PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

10-154098

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-154098- -00000-0000
Fecha: 2010-12-07 14:29:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

21. EXPEDIENTE No. ____

54. TITULO: **DERIVADOS HETEROCICLICOS QUE CONTIENEN AZUFRE QUE TIENEN ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA BETA SECRETASA**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 417/12, C07D 417/10, C07D 417/14, A61K 31/4439, A61K 31/497, A61K 31/541**

71. SOLICITANTES: **SHIONOGI & CO. LTD.**

DOMICILIO: **1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JAPON**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., 07 DIC. 2010

13-01-2011

Cuatro. 4 folios
11-01-2010

000001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-154098- -00000-0000 o de radicación

Fecha: 2010-12-07 14:29:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **SHIONOGI & CO., LTD.**

Dirección: **1-8, Doshomachi 3-chome**
Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045
JAPON

Domicilio: **Osaka - JAPON**

Lugar de Constitución: **JAPON**

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Número _____ Cual _____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **7560770** Fax: **7550158**

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____

Número **39'779.654** TPA **70.819**

(4) INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2009/060696** Fecha **11/06/2009**

Publicación Internacional No. **WO 2009/151098 A1** Fecha **17/12/2009**

(6) Título (54) **DERIVADOS HETEROCICLICOS QUE CONTIENEN AZUFRE QUE TIENEN ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA BETA SECRETASA**

(7) Clasificación Internacional (51) **C07D 417/12, C07D 417/10, C07D 417/14, A61K 31/4439, A61K 31/497, A61K 31/541, A61P 25/28, A61P 43/00**

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	13/06/2008	2008-154990
JP	22/10/2008	2008-271689
JP	22/04/2009	2009-103616

(9) Comprobantes de pago Nos. **10-101,425 y 10-101,432** **Fecha** **Noviembre 29 de 2010**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2101
000004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,425
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-154098- -00000-0000
Fecha: 2010-12-07 14:29:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

**** C O N S I G N A C I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387639453	29/11/2010	9,306,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	PERTINSTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50008-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,432
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-154098- -00000-0000
Fecha: 2010-12-07 14:29:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

**** C O N S I G N A C I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387632453	29/11/2010	9,326,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
6	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	234,000.00
		TOTAL : $	234,000.00

SON: DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000006

PODER

El (los) suscrito (s) en representación de Shionogi & Co., Ltd.

domiciliado (s) en 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPON

nombra(n) por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A.** y/o **MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención , modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 18 de Octubre del 2002

en Osaka, JAPON

Por Shionogi & Co., Ltd.
Motozo SHIONO - Presidente

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Shionogi & Co., Ltd.

of 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPAN

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A.** and/or **MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09 Bogotá - COLOMBIA to

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons , specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following :

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal , extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rigths; b) For de obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rigths; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court .

Given and signed this 18th day of October, 2002

in Osaka, JAPAN

By Motozo SHIONO, President
Shionogi & Co., Ltd.

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.
25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.
Tels.: (571) 610 7420 /60 / 80 - Fax. (571) 610 0706 - e-mail acastell@impsat.net.co

000007

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Isao ABE

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Isao ABE, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. OCT. 21. 2002

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 03188

9. Seal/stamp:

10. Signature:

T. Sato.

Takeshi SATO

For the Minister for Foreign Affairs

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.
25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

登簿番号平成１４年第 820 号

嘱　託　人　塩野義製薬株式会社
代表取締役　塩　野　元　三　は、代理人
平田麻子を通じ当公証人の面前で、別紙編綴
の証書にある上記嘱託人の署名は同嘱託人が
したものであることを自認する旨陳述した。－
上記の会社は日本国大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり塩野元三は同会社の代表取締役である。――――
よってこれを認証する。――――――――
公証人阿部功役場において。――――――――
平成１４年１０月１８日 ――――――――
大阪市中央区平野町２丁目１番２号（沢の鶴ビル内）
大阪法務局所属

公証人　阿部　功

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con el original que se me presentado
Bogotá D.C., Colombia.
25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

大阪法務局所属　公証人役場

(TRANSLATION)

Registered No. 820 /2002

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Motozo SHIONO, President of SHIONOGI & CO., LTD., a corporation existing under the laws of Japan and residing at 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan, who has been authorized to grant Power of Attorney, has stated by his agent, Asako HIRATA, in my presence that said Motozo SHIONO acknowledged himself to have singed the Power of Attorney attached hereto.

At the office of Isao ABE, Osaka, Japan
On this 18th day of October, 2002

Isao ABE
NOTARY

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano- Machi, 2-Chome,
Chuo- ku, Osaka Japan

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.
25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

総第 2596 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　阿　部　　功

平成 14年 10 月 18 日付

平成14年 登簿 第 820 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成14年10月21日

平成　　年　　月　　日

大阪法務局長 小池信行

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 02.10.21

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.
25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

----------TRADUCCION OFICIAL No. 02-1101----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Motozo SHIONO, Presidente de SHIONIGI & CO., LTD. una sociedad existente bajo las leyes del Japón y residente en 1-8, Doshomachi3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón, quien ha sido autorizado para otorgar Poder, ha manifestado por medio de su agente, Asako HIRATA, en mi presencia que dicho Motozo SHIONO reconoció él mismo haber firmado el Poder adjunto al presente.

En la oficina de isao ABE, Osaka, Japón

Hoy día 18 de Octubre de 2002

(fdo) ilegible

Isao ABE

NOTARIO

Oficina De Asuntos Legales de Osaka

1-2, Hirano- machi, 2-Chome,

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO

1-2, Hirano-Machi, 2-chome,

DORA ROQUE DE DERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 - 01144/97 - MINJUSTICIA

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.
25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 02.10.21

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokyo

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Isao ABE

3. actuando en su carácter de Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

4. lleva el sello de Isao ABE, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. El 21 de Octubre de 2002

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 03188

9. Sello: 10: Firma

(fdo) T. Sato

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.
25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 NOV 15 A 10:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

027608

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Veintiséis del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

25 NOV 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Takeshi SATO

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Noviembre 13, 2002

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.
25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2009 年 12 月 17 日(17.12.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/151098 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 417/12 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *C07D 417/10* (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/060696

(22) 国際出願日: 2009 年 6 月 11 日(11.06.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-154990 2008 年 6 月 13 日(13.06.2008) JP
特願 2008-271689 2008 年 10 月 22 日(22.10.2008) JP
特願 2009-103616 2009 年 4 月 22 日(22.04.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀　章洋 (HORI, Akihiro) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 米澤　秀爾 (YONEZAWA, Shuji) [JP/JP]; 〒0010021 北海道札幌市北区北２１条西１１丁目　シオノギ創薬イノベーションセンター内 Hokkaido (JP). 藤越　千明 (FUJIKOSHI, Chiaki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 松本　彩枝 (MATSUMOTO, Sae) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 郡山　雄二 (KOORIYAMA, Yuuji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 上野　達彦 (UENO, Tatsuhiko) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 加藤輝和 (KATO, Terukazu) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

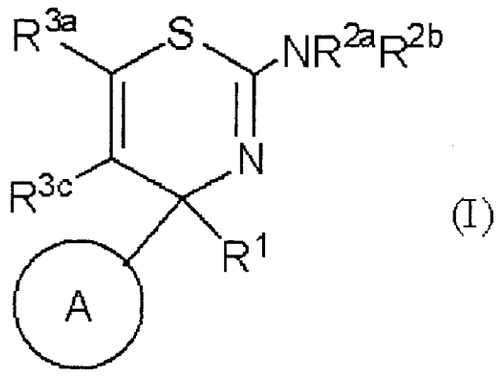
(74) 代理人: 高山　裕貢, 外 (TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社　知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,

[続葉有]

(54) **Title**: SULFUR-CONTAINING HETEROCYCLIC DERIVATIVE HAVING β-SECRETASE-INHIBITING ACTIVITY

(54) 発明の名称: βセクレターゼ阻害作用を有する含硫黄複素環誘導体



(I)

(57) **Abstract**: Disclosed are: a compound represented by formula (I), a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a solvate of the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof; and others, which can be used as therapeutic agents for diseases induced by the production, secretion and/or deposition of amyloid-β protein. [In the formula, the ring A represents a carbocyclic group which may have a substituent, or a heterocyclic group which may have a substituent; R^1 represents a lower alkyl which may have a substituent, or the like; R^{2a} and R^{2b} independently represent a hydrogen, a lower alkyl which may have a substituent, or the like; and R^{3a} and R^{3c} independently represent a hydrogen, a halogen, a hydroxy, a lower alkyl which may have a substituent, or the like.]

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2009/151098 A1

DESCRIPTION

SULFUR-CONTAINING HETEROCYCLIC DERIVATIVE HAVING BETA SECRETASE INHIBITORY ACTIVITY

[Technical field]
[0001]

The present invention relates to a compound which has amyloid β production inhibitory activity, and is useful as an agent for treating disease induced by production, secretion and/or deposition of amyloid β protein.

[Background Art]
[0002]

In the brain of Alzheimer's patient, the peptide composed of about 40 amino acids residue as is called amyloid β protein, that accumulates to form insoluble specks (senile specks) outside nerve cells is widely observed. It is concerned that this senile specks kill nerve cells to cause Alzheimer's disease, so the therapeutic agents for Alzheimer's disease, such as decomposition agents of amyloid β protein and amyloid vaccine, are under investigation.

Secretase is an enzyme which cleaves a protein called amyloid β precursor protein (APP) in cell and produces amyloid β protein. The enzyme which controls the production of N terminus of amyloid β protein is called as β -secretase (beta-site APP-cleaving enzyme 1, BACE-1). It is thought that inhibition of this enzyme leads to reduction of producing amyloid β protein and that the therapeutic agent for Alzheimer's disease will be created due to the inhibition.

Patent Literature 1 describes the compounds which are similar to those of the present invention, and the compounds have NO synthase enzyme inhibitory activity and are useful for dementia.

Patent Literatures 2 to 5 and Non-patent Literatures 1 and 2 describe the compounds which are similar to those of the present invention, and are useful for hypertensive agent, morphine like analgesic, tranquilizers, intermediate for medicament, NPYY5 antagonist, analgesic, or the like, respectively.

Patent Literature 6 to 24 are known as β serectase inhibitor, however, all compounds in these literatures have different structures from the present invention.

[Prior Art Literatures]
[Patent Literatures]
[0003]

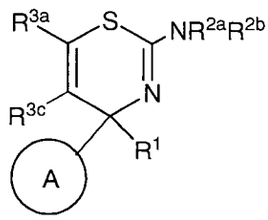
[Patent Literature 1] International Patent Application Publication WO 96/014842
[Patent Literature 2] US Patent 3235551
[Patent Literature 3] US Patent 3227713
[Patent Literature 4] JP Application Publication JP09-067355
[Patent Literature 5] International Patent Application Publication WO 2005/111031
[Patent Literature 6] International Patent Application Publication WO 02/96897

[Patent Literature 7] International Patent Application Publication WO 04/043916
[Patent Literature 8] International Patent Application Publication WO 2005/058311
[Patent Literature 9] International Patent Application Publication WO 2005/097767
[Patent Literature 10] International Patent Application Publication WO 2006/041404
[0004]
[Patent Literature 11] International Patent Application Publication WO 2006/041405
[Patent Literature 12] US Patent Publication 2007/0004786
[Patent Literature 13] US Patent Publication 2007/0004730
[Patent Literature 14] US Patent Publication 2007/27199
[Patent Literature 15] International Patent Application Publication WO 2007/049532
[Patent Literature 16] International Patent Application Publication WO 2007/146225
[Patent Literature 17] International Patent Application Publication WO 2007/114771
[Patent Literature 18] International Patent Application Publication WO 2007/073284
[Patent Literature 19] International Patent Application Publication WO 2007/058583
[Patent Literature 20] International Patent Application Publication WO 2007/058580
[Patent Literature 21] International Patent Application Publication WO 2006/138217
[Patent Literature 22] International Patent Application Publication WO 2006/138192
[Patent Literature 23] International Patent Application Publication WO 2006/065277
[Patent Literature 24] International Patent Application Publication WO 2005/058311
[Patent Literature 25] International Patent Application Publication WO 2008/103351
[Non-Patent Literatures]
[0005]
[Non-Patent Literature 1] Journal of Heterocyclic Chemistry, 14, 717-723 (1977)
[Non-Patent Literature 2] Journal of Organic Chemistry, 33, 8, 3126-3132 (1968)
[Non-Patent Literature 3] Journal of Medicinal Chemistry, 50, 24, 5912-5925 (2007)

[Disclosure of Invention]
[Problems to be solved by the Invention]
[0006]
The present invention provides compounds which have reducing effects to

produce amyloid β protein, especially β secretase inhibitory activity, and are useful as an agent for treating disease induced by production, secretion and/or deposition of amyloid β protein.

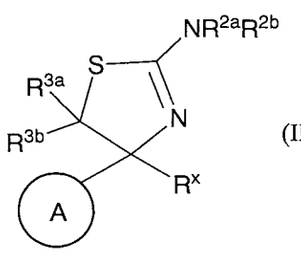
[Means to Solve the Problems]
[0007]
The present invention provides:
1) a compound represented by the following formula (I):
[Chemical formula 1]



(I)

wherein ring A is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
R^1 is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, cyano, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or optionally substituted acyl;
R^{3a} and R^{3c} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, optionally substituted acyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl lower alkyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl, optionally substituted aryl lower alkoxy, optionally substituted heteroaryl lower alkoxy, optionally substituted lower alkylthio, carboxy, lower alkoxycarbonyl optionally having a cyano substituent, optionally substituted amino, optionally substituted carbamoyl, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group, or R^{3a} and R^{3c} may be taken together to form a ring;
or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

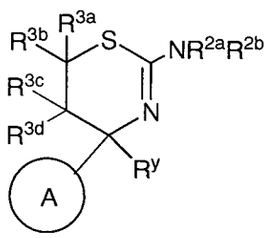
[0008]
2) a compound represented by the following formula (II):
[Chemical formula 2]



(II)

wherein R^x is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, optionally substituted acyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl lower alkyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl, optionally substituted aryl lower alkoxy, optionally substituted heteroaryl lower alkoxy, optionally substituted lower alkylthio, carboxy, cyano, optionally substituted lower alkoxycarbonyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamoyl, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
ring A, R^{2a} and R^{2b} are as defined in the above 1);
or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

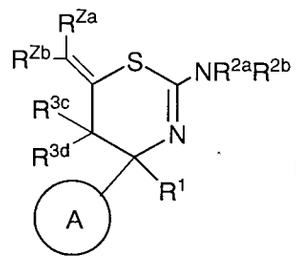
[0009]
3) a compound represented by the following formula (III):
[Chemical formula 3]



(III)

wherein R^y is halogeno lower alkyl;
R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} and R^{3d} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, optionally substituted acyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl lower alkyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl, optionally substituted aryl lower alkoxy, optionally substituted heteroaryl lower alkoxy, optionally substituted lower alkylthio, carboxy, optionally substituted lower alkoxycarbonyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamoyl, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group; and
ring A, R^{2a}, and R^{2b} are as defined in the above 1) or 2);
or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof;

[0010]
4) a compound represented by the following formula (IV):
[Chemical formula 4]



(IV)

wherein R^{Za} and R^{Zb} are each independently optionally substituted lower alkyl, or are taken together with a carbon atom to which they bind to form a carbocycle;
ring A, R^{2a}, and R^{2b} are as defined in the above 1);
and R^{3c} and R^{3d} are as defined in the above 3);
or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

4') a compound represented by the above formula (IV):
wherein R^{Za} and R^{Zb} are each independently hydrogen, halogen, optionally substituted lower alkyl, or R^{Za} and R^{Zb} are taken together with a carbon atom to which they bind to form a carbocycle; and
ring A, R^{2a}, and R^{2b} are as defined in the above 1);
and R^{3c} and R^{3d} are as defined in the above 3);
or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

5) the compound according to the above 1), wherein R^{3a} or R^{3c} is hydrogen, or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

6) the compound according to the above 1), wherein R^{3a} and R^{3c} are both hydrogen, or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

7) the compound according to any one of 1), 4), 5) and 6), wherein R^1 is alkyl of a carbon number of 1 to 3, or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

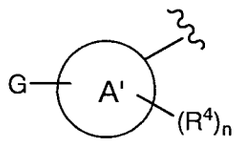
8) the compound according to the above 2), wherein R^X is optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted phenyl, or an optionally substituted nitrogen-containing aromatic heterocyclic group, or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

9) the compound according to the above 2) or 8), wherein R^{3a} and R^{3b} are both hydrogen, or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

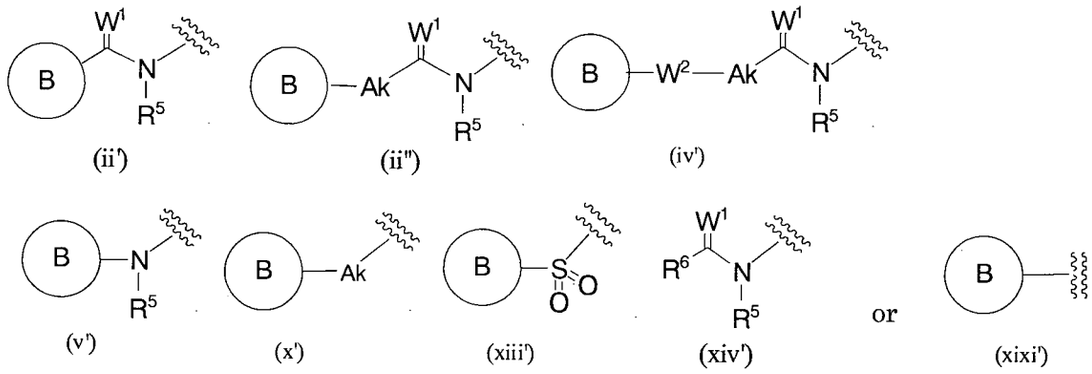
10) the compound according to the above 3), wherein R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} and R^{3d} are all hydrogen, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof,

11) the compound according to any one of the above 1) to 10), wherein R^{2a} and R^{2b} are both hydrogen, or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

[0011]
12) the compound according to any one of the above 1) to 11), wherein ring A is
[Chemical formula 5]



;
wherein ring A' is a carbocyclic group or a heterocyclic group;
G is
[Chemical formula 6]



wherein R^5 is hydrogen, lower alkyl or acyl;
R^6 is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, or optionally substituted lower alkynyl;
W^1 is O or S;
W^2 is O, S or NR^5;
Ak is optionally substituted lower alkylene, optionally substituted lower alkenylene, or optionally substituted lower alkynylene;
ring B is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;

each R^4 is independently halogen, hydroxy, mercapto, halogeno lower alkyl, lower alkyl, lower alkoxy, optionally substituted amino or lower alkylthio, and n is an integer of 0 to 2;
or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

[0012]
13) the compound according to the above 12), wherein ring A' is phenyl or a nitrogen-containing aromatic heterocyclic group, or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

14) the compound according to the above 12), wherein ring A' is a nitrogen-containing aromatic heteromonocyclic group, or its pharmaceutically

acceptable salt; or a solvate thereof,

15) the compound according to the above 12), wherein ring A' is phenyl, or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

16) the compound according to any one of the above 12) to 15), wherein ring B is a nitrogen-containing aromatic heteromonocyclic group, or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

17) a pharmaceutical composition comprising, as an effective ingredient, the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

18) a pharmaceutical composition having β secretase inhibitory activity, comprising, as an effective ingredient, the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

19) a method for inhibiting β secretase activity, comprising administering the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

20) use of the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof in the manufacture of a medicament for inhibiting β secretase activity,

21) the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof for use in a method for inhibiting β secretase activity,

22) a method for treating disease induced by production, secretion or deposition of amyloid β protein, comprising administering the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

23) use of the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof in the manufacture of a medicament for treating disease induced by production, secretion or deposition of amyloid β protein,

24) the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof for use in a method for treating disease induced by production, secretion or deposition of amyloid β protein,

25) a method for treating Alzheimer's disease comprising administering the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof,

26) use of the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof in the manufacture of a medicament for treating Alzheimer's disease,

27) the compound according to any one of the above 1) to 16), or its pharmaceutically acceptable salt; or a solvate thereof for use in a method for treating Alzheimer's disease.

[Effect of the Invention]
[0013]

The compounds of the present invention are useful as an agent for treating disease induced by production, secretion or deposition of amyloid β protein (Alzheimer's disease and the like).

[Best Mode for Carrying Out the Invention]
[0014]

As used herein, the "halogen" includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

A halogen part of the "halogeno lower alkyl ", the "halogeno lower alkoxy", and the "halogeno lower alkoxycarbonyl" is the same as the above "halogen".

The "lower alkyl" includes straight or branched alkyl of a carbon number of 1 to 15, preferably a carbon number of 1 to 10, further preferably a carbon number of 1 to 6, and more further preferably a carbon number of 1 to 3, and examples include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, n-heptyl, isoheptyl, n-octyl, isooctyl, n-nonyl, and n-decyl.
[0015]

A lower alkyl part of the "lower alkoxy", the "halogeno lower alkyl", the "hydroxy lower alkyl", the "halogeno lower alkoxy", the "hydroxy lower alkoxy", the "lower alkoxycarbonyl", the "halogeno lower alkoxycarbonyl", the "lower alkoxycarbonyl lower alkyl", the "lower alkylamino", the "lower alkoxy lower alkyl", the "hydroxyimino lower alkyl", the "lower alkoxyimino lower alkyl,", the "amino lower alkyl", the "lower alkoxy lower alkoxy", the "lower alkoxy lower alkenyl", the "lower alkoxy lower alkenyloxy", the "lower alkoxycarbonyl lower alkenyl", the "lower alkoxy lower alkynyl", the "lower alkoxycarbonyl lower alkynyl", the "lower alkylcarbamoyl", the "hydroxy lower alkylcarbamoyl", the "lower alkoxyimino", the "lower alkylthio", the "lower alkylsulfonyl", the "lower alkylsulfonyloxy", the "lower alkylsulfonylamino", the "lower alkylsulfonyl lower alkylamino", the "lower alkylsulfonylimino", the "lower alkylsulfinylamino", the "lower alkylsulfinyl lower alkylamino", the "lower alkylsulfinylimino", the "lower alkylsulfamoyl", the "lower alkylsulfinyl", the "carbocyclyl lower alkyl", the "carbocyclyl lower alkoxy", the "carbocyclyl lower alkoxycarbonyl", the "carbocyclyl lower alkylamino", the "carbocyclyl lower alkylcarbamoyl", the "cycloalkyl lower alkyl", the "cycloalkyl lower alkoxy", the "cycloalkyl lower alkylamino", the "cycloalkyl lower alkoxycarbonyl", the "cycloalkyl lower

alkylcarbamoyl", the "aryl lower alkyl", the "aryl lower alkoxy", the "aryl lower alkylamino", the "aryl lower alkoxycarbonyl", the "aryl lower alkylcarbamoyl", the "heterocyclyl lower alkyl", the "heterocyclyl lower alkoxy", the "heterocyclyl lower alkylamino", the "heterocyclyl lower alkoxycarbonyl", the "heterocyclyl lower alkylcarbamoyl", the "heteroaryl lower alkyl", and the "heteroaryl lower alkoxy" is the same as the above "lower alkyl".

