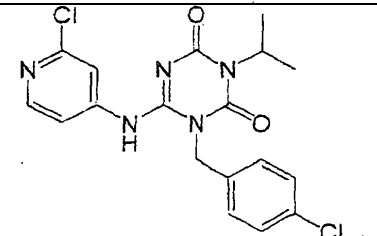
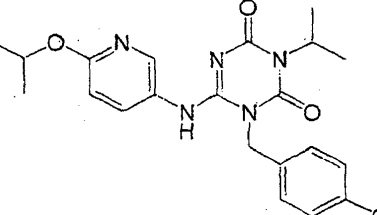
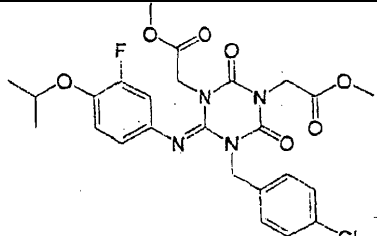
	I-389	519	1,94	2
	I-390	535	1,77	2

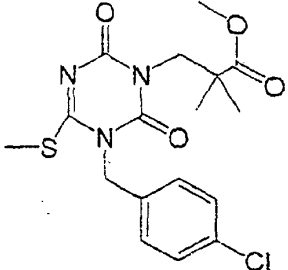
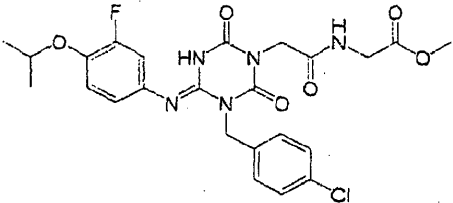
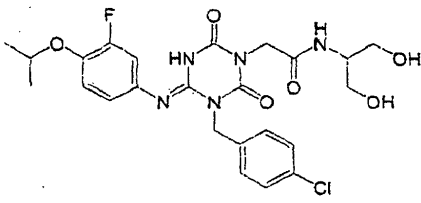
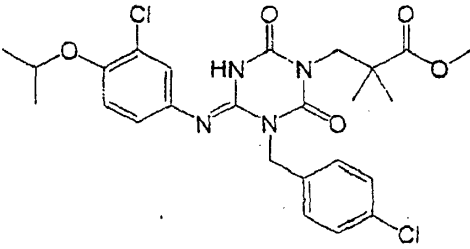
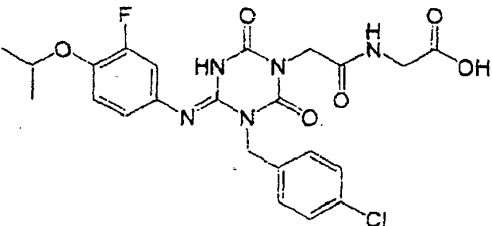
Tabla 82

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-391	531	1,89	2
	I-392	549	1,77	2
	I-393	406	2,28	2
	I-394	430	2,30	2
	I-395*	549	2,77	3

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

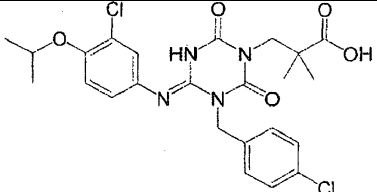
5 Tabla 83

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	------------------	-------	------------------------------	--------

	I-396*	398	2,03	2
	I-397	534	1,94	2
	I-398	536	1,69	2
	I-399	535	2,51	2
	I-400	520	1,81	2

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

Tabla 84

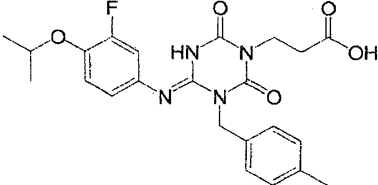
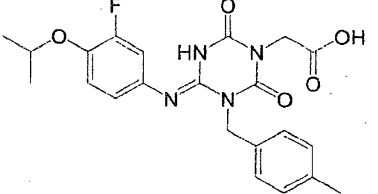
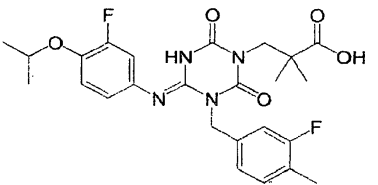
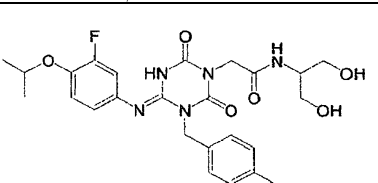
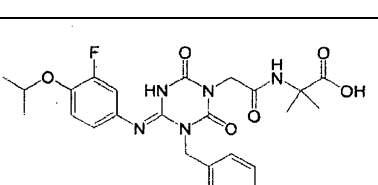
Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-401	521	2,24	2

	I-402	527	2,49	2
	I-403	519	2,40	2
	I-404	499	2,32	2
	I-405	485	2,04	2

Tabla 85

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-406	609	2,74	2
	I-407	625	2,84	2
	I-408	501	2,16	2
	I-409	471	2,13	2
	I-410	457	2,09	2

Tabla 86

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-411	457	1,92	2
	I-412	443	1,87	2
	I-413	503	2,10	2
	I-414	516	1,63	2
	I-415	528	1,84	2

5 Tabla 87

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-416	500	1,74	2
	I-417	514	1,78	2
	I-418	514	1,79	2

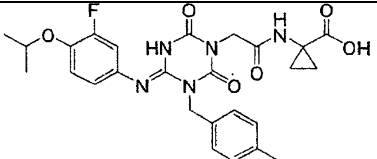
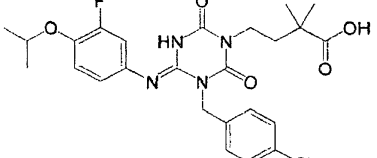
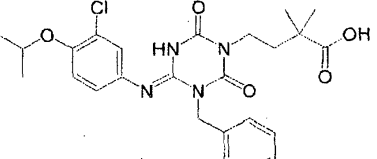
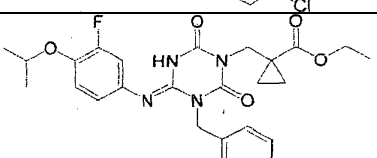
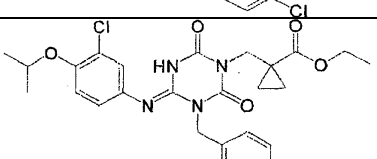
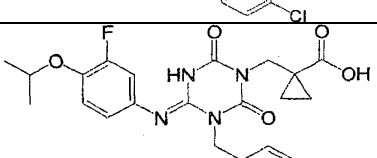
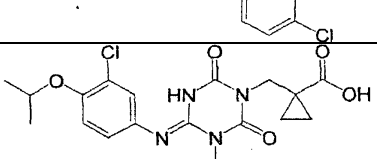
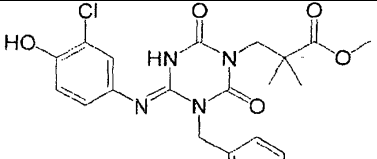
	I-419	526	1,78	2
	I-420	519	2,21	2

Tabla 88

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-421	535	2,32	2
	I-422	531	2,45	2
	I-423	547	2,53	2
	I-424	503	2,09	2
	I-425	519	2,20	2

5 Tabla 89

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-426	493	1,99	2

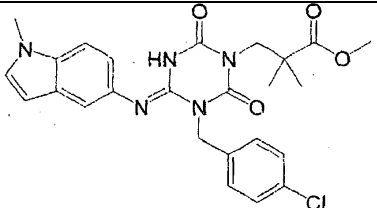
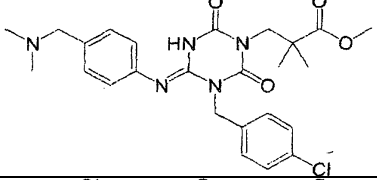
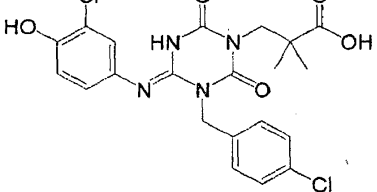
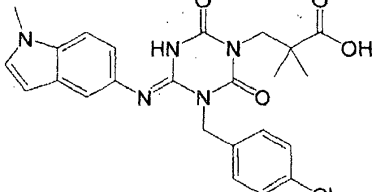
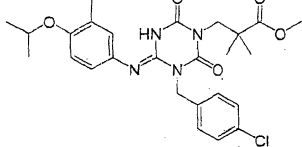
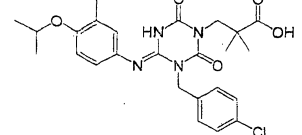
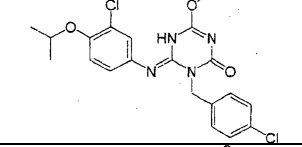
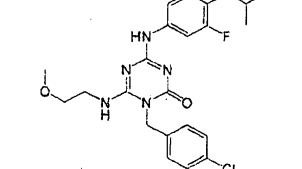
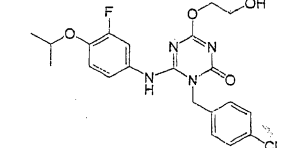
	I-427	496	2,12	2
	I-428	500	1,25	2
	I-429	479	1,72	2
	I-430	482	1,85	2

Tabla 90

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-431	515	2,44	2
	I-432	501	2,15	2
	I-433	435	2,10	1
	II-001*	462	1,79	1
	II-002	449	1,80	1

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

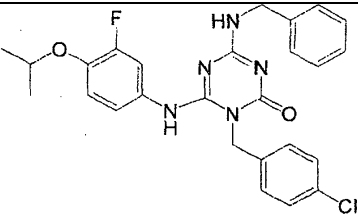
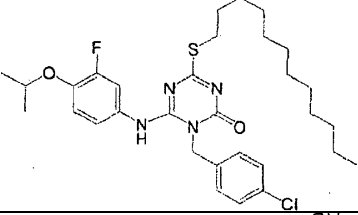
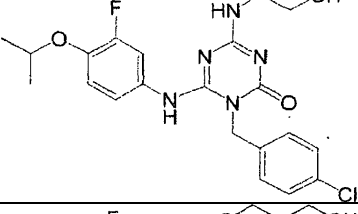
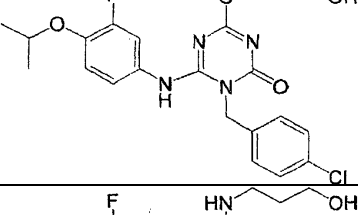
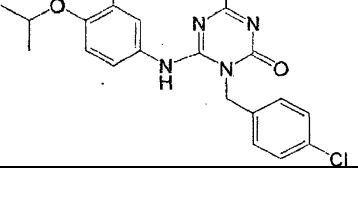
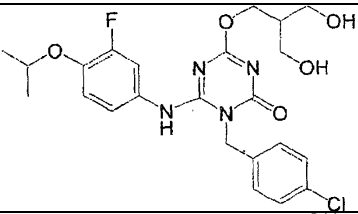
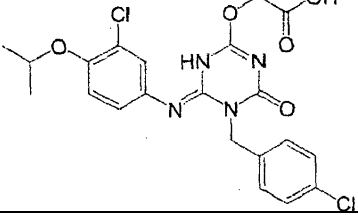
Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	II-003	494	1,90	1
	II-004	590	3,40	1
	II-005	448	1,50	2
	II-006	464	1,80	2
	II-007	462	1,50	2

Tabla 92

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	II-008	493	1,70	2
	II-009	479	1,88	1

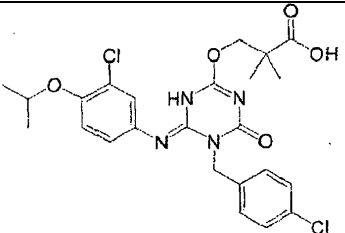
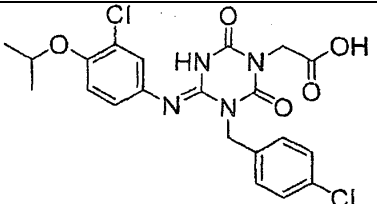
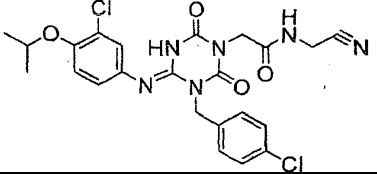
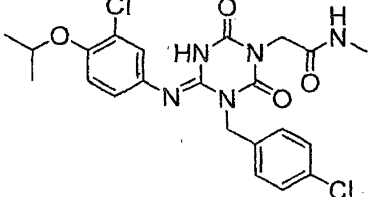
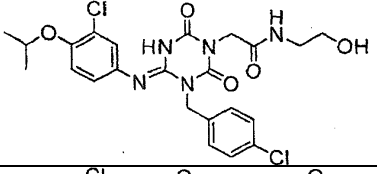
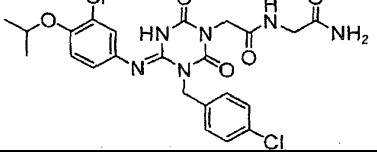
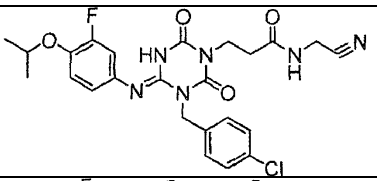
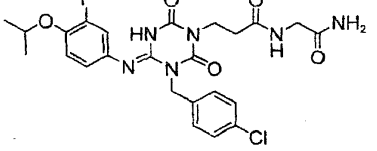
	II-010	521	2,09	1
---	--------	-----	------	---

Tabla 93

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-434	479	2,06	2
	I-435	517	2,21	3
	I-436	492	2,16	3
	I-437	522	2,03	3
	I-438	535	1,98	3

5 Tabla 94

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-439	515	2,11	3
	I-440	533	1,87	3

	I-441	521	2,43	2
	I-442	487	2,23	2
	I-443	509	2,5	3

Tabla 95

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-444	553	2,61	3
	I-445	539	2,33	3
	I-446	507	2,31	2
	I-447	473	2,1	2
	I-448	495	2,22	2

Tabla 96

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-449	511	2,67	2
	I-450	553	2,63	3
	I-451	539	2,36	3
	I-452	505	2,29	2
	I-453	505	2,3	2

Tabla 97

5

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-454	567	2,74	3
	I-455	491	2,22	3
	I-456	491	2,22	3

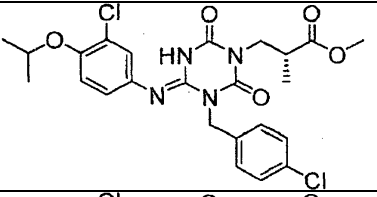
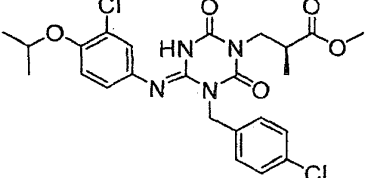
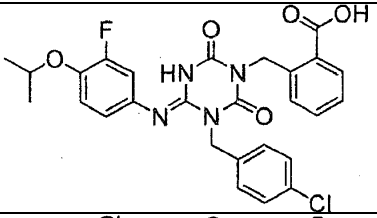
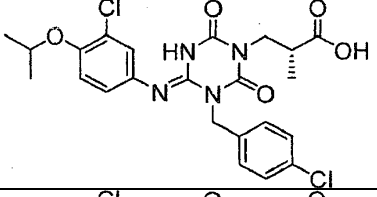
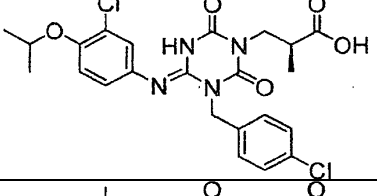
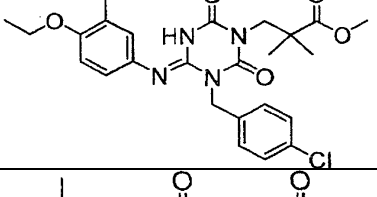
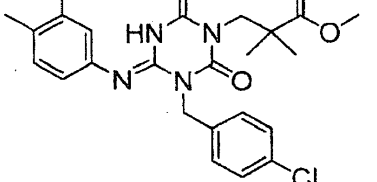
	I-457	521	2,41	2
	I-458	521	2,41	2

Tabla 98

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-459	539	2,38	3
	I-460	507	2,34	3
	I-461	507	2,33	3
	I-462	501	2,33	2
	I-463	471	2,31	2

5

Tabla 99

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

	I-464	457	2,02	2
	I-465	487	2,06	2
	I-466	477	2,41	2
	I-467	527	2,5	2
	I-468	463	2,29	3

Tabla 100

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-469	513	2,41	3
	I-470	482	2,15	3