The "optionally substituted lower alkyl" may be substituted with one or more substituents selected from a substituent group α.

[0016]

As used herein, the substituent group α is a group consisting of halogen, hydroxy, lower alkoxy, halogeno lower alkoxy, hydroxy lower alkoxy, lower alkoxy lower alkoxy, acyl, acyloxy, carboxy, lower alkoxycarbonyl, amino, acylamino, lower alkylamino, imino, hydroxyimino, lower alkoxyimino, lower alkylthio, carbamoyl, lower alkylcarbamoyl, hydroxy lower alkylcarbamoyl, sulfamoyl, lower alkylsulfamoyl, lower alkylsulfinyl, lower alkylsulfonylamino, lower alkylsulfonyl lower alkylamino, lower alkylsulfonylimino, lower alkylsulfinylamino, lower alkylsulfinyl lower alkylamino, lower alkylsulfinylimino, cyano, nitro, a carbocyclic group and a heterocyclic group wherein the carbocycle and the heterocycle may be each substituted with halogen and/or hydroxy.

Examples of the substituent of the "optionally substituted lower alkoxy", the "optionally substituted lower alkoxycarbonyl", and the "optionally substituted lower alkylthio" include one or more groups selected from the above substituent group α.

Examples of a preferable embodiment of the "halogeno lower alkyl" include trifluoromethyl, fluoromethyl, and trichloromethyl.

The "lower alkylidene" includes a divalent group of the above "lower alkyl", and examples include methylidene, ethylidene, propylidene, isopropylidene, butylidene, pentylidene, and hexylidene.

[0017]

The "lower alkenyl" includes straight or branched alkenyl of a carbon number of 2 to 15, preferably a carbon number of 2 to 10, more preferably a carbon number of 2 to 6, further preferably a carbon number of 2 to 4, having one or more double bonds at an optional position. Examples include vinyl, allyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, prenyl, butadienyl, pentenyl, isopentenyl, pentadienyl, hexenyl, isohexenyl, hexadienyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl, undecenyl, dodecenyl, tridecenyl, tetradecenyl and pentadecenyl.

The "lower alkynyl" includes straight or branched alkynyl of a carbon number of 2 to 10, preferably a carbon number of 2 to 8, further preferably a carbon number of 3 to 6, having one or more triple bonds at an optional position. Examples include ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, and decynyl. These may further a double bond at an optional position.

Examples of the substituent of the "optionally substituted lower alkenyl" and the "optionally substituted lower alkynyl" include one or more substituents selected from the above substituent group α. A lower alkenyl part of the "hydroxy lower alkenyl", the "lower alkoxy lower alkenyl", the "lower alkoxy carbonyl lower alkenyl", the "carbocyclyl lower alkenyl", the "lower alkenyloxy", the "lower alkoxy

lower alkenyloxy", the "lower alkenylthio", and the "lower alkenylamino" is the same as the above "lower alkenyl".

A lower alkynyl part of the "hydroxy lower alkynyl", the "lower alkoxy lower alkynyl", the "lower alkoxycarbonyl lower alkynyl", the "carbocyclyl lower alkynyl", the "lower alkynyloxy", the "lower alkoxy lower alkynyloxy", the "lower alkynylthio", and the "lower alkynylamino" is the same as the above "lower alkynyl".

[0018]

Examples of the substituent of the "optionally substituted amino" and the "optionally substituted carbamoyl" include 1 to 2 substituents selected from lower alkyl, acyl, hydroxy, lower alkoxy, lower alkoxycarbonyl, a carbocyclic group and a heterocyclic group.

The "acyl" includes aliphatic acyl, carbocyclylcarbonyl and heterocyclylcarbonyl of a carbon number of 1 to 10. Examples include formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, pivaloyl, hexanoyl, acryloyl, propioyl, methacryloyl, crotonoyl, benzoyl, cyclohexanecarbonyl, pyridinecarbonyl, furancarbonyl, thiophenecarbonyl, benzothiazolecarbonyl, pyrazinecarbonyl, piperidinecarbonyl, and thiomorpholino.

An acyl part of the "acyl amino" and the "acyloxy "is as described above.

Examples of the substituent of the "optionally substituted acyl" include one or more substituents selected from the substituent group α. In addition, a ring part of the carbocyclylcarbonyl and the heterocyclylcarbonyl may be substituted with one or more substituents selected from lower alkyl, a substituent group α, and lower alkyl substituted with one or more groups selected from the substituent group α.

[0019]

The "carbocyclic group" includes cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl and a non-aromatic fused carbocyclic group.

The "cycloalkyl" is a carbocyclic group of a carbon number of 3 to 10, preferably a carbon number of 3 to 8, more preferably a carbon number of 4 to 8, and examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, and cyclodecyl.

A cycloalkyl part of the "cycloalkyl lower alkyl", the "cycloalkoxy", the "cycloalkyl lower alkoxy", the "cycloalkylthio", the "cycloalkylamino", the "cycloalkyl lower alkylamino", the "cycloalkylsulfamoyl", the "cycloalkylsulfonyl", the "cycloalkylcarbamoyl", the "cycloalkyl lower alkyl carbamoyl", the "cycloalkyl lower alkoxycarbonyl", and the "cycloalkoxycarbonyl" is the same as the above "cycloalkyl".

The "cycloalkenyl" includes the cycloalkyl having one or more double bonds at an optional position in the ring, and examples include cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptynyl, cyclooctynyl and cyclohexadienyl.

The "aryl" includes phenyl, naphthyl, anthryl and phenanthryl, and phenyl is particularly preferable.

The "non-aromatic fused carbocyclic group" includes a non-aromatic group in which two or more cyclic groups selected from the above "cycloalkyl", the above"cycloalkenyl" and the above "aryl" are fused, and examples include indanyl,

indenyl, tetrahydronaphthyl and fluorenyl.

The "taken together with a carbon atom to which they bind to form a carbocycle" refers to that two substituents are taken together to form the "cycloalkyl" or the "cycloalkenyl".

[0020]

A carbocyclyl part of the "carbocyclyloxy", the "carbocyclyl lower alkyl", the "carbocyclyl lower alkenyl", the "carbocyclyl lower alkynyl", the "carbocyclyl lower alkoxy", the "carbocyclyl lower alkoxycarbonyl", the "carbocyclylthio", the "carbocyclyl amino", the "carbocyclyl lower alkylamino", the "carbocyclyl carbonyl", the "carbocyclyl sulfamoyl", the "carbocyclylsulfonyl", the "carbocyclylcarbamoyl", the "carbocyclyl lower alkylcarbamoyl", and the "carbocyclyloxycarbonyl" is the same as the "carbocyclic group".

An aryl part of the "aryl lower alkyl", the "aryloxy", the "aryloxycarbonyl", the "aryloxycarbonyloxy", the "aryl lower alkoxycarbonyl", the "arylthio", the "arylamino", the "aryl lower alkoxy", the "aryl lower alkylamino", the "arylsulfonyl", the "arylsulfonyloxy", the "arylsulfinyl", the "arylsulfamoyl", the "arylcarbamoyl", and the "aryl lower alkylcarbamoyl" is the same as the "aryl".

[0021]

The "heterocyclic group" includes a heterocyclic group having one or more hetero atoms optionally selected from O, S and N in a ring, and examples include 5- to 6-membered heteroaryl such as pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, and thiadiazolyl;
non-aromatic heterocyclic groups such as dioxanyl, thiiranyl, oxyranyl, oxetanyl, oxathioranyl, azetidinyl, thianyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, morpholino, thiomorpholinyl, thiomorpholino, dihydropyridyl, tetrahydropyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, dihydrothiazolyl, tetrahydrothiazolyl, tetrahydroisothiazolyl, dihydrooxazinyl, hexahydroazepinyl, tetrahydrodiazepinyl, and tetrahydropyridazinyl;

[0022]

dicyclic fused heterocyclic groups such as indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolidinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, naphthrydinyl, quinoxalinyl, purinyl, pteridinyl, benzopyranyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzisothiazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, benzotriazolyl, thienopyridyl, thienopyrrolyl, thienopyrazolyl, thienopyrazinyl, furopyrrolyl, thienothienyl, imidazopyridyl, imidazopyrazolyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrazinyl, thiazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, pyrazolotrianidyl, pyridazolopyridyl, triazolopyridyl, imidazothiazolyl, pyrazinopyridadinyl, quinazolinyl, quinolyl, isoquinolyl, naphthyridinyl, dihydrothiazolopyrimidinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzoxazinyl, dihydrobenzimidazolyl, tetrahydrobenzothienyl, tetrahydrobenzofuryl, benzodioxolyl, benzodioxonyl, chromanyl, chromenyl, octahydrochromenyl, dihydrobenzodioxynyl, dihydrobenzoxazinyl, dihydrobenzodioxepynyl, and dihydrothienodioxynyl;

tricyclic fused heterocyclic groups such as carbazolyl, acrydinyl, xanthenyl, phenothiadinyl, phenoxathiinyl, phenoxadinyl, dibenzofuryl, imidazoquinolyl, and tetrahydrocarbazolyl. Preferable is a 5- to 6-membered heteroaryl or a non-aromatic heterocyclic group.

[0023]

A heterocyclyl part of the "heterocyclyl lower alkyl", the "heterocyclyloxy", the "heterocyclylthio", the "heterocyclycarbonyl", the "heterocyclyl lower alkoxy", the "heterocyclylamino", the "heterocyclylcarbonylamino", the "heterocyclylsulfamoyl", the "heterocyclylsulfonyl", the "heterocyclylcarbamoyl", the "heterocyclyloxycarbonyl", the "heterocyclyl lower alkylamino", the "heterocyclyl lower alkoxycarbonyl" and the "heterocyclyl lower alkylcarbamoyl" is the same as the "heterocyclic group".

The "nitrogen-containing aromatic heterocyclic group" is a group containing at least one nitrogen among the "heterocyclic group", and examples include 5- or 6-membered heteroaryls such as pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, and thiadiazolyl; dicyclic fused heterocyclic groups such as indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolidinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, naphthyrdinyl, quinoxalinyl, purinyl, pteridinyl, benzopyranyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzisothiazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridine, triazolopyridyl, imidazothiazolyl, pyrazinopyridadinyl, quinazolinyl, quinolyl, isoquinolyl, naphthyridinyl, dihydrobenzofuryl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, and dihydrobenzoxazine; tricyclic fused heterocyclic groups such as carbazolyl, acrydinyl, xanthenyl, and imidazoquinolyl; pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, morpholino, thiomorpholinyl, thiomorpholino, dihydropyridyl, dihydrobenzimidazolyl, tetrahydropyridyl, tetrahydrothiazolyl, and tetrahydroisothiazolyl.

A bond of the "heterocyclic group" and the "nitrogen-aromatic heterocyclic group" may be situated on any ring.

The "nitrogen-containing aromatic heteromonocyclic group" refers to monocyclic group among the "nitrogen-containing aromatic heterocyclic group". Examples include 5- to 6-membered heteroaryls such as pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, and thiadiazolyl.

A bond of the "nitrogen-containing aromatic heteromonocyclic group" may be situated on any carbon atom.

The "heteroaryl" includes an aromatic cyclic group among the "heterocyclic group". A heteroaryl part of the "heteroaryl lower alkyl" and the "heteroaryl lower alkoxy" is the same.

[0024]

Examples of the substituent of the "optionally substituted carbocyclic group" and "optionally substituted heterocyclic group" in ring A, ring B and R^X include:

a substituent group α, preferably, halogen, hydroxy, acyl, acyloxy, carboxy, lower alkoxycarbonyl, carbamoyl, amino, cyano, lower alkylamino and/or lower alkylthio etc.;,
lower alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, hydroxyimino and lower alkoxyimino, herein, the substituent is preferably halogen, hydroxy, lower alkoxy and/or lower alkoxycarbonyl etc.;
amino lower alkyl substituted with one or more groups selected from a substituent group α; herein, the substituent is preferably acyl, lower alkyl and/or lower alkoxy etc.;
hydroxyimino lower alkyl;
lower alkoxyimino lower alkyl;
lower alkenyl optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α, herein, the substituent is preferably lower alkoxycarbonyl, halogen, and/or halogeno lower alkoxycarbonyl etc.;
lower alkynyl optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α, herein, the substituent is preferably lower alkoxycarbonyl etc.;
lower alkoxy optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α, herein, the substituent is preferably halogen, carbamoyl, lower alkylcarbamoyl and/or hydroxy lower alkylcarbamoyl etc.;
lower alkoxy lower alkoxy optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
lower alkenyloxy optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α, herein, the substituent is preferably halogen, hydroxy, amino and/or lower alkylamino etc.;
lower alkoxy lower alkenyloxy optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
[0025]
lower alkynyloxy optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α, herein, the substituent is preferably halogen and/or hydroxy etc.;,
lower alkoxy lower alkynyloxy optionally substituted with one or more groups selected from a substituent group α;
lower alkylthio optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
lower alkenylthio optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
lower alkynylthio optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
lower alkylamino substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
lower alkenylamino substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
lower alkynylamino substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;

aminooxy optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α and lower alkylydene;
acyl substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
lower alkylsulfonyl optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
lower alkylsulfinyl optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
lower alkylsulfamoyl optionally substituted with one or more substituents selected from a substituent group α;
[0026]
a carbocyclic group, e.g. cycloalkyl, aryl and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclic group optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclyl lower alkyl, e.g. cycloalkyl lower alkyl, aryl lower alkyl and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclyl lower alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclyloxy, e.g. cycloalkoxy, aryloxy and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclyloxy optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclyl lower alkoxy, e.g. cycloalkyl lower alkoxy, aryl lower alkoxy and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
[0027]
heterocyclyl lower alkoxy optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclyl lower alkoxycarbonyl, e.g. cycloalkyl lower alkoxycarbonyl, aryl lower alkoxycarbonyl and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclyl lower alkoxycarbonyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclylthio, e.g. cycloalkylthio, arylthio and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;

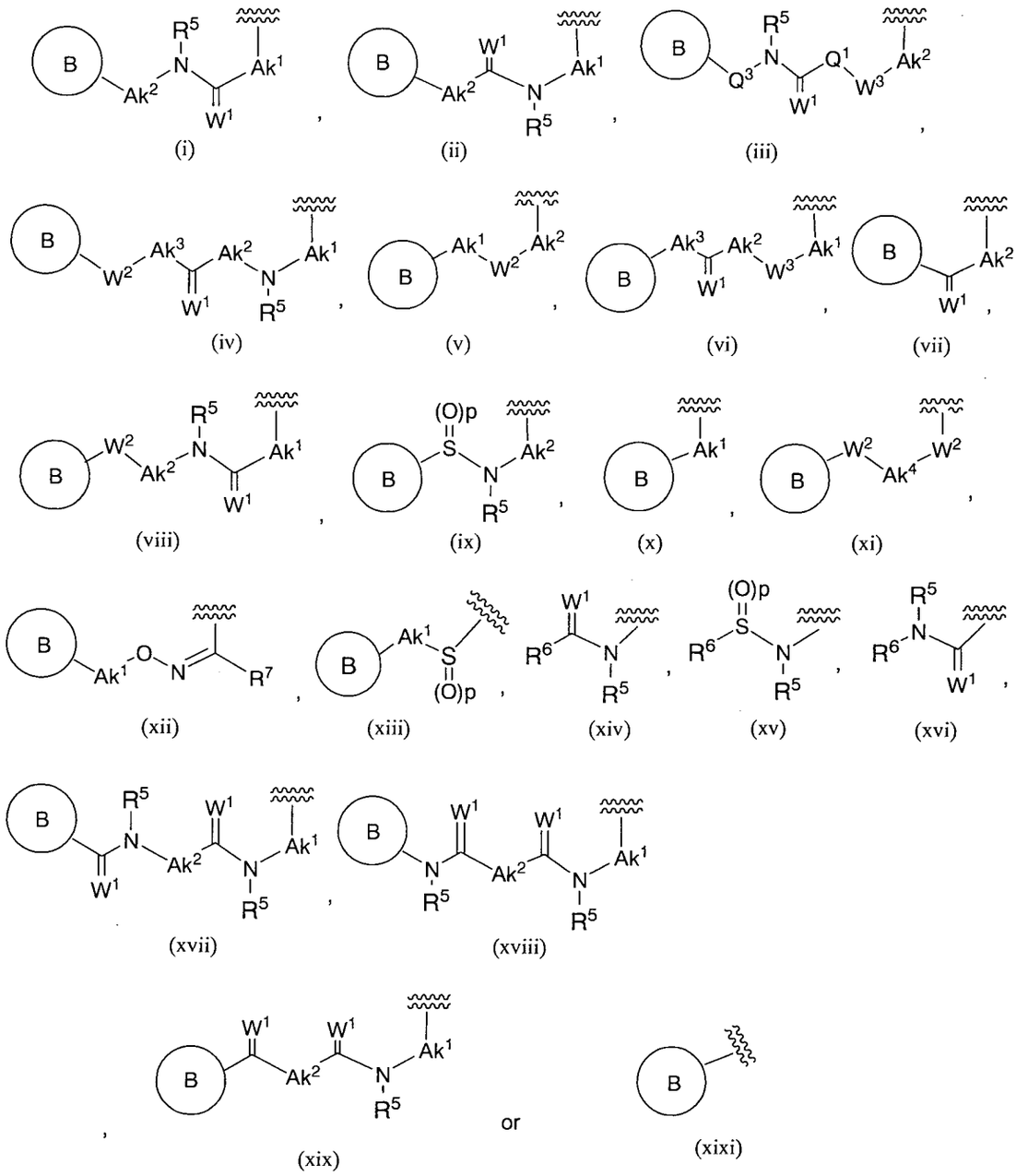
heterocyclylthio optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclylamino, e.g. cycloalkylamino, arylamino and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclylamino optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclyl lower alkylamino, e.g. cycloalkyl lower alkylamino, aryl lower alkylamino and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclyl lower alkylamino optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
lower alkylsulfamoyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α;
[0028]
carbocyclylsulfamoyl , e.g. cycloalkylsulfamoyl, arylsulfamoyl and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclylsulfamoyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclylsulfonyl, e.g. cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclylsulfonyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclylcarbamoyl, e.g. cycloalkylcarbamoyl, arylcarbamoyl and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclylcarbamoyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclyl lower alkylcarbamoyl, e.g. cycloalkyl lower alkylcarbamoyl, aryl lower alkylcarbamoyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclyl lower alkylcarbamoyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
carbocyclyloxycarbonyl, e.g. cycloalkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl and the like, optionally substituted with one or more substituents selected from the group

consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
heterocyclyloxycarbonyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of a substituent group α, azido, lower alkyl and halogeno lower alkyl;
lower alkylenedioxy optionally substituted with halogen;
oxo, and azido. "Optionally substituted carbocyclic group" and "optionally substituted heterocyclic group" may be substituted with one or more substituents selected from them.

[0029]

As other embodiment, ring A may be substituted with one or more substituents selected from the following substituents:

[Chemical formula 7]



[0030]

wherein Ak^1, Ak^2 and Ak^3 are each independently a bond, optionally substituted lower alkylene, optionally substituted lower alkenylene or optionally substituted lower alkynylene;

Ak^4 is optionally substituted lower alkylene, optionally substituted lower alkenylene or optionally substituted lower alkynylene,

W^1 and W^3 are each independently O or S;

each W^2 is independently O, S or NR^5;

R^5 and R^6 are each independently hydrogen, lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower alkoxy lower alkyl, lower alkoxycarbonyl lower alkyl, carbocyclyl lower alkyl,

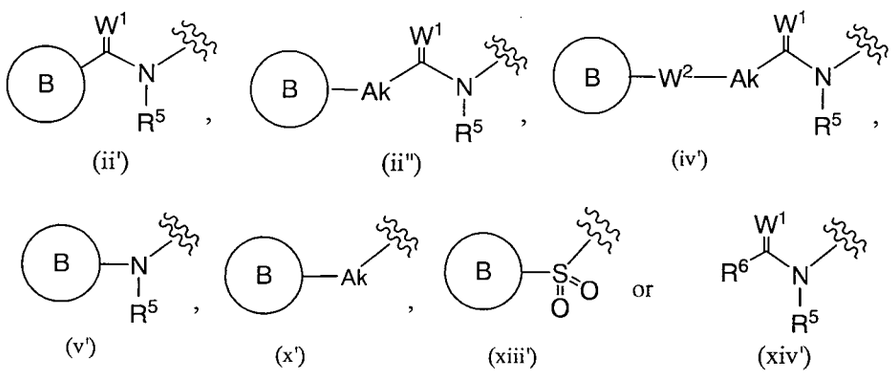
lower alkenyl, hydroxy lower alkenyl, lower alkoxy lower alkenyl, lower alkoxycarbonyl lower alkenyl, carbocyclyl lower alkenyl, lower alkynyl, hydroxy lower alkynyl, lower alkoxy lower alkynyl, lower alkoxycarbonyl lower alkynyl, carbocyclyl lower alkynyl or acyl;
R^7 is hydrogen or lower alkyl;
ring B is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
p is 1 or 2.
When a plurality of W^1s, a plurality of W^3s, and a plurality of R^5s are present, they may be each independently different.

An oxygen atom in (xii) may place at cis or trans position to the substituent R^7.

[0031]

Among groups shown in (i) to (xixi), preferable are:

[Chemical formula 8]



wherein Ak is optionally substituted lower alkylene, optionally substituted lower alkenylene or optionally substituted lower alkynylene, and other symbols are as defined above.
As the substituent of B ring, one or more groups selected from the substituent group α are preferable.

[0032]

In those other than ring A, ring B and R^X, examples of the substituent of the "optionally substituted carbocyclic group", the "optionally substituted heterocyclic group", the "optionally substituted aryl lower alkyl", the "optionally substituted aryl lower alkoxy", the "optionally substituted heteroaryl lower alkyl", the "optionally substituted heteroaryl lower alkoxy", the "optionally substituted cycloalkyl", the "optionally substituted phenyl", and the "optionally substituted nitrogen-containing aromatic heterocyclic group" include lower alkyl optionally substituted with one or more groups selected from the substituent group α, and one or more substituents selected from the group consisting of the substituent group α.

Preferable examples of R^4 include halogen, lower alkyl, halogeno lower alkyl, lower alkoxy, and halogeno lower alkoxy.

[0033]

"Lower alkylene" includes a straight or branched divalent carbon chain of a carbon number of 1 to 10, preferably a carbon number of 1 to 6, more preferably a carbon number of 1 to 3. Examples include methylene, dimethylene, trimethylene, tetramethylene, and methyltrimethylene.

A lower alkylene part of the "lower alkylenedioxy" is the same as the " lower alkylene".