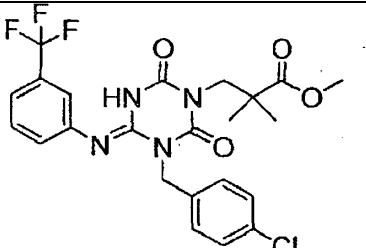
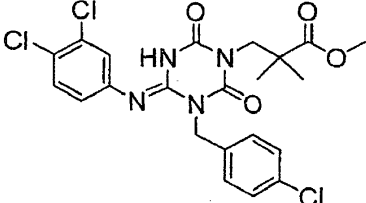
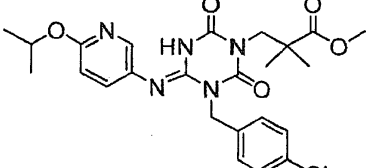
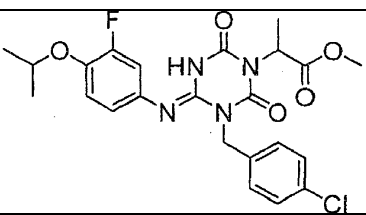
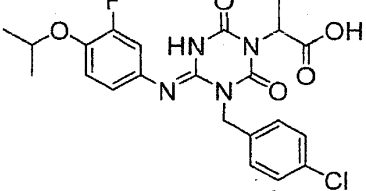
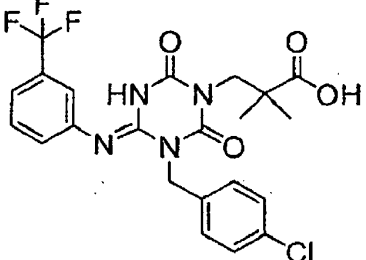
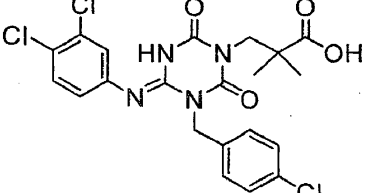
	I-471	511	2,63	3
	I-472	512	2,75	3
	I-473	502	1,78	2

Tabla 101

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-474	491	2,42	3
	I-475	477	2,18	3
	I-476	497	2,2	2
	I-477	499	2,31	2

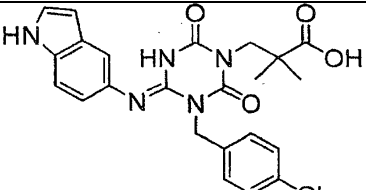
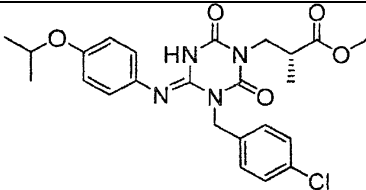
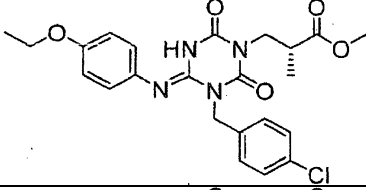
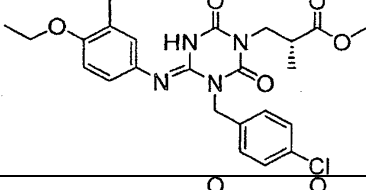
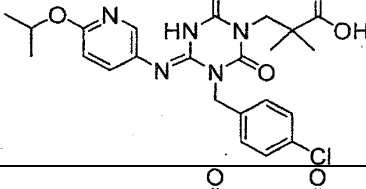
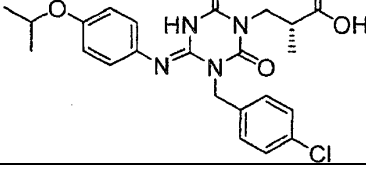
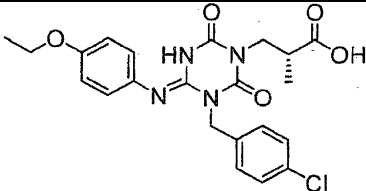
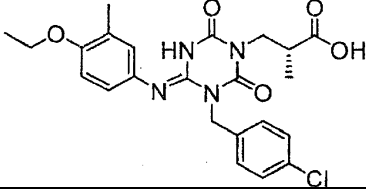
	I-478	468	1,71	2
---	-------	-----	------	---

Tabla 102

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-479	487	2,17	2
	I-480	473	2,06	2
	I-481	487	2,22	2
	I-482	488	1,53	2
	I-483	473	1,93	2

5 Tabla 103

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-484	459	1,82	2
	I-485	473	7,98	2

	I-486	487	2,08	2
	I-487	493	2,03	2
	I-488	498	1,98	2

Tabla 104

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-489	497	2,28	2
	I-490	534	1,62	2
	I-491	483	2	2
	I-492	510	2,23	2
	I-493	496	1,96	2

5 Tabla 105

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-494	498	2,04	2
	I-495	520	1,43	2
	I-496	484	1,75	2
	I-497	484	1,74	2
	I-498	535	2,5	2

Tabla 106

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-499	401	2,03	2
	I-500	507	2,13	2
	I-501	383	1,85	2

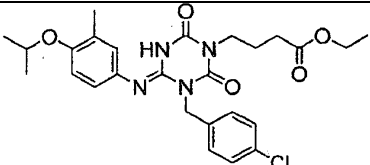
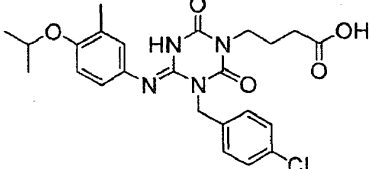
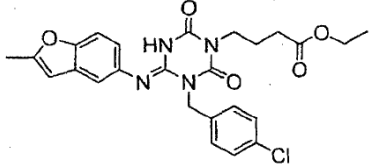
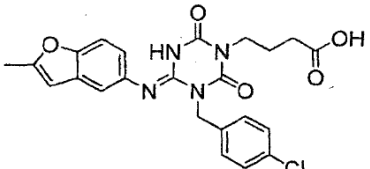
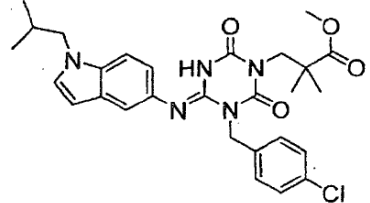
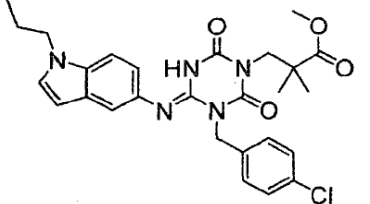
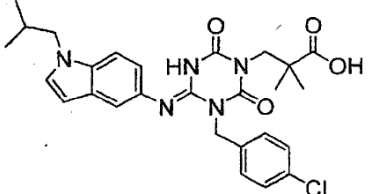
	I-502	515	2,41	2
	I-503	487	2,06	2

Tabla 107

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-504	497	2,25	2
	I-505	469	1,89	2
	I-506	538	2,44	2
	I-507	524	2,34	2
	I-508	524	2,17	2

5 Tabla 108

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

	I-509	510	2,07	2
	I-510	475	2,23	3
	I-511	441	2,67	3
	I-512	533	2,75	3
	I-513	533	2,75	3

Tabla 109

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-514	519	2,5	3
	I-515	485	2,4	3

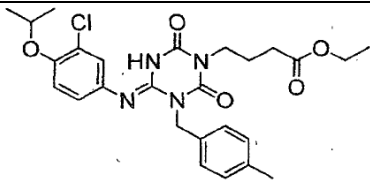
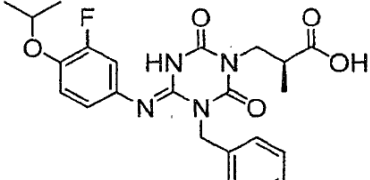
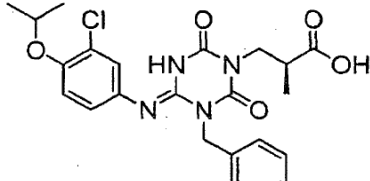
	I-516	516	2,62	3
	I-517	471	2,18	3
	I-518	487	2,28	3