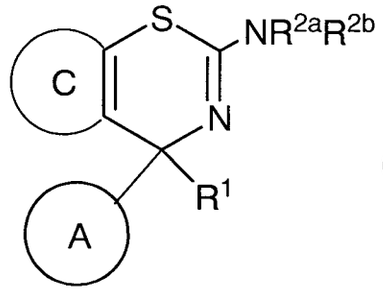
The "lower alkenylene" includes a straight or branched divalent carbon chain of a carbon number of 2 to 10, preferably a carbon number of 2 to 6, more preferably a carbon number of 2 to 4, having a double bond at an optional position. Examples include vinylene, propenylene, butenylene, butadienylene, methylpropenylene, pentenylene and hexenylene.

The "lower alkynylene" includes a straight or branched divalent carbon chain of a carbon number of 2 to 10, more preferably a carbon number of 2 to 6, more preferably a carbon number of 2 to 4, having a triple bond at an optional position and, further, optionally having a double bond. Examples include ethynylene, propynylene, butynylene, pentynylene and hexynylene.

Examples of the substituent of the "optionally substituted lower alkylene", the "optionally substituted lower alkenylene", and the "optionally substituted lower alkynylene" include the substituent group α, preferably halogen, and hydroxy.

In the formula (I), the "R^{3a} and R^{3c} may be taken together to form a ring" includes the following formula (I"):

[Chemical formula 9]



(I")

wherein ring C is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group, and other symbols are defined as in formula (I), and examples of a preferable embodiment of ring C include benzene, pyridine, pyrimidine, cyclohexene, tetrahydropyridine, and dihydropyran.

[0034]

In the present specification, the "solvate" includes, for example, a solvate with an organic solvent, and a hydrate. When a hydrate is formed, an arbitrary number of water molecules may be coordinated.

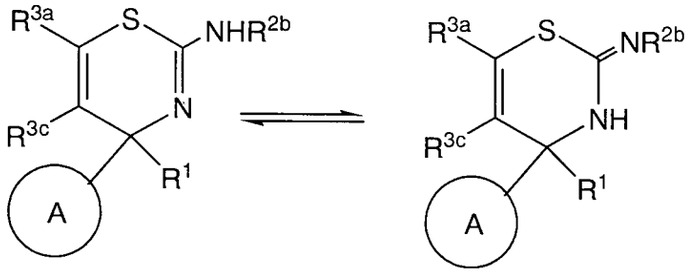
The compound represented by the formula (I) includes a pharmaceutically acceptable salt. Examples include salts with alkali metals such as lithium, sodium or potassium; alkaline earth metals such as magnesium or calcium; ammonium; organic bases; and amino acids; or salts with inorganic acids such as hydrochloric acid, sulfuric, nitric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid or

hydroiodic acid; and organic acids such as acetic acid, trifluoroacetic acid, citric acid, lactic acid, tartaric acid, oxalic acid, maleic acid, fumaric acid, mandelic acid, glutaric acid, malic acid, benzoic acid, phthalic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid or ethane sulfonic acid. Particularly, hydrochloric acid, phosphoric acid, tartaric acid or methanesulfonic acid is preferable. These salts can be formed by ordinary methods.

[0035]

In addition, the compound represented by the formula (I) is not limited to a specific isomer, but includes all possible isomers, such as keto-enol isomers, imine-enamine isomers, diastereoisomers, optical isomers and rotation isomers; and racemate. For example, the compound represented by the formula (I) in which R^{2a} is hydrogen includes the following tautomers.

[Chemical formula 10]



Compounds represented by the formulas (II), (III) and (IV) include the similar tautomers.

The present compound represented by the formula (I), (II), (III) or (IV) can be produced, for example, according to the method described in Patent Literature 15 or Non-Patent Literature 1, or by the following method.

In the following all steps, when a substituent which impedes a reaction, e.g. hydroxy, mercapto, amino, formyl, carbonyl, carboxy, is possessed, the substituent is protected by the method described in Protective Groups in organic Synthesis, and Theodora W Greene (John Wiley & Sons) in advance, and the protective group may be removed at a desirable stage.

In addition, in the all steps, an order of steps to be implemented may be appropriately changed, and each intermediate may be isolated, and used in a next step.

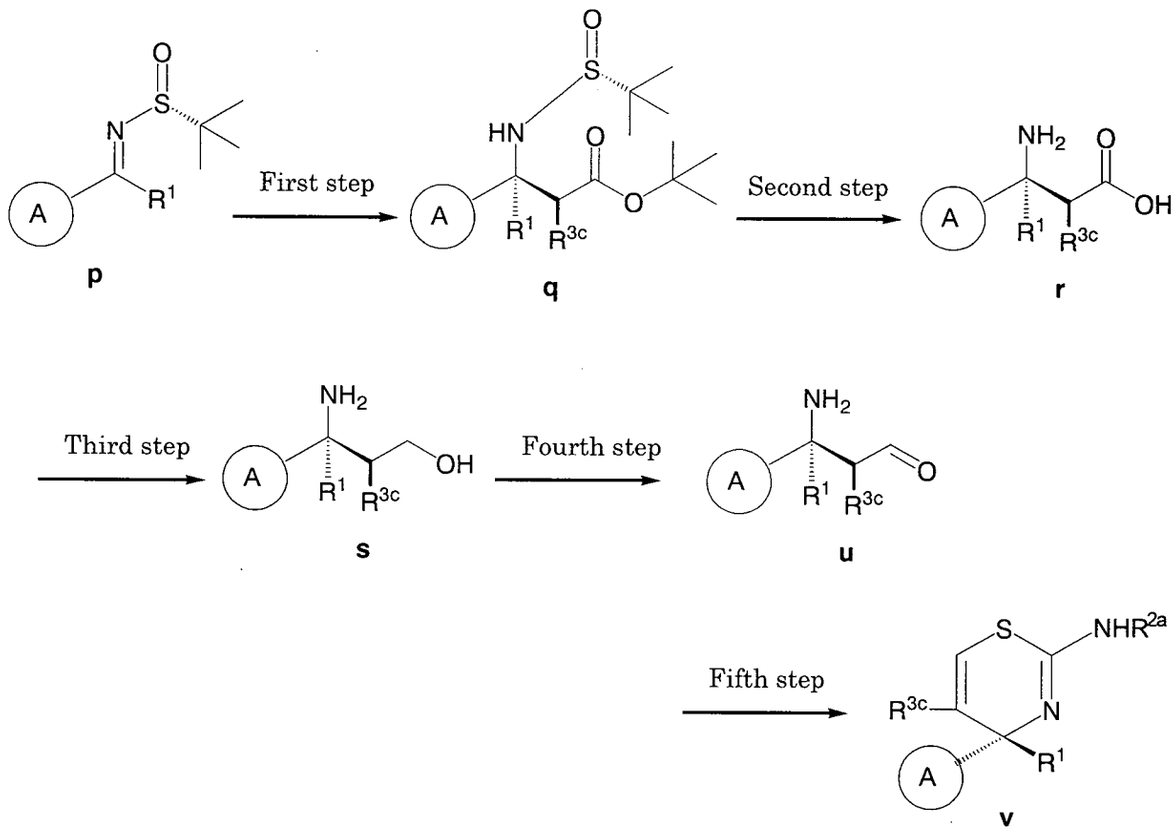
[0036]

A. Production of compound represented by the formula (I)

The compound represented by the formula (I) can be produced, for example, according to a method of synthesizing a compound v or a compound ab shown below.

A-1) Synthesis of compound v

[Chemical formula 11]



wherein ring A is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
R^1 is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
R^{2a} is hydrogen, optionally substituted lower alkyl or optionally substituted acyl;
R^{3c} is each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted acyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroarylalkyl, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroarylalkoxy, optionally substituted lower alkylthio, carboxy, optionally substituted lower alkoxycarbonyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamoyl, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group.

[0037]
First step

A compound q can be diastereoselectively obtained by adding a titanium reagent such as chlorotitanium triisopropoxide to enolate, which is obtained by reacting an objective ester such as t-butyl propionate in the presence of a base such as lithium diisopropylamide in a solvent such as toluene, dichloromethane,

and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them, adding a compound p which can be prepared by the known method, and reacting them at -80°C to 30°C, preferably -80°C to 0°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 0.1 to 12 hours.

Second step

A compound r can be obtained by reacting the compound q at 0°C to 80°C, preferably 0°C to 30°C, for 0.5 to 48 hours, preferably 1 to 24 hours in the presence of an acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid and trifluoroacetic acid in a solvent such as dioxane, methanol, and dichloromethane, or a mixed solvent of them.

Third step

A compound s can be obtained by adding a reducing agent such as borane, sodium hydride, and lithium aluminum hydride to the compound r and reacting at -80°C to 80°C, preferably -20°C to 30°C, for 0.5 to 48 hours, preferably 1 to 12 hours in a solvent such as dioxane, tetrahydrofuran, and toluene, or a mixed solvent of them.

[0038]

Fourth step

A compound u can be obtained by adding an oxidizing agent such as 2-iodoxybenzoic acid to the compound s and reacting at 0°C to 80°C, preferably 10°C to 40°C, for 0.5 to 48 hours, preferably 1 to 12 hours in a solvent such as dimethyl sulfoxide, and dichloromethane.

In third step and fourth step, amine and/or aldehyde groups of the compound s and the compound u can be protected by the method described in Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), and deprotected at an appropriate time, if necessary.

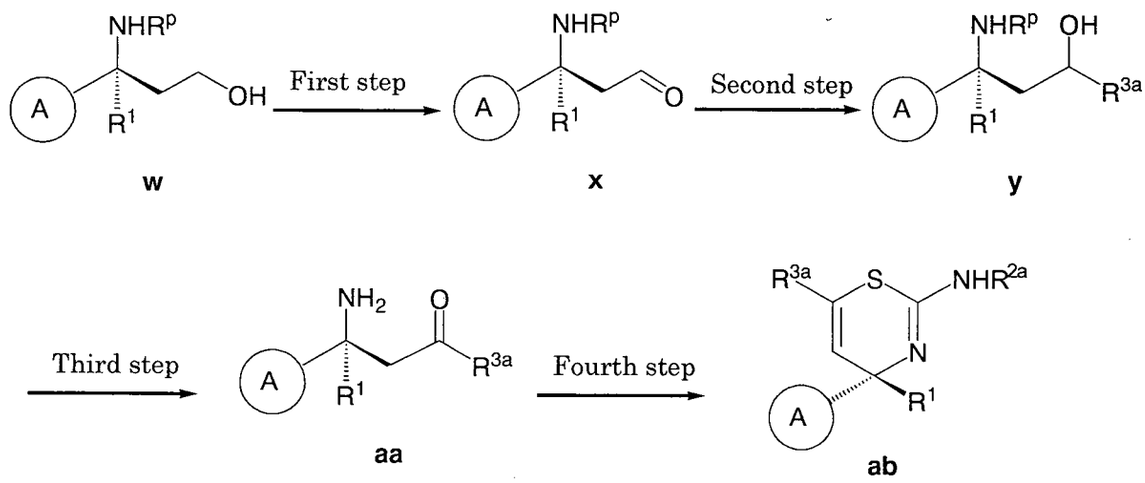
Fifth step

A compound v can be obtained by adding isothiocyanate having a protective group, e.g. benzoyl isothiocyanate, which is commercially available or prepared by the known method to the compound u, reacting at -30°C to 50°C, preferably -10°C to 25°C, for 0.1 to 12 hours, preferably 0.1 to 3 hours in a solvent such as dioxane, tetrahydrofuran, toluene and acetone, or a mixed solvent of them, and subsequently, adding concentrated sulfuric acid or concentrated nitric acid, followed by a reaction at 0°C to 100°C, preferably 0°C to 60°C, for 0. 5 to 24 hours, preferably 1 to 12 hours.

[0039]

A-2) Synthesis of compound ab

[Chemical formula 12]



wherein R^p represents a protective group of amine;
R^{3a} is each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted acyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroarylalkyl, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroarylalkoxy, optionally substituted lower alkylthio, carboxy, optionally substituted lower alkoxycarbonyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamoyl, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
and other symbols are as defined above.

[0040]
First step

A compound x can be obtained by reacting a compound w, which can be prepared by protecting an amino group of the compound s with a protective group, at 0°C to 80°C, preferably 10°C to 40°C, for 0.5 to 48 hours, preferably 1 to 12 hours under the condition of a Swern oxidation reaction in which oxalyl chloride-dimethyl sulfoxide are used, or by adding an oxidizing agent of an alcohol group such as 2-iodoxybenzoic acid, in a solvent such as toluene, dichloromethane, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

Second step

A compound y can be obtained by adding a Grignard reagent corresponding to an objective substance such as methylmagnesium bromid to the compound x and reacting at -80°C to 50°C, preferably -20°C to 20°C, for 0.2 to 48 hours, preferably 1 to 24 hours in a solvent such as toluene, ether, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them. Upon the reaction, the yield can be improved by adding titanium tetrachloride.

[0041]
Third step

A compound aa can be obtained by adding an oxidizing agent of an alcohol group such as oxalyl chloride-dimethyl sulfoxide or 2-iodoxybenzoic acid to the compound y and reacting at 0°C to 80°C, preferably 10°C to 40°C, for 0.5 to 48 hours, preferably 1 to 6 hours in a solvent such as dimethyl sulfoxide.

Fourth step

A compound ab can be obtained by adding isothiocyanate having a protective group, e.g. benzoyl isothiocyanate, which is commercially available or is prepared by the known method, to the compound aa, reacting at -30°C to 50°C, preferably -10°C to 25°C, for 0.1 to 12 hours, preferably 0.1 to 3 hours in a solvent such as dioxane, tetrahydrofuran, toluene, and acetone, or a mixed solvent of them and, subsequently, adding concentrated sulfuric acid or concentrated nitric acid, followed by a reaction at 0°C to 100°C, preferably 0°C to 60°C, for 0.5 to 12 hours, preferably 1 to 6 hours.

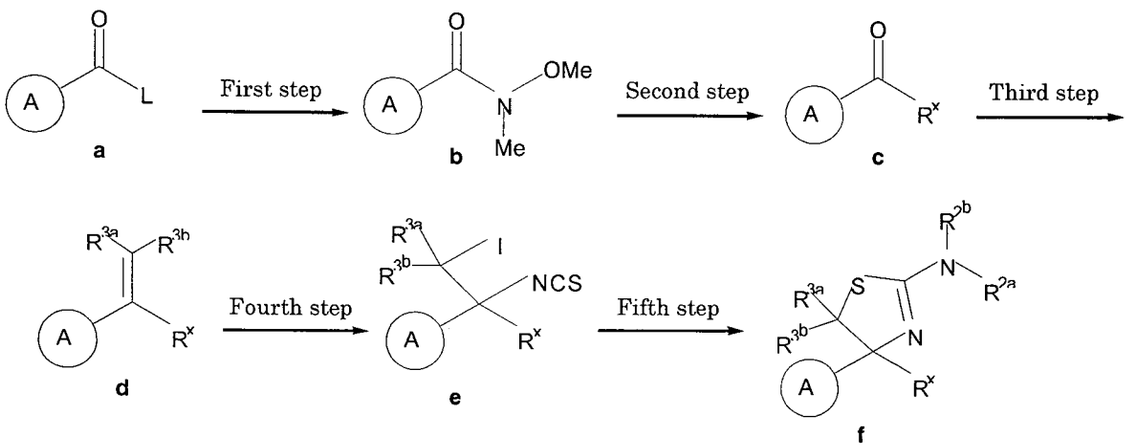
[0042]

B. Production of compound represented by the formula (II)

The compound represented by the formula (II) can be produced, for example, according to a method of synthesizing a compound f or a compound o shown below.

B-1) Synthesis of compound f

[Chemical formula 13]



[0043]

wherein R^X is an optionally substituted carbocyclic group, or an optionally substituted heterocyclic group;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or optionally substituted acyl;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted acyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroarylalkyl, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroarylalkoxy, optionally substituted lower alkylthio, carboxy, optionally substituted lower alkoxycarbonyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamoyl, an optionally substituted carbocyclic

group or an optionally substituted heterocyclic group;
L is a leaving group such as halogen or a lower alkylsulfonyloxy group;
and other symbols are as defined above.

[0044]
First step

A compound b can be obtained by reacting a compound a which is commercially available, or can be prepared by the known method, with N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride or its free form at -40°C to 60°C, preferably -20°C to 30°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 0.3 to 6 hours in the presence of a base such as pyridine, triethylamine, diisopropylethylamine, and 4-dimethylaminopyridine in a solvent such as toluene, dichloromethane, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

Second step

A compound c can be obtained by adding a Grignard reagent corresponding to an objective substance such as cyclohexylmagnesium bromide at -80°C to 50°C, preferably -20°C to 20°C, to the compound b and reacting for 0. 2 to 48 hours, preferably 1 to 24 hours in a solvent such as ether and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

In the first step and the second step, if a compound c is directly obtained from a compound a by a reaction of the second step, the first step may be omitted.

[0045]
Third step

A compound d can be obtained by reacting the compound c dissolved in a solvent such as ether, tetrahydrofuran, and dioxane, or a mixed solvent of them with a Wittig regent corresponding to an objective substance, which is prepared by adding a strong base such as an alkyl metal regent, e.g. n-butyllithium to $R^{3a}R^{3b}CHPPh_3L$, e.g. methyltriphenylphosphonium iodide, which is commercially available or can be synthesized by the known method, at -40°C to 60°C, preferably -20°C to 30°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 0.3 to 6 hours, in a solvent such as ether, tetrahydrofuran, and dioxane, or mixed solvent of them.

Fourth step

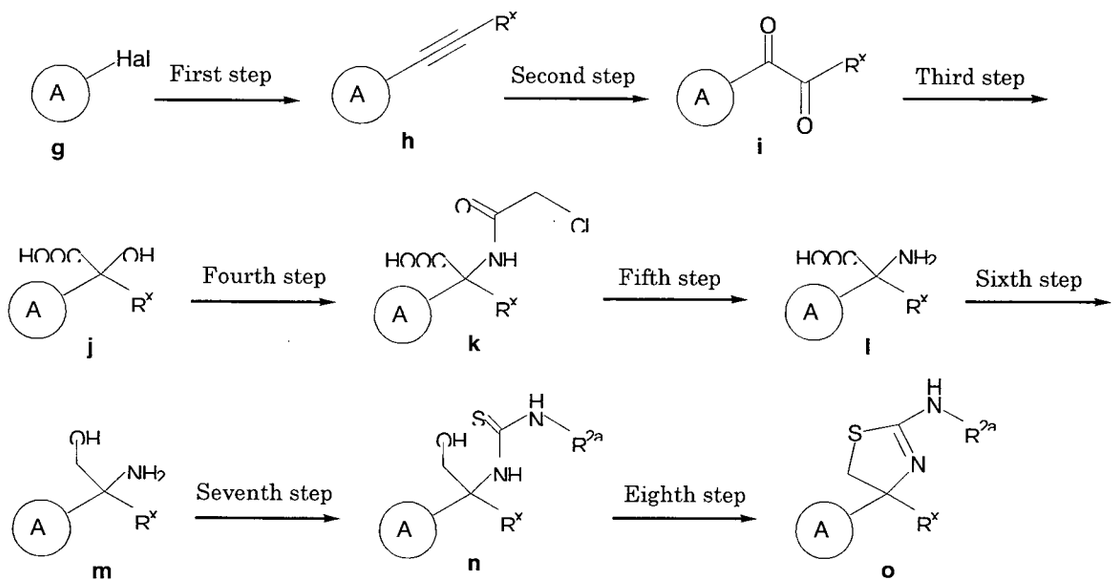
A compound e can be obtained by adding thiophosgene or iodine, and thiocyanate to the compound d and reacting for 1 to 72 hours, preferably 6 to 48 hours in a solvent such as toluene, dichloromethane, tetrahydrofuran, and water, or a mixed solvent of them. Upon the reaction, if necessary, an appropriate amount of phase transfer catalyst, e.g. tetra-n-butyl ammonium chloride, tetramethyl ammonium bromide, is placed therein, and the reaction can be performed.

Fifth step

A compound f can be obtained by adding $R^{2a}R^{2b}$-amine to the compound e and reacting at 0°C to 120°C, preferably 20°C to 80°C, for 1 to 72 hours, preferably 6 to

48 hours in a solvent such as toluene, dichloromethane, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

[0046]
B-2) Synthesis of compound o
[Chemical formula 14]



[0047]
wherein Hal is halogen, and other symbols are as defined above.
First step

A compound h can be obtained by adding ethynyl-R^x and trisbenzylideneacetone dipalladium, palladium acetate, tetrakistriphenylphosphine palladium, or a Pd(0) catalyst which is prepared in situ, and a ligand such as tri-t-butylphosphine, and dicyclohexylbiphenylphosphine and, further, adding copper iodide to a compound g, which is commercially available or can be prepared by the known method, and reacting at 20°C to 120°C, preferably 30°C to 80°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 0.1 to 12 hours in the presence of a base such as diisopropylethylamine, triethylamine, and trimethylamine, in a solvent such as toluene, dichloromethane, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

Second step

A compound i can be obtained by dissolving the compound h in dimethyl sulfoxide, and adding iodide, followed by a reaction at 20°C to 200°C, preferably 100°C to 180°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 1 to 12 hours.

Third step

A compound j can be obtained by reacting the compound i at 20°C to 100°C, preferably 50°C to 100°C, for 0.5 to 24 hours, preferably 1 to 12 hours in the

presence of water and a base such as potassium hydroxide, sodium hydroxide and lithium hydroxide in a solvent such as methanol, ethanol, and isopropyl alcohol according to the method described in Chem. Lett., 3, 373-376(1990).

[0048]
Fourth step

A compound k can be obtained by adding 2-chloroacetonitrile and concentrated sulfuric acid to the compound j, followed by a reaction at -20°C to 100°C, preferably 0°C to 40°C, for 0.2 to 24 hours, preferably 1 to 12 hours in the presence of carboxylic acid such as acetic acid, formic acid and trifluoroacetic acid.

Fifth step

A compound l can be obtained by adding acetic acid and thiourea to the compound k, followed by a reaction at -20°C to 100°C, preferably 0°C to 40°C, for 0.2 to 24 hours, preferably 1 to 12 hours in a solvent such as methanol, ethanol, and isopropyl alcohol.

Fourth step and fifth step can be performed according to the method described in Synthesis 12, 1709-1712 (2000).

Sixth step

A compound m can be obtained by adding a reducing agent such as borane, sodium hydride, and lithium aluminum hydride to the compound l and reacting at -80°C to 100°C, preferably -20°C to 40°C, for 0.2 to 24 hours, preferably 1 to 12 hours in a solvent such as tetrahydrofuran, toluene, and dichloromethane.