Tabla 110

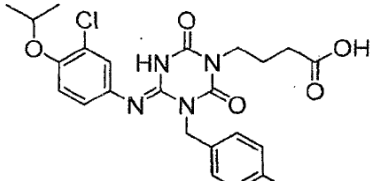
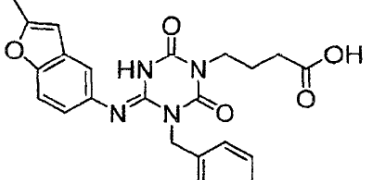
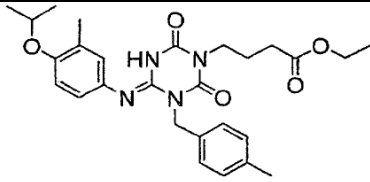
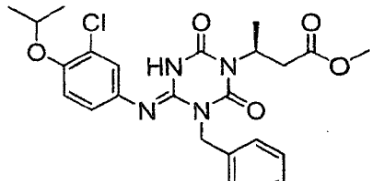
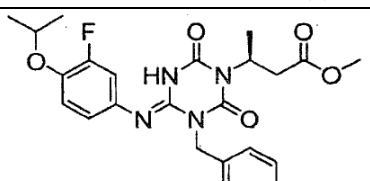
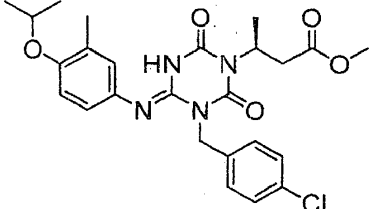
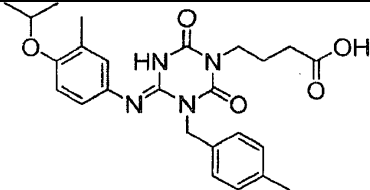
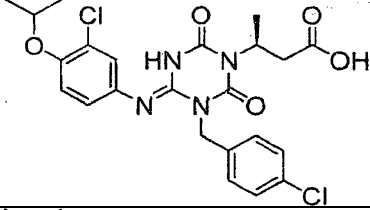
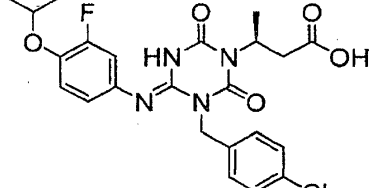
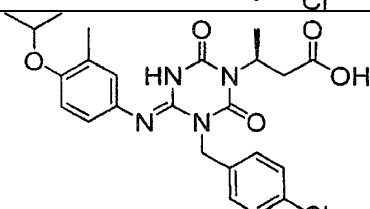
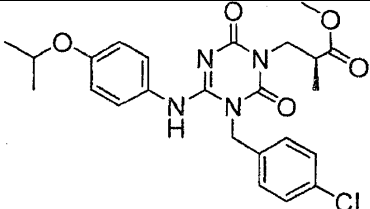
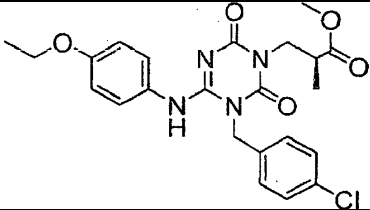
Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-519	487	2,25	3
	I-520	449	2	3
	I-521	495	2,55	3
	I-522	521	2,64	3
	I-523	505	2,53	3

Tabla 111

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-524	501	2,57	3
	I-525	467	2,2	3
	I-526	507	2,38	3
	I-527	491	2,26	3
	I-528	487	2,3	3

5 Tabla 112

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-529	487	2,18	2
	I-530	473	2,07	2

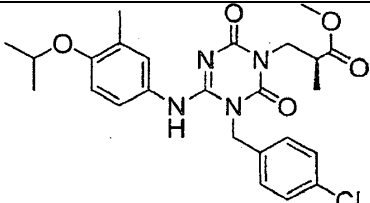
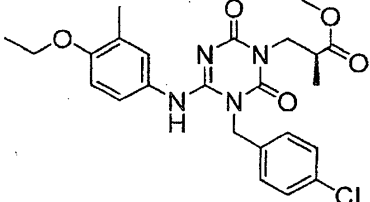
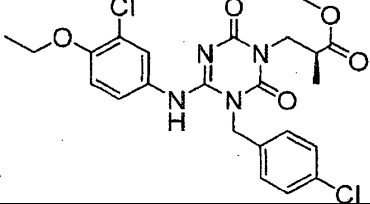
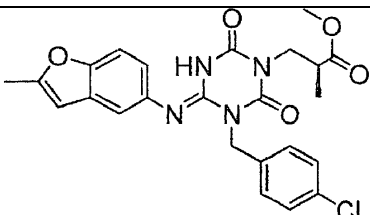
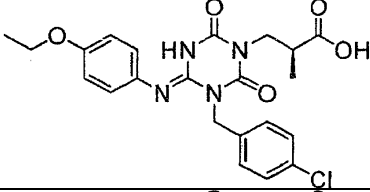
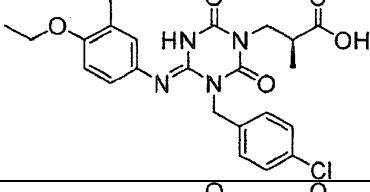
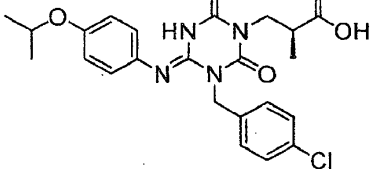
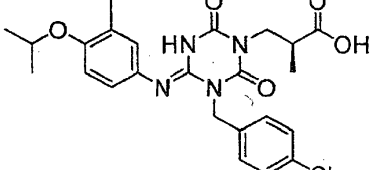
	I-531	501	2,33	2
	I-532	487	2,23	2
	I-533	507	2,29	2

Tabla 113

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-534	483	2,16	2
	I-535	459	1,82	2
	I-536	473	1,98	2
	I-537	473	1,91	2
	I-538	487	2,09	2

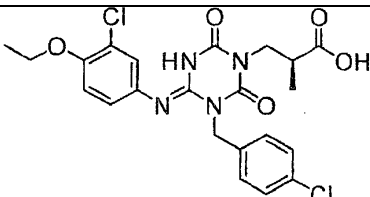
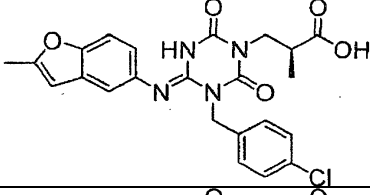
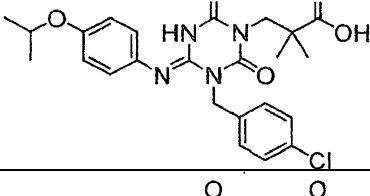
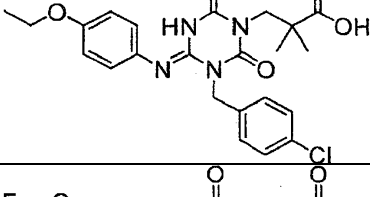
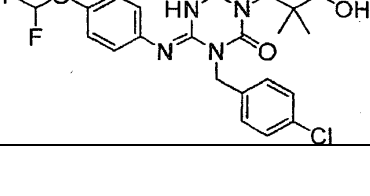
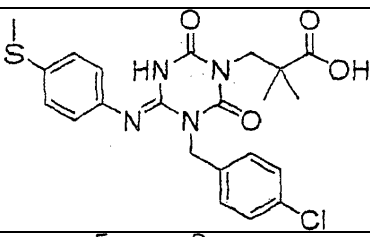
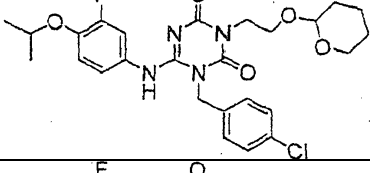
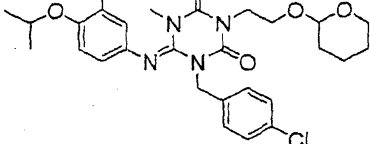
Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-539	493	2,03	2
	I-540	469	1,91	2
	I-541	487	1,99	2
	I-542	473	1,9	2
	I-543	495	1,97	2

Tabla 115

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-544	475	1,99	2
	I-545	533	2,41	2
	I-546*	547	2,76	2

	I-547	507	2,53	2
	I-548	493	2,42	2

*Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

Tabla 116

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-549	521	2,65	2
	I-550	493	2,43	2
	I-551	493	2,23	2
	I-552	479	2,16	2
	I-553	507	2,35	2