[0049]
Seventh step

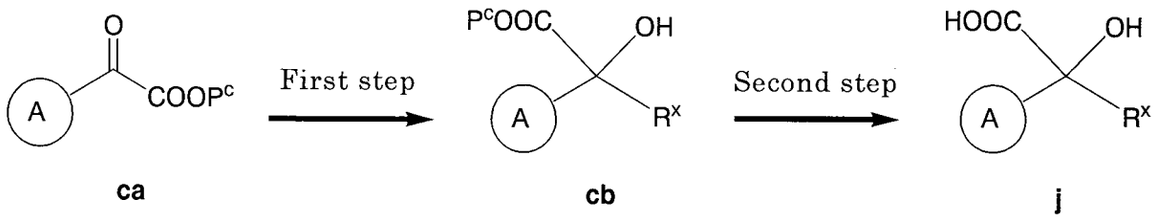
A compound n can be obtained by adding isothiocyanate having a protective group, e.g. benzoyl isothiocyanate, which is commercially available or is prepared by the known method to the compound m and reacting at -30°C to 50°C, preferably -10°C to 20°C, for 0.5 to 24 hours, preferably 0.5 to 12 hours in a solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran, and toluene, or a mixed solvent of them.

Eighth step

A compound o can be obtained by adding oxalyl chloride, thionyl chloride or the like, and a catalytic amount of N,N-dimethylformamide, or adding a chlorinating reagent such as 1-chloro-2-trimethylpropenylamine to the compound n and reacting at 0°C to 100°C, preferably 20°C to 50°C, for 0.5 to 72 hours, preferably 0.5 to 12 hours in a solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran, and toluene.

[0050]
B-2')

The compound j can be also synthesized by the following method.
[Chemical formula 15]



ca cb j

wherein P^c is a protective group of carboxylic acid, and other symbols are as defined above.

First step

A compound cb can be obtained by adding a corresponding Grignard reagent such as Rx magnesium bromide, and reacting a compound ca which is commercially available or can be prepared by the known method at -80°C to 30°C, preferably -40°C to 10°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 0.1 to 12 hours in a solvent such as toluene, dichloromethane, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

Second step

A compound j can be obtained by subjecting a protective group P^c of carboxylic acid to a deprotecting reaction by an ordinary method.

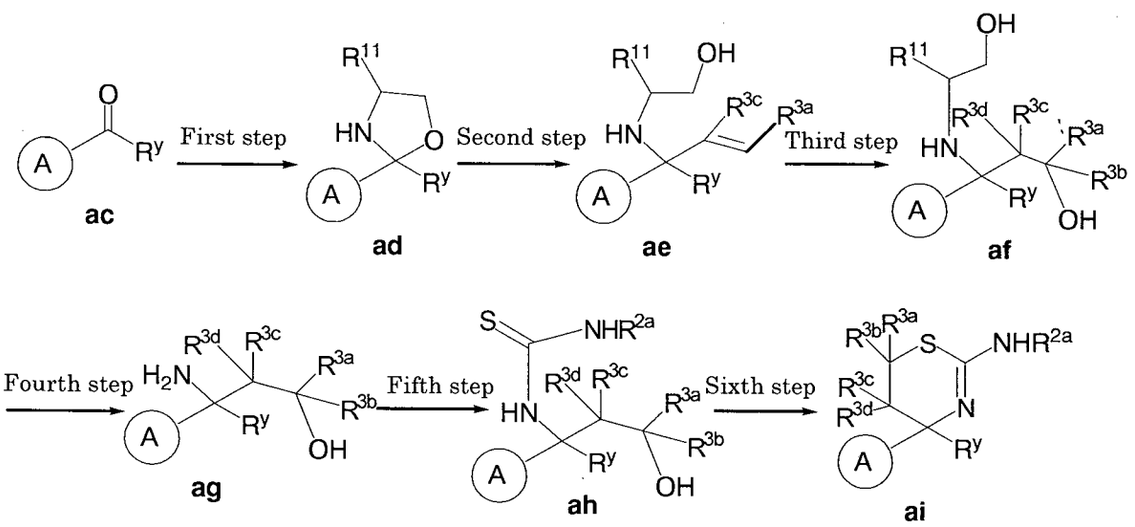
[0051]

C. Production of compound represented by the formula (III)

The compound represented by the formula (III) can be produced, for example, according to the following method for synthesizing a compound ai or a compound al.

C-1) Synthesis of compound ai

[Chemical formula 16]



ac ad ae af ag ah ai

wherein R^{11} is optionally substituted aryl;

R^y is halogeno lower alkyl;
R^{3d} is hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted acyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroarylalkyl, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroarylalkoxy, optionally substituted lower alkylthio, carboxy, optionally substituted lower alkoxycarbonyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamoyl, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
and other symbols are as defined above.

[0052]
First step

A compound ad can be obtained by reacting a compound ac which is commercially available or can be prepared by the known method, at 50°C to 200°C, preferably 80°C to 150°C, for 1 to 48 hours, preferably 2 to 24 hours under the dehydration condition in the presence of a reagent corresponding to an objective compound such as 2-amino-2-phenylethanol, a catalytic amount of sulfuric acid, and an acid such as pyridinium para-toluenesulfonic acid in a solvent such as dioxane, tetrahydrofuran, and toluene, or a mixed solvent of them.

Second step

A compound ae can be obtained by adding a vinyllithium reagent corresponding to an objective substance to the compound ad and reacting at -80°C to 50°C, preferably -80°C to 0°C, for 0.2 to 24 hours, preferably 0.5 to 12 hours in a solvent such as ether, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

The vinyllithium reagent can be prepared by adding an alkyllithium reagent such as butyllithium to objective tetravinyltin.

[0053]
Third step

A compound af can be obtained by adding a borane reagent to the compound ae and reacting at 0°C to 60°C, preferably 20°C to 50°C, for 0.2 to 12 hours, preferably 0.5 to 6 hours in a solvent such as dioxane, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them, adding aqueous alkali such as a sodium hydroxide aqueous solution, and aqueous hydrogen peroxide, and reacting them for 0.5 to 12 hours.

Fourth step

A compound ag can be obtained by adding a palladium catalyst such as $Pd(OH)_2$, or Pd-C to the compound af and reacting at 0°C to 60°C, preferably 20°C to 50°C, for 1 to 24 hours, preferably 1 to 12 hours under flow hydrogen in a solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

Fifth step

A compound ah can be obtained by adding isothiocyanate having a protective

group, e.g. benzoyl isothiocyanate, which is commercially available or is prepared by the known method to the compound ag and reacting at -30°C to 70°C, preferably 0°C to 50°C, for 1 to 12 hours, preferably 1 to 6 hours in a solvent such as dioxane, tetrahydrofuran, toluene, and acetone, or a mixed solvent of them.

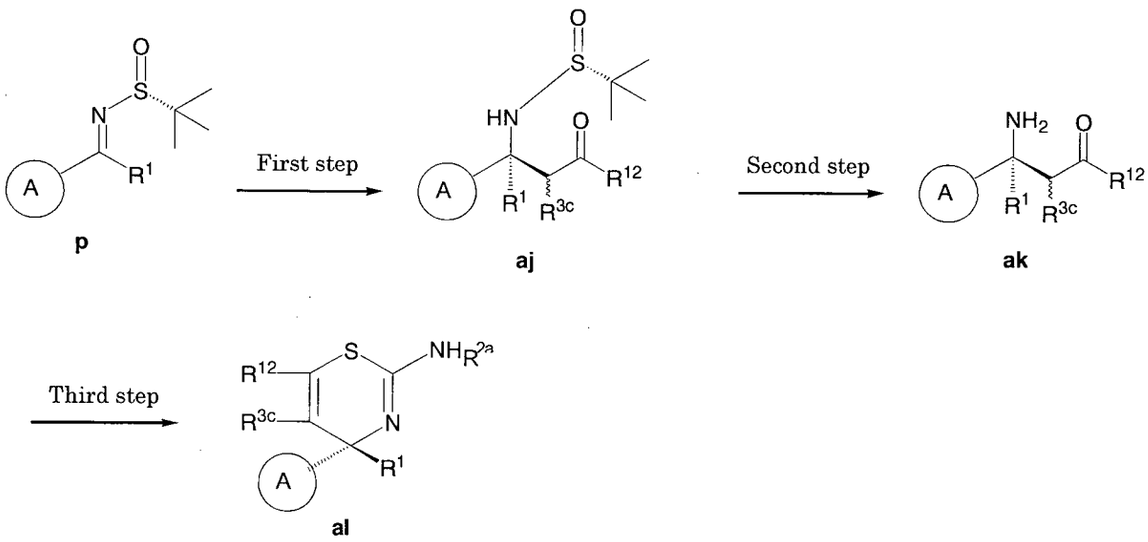
Sixth step

A compound ai can be obtained by adding oxalyl chloride, thionyl chloride or the like with a catalytic amount of N,N-dimethylformamide, or adding a chlorinating reagent such as 1-chloro-2-trimethylpropenylamine, to the compound ah and reacting at 0°C to 100°C, preferably 10°C to 50°C for, 0.5 to 72 hours, preferably 0.5 to 6 hours in a solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran, and toluene.

[0054]

C-2) Synthesis of compound al

[Chemical formula 17]



wherein R^{12} is optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl; and other symbols are as defined above.

[0055]

First step

A compound aj can be stereoselectively obtained by adding a compound p which can be prepared by the known method, to enolate obtained by reacting corresponding phenyl alkyl ketone, e.g. acetophenone, in the presence of a base such as lithium diisopropylamide, and potassium hexamethyldisilazide, and reacting them at -80 °C to 30 °C, preferably -80°C to 0°C for 0.1 to 24 hours, preferably 0.1 to 12 hours in a solvent such as toluene, dichloromethane, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

Second step

A compound ak can be obtained by adding hydrochloric acid, hydrobromic acid, trifluoroacetic acid or the like, to the compound aj obtained in the first step, and reacting them at 0°C to 60°C, preferably 0°C to 30°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 0.5 to 12 hours.

Third step

A compound al can be obtained by adding isothiocyanate having a protective group, e.g. benzoyl isothiocyanate, which is commercially available or is prepared by the known method, to the compound ak and reacting at -30°C to 70°C, preferably -20°C to 50°C for 0.1 to 12 hours, preferably 0.1 to 6 hours in a solvent such as dioxane, tetrahydrofuran, toluene, and acetone, or a mixed solvent of them, subsequently, distilling off the solvent, adding concentrated sulfuric acid, concentrated nitric acid or the like, and reacting them at -30°C to 70°C, preferably -20°C to 50°C, for 1 to 12 hours, preferably 1 to 6 hours.

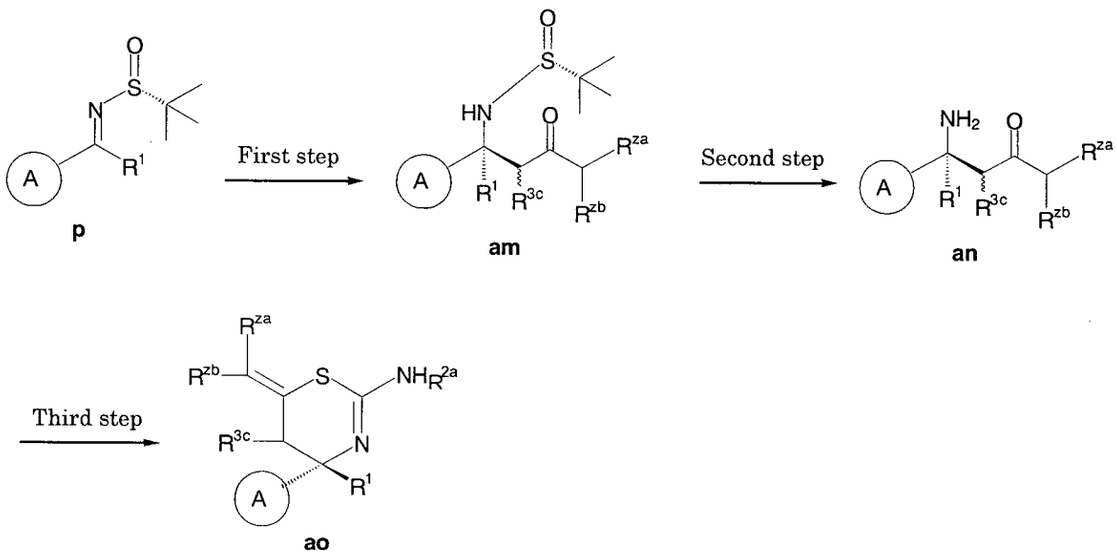
[0056]

D. Production of compound (IV)

The compound (IV) can be produced, for example, according to the following method for synthesizing a compound ao, a compound be or a compound bh.

D-1) Synthesis of compound ao

[Chemical formula 18]



wherein R^{Za} and R^{Zb} each independently represent optionally substituted lower alkyl, or are taken together with a carbon atom to which they bind to form a carbocycle;
and other symbols are as defined above.

[0057]

First step

A compound am can be stereoselectively obtained by adding a compound p which can be prepared by the known method, to enolate obtained by reacting

corresponding alkyl ketone, e.g. 3-methyl-2-butanone, in the presence of a base such as lithium diisopropylamide and potassium hexamethyldisilazide, and reacting them at -80°C to 30°C, preferably -80°C to 0°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 0.1 to 12 hours in a solvent such as toluene, dichloromethane, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

Second step

A compound an can be obtained by adding hydrochloric acid, hydrobromic acid, trifluoroacetic acid or the like, to the compound am obtained in the first step, and reacting them at 0°C to 60°C, preferably 0°C to 30°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 0.5 to 12 hours.

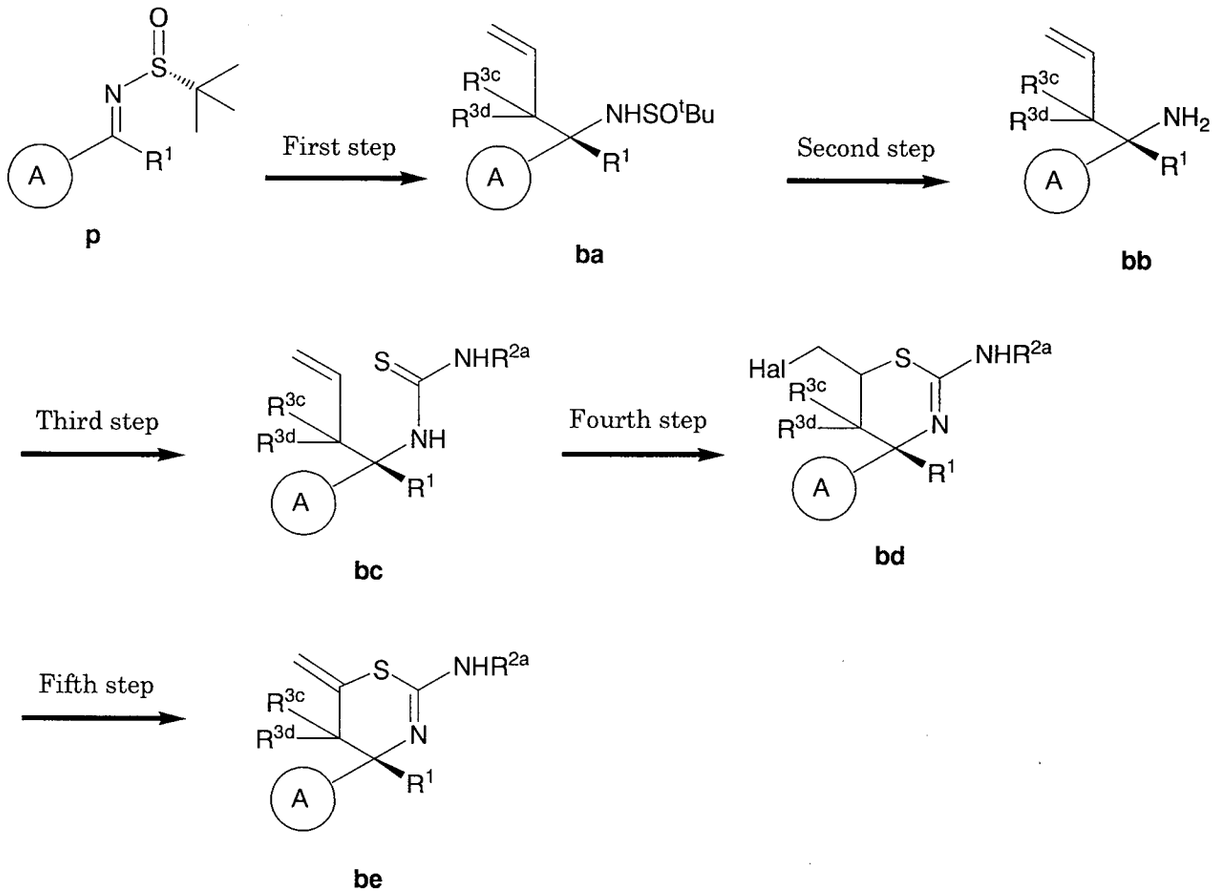
Third step

A compound ao can be obtained by adding isothiocyanate having a protective group, e.g. benzoyl isothiocyanate, which is commercially available or is prepared by the known method, to the compound an, reacting at -30°C to 70°C, preferably -20°C to 50°C for 0.1 to 12 hours, preferably 0.1 to 6 hours in a solvent such as dioxane, tetrahydrofuran, toluene, and acetone, or a mixed solvent of them, subsequently, distilling off the solvent, adding concentrated sulfuric acid, concentrated nitric acid or the like, and reacting them at -30°C to 70°C , preferably -20°C to 50°C for 1 to 12 hours, preferably 1 to 6 hours.

[0058]

D-2) Synthesis of compound be

[Chemical formula 19]



wherein respective symbols are as defined above.

First step

A compound am can be stereoselectively obtained by reacting with a Grignard reagent such as allylmagnesium bromide at -80°C to 30°C, preferably -80°C to 0°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 0.1 to 12 hours in a solvent such as toluene, dichloromethane, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them.

Second step

A compound bb can be obtained by adding a hydrogen chloride solution to the compound ba obtained in the first step, and reacting at -20°C to 80°C, preferably 0°C to 30°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 0.1 to 12 hours in a solvent such as methanol, ethanol and water, or a mixed solvent of them.

[0059]

Third step

A compound bc can be obtained by adding isothiocyanate having a protective group, e.g. benzoyl isothiocyanate, which is commercially available or is prepared by the known method, to the compound bb and reacting at -30°C to 70°C,

preferably -20°C to 50°C, for 0.1 to 12 hours, preferably 0.1 to 6 hours, in a solvent such as dichloromethane, dioxane, tetrahydrofuran, toluene, and acetone, or a mixed solvent of them.

Fourth step

A compound bd can be obtained by adding a halogenium cation source such as iodine, bromine, and NBS to the compound bc and reacting at -20°C to 40°C, preferably 0°C to 20°C, for 0.1 to 12 hours, preferably 0.1 to 6 hours in a solvent such as dichloromethane.

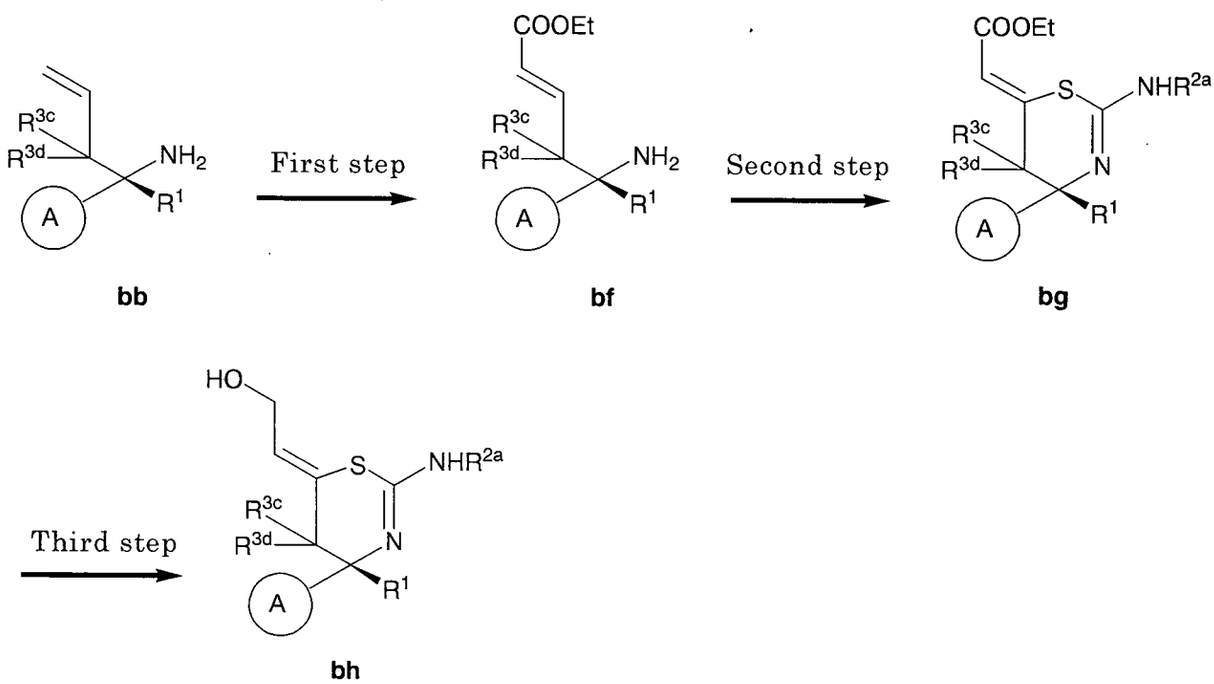
Fifth step

A compound bd can be obtained by adding a base such as pyrrolidine, piperidine, piperazine, and morpholine to the compound bd and reacting at 20°C to 100°C, preferably 40°C to 80°C, for 0.1 to 24 hours, preferably 1 to 12 hours in a solvent such as dioxane, tetrahydrofuran, and toluene, or a mixed solvent of them.

[0060]

D-3) Synthesis of compound bh

[Chemical formula 20]



wherein respective symbols are as defined above.

First step

A compound bf can be obtained by adding ethyl acrylate and Grubbs' reagent to the compound bb in which an amino group is appropriately protected with a protective group, and subjecting to an olefinmetathesis reaction in a solvent such as toluene, dichloromethane, and tetrahydrofuran, or a mixed solvent of them. A

reaction temperature is -20°C to 60°C, preferably 0°C to 30°C, and a reaction time is 0.5 to 24 hours, preferably 1 to 12 hours.

Second step

A compound bg can be obtained by adding isothiocyanate having a protective group, e.g. benzoyl isothiocyanate, which is commercially available or is prepared by the known method, to the compound bf and reacting at -30°C to 70°C, preferably -20°C to 50°C for 0.1 to 12 hours, preferably 0.1 to 6 hours in a solvent such as dichloromethane, dioxane, tetrahydrofuran, toluene, and acetone, or a mixed solvent of them.

Third step

A compound bh can be obtained by adding diisobutylaluminum hydride, lithium aluminum hydride, or sodium hydride to the compound bg, subjecting to a reducing reaction, and reacting them at -80°C to 0°C, preferably -80°C to -20°C, for 0.1 to 12 hours, preferably 0.1 to 3 hours in a solvent such as dioxane, tetrahydrofuran, and toluene, or a mixed solvent of them.

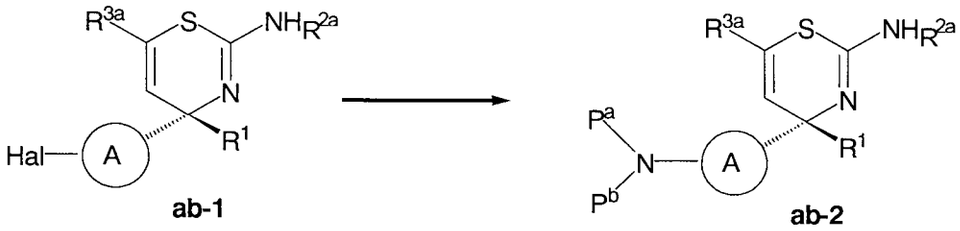
The compound bh can be subjected to an appropriately reaction to further convert an alcohol group.

[0061]

E. Conversion of substituent (1)

The synthesis of compound ab-2 obtained by a conversion of a substituent, is described below.

[Chemical formula 21]



wherein P^a and P^b are an amino protective group; and other symbols are as defined above.

A compound af-1 can be obtained by adding tris(dibenzylideneacetone) dipalladium, palladium acetate, palladium (0) prepared in situ or the like, and a phosphine ligand such as tritert-butylphosphine, and dicyclohexylbiphenylphosphine to the compound ab-1 in a solvent such as tetrahydrofuran, toluene, and xylene, adding a reagent having a substituent corresponding to an objective compound such as lithium hexamethyldisilazide, and benzophenoneimine at -10°C to 30°C, and reacting them at 30°C to 120°C, preferably 50°C to 100°C, for 0.5 to 48 hours, preferably 3 to 20 hours.

The amino protective group may be a substituent which can be deprotected by the method described in Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), and examples include lower alkoxycarbonyl, lower alkenyloxycarbonyl, trialkylsilyl, acyl, methanesulfonyl, trifluoroethanesulfonyl,

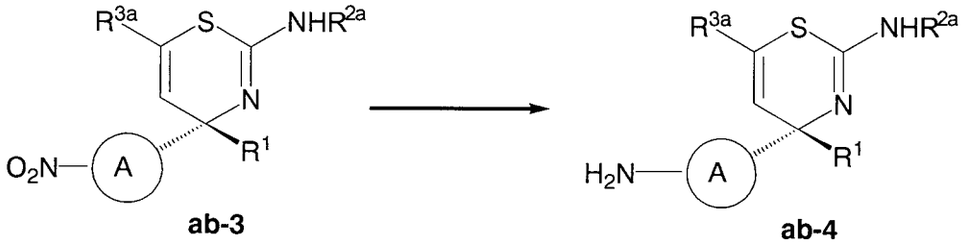
toluenesulfonyl and the like.

[0062]

F. Conversion of substituent (2)

The synthesis of a compound ab-4 obtained by a conversion of a substituent, is described below.

[Chemical formula 22]



wherein respective symbols are as defined above.

A compound ab-4 can be obtained by adding iron to a compound ab-3 in a mixed solvent of acetic acid and water, followed by a reaction at 20°C to 120°C, preferably 50°C to 80°C, for 0.5 to 48 hours, preferably 6 to 20 hours.

Besides, the compound ab-4 can be also obtained by adding a catalytic reducing catalyst such as 10% palladium/carbon to the compound ab-3 in a solvent such as tetrahydrofuran, ethyl acetate, and methanol, and reacting them at 30°C to 120°C, preferably 50°C to 80°C, for 0.5 to 48 hours, preferably 6 to 20 hours under the hydrogen atmosphere at a normal pressure to 5 atm, preferably a normal pressure to 2 atm, or by the method described in Comprehensive Organic Transformations, Richard C Larock (Mcgraw-Hill).

[0063]

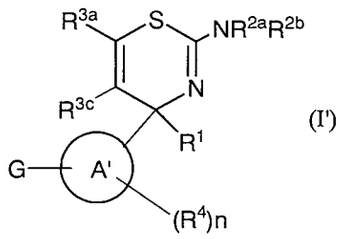
The compounds v, ab, al, ao, be and bh can be produced by an optical resolution of each intermediate and a final product, or the following method, for example, according to the method described in (1) T. Fujisawa et al., Tetrahedron Lett., 37,3881-3884 (1996), (2) D. H. Hua et al., Sulfur Reports, vol.21, pp.211-239 (1999), (3) Y. Koriyama et al., Tetrahedron, 58, 9621-9628 (2002) or (4) T. Vilavan et al., Current Organic Chemistry, 9, 1315-1392 (2005). As a procedure of the optical resolution, there are a method of separating an optical isomer using an optically active column; kinetic optical resolution utilizing an enzymatic reaction and the like; crystallization resolution of a diastereomer by salt formation using a chiral acid or a chiral base; preference crystallization method and the like.

[0064]

Of the present compound, the following compounds are preferable.

In the formula (I'):

[Chemical formula 23]



(I')

1) the compound, wherein ring A' is phenyl or a nitrogen-containing aromatic heterocyclic group (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'1),
the compound, wherein ring A' is phenyl, pyridyl, indolyl, benzoisoxazolyl, benzopyrazolyl or benzofuryl, benzothienyl, benzodioxolyl, or dihydrobenzodioxolanyl (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'2),
the compound, wherein ring A' is phenyl (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'3),
the compound, wherein ring A' is pyridyl, (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'4),
2) the compound, wherein R^1 is optionally substituted lower alkyl (hereinafter, referred to as compound in which R^1 is R1-1),
the compound, wherein R^1 is methyl (hereinafter, referred to as compound in which R^1 is R1-2),
3) the compound, wherein R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, lower alkyl or acyl (hereinafter, referred to as compound in which R^{2a} and R^{2b} are R2-1),
the compound, wherein R^{2a} and R^{2b} are both hydrogen (hereinafter, referred to as compound in which R^{2a} and R^{2a}q are R2-2),
4) the compound, wherein R^{3a} and R^{3c} are each independently hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl or amino (hereinafter, referred to as compound in which R^{3a} and R^{3c} are R3-1),
the compound, wherein R^{3a} and R^{3c} are the same substituent selected from halogen or lower alkyl (hereinafter, referred to as compound in which R^{3a} and R^{3c} are R3-2),
the compound, wherein R^{3a} and R^{3c} are all hydrogen (hereinafter, referred to as compound in which R^{3a} and R^{3c} are R3-3),
[0065]
5) the compound, wherein n is 0 to 2, and each R^4 is independently halogen, lower alkoxy, lower alkylamino, lower alkylthio, oxo, or lower alkylenedioxy (hereinafter, referred to as compound in which R^4 is R4-1),
the compound, wherein n is 0 to 2, and each R^4 is independently halogen (hereinafter, referred to as compound in which R^4 is R4-2),
6) the compound, wherein G is the above (ii), (iv), (v), (x), (xiii), or (xiv) (hereinafter, referred to as compound in which G is G1),
the compound, wherein G is the above (ii'), (ii"), (iv'), (v'), (x'), (xiii') or (xiv') (hereinafter, referred to as compound in which G is G2),
the compound, wherein G is the above (ii'), (ii"), (iv'), (v'), (x'), (xiii') or (xiv'), and ring B is optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally

substituted benzothiazolyl, optionally substituted thiazolopyridyl, optionally substituted quinolyl, optionally substituted isoquinolyl, optionally substituted naphthyridinyl, optionally substituted quinazolinyl, or optionally substituted pyridopyrimidinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G3),
the compound, wherein G is the above (ii'), and ring B is optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally substituted benzothiazolyl, optionally substituted thiazolopyridyl, optionally substituted quinolyl, optionally substituted isoquinolyl, optionally substituted naphthyridinyl, optionally substituted quinazolinyl, or optionally substituted pyridopyrimidinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G4),
the compound, wherein G is the above (ii'), R^5 is hydrogen or lower alkyl, W^1 is O, ring B is optionally substituted pyridyl, or optionally substituted pyrazinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G5),

[0066]
compounds in which, in the formula (I'), a combination of ring A', R^1, R^{2a} and R^{2b}, R^{3a}, R^{3c}, n and R^4, and G is as follows.
(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),

(A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),

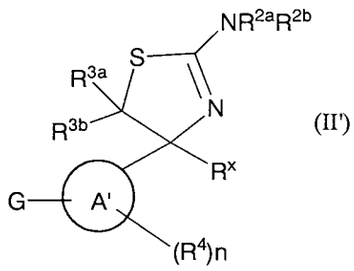
(A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),

(A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),

(A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),

(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5).

[0067]
In the formula (II'):
[Chemical formula 24]



(II')

1) the compound, wherein ring A' is phenyl or a nitrogen-containing aromatic heterocyclic group (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'1),
the compound, wherein ring A' is phenyl, pyridyl, indolyl, benzisoxazolyl, benzopyrazolyl, or benzofuryl, benzothienyl, benzodioxolyl, or dihydrobenzodioxolanyl (hereinafter, referred to as compound in which rig A' is A'2),
the compound, wherein ring A' is phenyl (hereinafter, referred to as compound in which ruing A' is A'3),
the compound, wherein a ring A' is pyridyl (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'4),
[0068]
2) the compound, wherein R^X is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group (hereinafter, referred to as compound in which R^X is Rx-1),
the compound, wherein R^X is optionally substituted phenyl, optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally substituted benzothiazolyl, optionally substituted thiazolopyridyl, optionally substituted quinolyl, optionally substituted isoquinolyl, optionally substituted naphthyridinyl, optionally substituted quinazolinyl, or optionally substituted pyridopyrimidinyl (hereinafter, referred to as compound in which R^X is Rx-2),
the compound, wherein R^X is cyclohexyl, pyrrolinyl, morpholinyl, piperidyl, or piperazinyl (hereinafter, referred to as compound in which R^X is Rx-3),
3) the compound, wherein R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, lower alkyl or acyl (hereinafter, referred to as compound in which R^{2a} and R^{2b} are R2-1),
the compound wherein R^{2a} and R^{2b} are both hydrogen (hereinafter, referred to as compound in which R^{2a} and R^{2b} are R2-2),
4) the compound, wherein R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, lower alkyl or amino (hereinafter, referred to as compound in which R^{3a} and R^{3b} are R3-1),
the compound, wherein R^{3a} and R^{3b} are taken together to form cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl (hereinafter, referred to as compound in which R^{3a} and R^{3b} are R3-2),
the compound, wherein R^{3a} and R^{3b} are the same substituent selected from halogen or lower alkyl (hereinafter, referred to as compound in which R^{3a} and R^{3b} are R3-3),
the compound, wherein R^{3a} and R^{3b} are all hydrogen (hereinafter, referred to as compound in which R^{3a} and R^{3b} are R3-4),

[0069]
5) the compound, wherein n is 0 to 2, and each R^4 is independently halogen, lower alkoxy, lower alkylamino, lower alkylthio, oxo, or lower alkylenedioxy (hereinafter, referred to as compound in which R^4 is R4-1),
the compound, wherein n is 0 to 2, and each R^4 is independently halogen (hereinafter, referred to as compound in which R^4 is R4-2),
6) the compound, wherein G is the above (ii), (iv), (v), (x), (xiii) or (xiv) (hereinafter, referred to as compound in which G is G1),
the compound, wherein G is the above (ii'), (ii"), (iv'), (v'), (x'), (xiii') or (xiv') (hereinafter, referred to as compound in which G is G2),
the compound, wherein G is the above (ii'), (ii"), (iv'), (v'), (x'), (xiii') or (xiv') and ring B is optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally substituted benzothiazolyl, optionally substituted thiazolopyridyl, optionally substituted quinolyl, optionally substituted isoquinolyl, optionally substituted naphthyridinyl, optionally substituted quinazolinyl, or optionally substituted pyridopyrimidinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G3),
the compound, wherein G is the above (ii'), and ring B is optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally substituted benzothiazolyl, optionally substituted thiazolopyridyl, optionally substituted quinolyl, optionally substituted isoquinolyl, optionally substituted naphthyridinyl, optionally substituted quinazolinyl, or optionally substituted pyridopyrimidinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G4),
the compound, wherein G is the above (ii'), R^5 is hydrogen or lower alkyl, W^1 is O, and ring B is optionally substituted pyridyl or optionally substituted pyrazinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G5),

[0070]
compounds in which, in the formula (II'), a combination of ring A', R^X, R^{2a} and R^{2b}, R^{3a} R^{3b}, n and R^4, and G is as follows.
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),

(A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),

(A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G3),

(A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),

(A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),

(A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G4),

(A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),

(A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G3),

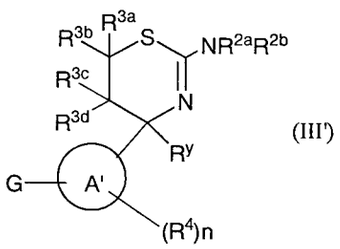
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),

(A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),

(A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G4),

(A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G5).

[0071]
In the formula (III'):
[Chemical formula 25]



(III')

1) the compound, wherein ring A' is phenyl or a nitrogen-containing aromatic heterocyclic group (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'1),
the compound, wherein ring A' is phenyl, pyridyl, indolyl, benzisoxazolyl, benzopyrazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzodioxolyl, or dihydrobenzodioxolanyl (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'2),
the compound, wherein ring A' is phenyl (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'3),
the compound, wherein ring A' is pyridyl (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'4),
[0072]
2) the compound, wherein R^y is lower alkyl substituted with halogen (hereinafter, referred to as compound in which R^y is Ry-1),
the compound, wherein R^y is trifluoromethyl (hereinafter, referred to as compound in which R^y is Ry-2),
3) the compound, wherein R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, lower alkyl or acyl (hereinafter, referred to as compound in which R^{2a} and R^{2b} are R2-1),
the compound, wherein R^{2a} and R^{2b} are both hydrogen (hereinafter, referred to as compound in which R^{2a} and R^{2b} are R2-2),
4) the compound, wherein R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} and R^{3d} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, lower alkyl or amino (hereinafter, referred to as compound in

which R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, and R^{3d} are R3-1),
the compound, wherein R^{3a} and R^{3b}, or R^{3c} and R^{3d} are taken together to form cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl (hereinafter, referred to as compound in which R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} and R^{3d} are R3-2),
the compound, wherein R^{3a} and R^{3b}, or R^{3c} and R^{3d} are the same substituent selected from halogen or lower alkyl (hereinafter, referred to as compound in which R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} and R^{3d} are R3-3),
the compound, wherein R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} and R^{3d} are all hydrogen (hereinafter, referred to as compound in which R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} and R^{3d} are R3-4),
[0073]
5) the compound, wherein n is 0 to 2, and each R^4 is independently halogen, lower alkoxy, lower alkylamino, lower alkylthio, oxo, or lower alkylenedioxy (hereinafter, referred to as compound in which R^4 is R4-1),
the compound, wherein n is 0 to 2, and each R^4 is independently halogen (hereinafter, referred to as compound in which R^4 is R4-2),
6) the compound, wherein G is the above (ii), (iv), (v), (x), (xiii), or (xiv) (hereinafter, referred to as compound in which G is G1),
the compound, wherein G is the (ii'), (ii"), (iv'), (v'), (x'), (xiii') or (xiv') (hereinafter, referred to as compound in which G is G2),
the compound, wherein G is the above (ii'), (ii"), (iv'), (v'), (x'), (xiii') or (xiv') , and ring B is optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally substituted benzothiazolyl, optionally substituted thiazolopyridyl, optionally substituted quinolyl, optionally substituted isoquinolyl, optionally substituted naphthyridinyl, optionally substituted quinazolinyl or optionally substituted pyridopyrimidinyl,(herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted with one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G3),
the compound, wherein G is the above (ii') , and ring B is optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally substituted benzothiazolyl, optionally substituted thiazolopyridyl, optionally substituted quinolyl, optionally substituted isoquinolyl, optionally substituted naphthyridinyl, optionally substituted quinazolinyl or optionally substituted pyridopyrimidinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted with one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G4),
the compound, wherein G is the above (ii'), R^5 is hydrogen or lower alkyl, W^1 is O, and ring B is optionally substituted pyridyl or optionally substituted pyrazinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted with one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G5),

[0074]

compounds in which a combination of ring A'; R^y; R^{2a} and R^{2b}; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, and R^{3d}; n, and R^4; and G is as follows.

(A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),

(A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),

(A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),

(A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),

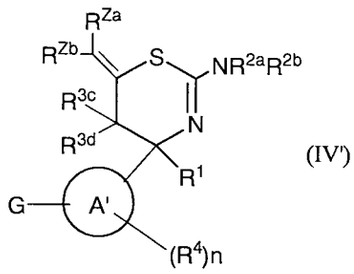
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),

(A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),

(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3),

(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5).

[0075]
In the formula (IV'):
[Chemical formula 26]



(IV')

wherein R^{Za} and R^{Zb} are each independently hydrogen, halogen, or optionally substituted lower alkyl,
1) the compound, wherein ring A' is phenyl or a nitrogen-containing aromatic heterocyclic group (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'1),
the compound, wherein ring A' is phenyl, pyridyl, indolyl, benzoisoxazolyl, benzopyrazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzodioxolyl, or dihydrobenzodioxolanyl (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'2),
the compound, wherein ring A' is phenyl (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'3),
the compound, wherein ring A' is pyridyl (hereinafter, referred to as compound in which ring A' is A'4),
[0076]
2) the compound, wherein R^1 is optionally substituted lower alkyl (hereinafter, referred to as compound in which R^1 is R1-1),
the compound, wherein which R^1 is methyl (hereinafter, referred to as compound in which R^1 is R1-2),
3) the compound, wherein R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, lower alkyl or acyl (hereinafter, referred to as compound in which R^{2a} and R^{2b} are R2-1),
the compound, wherein R^{2a} and R^{2b} are both hydrogen (hereinafter, referred to as compound in which R^{2a} and R^{2b} are R2-2),
4) the compound, wherein R^{3c} and R^{3d} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, lower alkyl or amino (hereinafter, referred to as compound in which R^{3c} and R^{3d} are R3-1),
the compound, wherein R^{3c} and R^{3d} are the same substituent selected from halogen and lower alkyl (hereinafter, referred to as compound in which R^{3c} and R^{3d} are R3-2),
the compound, wherein R^{3c} and R^{3d} are all hydrogen (hereinafter, referred to as compound in which R^{3c} and R^{3d} are R3-3),
[0077]
5) the compound, wherein n is 0 to 2, and each R^4 is independently halogen, lower alkoxy, lower alkylamino, lower alkylthio, oxo, or lower alkylenedioxy (hereinafter, referred to as compound in which R^4 is R4-1),

the compound, wherein n is 0 to 2, and each R^4 is independently halogen (hereinafter, referred to as compound in which R^4 is R4-2),
6) the compound, wherein G is the above (ii), (iv), (v), (x), (xiii), or (xiv) (hereinafter, referred to as compound in which G is G1),
the compound, wherein G is the above (ii'), (ii"), (iv'), (v'), (x'), (xiii') or (xiv') (hereinafter, referred to as compound in which G is G2),
the compound, wherein G is the above (ii'), (ii"), (iv'), (v'), (x'), (xiii') or (xiv') , and ring B is optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally substituted benzothiazolyl, optionally substituted thiazolopyridyl, optionally substituted quinolyl, optionally substituted isoquinolyl, optionally substituted naphthyridinyl, optionally substituted quinazolinyl or optionally substituted pyridopyrimidinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted with one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G3),
the compound, wherein G is the above (ii') , and ring B is optionally substituted pyridyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally substituted benzothiazolyl, optionally substituted thiazolopyridyl, optionally substituted quinolyl, optionally substituted isoquinolyl, optionally substituted naphthyridinyl, optionally substituted quinazolinyl or optionally substituted pyridopyrimidinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted with one or more groups selected from the substituent group α (hereinafter, referred to as compound in which G is G4),
the compound, wherein G is the above (ii'), R^5 is hydrogen or lower alkyl, W^1 is O, and ring B is optionally substituted pyridyl or optionally substituted pyrazinyl, herein, the substituent is 1 to 3 groups selected from the group consisting of the substituent group α and lower alkyl optionally substituted with one or more groups selected from the substituent group α, (hereinafter, referred to as compound in which G is G5),

[0078]
compounds in which a combination of ring A', R^1, R^{2a} and R^{2b}, R^{3c} and R^{3d}, n and R^4, and G is as follows.
(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),

(A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),

(A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),

(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),

(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),

(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5).

[0079]

The present compounds are useful in disease induced by the generation, secretion or deposition of amyloid β protein, and are effective in treatment and/or prevention, and symptom improvement of such as dementia of the Alzheimer's type (Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type), Down's syndrome, memory impairment, prion disease (Creutzfeldt-Jakob disease), mild cognitive impairment (MCI), Dutch type of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, other type of degenerative dementia, mixed dementia with Alzheimer's and vascular type, dementia with Parkinson's Disease, dementia with progressive supranuclear palsy, dementia with Cortico-basal degeneration, Alzheimer's disease with diffuse Lewy body disease, age-related macular degeneration, Parkinson's Disease, amyloid angiopathy and so on.

[0080]

Since the present compound has high inhibitory activity on β secretase, and/or has high selectivity on other enzymes, it can be a medicament with reduced side effect. Further, since the compound has high effect of reducing amyloid β production in a cell system, particularly, has high effect of reducing amyloid β production in brain, it can be an excellent medicament. In addition, by converting the compound into an optically active body having suitable stereochemistry, the compound can be a medicament having a wider safety margin on the side effect. In addition, the present compound also has advantages that metabolism stability is high, solubility is high, oral absorbability is high, good bioavailability is exhibited, clearance is good, brain transference is high, a half life is high, non-protein binding rate is high, hERG channel inhibition is low, CYP inhibition is low, and/or an Ames test is negative.

[0081]

The present compounds can be administrated in combination with other pharmaceutical agents such as other therapeutic drugs for Alzheimer's disease, e.g., acetylcholinesterase inhibitors and the like. The present compounds can be treated with concomitantly with the anti-dementia agents such as Donepezil Hydrochloride, Tacrine, Galantamine, Rivastigmine, Zanapezil, Memantine, and Vinpocetine.

When the present compound is administered to a human, it can be administered orally as powders, granules, tablets, capsules, pills, solutions, or the like, or parenterally as injectables, suppositories, transdermal absorbable agents, absorbable agents, or the like. In addition, the present compound can be formulated into pharmaceutical preparations by adding pharmaceutical additives such as excipients, binders, wetting agents, disintegrating agents, lubricants and the like, which are suitable for formulations and an effective amount of the present compound.

A dose is different depending on state of disease, an administration route, and an age and a weight of a patient, and is usually 0.1 μg to 1 g/day, preferably 0.01 to 200 mg/day when orally administered to an adult, and is usually 0.1 μg to 10 g/day, preferably 0.1 to 2 g/day when parenterally administered.