5 Tabla 117

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-554	479	2,12	2

	I-555	473	2,37	2
	I-556	521	2,44	2
	I-557	501	2,37	2
	I-558	483	2,16	2

Tabla 118

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-559	459	2,09	2
	I-560	505	2,34	2
	I-561	507	2,18	2
	I-562	491	2,28	3

	I-563	487	2,32	3
--	-------	-----	------	---

Tabla 119

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	I-564	469	2,11	3
	I-565	477	2,41	3
	II-011	478	1,74	2
	II-012	488	2,44	2
	II-013	476	2,04	2

5 Tabla 120

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
--------------------	---------------	-------	---------------------------	--------

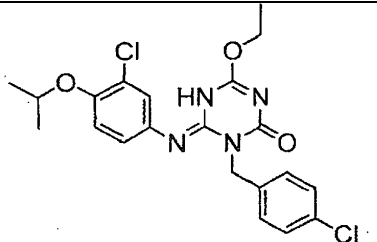
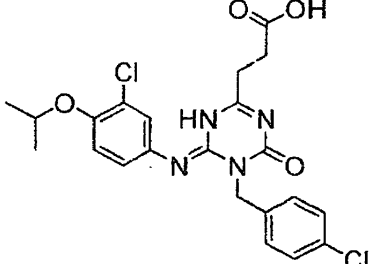
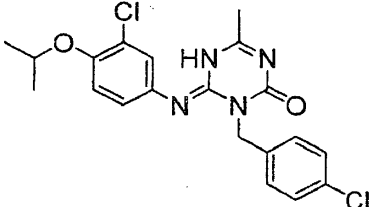
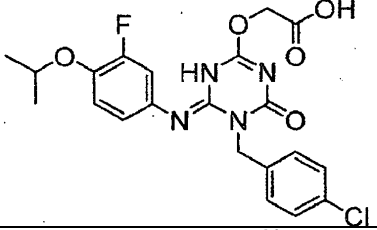
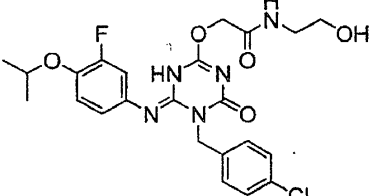
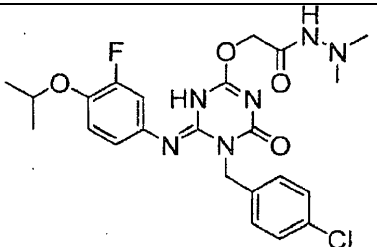
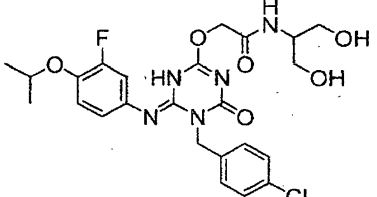
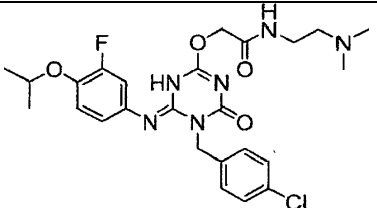
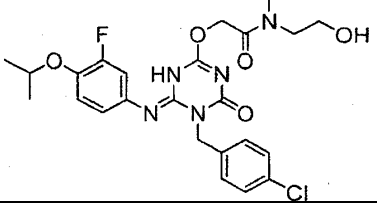
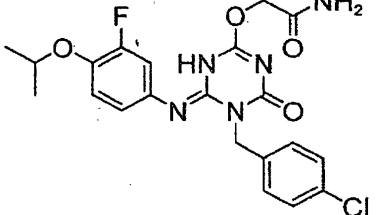
	II-014	449	2,21	2
	II-015	477	2,07	2
	II-016	419	2,28	2
	II-017	463	1,78	2
	II-018	506	1,62	2

Tabla 121

Estructura química	Compuesto n.º	[M+H]	Tiempo de retención (min)	Método
	II-019	505	1,72	2
	II-020	536	1,56	2

	II-021	533	1,4	2
	II-022	520	1,65	2
	II-023	462	1,66	2

Ejemplos de prueba

Se usó una línea celular de expresión estable (célula C6BU-1 transfectada con gen de receptor P2X₃ humano (número de registro de GenBank Y07683)). Se sembraron las células en una placa de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 8000 células/pocillo y se cultivaron en el medio (suero bovino fetal al 8,3%, suero de caballo al 8,3%, antibiótico al 1% y agente antifúngico en DMEM) durante un día a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5%. Se substituyó el medio por disolución de Fluo-3-AM 4 μM (pH 7,5) que contenía HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecida 2,5 mM, BSA al 10% y Pluronic F-127 al 0,08%, y se incubó a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5% durante una hora. Se lavó la placa con tampón de lavado (HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecida 2,5 mM, pH 7,5) y a cada pocillo se le añadieron 40 μl de este tampón. Se colocó la placa en un sistema de examen de alto rendimiento FDSS 3000 (Hamamatsu Photonics K.K.). Se inició la medición de la intensidad de fluorescencia mediante el instrumento FDSS 3000 y se dispensaron 40 μl de disoluciones en DMSO que contenían diferentes concentraciones del compuesto de prueba preparadas mediante dilución con tampón de dilución (HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecida 2,5 mM, Pluronic F-127 al 0,1%, pH 7,5) en cada pocillo mediante el dispensador automático incorporado. Cinco minutos después, se dispuso una disolución de ATP 40 nM (50 μl) preparada mediante dilución con el tampón de dilución mediante el dispensador automático incorporado y se continuó la medición de la intensidad de fluorescencia durante 3 min. Para cada pocillo, se calculó la intensidad de fluorescencia máxima específica como la razón de la intensidad de fluorescencia máxima tras la adición de la disolución de ATP con respecto a la intensidad de fluorescencia al inicio de la medición. Se calculó la inhibitoria al 50% (CI₅₀) suponiendo que la intensidad de fluorescencia máxima específica sin compuesto de prueba es una inhibición del 0% y que la intensidad de fluorescencia máxima específica cuando se añadió el tampón de dilución en lugar de disolución de ATP es una inhibición del 100%, para evaluar la actividad inhibidora del compuesto de prueba. Se usó software FDSS (Hamamatsu Photonics K.K.) para el cálculo de la intensidad de fluorescencia máxima específica. Se calculó la CI₅₀ usando Microsoft™ Excel™ (Microsoft Corporation) y XLfit™ (ID Business Solutions Ltd.)

En las siguientes tablas se muestran los resultados de los compuestos de la invención.

Tabla 122

N.º de compuesto	P2X ₃ , CI ₅₀ (μM)	N.º de compuesto	P2X ₃ , CI ₅₀ (μM)	N.º de compuesto	P2X ₃ , CI ₅₀ (μM)	N.º de compuesto	P2X ₃ , CI ₅₀ (μM)
I-020	0,389	I-271	0,032	I-329	0,266	I-383	0,532
I-021	0,197	I-272	0,180	I-330	0,594	I-385	0,908
I-029	0,595	I-273	0,038	I-331	0,066	I-366	0,041
I-097	0,505	I-274	0,009	I-332	0,008	I-387	0,037
I-116	0,484	I-275	0,021	I-333	0,192	I-388	0,036
I-117	0,387	I-276	0,012	I-334	0,099	I-389	0,064
I-118	0,231	I-277	0,038	I-335	0,007	I-390	0,067