[Examples]
[0082]

Following examples and test examples illustrate the present invention in more detail, but the present invention is not limited by these examples.

In example, the meaning of each abbreviation is following.

Me methyl
Et ethyl
iPr or Pr^{i} isopropyl
Ph phenyl
Bn benzyl
Bz benzoyl
Boc t-butoxycarbonyl
Fmoc 9-fluorenylmethyloxycarbonyl
Trt trityl
TFA trifluoroacetyl
DMAC dimethylacetamide
THF tetrahydrofuran
DMSO dimethyl sulfoxide
DMT-MM 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
DMF N,N-dimethylformamide
mCPBA metachloroperbenzoic acid
Secondary generation Grubbs' catalyst
benzylidene[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro(tricyclohexylphosphine)ruthenium

[0083]

LC/MS data of the present compound were measured under any of the following conditions (Methods A and B), and a retention time and $[M+H]^+$ are shown.

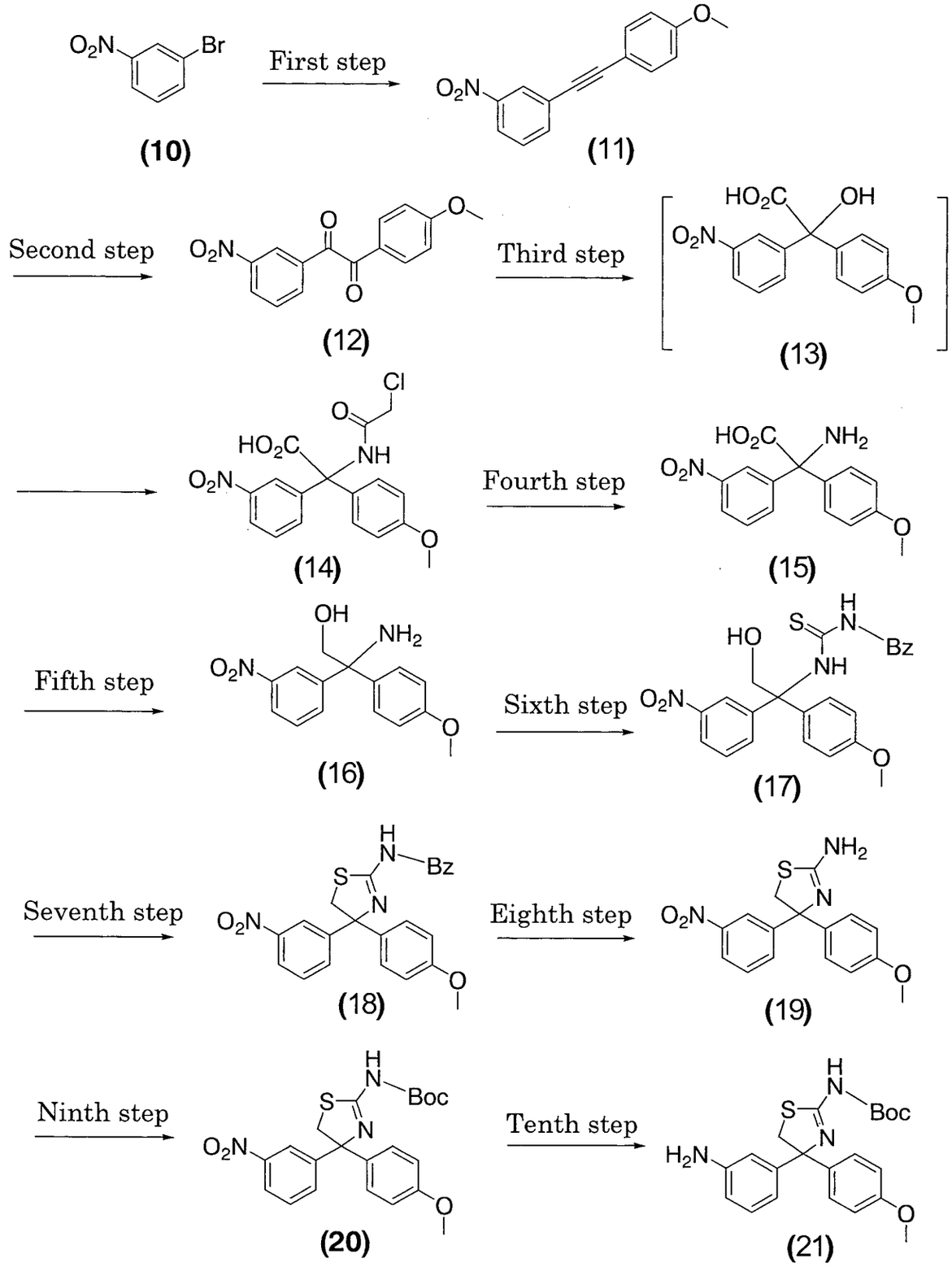
(Method A)
Column: Waters XBridge C18 5 μm
Size: 4.6 × 50 mm
Flow rate: 3 mL/min
Column oven: 50 °C
UV detection wavelength: PDA (254 mm)
Linear gradient of 10% to 100% solvent (0.1% formic acid-containing acetonitrile solution) for 3 minutes was performed, and 100% solvent (0.1% formic acid-containing acetonitrile solution) was maintained for 0.5 minutes.

(Method B)
Column: Shimadzu Shim pack XR-ODS 50L × 3.0
Size: 50 × 3.0 mm
Flow rate: 1.6 mL/min
Column oven: 50°C
UV detection wavelength: PDA (254 mm)

Linear gradient of 10% to 100% solvent (0.1% formic acid-containing acetonitrile solution) for 3 minutes was performed, and 100% solvent (0.1% formic acid-containing acetonitrile solution) was maintained for 0.5 minute.

[0084]
Reference Example 1
Synthesis of intermediate compound (21)

[Chemical formula 27]



[0085]

First step

The compound (10) (7.17 g) was dissolved in tetrahydrofuran (70.0 ml), 1-ethynyl-4-methoxybenzene (5.63 g), tetrakistriphenylphosphine palladium (4.10 g), copper iodide (338 mg), and diisopropylamine (70.0 ml) were added, and the mixture was stirred at reflux for 30 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure, dichloromethane was added, and insolubles were removed. The residue was purified by column chromatography, dichloromethane and n-hexane were added, and the precipitated solid was collected by filtration to afford the compound (11) (8.99 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.81 (3H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.30 (1H, s).

Second step

The compound (11) (1.00 g) was dissolved in dimethyl sulfoxide (10.0 ml), iodine (501 mg) was added, and the mixture was heated to 165°C and stirred for 2 hours. The reaction solvent was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a sodium thiosulfate aqueous solution and distilled water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue were added dichloromethane and diisopropyl ether, and the precipitated solid was collected by filtration to afford the compound (12) (532 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.89 (3H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.58-8.61 (2H, m).

[0086]

Third step

The compound (12) (2.00 g) was dissolved in ethanol (10.0 ml), potassium hydroxide (7.87 g) and distilled water (10.0 ml) were added, and the mixture was stirred at reflux for 3 hours. The reaction solution was extracted with distilled water and a potassium hydroxide aqueous solution, and the aqueous layer was washed with chloroform. The aqueous layer was neutralized with hydrochloric acid, and was extracted into the organic layer with a mixture of chloroform and methanol. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and under reduced pressure to afford the compound (13) (2.02 g). To the resulting compound (13) (2.02 g) were added 2-chloroacetonitrile (10.1 ml), acetic acid (12.8 ml), and concentrated sulfuric acid (12.8 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was poured into ice-water, and the precipitated solid was collected by filtration to afford the compound (14) (2.34 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.74 (30H, s), 4.26 (2H, dd, J = 20.5, 13.1 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.25 (1H, s), 9.22 (1H, s).

Fourth step

To the compound (14) (2.34 g) were added thiourea (564 mg), ethanol (12.0

ml), and acetic acid (2.40 ml), and the mixture was heated at 80°C and stirred overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, distilled water was added to the residue, and the precipitated solid was collected by filtration to afford the compound (15) (4.76 g).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.75 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, br s), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.34 (1H, s).

[0087]
Fifth step

The compound (15) (455 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (5.00 ml), and a 0.99 mol/L borane/tetrahydrofuran complex (10.0 ml) was added. After stirred at 0°C for 1 hour, the mixture was stirred at room temperature for additional 3 hours. To the reaction solution was added 2 mol/L hydrochloric acid (6.8 ml), the solvent was concentrated, and the insolubles were removed by filtration. The resulting filtrate was extracted with distilled water, and washed with dichloromethane. The resulting aqueous layer was neutralized with hydrochloric acid, extracted with a mixture of dichloromethane and methanol, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (16) (300 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.71 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.9 Hz), 4.04 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.10 (1H, s), 5.75 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.34 (1H, s).

Sixth step

The compound (16) (300 mg) was dissolved in acetone (3.00 ml), benzoyl isothiocyanate (187 mg) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by chromatography to afford the compound (17) (470 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.76 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.42 (1H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J = 13.6, 7.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, s), 8.31 (2H, s), 11.20 (1H, s), 12.15 (1H, s).

[0088]
Seventh step

The compound (17) (31.2 mg) was dissolved in dichloromethane (1.00 ml), 1-chloro-2-trimethylpropenylamine (0.0183 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was extracted with dichloromethane, the organic layer was washed with distilled water, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (18) (15.6 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, dd, J = 20.2, 11.6 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.08 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, s).

Eighth step

The compound (18) (320 mg) was dissolved in methanol (3.00 ml), hydrazine monohydrate (0.107 ml) was added, and the mixture was stirred at 40°C for 3 hours and stirred at room temperature for additional 14 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography to afford the compound (19) (128 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.71 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.78 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.32 (1H, s).

[0089]

Ninth step

The compound (19) (120 mg) was dissolved in dichloromethane (1.20 ml), di-t-butyl dicarbonate (564 mg) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography to afford the compound (20) (105 mg).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.41 (9H, s), 3.72 (3H, s), 3.90 (2H, dd, J = 22.7, 12.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.1 Hz).

Tenth step

The compound (20) (106 mg) was dissolved in methanol, 10% palladium carbon (52.5 mg) was added, and the mixture was stirred for 5 hours under the hydrogen atmosphere. The insolubles were removed by filtration with Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (21) (98.7 mg).

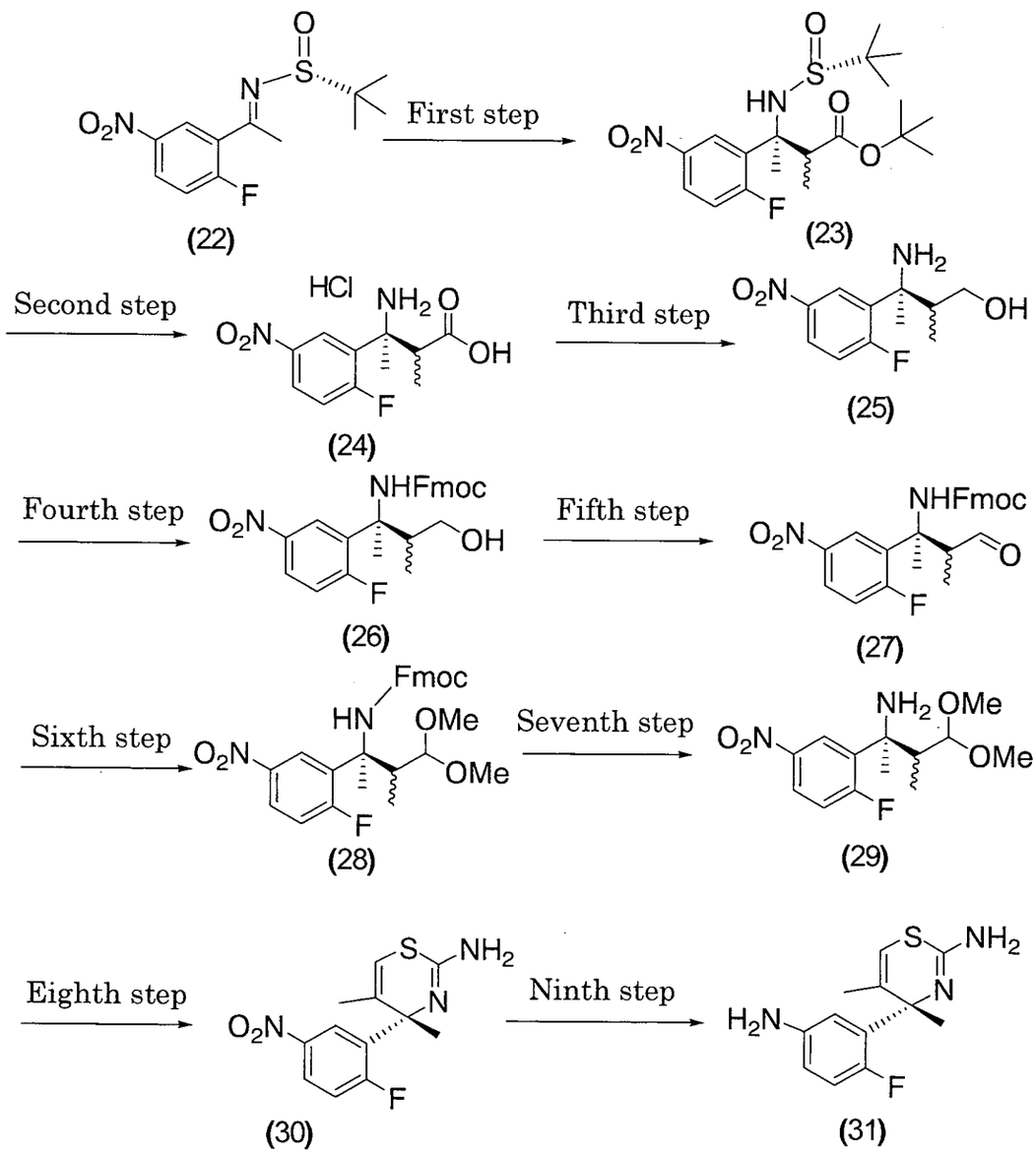
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.40 (9H, s), 3.70-3.73 (4H, m), 3.84 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.85-6.89 (3H, m), 6.96-6.99 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0090]

Reference Example 2

Synthesis of intermediate compound (31)

[Chemical formula 28]



[0091]

First step

To a stirred solution of 2.0 mol/L lithium diisopropylamide in normal heptane/ethylbenzene/tetrahydrofuran (16.2 ml) at -78°C was added dropwise over 10 minutes a solution of t-butyl propionate (4.73 ml) in tetrahydrofuran (10 ml). After stirred at -78°C for 1 hour and 20 minutes, a solution of chlorotitanium triisopropoxide (12.0 g) in tetrahydrofuran (20 ml) was added dropwise over 40 minutes. After stirred at -78°C for 1 hour, a solution of a compound (22) (3.00 g) in tetrahydrofuran (10 ml) was added dropwise over 30 minutes. After stirred at -78°C for 1 hour, the mixture was added to a saturated ammonium chloride aqueous solution in portions in an ice bath, and the resulting insolubles were separated by filtration. The insolubles were washed with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was

evaporated under reduced pressure to afford the compound (23) (5.00 g) as a crude product.

Second step

To the compound (23) (5.00 g) obtained in the first step were added a 4 mol/L hydrochloric acid/dioxane solution (39 ml) and methanol (1.2 ml), and the mixture was stirred at room temperature overnight. Diethyl ether (60 ml) was added, and the precipitate was collected by filtration to afford the compound (24) (2.37 g) as a crude product.

[0092]

Third step

The compound (24) (2.37 g) obtained in the second step was suspended in tetrahydrofuran (8 ml), and a 1 mol/L borane/tetrahydrofuran solution (24 ml) was added at 0°C. After stirred at room temperature for 3.5 hours, the mixture was poured into ice water, and a 1 mol/L sodium hydroxide aqueous solution was added to make alkaline. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (25) (1.67 g) as a crude product.

Fourth step

To a solution of the compound (25) (1.67 g) obtained in the third step in tetrahydrofuran (16 ml) were added water (8 ml), sodium hydrogen carbonate (1.74 g) and N-(fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinic acid imide (1.74 g), the mixture was stirred at room temperature for 2 hours and 20 minutes, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (26) (3.72 g) as a crude product.

Fifth step

To a solution of the compound (26) (3.72 g) obtained in the fourth step in dimethyl sulfoxide (15 ml) was added 2-iodoxybenzoic acid (1.93 g), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours and 30 minutes. Water and ethyl acetate were added, the resulting insolubles were removed by filtrarion, the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (27) (3.77 g) as a crude product.

[0093]

Sixth step

To a solution of the compound (27) (3.77 g) obtained in the fifth step in methanol (60 ml) were added methyl orthoformate (38 μl) and p-toluene sulfonic acid monohydrate (66 mg), and the mixture was stirred and heated at reflux for 30 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was diluted with ethyl acetate. The mixture was washed with a saturated sodium hydrogen carbonate aqueous solution, and the organic layer was dried over

anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (28) (3.55 g) as a crude product.

Seventh step

To a solution of the compound (28) (3.55 g) obtained in the sixth step in dimethylformamide (14 ml) was added piperidine (1 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Water was added, the mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to column chromatography to afford the diastereomer mixture (29) (985 mg) at about 2 : 3 calculated from a proton ratio of ^{1}H-NMR.
^{1}H-NMR (diastereomer mixture, $CDCl_3$) δ: 0.80 (d, J = 7.2 Hz), 1.06 (d, J = 7.2 Hz), 1.48 (d, J = 1.4 Hz), 1.62 (d, J = 1.7 Hz), 2.40-2.60 (m), 3.17 (s), 3.21 (s), 3.36 (s), 3.41 (s), 3.72 (d, J = 2.6 Hz), 4.34 (d, J = 3.8 Hz), 7.11-7.20 (m), 8.10-8.19 (m), 8.59 (dd, J = 6.9, 3.0 Hz), 8.71 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz).

[0094]

Eighth step

To a solution of the compound (29) (985 mg) in acetone (5 ml) was added benzoyl isothiocyanate (497 μl) at 0°C, the mixture was stirred at 0°C for 20 minutes, and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue was added concentrated sulfuric acid (6 ml), the mixture was stirred at 50°C overnight, an ice was added, and the mixture was made alkaline with a 28% ammonia aqueous solution while stirred under ice-cooling. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (30) (968 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.77 (3H, d, J = 1.1 Hz), 1.82 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.07 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 10.3, 8.9 Hz), 8.16 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 2.9 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz).

Ninth step

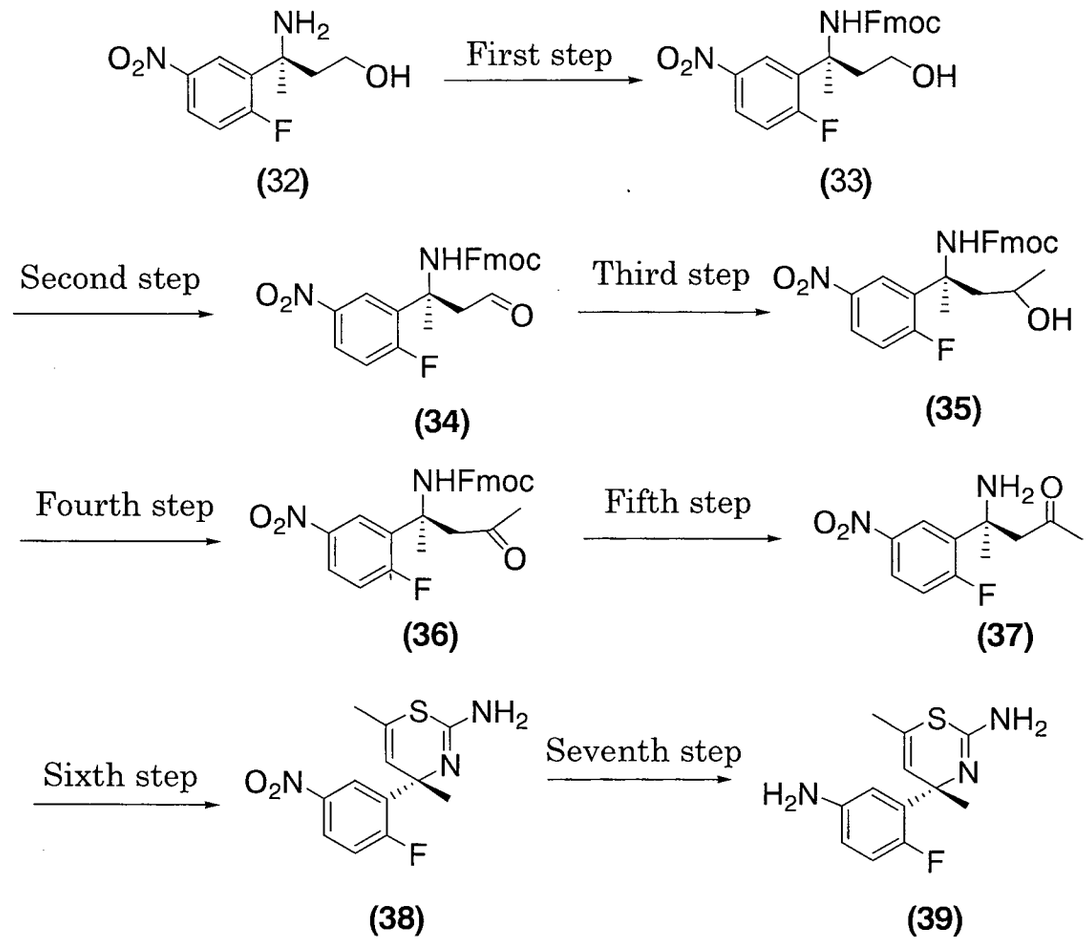
To a solution of the compound (30) (968 mg) in acetic acid (8 ml) and water (1 ml) was added iron (769 mg), and the mixture was stirred at 60°C. The mixure was made alkaline with 28% aqueous ammonia, the resulting insolubles were removed by filtration, the filtrate was extracted with ethyl acetate, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (31) (968 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.66 (3H, s), 1.78 (3H, d, J = 1.3 Hz), 3.51 (2H, br), 5.94 (1H, d, J = 4.7, 1.5 Hz), 6.51 (1H, ddd, J = 8.5, 3.8, 2.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 6.6, 2.8 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 11.4, 8.5 Hz).

[0095]

Reference Example 3

Synthesis of intermediate compound (39)

[Chemical formula 29]



[0096]

First step

To a solution of a compound (32) (5.14 g) in tetrahydrofuran (50 ml) were added water (40 ml), sodium hydrogen carbonate (7.57 g) and N-(fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinic acid imide (8.36 g), the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (33) (11.0 g) as a crude product.

Second step

To a solution of the compound (33) (11.0 g) obtained in first step in dimethyl sulfoxide (40 ml) was added 2-iodoxybenzoic acid (6.94 g), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Water and ethyl acetate were added, and the resulting insolubles were removed by filtration. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography to afford the compound (34) (6.06 g).

MS (M+1) 449.00

Third step

To diethyl ether (60 ml) was added titanium tetrachloride (3.1 ml) at -78°C, and to the resulting yellow suspension was added dropwise a solution of 3 mol/L methyl magnesium bromide in diethyl ether (9.5 ml). After the mixture was raised to -40°C, a solution of the compound (34) (3.18 g) in diethyl ether (15 ml) was added dropwise over 30 minutes. After stirred for 2.5 hours, an ice was added, and the mixture was warmed to room temperature. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (35) (3.4 g) as a crude product.

[0097]

Fourth step

To a solution of the compound (35) (3.4 g) obtained in third step in dimethyl sulfoxide (16 ml) was added 2-iodoxybenzoic acid (1.98 g), and the mixture was stirred at room temperature for 2 days. Water and ethyl acetate were added, and the resulting insolubles were removed by filtration. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography to afford the compound (36) (2.34 g).

MS (M+1) 463.16

Fifth step

To a solution of the compound (36) (2.34 g) in dimethylformamide (10 ml) was added piperidine (600 μl), and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography to afford the compound (37) (928 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.93 (1H, d, J = 18 Hz), 3.44 (1H, d, J = 18 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.0, 8.9 Hz), 8.13 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 2.9 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 7.2, 2.9 Hz).

[0098]

Sixth step

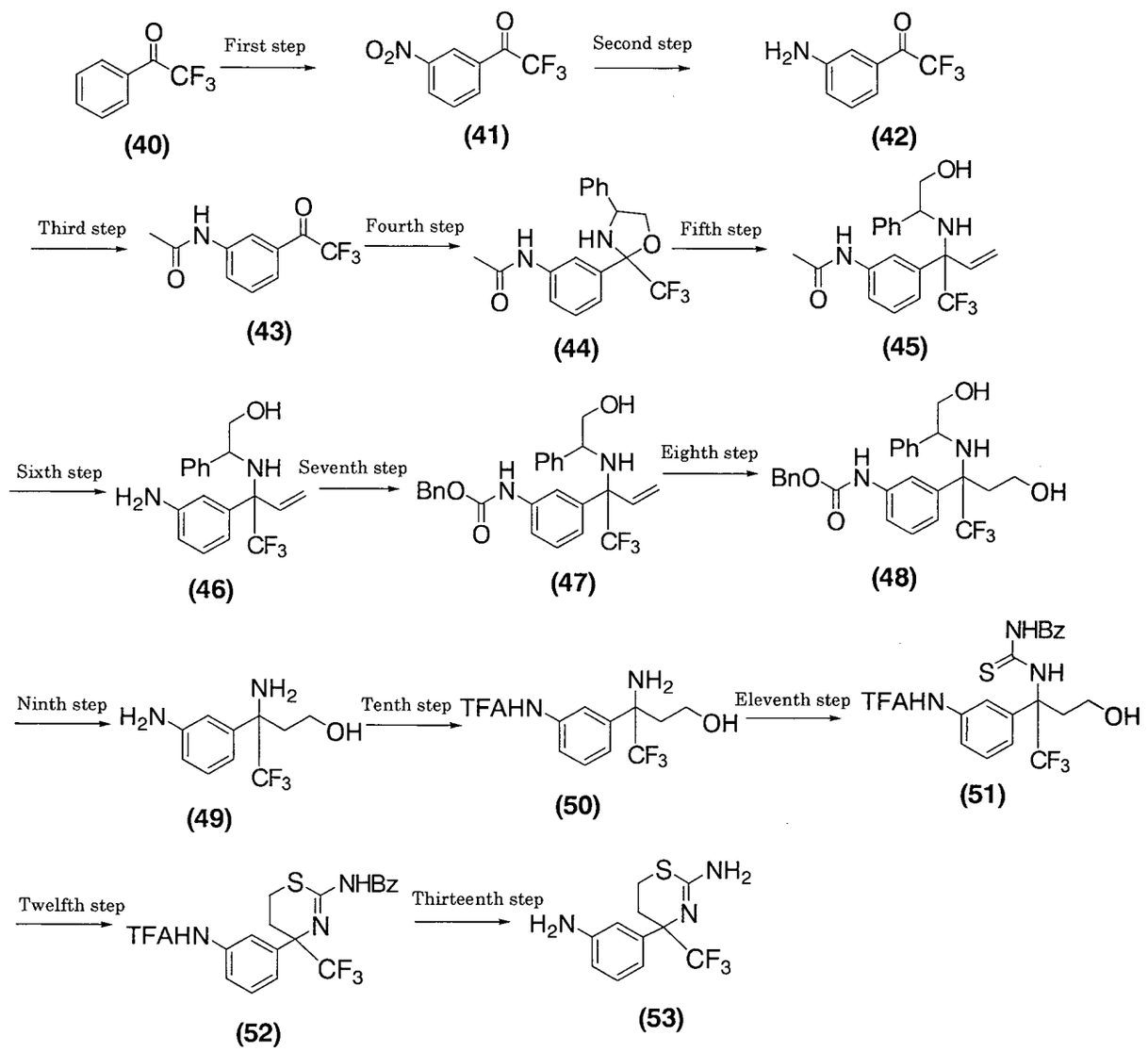
To a solution of the compound (37) (928 mg) in acetone (4 ml) was added benzoyl isothiocyanate (497 μl) at 0°C, the mixture was stirred for 20 minutes, and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue was added concentrated sulfuric acid (6 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. An ice was added, and the mixture was made alkaline with a 28% ammonia aqueous solution while stirred under ice-cooling. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with water, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, the resulting residue was dissolved in ethanol (6 ml), and

hydrazine monohydrate (290 mg) was added. After stirred at 50°C for 2 hours, water was added, the mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to column chromatography to afford the compound (38) (523 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.68 (3H, d, J = 1.2 Hz), 1.99 (3H, d, J = 1.5 Hz), 4.63 (2H, br), 5.93 (2H, dd, J = 4.7, 1.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 10.3, 8.9 Hz), 8.11 (1H, ddd, J = 8.9, 4.1, 2.9 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 6.7, 2.9 Hz).

Seventh step

To a solution of the compound (38) (523 mg) in acetic acid (5 ml) and water (0.5 ml) was added iron (415 mg), the mixture was stirred at 50°C for 2 hours. The mixture was made alkaline with 28% aqueous ammonia, the resulting insolubles were removed by filtration, and the filtrate was extracted with ethyl acetate. After the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (39) (407 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.66 (3H, d, J = 1.1 Hz), 1.96 (3H, d, J = 1.5 Hz), 3.51 (2H, br), 5.95 (2H, dd, J = 4.7, 1.5 Hz), 6.48 (1H, ddd, J = 8.5, 3.6, 2.9 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 6.7, 2.9 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 11.4, 8.5 Hz).

[0099]
Reference Example 4
Synthesis of intermediate compound (53)
[Chemical formula 30]



[0100]

First step

To cooled concentrated sulfuric acid (61 ml) in an ice bath was added dropwise nitric acid (20 ml) to prepare a reagent. At -38°C, to the compound (40) (50 g) was added dropwise concentrated sulfuric acid (137 ml), followed by dissolution. To this solution was added dropwise the previously prepared reagent at -25°C over 1 hour. Thereupon, an internal temperature was maintained from -15°C to -20°C. After stirred for 1 hour, the reaction solution was added to ice water, vigorously stirred for 40 minutes under ice-cooling, and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the compound (41) (72.3 g).

^{1}H-NMR (mixture with hydrate body, $CDCl_3$) δ: 8.81 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.44 (1.5H, s), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.20 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 7.93 (1.5H, d, J = 7.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.56 (1.5H, t, J = 16.8 Hz).

Second step

The compound (41) (10 g) was dissolved in methanol (200 ml), iron (15 g) was added, and concentrated hydrochloric acid (23 ml) was added dropwise under ice-cooling. After stirred for 5 hours, the resulting insolubles were removed by filtration through Celite, and to the resulting filtrate was added a 4 mol/L sodium hydroxide aqueous solution (69 ml) under ice-cooling. After the mixture was filtered through Celite, the filtrate was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the compound (42) (8.63 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.43 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32-7.28 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.93 (2H, br s).

[0101]

Third step

The compound (42) (37.2 g) was dissolved in ethyl acetate (200 ml), acetic anhydride (19.5 ml) was added, the mixture was stirred at room temperature for 2 hours, and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue was added isopropyl ether, the resulting solid was collected by filtration, and washed with isopropyl ether to afford the compound (43) (15.8 g). In addition, to the resulting filtrate were added water and ethyl acetate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the compound (43) (10.5 g).

^{1}H-NMR (mixture with hydrate compound, DMSO-d_6) δ: 10.33 (1H, s), 10.01 (0.7H, s), 8.41 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.78 (0.7H, s), 7.73-7.70 (1.7H, m), 7.59 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (1.4H, s), 7.32-7.27 (1.4H, m), 2.08 (3H, s), 2.04 (2.1H, s).

Fourth step

The compound (43) (2.0 g) was dissolved in toluene (100 ml), 2-amino-2-phenylethanol (1.2 g) and pyridinium para-toluenesulfonate (0.22 g) were added, and the mixture was heated at 130°C in the vessel equipped with a Dean-Stark apparatus to dehydrate. The mixture was stirred at the same temperature for 10 hours, cooled to room temperature, an aqueous sodium hydrate carbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino silica gel column chromatography to afford the compound (44) (1.8 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10.07 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38-7.27

(7H, m), 4.68-4.61 (1H, m), 4.52 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.59 (1H, t, J = 8.3 Hz), 2.04 (3H, s).

[0102]
Fifth step

To tetravinyltin (10 ml) was added dropwise butyllithium (42.2 ml: 2.6 mol/L) under nitrogen stream, pentane was added to the resulting white solid, the supernatant was decanted off, and dissolved in THF (25 ml). On the other hand, the compound (44) (3.2 g) was dissolved in THF (32 ml), and the previously prepared vinyllithium solution (22.1 ml) was added dropwise at -78°C. After stirred for 1.5 hours, the mixture was added to the ice-cooled saturated ammonium chloride aqueous solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino silica gel column chromatography to afford the compound (45) (1.7 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.88 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.39-7.37 (1H, m), 7.24-7.19 (7H, m), 5.74 (1H, dd, J = 17.7, 11.1 Hz), 5.23 (2H, dd, J = 17.7, 11.1 Hz), 3.97-3.95 (1H, m), 3.68-3.66 (1H, m), 3.47-3.45 (1H, m), 3.25-3.23 (1H, m), 2.86-2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s).

Sixth step

The compound (45) (1.1 g) was dissolved in ethanol (11 ml), hydrochloric acid (5.5 ml: 6 mol/L) was added, the mixture was stirred at 90°C for 5 hours, and sodium hydroxide (8.7 ml: 4 mol/L) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with an aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the crude product (46) (728 mg).

Seventh step

The compound (46) (728 mg) was dissolved in dichloromethane (7 ml), and diisopropylethylamine (0.42 ml) and benzyl chloroformate (0.308 ml) were added under ice-cooling under a nitrogen stream. After stirred for 1 hour, a saturated ammonium chloride aqueous solution was added under ice-cooling, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the compound (47) (839 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.79 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.48-7.14 (13H, m), 5.80 (1H, dd, J = 18.1, 11.2 Hz), 5.42-5.38 (2H, dd, J = 18.1, 11.2 Hz), 5.15 (2H, s), 5.08 (1H, s), 3.89-3.87 (1H, m), 3.35-3.25 (2H, m), 3.03-3.00 (1H, m).

[0103]
Eighth step

The compound (47) (4.8 g) was dissolved in THF (48 ml), a borane/dimethyl sulfide complex (15.3 ml: 2 mol/L) was added under ice-cooling under a nitrogen stream, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. The mixture was warmed to room temperature, and stirred for 30 minutes. Further, the mixture was warmed to 40°C, stirred for 2.5 hours, and ice-cooled. After water (4.8 ml) was added to the reaction solution, a sodium hydroxide aqueous solution (25.5 ml: 4 mol/L) and aqueous hydrogen peroxide (10.4 ml: 30%) were added. After stirred at room temperature overnight, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the compound (48) (1.7 g).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.77 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.49-7.12 (13H, m), 5.16 (2H, s), 4.98-4.96 (1H, m), 4.52-4.49 (1H, m), 3.86-3.84 (1H, m), 3.37-3.18 (4H, m), 2.90-2.87 (1H, m), 2.28-2.25 (1H, m), 2.12-2.10 (1H, m).

Ninth step

The compound (48) (50 mg) was dissolved in methanol (0.5 ml), 20% $Pd(OH)_2$ (28 mg: 50% wet) was added, and the mixture was stirred for 8 hours under a hydrogen stream. The solvent of the filtrate obtained by Celite filtration was evaporated to afford the crude product (49) (33 mg).

Tenth step

The compound (49) (24 mg) was dissolved in THF (0.5 ml), trifluoroacetic anhydride (0.029 ml) was added under ice-cooling, the mixture was stirred at room temperature for 5.5 hours, and an aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added. Further, the mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with an aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the compound (50) (12 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.53 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.61-3.58 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 2.22 (2H, t, J = 5.2 Hz).

[0104]
Eleventh step

The compound (50) (68 mg) was dissolved in acetone (1 ml), and benzoyl isothiocyanate (0.043 ml) was added under ice-cooling. After stirred for 15 minutes, the mixture was warmed to room temperature, stirred for 2.5 hours and further stirred at 40°C for 4 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography to afford the compound (51) (80 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.40 (1H, s), 11.69 (1H, s), 11.30 (1H, s), 8.03-8.01 (2H, m), 7.84-7.81 (2H, m), 7.68-7.66 (1H, m), 7.56-7.54 (2H, m), 7.45-7.43 (1H, m), 7.34-7.33 (1H, m), 4.81-4.79 (1H, m), 3.73-3.62 (2H, m), 3.48-3.45 (1H, m),

2.67-2.65 (1H, m).

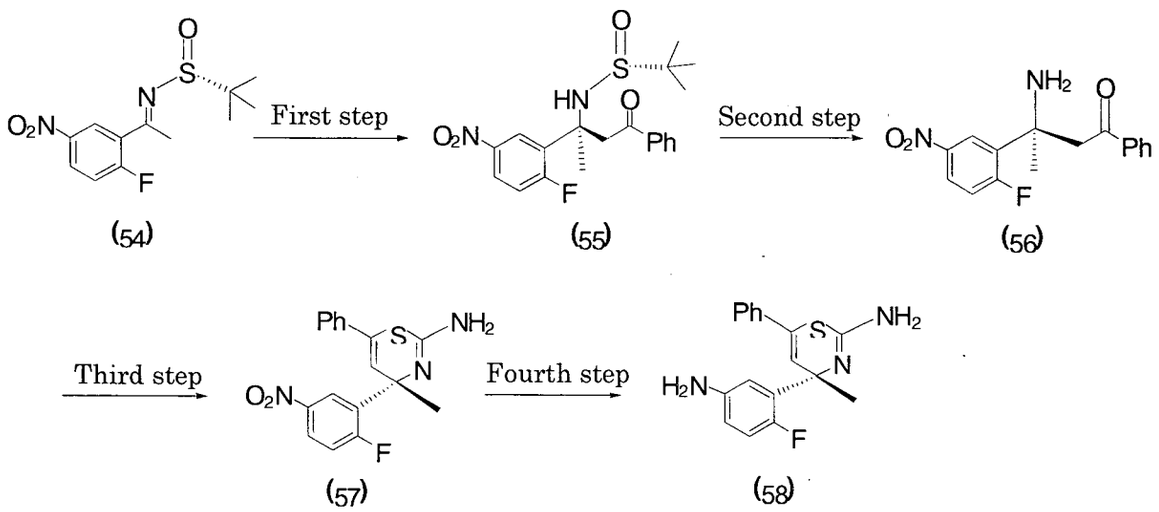
Twelfth step

The compound (51) (80 mg) was dissolved in dichloromethane (2 ml), and 1-chloro-2-trimethylpropenylamine (0.043 ml) was added under a nitrogen stream. After the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, an aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and an aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel thin layer chromatography to afford the compound (52) (58 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.42 (1H, s), 11.23 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.84-7.81 (2H, m), 7.70-7.46 (5H, m), 3.10-2.99 (1H, m), 2.92-2.82 (1H, m), 2.65-2.59 (1H, m), 2.12-2.05 (1H, m).

Thirteenth step

The compound (52) (57 mg) was dissolved in ethanol (1 ml), and a 2 mol/L sodium hydroxide aqueous solution (0.6 ml) was added. After warmed and stirred at 70°C for 7.5 hours, the mixture was cooled to room temperature, and extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (53) (7.7 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.67 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.29 (2H, s), 5.07 (2H, s), 2.90 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.59-2.49 (2H, m), 1.74 (1H, t, J = 13.4 Hz).

[0105]
Reference Example 5
Synthesis of intermediate compound (58)
[Chemical formula 31]



(54) (55) (56) (57) (58)

[0106]
First step

To a solution of 0.5 mol/L potassium hexamethyldisilazide in toluene (7.3 ml) was added tetrahydrofuran (30 ml), and acetophenone (407 μl) was slowly added dropwise while stirring at -78°C. After stirred at -78°C for 1 hour, a solution of the compound (54) (500 mg) in tetrahydrofuran (3 ml) was added dropwise. After the mixture was stirred at -78°C for 1 hour, a saturated ammonium chloride aqueous solution was added, and the mixture was warmed to room temperature. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography to afford the compound (55) (380 mg) as the diastereomer mixture.

Second step

To the mixture of the compound (55) (380 mg) obtained in first step were added a 4 mol/L hydrochloric acid/dioxane solution (1.8 ml) and methanol (45 μl), and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. Diethyl ether and water were added, the aqueous layer was made alkaline with 28% aqueous ammonia, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (56) (181 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.62 (3H, s, J = 1.7 Hz), 3.43 (1H, d, J = 18.8 Hz), 4.02 (1H, d, J = 18.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.1, 9.0 Hz), 7.41-7.59 (3H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.11 (1H, ddd, J = 9.0, 4.0, 2.8 Hz), 8.69 (1H, dd, J = 7.2, 2.8 Hz).

[0107]
Third step

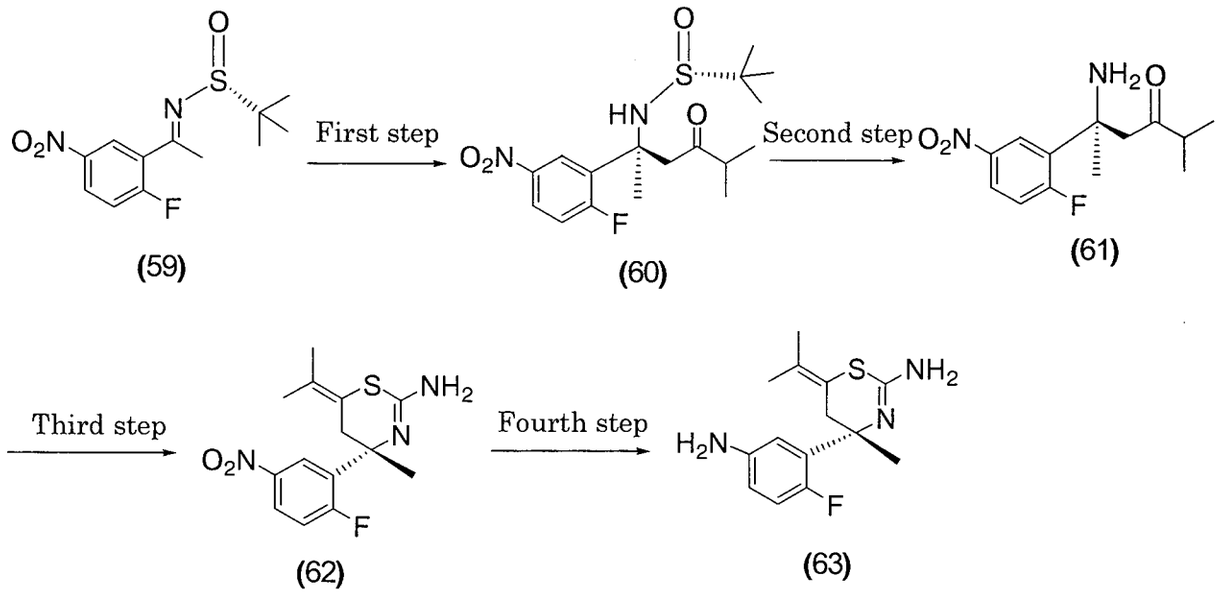
To a solution of the compound (56) (181 mg) in acetone (1.5 ml) was added benzoyl isothiocyanate (81 μl) at 0°C, the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue was added concentrated sulfuric acid (1.1 ml), the mixture was stirred at room temperature overnight, water (500 μl) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 6 hours. The mixture was made alkaline with a 28% ammonia aqueous solution while stirring under ice-cooling. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with water, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography to afford the compound (57) (112 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.81 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.80 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 10.5, 8.9 Hz), 7.34-7.49 (5H, m), 8.13 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 3.0 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 6.8, 3.0 Hz).

Fourth step

To a solution of the compound (57) (112 mg) in acetic acid (1 ml) and water (0.1 ml) was added iron (91 mg), and the mixture was stirred at 50°C for 2.5 hours. The resulting insolubles were removed by filteration, the filtrate was made alkaline with 28% aqueous ammonia, extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated

under reduced pressure to afford the compound (58) (98.7 mg) as a crude product.

[0108]
Reference Example 6
Synthesis of intermediate compound (63)
[Chemical formula 32]



[0109]
First step

To a solution of 0.5 mol/L potassium hexamethyldisilazide in toluene (8 ml) was added diethyl ether (30 ml), and 3-methyl-2-butanone (376 μl) was slowly added dropwise while stirring at -78°C. After stirred at -78°C for 1 hour, a solution of the compound (59) (500 mg) in diethyl ether (8 ml) was added dropwise. After stirred at -78°C for 1.5 hours, a saturated ammonium chloride aqueous solution was added, and the mixture was warmed to room temperature. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography to afford the compound (60) (307 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.34 (9H, s), 1.77 (3H, s), 2.55 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.41 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.72 (1H, d, J = 18.8 Hz), 5.46 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 8.13 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 2.8 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz).

Second step

To the compound (60) (307 mg) obtained in the first step were added a 4 mol/L hydrochloric acid/dioxane solution (1.65 ml) and methanol (40 μl), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Diethyl ether and water were added, the aqueous layer was made alkaline with 28% aqueous ammonia, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous

magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (61) (209 mg).

[0110]
Third step

To a solution of the compound (61) (209 mg) in acetone (1 ml) was added benzoyl isothiocyanate (105 μl) at 0°C, the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue was added concentrated sulfuric acid (1.6 ml), the mixture was stirred at room temperature overnight, and the mixture was made alkaline with a 28% ammonia aqueous solution while stirring under ice-cooling. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with water, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography to afford the compound (62) (96 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.57 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.70 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.87 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.80 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.0, 8.9 Hz), 8.12 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 3.0 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz).