I-121	0,246	I-278	0,931	I-338	0,053	I-399	0,133
I-123	0,815	I-280	0,030	I-339	0,775	I-392	0,038
I-126	0,689	I-281	0,012	I-340	0,336	I-394	0,435
I-128	0,840	I-282	0,027	I-341	0,149	I-397	0,019
I-130	0,953	I-283	0,019	I-342	0,005	I-398	0,007
I-133	0,339	I-284	0,629	I-343	0,021	I-399	0,008
I-138	0,619	I-285	0,014	I-344	0,128	I-400	0,044
I-141	0,685	I-286	0,277	I-346	0,016	I-401	0,007
I-162	0,379	I-287	0,222	I-347	0,251	I-402	0,443
I-164	0,860	I-288	0,093	I-348	0,013	I-403	0,015
I-181	0,985	I-289	0,066	I-349	0,113	I-404	0,012
I-182	0,714	I-290	0,266	I-350	0,010	I-405	0,032
I-200	0,128	I-291	0,009	I-351	0,015	I-406	0,030
I-203	0,110	I-292	0,034	I-352	0,036	I-407	0,027
I-204	0,558	I-293	0,351	I-353	0,018	I-408	0,010
I-217	0,268	I-294	0,040	I-354	0,008	I-409	0,012
I-218	0,505	I-295	0,046	I-355	0,020	I-410	0,044
I-221	0,276	I-296	0,176	I-356	0,012	I-411	0,061
I-223*	0,909	I-297	0,045	I-357	0,047	I-413	0,099
I-227	0,970	I-298	0,027	I-358	0,055	I-414	0,007
I-228	0,031	I-299	0,046	I-359	0,040	I-415	0,314
I-234	0,298	I-300	0,025	I-360	0,148	I-416	0,035
I-235	0,985	I-301	0,048	I-361	0,076	I-417	0,035
I-237	0,230	I-305	0,946	I-362	0,007	I-418	0,200
I-238	0,658	I-307	0,250	I-363	0,078	I-419	0,071
I-239	0,116	I-309	0,357	I-364	0,030	I-420	0,053
I-240	0,953	I-310	0,389	I-365	0,018	I-421	0,019
I-241	0,447	I-311	0,142	I-366	0,046	I-422	0,006
I-242	0,787	I-312	0,104	I-367	0,040	I-423	0,004
I-243	0,450	I-313	0,178	I-368	0,041	I-424	0,049
I-244	0,045	I-314	0,555	I-369	0,007	I-425	0,016
I-245	0,168	I-315	0,183	I-370	0,154	I-426	0,211
I-246	0,996	I-316	0,712	I-371	0,063	I-427	0,678
I-248	0,420	I-317	0,137	I-372	0,964	I-429	0,779
I-254	0,144	I-320	0,083	I-373	0,185	I-431	0,004
I-255	0,520	I-321	0,033	I-374	0,080	I-432	0,026
I-256	0,867	I-322	0,112	I-375	0,152	I-433	0,199
I-257	0,682	I-323	0,148	I-377	0,755	II-002	0,079
I-258	0,683	I-324	0,309	I-378	0,347	II-006	0,398
I-266	0,861	I-325*	0,665	I-379	0,330	II-008	0,943
I-269	0,415	I-326	0,011	I-380	0,034	II-009	0,034
I-270	0,271	I-328	0,124	I-382	0,096	II-010	0,349

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

Tabla 123

5

N.º de compuesto	P2X ₃ , Cl ₅₀ (µM)	N.º de compuesto	P2X ₃ , Cl ₅₀ (µM)	N.º de compuesto	P2X ₃ , Cl ₅₀ (µM)	N.º de compuesto	P2X ₃ , Cl ₅₀ (µM)
I-434	0,407	I-468	0,137	I-5G2	0,020	I-539	0,007
I-435	0,006	I-469	0,101	I-503	0,050	I-540	0,027
I-436	0,008	I-470	0,080	I-504	0,015	I-541	0,058
I-437	0,006	I-471	0,024	I-505	0,120	I-542	0,096
I-438	0,005	I-472	0,047	I-506	0,279	I-543	0,172
I-439	0,018	I-473	0,583	I-507	0,301	I-544	0,601
I-440	0,055	I-474	0,014	I-508	0,511	I-545	0,006
I-441	0,011	I-475	0,571	I-509	0,652	I-546*	0,459
I-442	0,117	I-476	0,035	I-510	0,098	I-547	0,011
I-443	0,207	I-477	0,056	I-515	0,006	I-548	0,012
I-444	0,017	I-478	0,629	I-516	0,005	I-549	0,019
I-445	0,008	I-479	0,007	I-517	0,015	I-550	0,033
I-446	0,020	I-480	0,012	I-518	0,007	I-551	0,034
I-447	0,279	I-481	0,012	I-519	0,012	I-552	0,023

I-448	0,388	I-483	0,100	I-520	0,080	I-553	0,034
I-450	0,036	I-484	0,290	I-521	0,004	I-554	0,139
I-451	0,016	I-485	0,198	I-522	0,029	I-555	0,013
I-452	0,003	I-486	0,042	I-523	0,072	I-556	0,005
I-453	0,005	I-487	0,027	I-524	0,060	I-557	0,019
I-454	0,024	I-488	0,124	I-525	0,054	I-558	0,005
I-455	0,030	I-489	0,010	I-526	0,024	I-559	0,097
I-456	0,008	I-490	0,046	I-527	0,033	I-560	0,007
I-457	0,003	I-491	0,027	I-528	0,053	I-561	0,008
I-458	0,004	I-492	0,102	I-529	0,022	I-562	0,027
I-459	0,039	I-493	0,952	I-530	0,034	I-563	0,040
I-460	0,016	I-494	0,034	I-531	0,010	I-564	0,048
I-461	0,009	I-495	0,125	I-532	0,029	II-012	0,568
I-462	0,004	I-496	0,125	I-533	0,010	II-013	0,430
I-463	0,074	I-497	0,458	I-534	0,018	II-014	0,254
I-464	0,564	I-498	0,009	I-535	0,052	II-015	0,614
I-465	0,057	I-499	0,137	I-536	0,046		
I-466	0,037	I-500	0,013	I-537	0,019		
I-467	0,037	I-501	0,191	I-538	0,016		

* Compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

Ejemplos de prueba 2: Prueba de MBI fluorescente de CYP3A4

5 La prueba de MBI fluorescente de CYP3A4 es una prueba que investiga la potenciación de la inhibición de CYP3A4 de un compuesto mediante una reacción de metabolismo, y se realizó la prueba usando, como CYP3A4 una enzima expresada en *Escherichia coli* y empleando, como índice, una reacción en la que se desbencila 7-benciloxtirfluorometilcumarina (7-BFC) mediante la enzima CYP3A4 para producir un metabolito, 7-hidroxitirfluorometilcumarina (HFC) emitiendo luz fluorescente.

10 Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 5,6 $\mu\text{mol/l}$ 7-BFC; tiempo de reacción previa, 0 ó 30 minutos; time de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 25°C (temperatura ambiente); contenido de CYP3A4 (expresado en *Escherichia coli*), en la reacción previa 62,5 pmol/ml, en la reacción 6,25 pmol/ml (a una dilución de 10 veces); concentración de fármaco de prueba, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/l}$ (seis puntos).

15 Se añadieron una enzima en un tampón K-Pi (pH 7,4) y una disolución de fármaco de prueba como disolución de reacción previa a una placa de 96 pocillos en la composición de la reacción previa, se transfirió una parte de esto a otra placa de 96 pocillos de modo que se diluyó en 1/10 mediante un sustrato en un tampón K-Pi, se añadió NADPH como cofactor para iniciar una reacción como índice (sin preincubación) y, después de un tiempo predeterminado de reacción, se añadió acetonitrilo/Tris (trishidroxiaminometano) 0,5 mol/l = 4/1 para detener la reacción. Además, se añadió NADPH a una disolución de preincubación restante para iniciar una preincubación (con preincubación) y, tras un tiempo predeterminado de preincubación, se transfirió una parte a otra placa de modo que se diluyó en 1/10 con un sustrato y un tampón K-Pi para iniciar una reacción como índice. Tras un tiempo predeterminado de reacción, se añadió acetonitrilo/Tris (trishidroxiaminometano) 0,5 mol/l = 4/1 para detener la reacción. Para la placa en la que se había realizado cada reacción de índice, se midió un valor de fluorescencia de 7-HFC, que es un metabolito, con un lector de placas de fluorescencia (ex = 420 nm, em = 535 nm).

20 Se adoptó la adición de tan sólo DMSO, que es un disolvente que disuelve un fármaco, a un sistema de reacción como control (100%), se calculó la actividad restante (%) a cada concentración de un fármaco de prueba añadida como disolución, y se calculó la CI_{50} mediante suposición inversa mediante un modelo logístico usando una concentración y una tasa de inhibición. Cuando la diferencia entre valores de CI_{50} es de 5 μM o más, esto se definió como (+) y, cuando la diferencia es de 3 μM o menos, esto se definió como (-).

35 Ejemplos de prueba 3: Prueba de inhibición de CYP

40 Usando microsoma hepático humano combinado disponible comercialmente, y empleando, como marcadores, O-desetilación de 7-etoxirresorufina (CYP1A2), metil-hidroxilación de tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación de mefenitoína (CYP2C19), O-desmetilación de dextrometorfano (CYP2D6) e hidroxilación de terfenadina como reacciones de metabolismo de sustrato típicas de cinco formas principales de enzima CYP humanas (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evaluó un grado de inhibición de la cantidad de producción de cada metabolito por un compuesto de prueba.

45 Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, etoxirresorufina 0,5 $\mu\text{mol/l}$ (CYP1A2), tolbutamida 100 $\mu\text{mol/l}$ (CYP2C9), S-mefenitoína 50 $\mu\text{mol/l}$ (CYP2C19), dextrometorfano 5 $\mu\text{mol/l}$ (CYP2D6), terfenadina 1 $\mu\text{mol/l}$

(CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37°C; enzima, microsoma hepático humano combinado 0,2 mg de proteína/ml; concentración de fármaco de prueba, 1, 5, 10, 20 µmol/l (cuatro puntos).

Se añadieron cada una de las cinco clases de sustratos, microsoma hepático humano, o un fármaco de prueba en tampón Hepes 50 mM, como disolución de reacción a una placa de 96 pocillos en la composición tal como se describió anteriormente, se añadió NADPH como cofactor para iniciar las reacciones de metabolismo como marcadores y, tras la incubación a 37°C durante 15 minutos, se añadió una disolución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Tras la centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos, se cuantificó la resorufina (metabolito de CYP1A2) en el sobrenadante mediante un contador de múltiples marcadores de fluorescencia y se cuantificaron hidróxido de tributamida (metabolito de CYP2CP), 4'-hidróxido de mefenitoína (metabolito de CYP2C19), dextrometorfano (metabolito de CYP2D6) y alcohol de terfenadina (metabolito de CYP3A4) mediante CL/EM/EM.

Se adoptó la adición de tan sólo DMSO, que es un disolvente que disuelve un fármaco, a un sistema de reacción como control (100%), se calculó la actividad restante (%) a cada concentración de un fármaco de prueba añadido como la disolución y se calculó la CI_{50} mediante suposición inversa mediante un modelo logístico usando una concentración y una tasa de inhibición.

Ejemplos de prueba 4: Prueba de FAT

Se inocularon 20 µl de bacilo tifoideo de rata almacenado congelado (*Salmonella typhimurium*, cepa TA98, cepa TA100) en 10 ml de un medio de nutrientes líquido (caldo de nutrientes Oxoid n.º 2 al 2,5%) y se cultivó esto antes de la agitación a 37°C durante 10 horas. Se centrifugaron 9 ml de una disolución bacteriana de la cepa TA98 (2000 x g, 10 minutos) para eliminar una disolución de cultivo, se suspendieron las bacterias en 9 ml de un tampón Micro F (K_2HPO_4 : 3,5 g/l, KH_2PO_4 : 1 g/l, $(NH_4)_2SO_4$: 1 g/l, citrato de trisodio deshidratado: 0,25 g/l, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0,1 g/l), se añadió la suspensión a 110 ml de un medio de exposición (tampón Micro F que contenía biotina: 8 µg/ml, histidina: 0,2 µg/ml, glucosa: 8 mg/ml), y se añadió la cepa TA100 a 120 ml del medio de exposición con respecto a 3,16 ml de la disolución bacteriana para preparar una disolución bacteriana de prueba. Se mezclaron 12 µl de cada uno de una disolución en DMSO de sustancia de prueba (dilución en 8 fases desde la dosis máxima de 50 mg/ml a una razón de 2 veces), DMSO como control negativo, 50 µg/ml de disolución en DMSO de 1-óxido de 4-nitroquinolina para la cepa TA98, 0,25 µg/ml de una disolución en DMSO de 2-(fúril)-3-(5-nitro-2-fúril)acrilamida para la cepa TA100 en la condición no activante del metabolismo, 40 µg/ml de disolución en DMSO de 2-aminoantraceno para la cepa TA98, 20 µg/ml de disolución en DMSO de 2-aminoantraceno para la cepa TA100 en la condición activante del metabolismo como control positivo, y 588 µl de la disolución bacteriana de prueba (una disolución mixta de 498 µl de la disolución bacteriana de prueba y 90 µl de mezcla S9 en la condición activante del metabolismo), y se cultivó esto con agitación a 37°C durante 90 minutos. Se mezclaron 460 µl de la disolución bacteriana expuesta a la sustancia de prueba con 2300 µl de un medio indicador (tampón Micro F que contenía biotina: 8 µg/ml, histidina: 0,2 µg/ml, glucosa: 8 mg/ml, púrpura de bromocresol: 37,5 µg/ml), se dispensaron 50 µl de cada una en 48 pocillos de microplaca/dosis, y se sometió esto a un cultivo estacionario a 37°C durante 3 días. Dado que un pocillo que contiene una bacteria que ha logrado la capacidad de proliferación mediante mutación de un gen de enzima que sintetiza un aminoácido (histidina) pasa de púrpura a amarillo debido a un cambio de pH, se cuentan los pocillos con proliferación bacteriana que pasan a amarillo en 48 pocillos por dosis, y se evaluó comparando con un grupo de control negativo.

Ejemplos de prueba 5: Prueba de solubilidad

Se determina la solubilidad de un compuesto en una condición en la que se añade DMSO al 1%. Se prepara una disolución de compuesto 10 mM usando DMSO, y después se añaden 6 µl de la disolución de compuesto a 594 µl de jugo intestinal artificial a pH 6,8 (a 250 ml de disolución de reactivo de dihidrogenofosfato de potasio 0,2 mol/l se le añaden 118 ml de disolución de reactivo de NaOH 0,2 mol/l y agua para proporcionar un volumen final de 1000 ml). Tras dejar reposar a 25 grados centígrados durante 16 horas, se filtra la disolución mezclada con succión. Se diluye el filtrado dos veces con metanol/agua (1/1), y después se mide la concentración en la filtración con HPLC o CL/EM/EM mediante el método de calibración absoluta.

Ejemplos de prueba 6: Prueba de estabilidad del metabolismo

Usando microsomas hepáticos humanos combinados disponibles comercialmente, se hizo reaccionar un compuesto de prueba durante un tiempo constante, se calculó la tasa restante comparando una muestra que se hizo reaccionar y una muestra que no se hizo reaccionar, de ese modo se evaluó el grado de metabolismo en el hígado.

Se realizó una reacción (reacción oxidativa) a 37°C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de NADPH 1 mmol/l en 0,2 ml de un tampón (Tris-HCl 50 mmol/l pH 7,4, cloruro de potasio 150 mmol/l, cloruro de magnesio 10 mmol/l) que contenía 0,5 mg de proteína/ml de microsomas hepáticos humanos. Tras la reacción, se añadieron 50 µl de la disolución de reacción a 100 µl de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v), se mezclaron y se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos. Se cuantificó el compuesto de prueba en el sobrenadante mediante CL/EM/EM, y se

calculó la cantidad restante del compuesto de prueba tras la reacción, dejando que la cantidad de compuesto al tiempo de reacción de 0 minutos fuera del 100%.

Ejemplos de prueba 7: Prueba de hERG

Con el fin de evaluar el riesgo de una prolongación del intervalo QT en un electrocardiograma, se estudiaron los efectos sobre la corriente de K⁺ de rectificador retardada (I_{Kr}), que desempeña un papel importante en el proceso de repolarización ventricular, usando células HEK293 que expresaban el canal del gen relacionado con éter-a-go-go humano (hERG).

Tras retener una célula a un potencial de membrana de -80 mV mediante el método de registro electrofisiológico de fijación de voltaje de célula completa usando un sistema de registro electrofisiológico de fijación de voltaje automatizado (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), se registró la I_{Kr} inducida mediante estimulación de pulsos de despolarización a +40 mV durante 2 segundos y, además, estimulación de pulsos de repolarización a -50 mV durante 2 segundos. Tras estabilizarse la corriente generada, se aplicó una disolución extracelular (NaCl: 135 mmol/l, KCl: 5,4 mmol/l, NaH₂PO₄: 0,3 mmol/l, CaCl₂·2H₂O: 1,8 mmol/l, MgCl₂·6H₂O: 1 mmol/l, glucosa: 10 mmol/l, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico): 10 mmol/l, pH=7,4) en la que se había disuelto el compuesto de prueba a una concentración objetivo, a la célula en la condición de temperatura ambiente durante 10 minutos. A partir de la I_{Kr} registrada, se midió un valor absoluto de la corriente de cola pico basándose en el valor de corriente al potencial de membrana en reposo usando un software de análisis (DataXpress ver. 1, Molecular Devices Corporation). Además, se calculó el % de inhibición con respecto a la corriente de cola pico antes de la aplicación de la sustancia de prueba y se comparó con el grupo al que se le aplicó vehículo (disolución de dimetilsulfóxido al 0,1%) para evaluar la influencia de la sustancia de prueba sobre la I_{Kr}.

Ejemplo de prueba 8: Prueba de estabilidad del metabolismo

Usando un hepatocito de rata congelado preparado, se hace reaccionar un compuesto de prueba durante un tiempo constante, se calcula la tasa restante comparando una muestra que se hizo reaccionar y una muestra que no se hizo reaccionar, de ese modo, se evalúa el grado de metabolismo en el hígado.

Se realiza una reacción a 37°C durante 0, 1 ó 2 horas en medio E de William que contiene hepatocito congelado de rata a 1,0x10⁶ células/ml. Tras la reacción, se añaden 50 µl de la disolución de reacción a 100 µl de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v), se mezclan y se centrifugan a 3000 rpm durante 15 minutos. Se cuantifica el compuesto de prueba en el sobrenadante mediante CL/EM/EM, y se calcula la cantidad restante del compuesto de prueba tras la reacción, dejando que la cantidad de compuesto al tiempo de reacción de 0 minutos sea del 100%.

Tal como se muestra, los compuestos de la invención mostraron actividad inhibidora sobre receptor P2X₃. Además, dado que los compuestos de la invención pueden ser eficaces para el subtipo P2X₃, los compuestos también tienen actividad inhibidora sobre receptor P2X_{2/3}, que comprende el subtipo P2X₃.

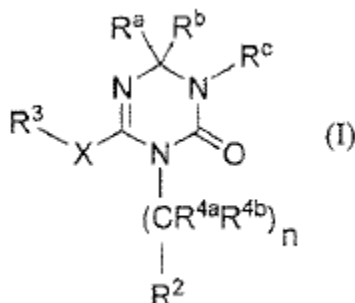
Aplicabilidad industrial

El compuesto de la invención tiene un efecto antagónico sobre el receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3} y es útil en el tratamiento de enfermedades o estados asociados con un receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}, tal como dolor crónico, vejiga hiperactiva, etc.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I):

5 Fórmula química 1



10 en la que R^a , R^b y R^c son,

(a) R^a y R^b se toman juntos para formar $=Z$;

$=Z$ es $=O$, $=S$ o $=N-R^6$;

15 R^6 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20 R^c es un grupo representado por R^{1c} ;

R^{1c} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o

(b) R^b y R^c se toman juntos para formar un enlace;

R^a es un grupo representado por $-Y-R^{1a}$;

30 R^{1a} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

35 $-Y-$ es $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$ o $-C(R^{8a}R^{8b})-$;

R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^{1a} se toman juntos para formar un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido;

40 R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

n es un número entero de 1 a 4;

45 R^2 y R^3 son cada uno independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

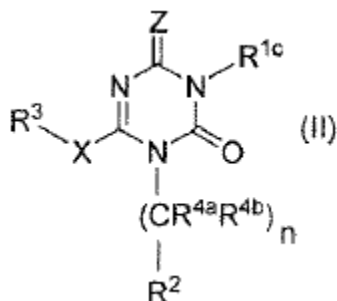
50 R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o R^{4a} y R^{4b} se toman juntos para formar oxo;

$-X-$ es $-N(R^5)-$;

55 R^5 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido;

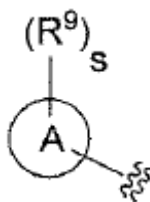
siempre que R³ no sea ciclohexilo sustituido con guanidilo cuando -X- es -NH-, en el que, si el compuesto es un compuesto de fórmula (II):

Fórmula química 2



R^3 es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 3



en la que el anillo A es arilo o heteroarilo;

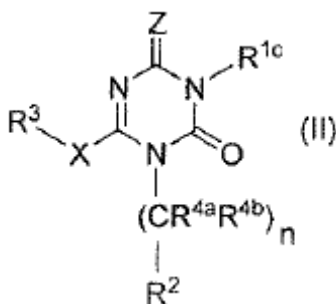
s es un número entero de 0 a 3; y

R⁹ es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alquiloxilo sustituido o no sustituido, alqueniloxilo sustituido o no sustituido, alquiniloxilo sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloxilo sustituido o no sustituido, cicloalqueniloxilo sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido o heteroariloxilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la fórmula (II):

Fórmula química 2



en la que R^{1c} , R^{4a} , R^{4b} , R^2 , R^3 , n , $-X-$ y $=Z$ son tal como se definieron en la reivindicación 1,

o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que n es 1 ó 2, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

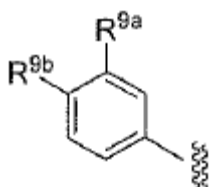
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que $=Z$ es $=O$, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{1c} es hidrógeno; alquilo no sustituido; o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A (grupo de sustituyentes A: halógeno, hidroxilo, alquiloilo sustituido o no sustituido, alquenoilo sustituido o no sustituido, alquinoilo sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquenoiltio sustituido o no sustituido, alquinoiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquiloiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido-carbonilo, ariloiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heteroariloiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, ciano, nitro, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenoilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido), o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 4

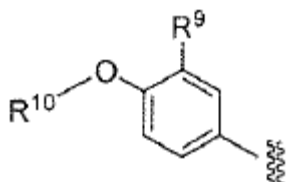


en la que R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoilo sustituido o no sustituido, alquinoilo sustituido o no sustituido, alquiloilo sustituido o no sustituido, alquenoilo sustituido o no sustituido, alquinoilo sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquenoiltio sustituido o no sustituido, alquinoiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquiloiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenoilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloilo sustituido o no sustituido, cicloalquenoilo sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido, ariloilo sustituido o no sustituido o heteroariloilo sustituido o no sustituido, o su sal

farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 es un grupo representado por la fórmula:

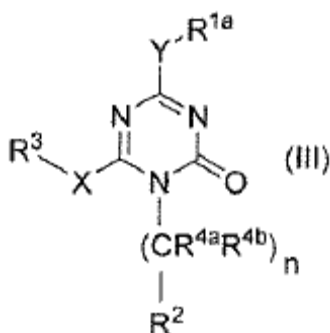
Fórmula química 5



en la que R^9 es tal como se definió en la reivindicación 1; y R^{10} es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la fórmula (III):

Fórmula química 6



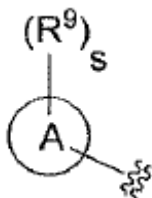
en la que R^{1a} , R^{4a} , R^{4b} , R^2 , R^3 , n , $-X-$ y $-Y-$ son tal como se definieron en la reivindicación 1,

o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que n es 1 ó 2, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
11. Compuesto según la reivindicación 1, la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que R^2 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
12. Compuesto según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que $-Y-$ es $-O-$, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
13. Compuesto según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en el que R^{1a} es hidrógeno; alquilo no sustituido; o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A (grupo de sustituyentes A: halógeno, hidroxilo, alquioxilo sustituido o no sustituido, alqueniloxilo sustituido o no sustituido, alquiniloxilo sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxilo, alquilocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, (anillo heterocíclico no aromático)-oxilo sustituido o no sustituido-carbonilo, ariloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heteroariloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, ciano, nitro, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido), o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en el que R^3 es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula química 7



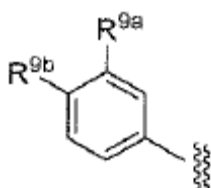
en la que el anillo A es arilo o heteroarilo;

s es un número entero de 0 a 3; y

R^9 es tal como se definió en la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

15. Compuesto según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 9-14, en el que R^3 es un grupo representado por la fórmula:

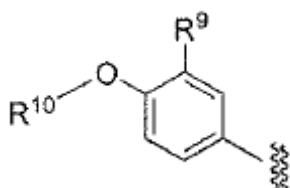
Fórmula química 8



en la que R^{9a} y R^{9b} son tal como se definieron en la reivindicación 7, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

16. Compuesto según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 9-15, en el que R^3 es un grupo representado por fórmula:

Fórmula química 9



en la que R^9 es tal como se definió en la reivindicación 1; y R^{10} es tal como se definió en la reivindicación 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

17. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que la composición es para un antagonista de receptores $P2X_3$ y/o $P2X_2/3$.

19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de dolor o una enfermedad en el sistema urinario.