Fourth step

To a solution of the compound (62) (96 mg) in acetic acid (1 ml) and water (0.1 ml) was added iron (87 mg), and the mixture was stirred at 50°C for 2 hours. The mixture was made alkaline with 28% aqueous ammonia, the resulting insolubles was removed by filteration. The filtrate was extracted with ethyl acetate, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (63) (78.3 mg) as a crude product.

[0111]
Reference Example 7
Synthesis of intermediate compound (70)
[Chemical formula 33]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (3H, s), 1.75-1.89 (2H, br), 2.47 (1H, dd, J = 13.1, 8.1 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 13.1, 7.1 Hz), 5.03-5.11 (2H, m), 5.46-5.58 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 8.25-8.36 (1H, br).

[0113]
Third step

The resulting compound (66) was dissolved in methylene chloride (20 ml), and benzoyl isothiocyanate (1.43 ml) was added dropwise while stirring under ice-cooling. The mixture was stirred for 5 minutes under ice-cooling, and stirred at room temperature for 45 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to column chromatography to afford the compound (67) (4.34 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.00 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J = 13.1, 6.6 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 13.1, 7.6 Hz), 5.24 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.29 (1H, J = 17.2 Hz), 5.67-5.79 (1H, m), 6.99-7.07 (1H, dd, J = 10.4, 10.4 Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.57-7.65 (2H, m), 7.83 (2H, d J = 7.07 Hz), 8.39 (1H, s), 8.86 (1H, s), 11.36 (1H, s).

Fourth step

The compound (67) (4.34 g) was dissolved in methylene chloride (220 ml), iodine (3.64 g) was added at once while stirring under ice-cooling, and the mixture was further stirred for 30 minutes under ice-cooling. After diluted with water, remaining iodine was reduced with sodium hyposulfite, the aqueous layer was neutralized (pH = 8) with sodium hydrogen carbonate. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over sodium sulfate. The inorganic substance was removed by filteration, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (68). A total amount of this was used in the next reaction without a purification.

[0114]
Fifth step

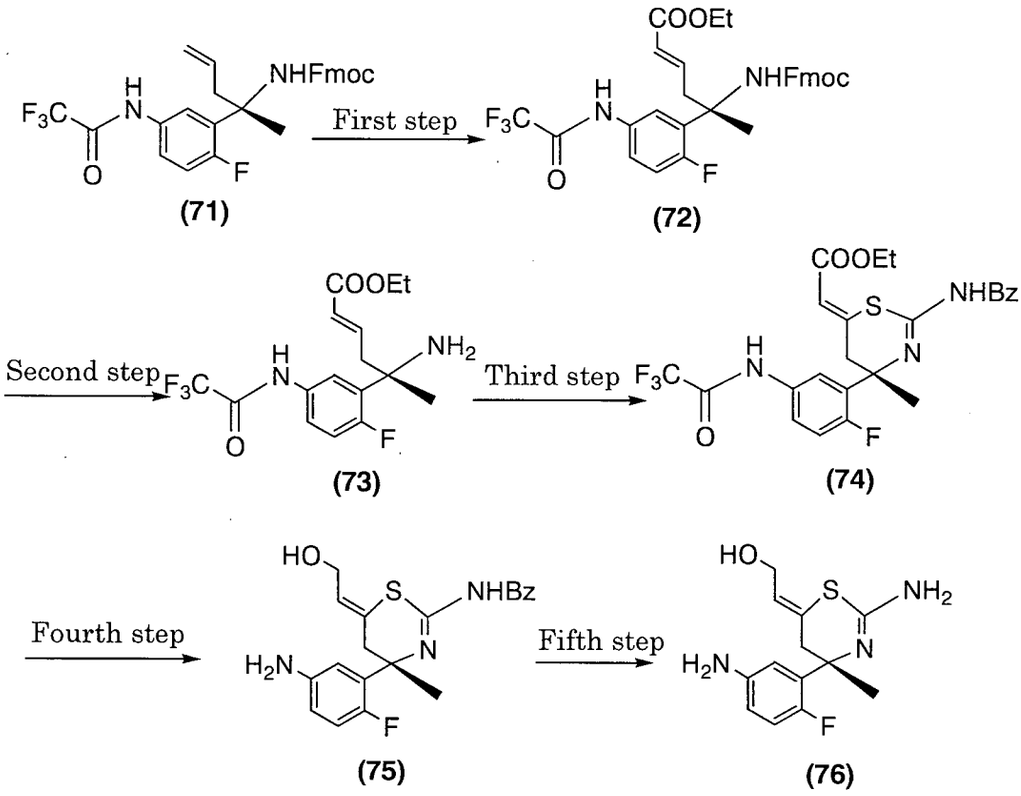
The compound (68) was dissolved in tetrahydrofuran (130 ml), pyrrolidine (4 ml) was added, the mixture was heated at reflux for 2 hours. Water was added, the mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over sodium sulfate. The inorganic substance was removed by filteration, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography to afford the compound (69) (3.44 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.71 (3H, s), 2.71 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.39 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.01 (1H, s), 5.09 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J = 10.6, 10.1 Hz), 7.31-7.40 (4H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.0 Hz), 8.05 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.08-8.13 (1H, m).

Sixth step

The compound (69) (459 mg) was dissolved in ethanol (9.2 ml), hydrazine monohydrate (0.986 ml) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 4.5 hours. Water was added, the mixture was extracted with chloroform, and the organic layer was dried over sodium sulfate. The inorganic substance was removed by filteration, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

The residue was subjected to column chromatography to afford the compound (70) (158 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.54(3H, s), 2.53 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.89 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.97 (1H, s), 5.09 (1H, s), 6.45-6.51 (1H, m), 6.73-6.84 (2H, m).

[0115]
Reference example 8
Synthesis of intermediate compound (76)
[Chemical formula 34]



[0116]
First step

The compound (71) (8.00 g) was dissolved in methylene chloride (20 ml), ethyl acrylate (40 ml) and a second generation Grubbs' catalyst (0.412 g) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours under the nitrogen atmosphere. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to column chromatography to afford the compound (72) (8.34 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.53-1.78 (3H, br), 2.72-2.92 (1H, br), 3.14-3.38 (1H, br), 4.23 (2H, q, J = 6.6 Hz), 4.25-4.50 (2H, br), 5.44-5.67 (1H, br), 5.82-5.98 (1H, br), 6.73-6.93 (1H, br), 6.97 (1H, dd, J = 9.6, 9.6 Hz), 7.19-7.85 (11H, m), 8.67-8.82 (1H, br).

Second step

The compound (72) (8.32 g) was dissolved in N,N-dimethylformamide, piperidine (0.125 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. Water was added to the reaction solution, the mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to column chromatography to afford the compound (73) (4.81 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 (3H, s), 1.65-1.88 (2H, br), 2.66 (1H, dd, J = 14.1, 8.1 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 14.1, 8.1 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.86 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.69 (1H, ddd, J = 15.2, 8.1, 8.1 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 10.1, 8.1 Hz), 7.56-7.64 (2H, m), 8.14-8.26 (1H, br).

[0117]
Third step

The compound (73) (0.950 g) was dissolved in methylene chloride (14 ml), benzoyl isothiocyanate (0.370 ml) was added dropwise over 10 minutes under ice-cooling, and the mixture was stirred for 30 minutes under ice-cooling. Thereafter, iodine (0.732 g) was added at once under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 45 minutes. The mixture was ice-cooled again, and a solution of 1,8-bicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.581 ml) dissolved in methylene chloride (10 ml) was added dropwise over 5 minutes. The mixture was warmed to room temperature, and the mixture was stirred for 4 hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate and water, sodium sulfite was added, the mixture was neutralized with sodium hydrogen carbonate, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography to afford the compound (74) (0.939 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.73 (3H, s), 2.93 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.58 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.83 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 11.1, 9.1 Hz), 7.31-7.45 (3H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.00 (2H, d, J = 7.1 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 9.62-9.76 (1H, br).

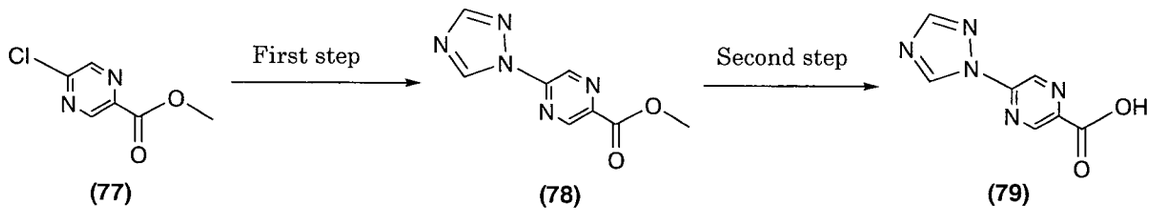
Fourth step

The compound (74) (0.700 mg) was dissolved in toluene, and the internal temperature was maintained under -50°C. A 1 mol/L solution of diisobutyl aluminum hydride in toluene was added dropwise over 5 minutes, the mixture was cooled in an acetone-dry ice bath, and further stirred for 30 minutes. After quenched with methanol, the mixture was warmed to room temperature, filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography to afford the compound (75) (0.183 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.98 (1H, br), 1.78 (3H, s), 2.75 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.40 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.44-3.87 (2H, br), 4.07 (1H, dd, J = 13.1, 5.1 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 13.1, 3.5 Hz), 5.63 (1H, dd, J = 5.1, 3.5 Hz), 6.46-6.59 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J = 11.1, 9.1 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 7.1, 7.1 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.25 (2H, d, J = 7.1 Hz).

[0118]
Fifth step

The compound (75) (60.4 mg) was dissolved in ethanol (600 μl), hydrazine monohydrate (38 μl) was added, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was diluted with a saturated sodium chloride aqueous solution, extracted with chloroform, and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (76) as a mixture with benzoylhydrazine. The compound (76) was used in the next reaction without a purification.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, s), 2.41 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.82 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.29-3.80 (4H, br), 3.98 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.49 (1H, m), 6.36-6.41 (1H, m), 6.60-6.65 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz).

[0119]
Reference example 9
Synthesis of intermediate compound (79)
[Chemical formula 35]



(77) (78) (79)

[0120]
First step

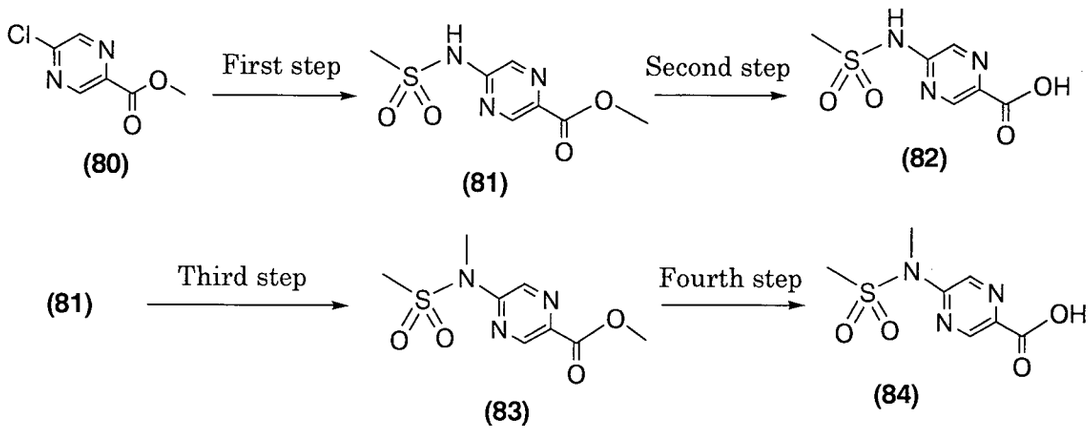
A compound (77) (500 mg) was dissolved in dimethylacetamide (7.5 ml), potassium carbonate (440 mg) and 1H-1,2,4-triazole (200 mg) were added, and the mixture was stirred at 130°C for 10 minutes under microwave irradiation. Water was added, the mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with water and a saturated sodium chloride aqueous solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was washed with diisopropyl alcohol to afford the compound (78) (451 mg).
1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.96 (3H, s), 8.48 (1H, s), 9.16 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.29 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.56 (1H, s).

Second step

The compound (78) (50 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (1 ml) and methanol (1 ml), a 2 mol/L sodium hydroxide aqueous solution (0.12 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. 2 mol/L hydrochloric acid (0.12 ml) was added, the solvent was evaporated under reduced pressure, and chloroform was added to the residue, to afford the compound (79) (27 mg) (containing sodium chloride) by filtration.
1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.48 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.55 (1H, s), 14.18

(1H, s).

[0121]
Reference Example 10
Synthesis of intermediate compound (84)
[Chemical formula 36]



[0122]
First step

The compound (80) (1.0 g) was dissolved in dimethyl sulfoxide (10 ml), methanesulfoneamide (0.66 g) and potassium carbonate (1.6 g) were added, and the mixture was stirred at 120°C for 1 hour. 0.2 mol/L hydrochloric acid was added to adjust pH to 4, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a saturated sodium chloride aqueous solution in order, the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was washed with diethyl ether to afford the compound (81) (1.1 g).
1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.40 (3H, s), 3.88 (3H, s), 8.35 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.90 (1H, d, J = 1.0 Hz), 11.68 (1H, s).

Second step

The compound (81) (200 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (4 ml) and methanol (4 ml), a 2 mol/L sodium hydroxide aqueous solution (1.3 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. 2 mol/L hydrochloric acid (1.3 ml) was added, and the organic solvent was evaporated under reduced pressure. Water was added, and the residue was collected by filtration, and washed with tetrahydrofuran to afford the compound (82) (161 mg).
1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.39 (3H, s), 8.34 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.0 Hz), 11.62 (1H, s), 13.35 (1H, s).

[0123]
Third step

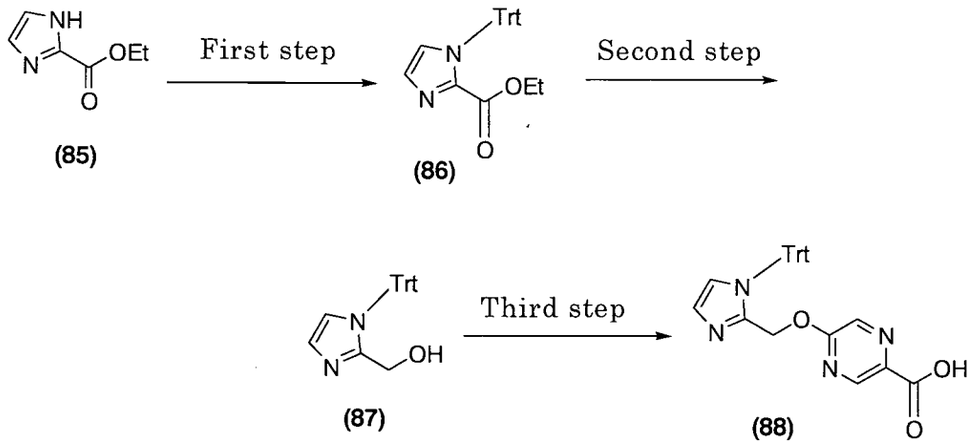
The compound (81) (300 mg) and potassium carbonate (197 mg) were dissolved in dimethylformamide (3 ml), methyl iodide (203 mg) was added, and the

mixture was stirred at 60°C for 2 hours. Water was added, the mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with water and a saturated sodium chloride aqueous solution. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel chromatography to afford the compound (83) (162 mg).
1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.39 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.91 (3H, s), 8.87 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.99 (1H, d, J = 1.5 Hz).

Fourth step

The compound (83) (153 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (3 ml) and methanol (3 ml), a 2 mol/L sodium hydroxide aqueous solution (0.31 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 2 mol/L hydrochloric acid (0.31 ml) was added, the organic solvent was evaporated under reduced pressure, and water was added. The residue was collected by filtration, and washed with water to afford the compound (84) (121 mg).
1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.37 (3H, s), 3.41 (3H, s), 8.85 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 1.5 Hz), 13.53 (1H, s).

[0124]
Reference Example 11
Synthesis of intermediate compound (88)
[Chemical formula 37]



[0125]
First step

The compound (85) (2.50 g) was dissolved in pyridine (25 ml), trityl chloride (5.47 g) and dimethylaminopyridine (2.40 g) were added, the mixture was stirred at 100°C for 22 hours. Water was added, the mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (86) (2.81 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.82 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.12 (7H, m), 7.28-7.30 (9H, m).

Second step

To ice-cooled and stirred tetrahydrofuran (25 mL), aluminum lithium hydride (333 mg) was added, and a solution of the compound (86) (2.80 g) in tetrahydrofuran (40 mL) was added dropwise. After reacted at room temperature for 1 hour, water (0.35 mL), a 2 mol/L sodium hydroxide aqueous solution (0.35 mL), and water (1.05 mL) were added while stirring under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting insolubles were removed through Celite, and the insolubles on the Celite were washed with hot chloroform and methanol. These washing solutions were evaporated under reduced pressure to afford the compound (87) (960 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.09 (1H, s), 3.65 (2H, d, J = 3.5 Hz), 6.80 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.11 (6H, m), 7.34 (9H, m).

Third step

The compound (87) (681 mg), and 5-chloropyrazine-2-carboxylic acid (317 mg) were dissolved in DMF (20 ml), sodium hydride (240 mg) was added while stirring under ice-cooling, and the mixture was stirred at 75°C for 3 hours. After reacted, a saturated ammonium chloride aqueous solution (50 mL) was added, and the reaction solution was concentrated under reduced pressure. To the residue was added hot ethanol, the mixture was extracted, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (88) (497 mg, containing impurities).

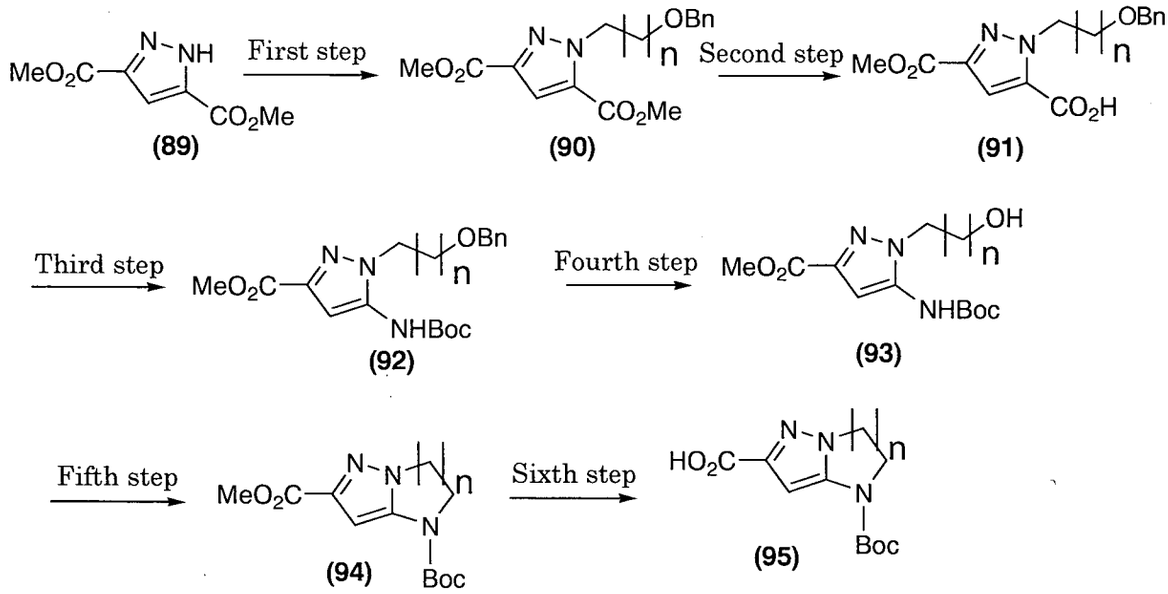
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.85 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.00-7.42 (16H, m), 7.84 (1H, s), 8.59 (1H, s).

[0126]

Reference Example 12

Synthesis of intermediate compound (95)

[Chemical formula 38]



[0127]
wherein, n represents 1 or 2.
First step
When n is 1,

The compound (89) (10.0 g) was dissolved in acetonitrile (200 ml), benzyl 2-bromoethyl ether (9.5 ml) and potassium carbonate (11.3 g) were added, and the mixture was stirred at 85°C for 1.5 hours. After allowed to cool to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure, and water was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (90) (17.0 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.84 (3H, d, J = 2.5 Hz), 3.86 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.94 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.90 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.19-7.36 (6H, m).

When n is 2

The compound (89) (10.0 g) was dissolved in acetonitrile (100 ml), benzyl 3-bromopropyl ether (11.2 ml) and potassium carbonate (11.3 g) were added, and the mixture was stirred at 85°C for 1.5 hours. After allowed to cool to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure, and water was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (90) (18.0 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.16-2.23 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.77 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.26-7.35 (6H, m).

Second step
When n is 1

The compound (90) (17.0 g) was dissolved in MeOH, and a 0.7 mol/L sodium hydroxide aqueous solution (32 ml) was added while stirring under ice-cooling. After stirred at room temperature for 18 hours, the reaction solution was concentrated under reduced pressure. 0.2 mol/L hydrochloric acid was added, The mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (91) (16.0 g) as a crude product.

When n is 2, the compound was similarly synthesized.

A spectrum of the crude product was not measured.

[0128]
Third step
When n = 1

The compound (91) (16.0 g) was dissolved in t-butyl alcohol, diphenylphosphoryl azide (14 ml) and triethylamine (10 ml) were added, and the mixture was stirred and heated at reflux for 4 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. Water was added, the mixture was

extracted with ethyl acetate, the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (92) (15.0 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 3.85 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.92 (3H, s), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.52 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.28 (5H, m), 7.90 (1H, s).

When n is 2, the compound was similarly synthesized.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 2.08-2.14 (2H, m), 3.35 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.90 (3H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.57 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.35 (5H, m, Hz), 7.75 (1H, s).

Fourth step
When n = 1

The compound (92) (15.0 g) was dissolved in methanol (150 ml), palladium hydroxide (1.40 g) was added, and the mixture was vigorously stirred at room temperature under a hydrogen stream. After five hours, the insolubles were removed by filtration with Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the compound (93) (11.4 g) as a crude product.
1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (9H, s), 3.89 (3H, s), 4.03-4.05 (2H, m), 4.28-4.31 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.75 (1H, s).

When n is 2, the compound was similarly synthesized.
1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, d, J = 19.8 Hz), 2.07-2.12 (2H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.90 (3H, s), 4.26 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.76 (1H, s), 7.76 (1H, s).
[0129]
Fifth step
When n = 1

The compound (93) (11.4 g) was dissolved in THF (400 ml), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperazine (12.1 g) and tributylphosphine (13 ml) were added, and the mixture was stirred at 75°C for 15 minutes. After reacted, the mixture was allowed to cool to room temperature. The precipitated insolubles were removed by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the residue was added water, the mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (94) (7.60 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.57 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.39 (4H, s), 6.17 (1H, s).

When n is 2, the compound was similarly synthesized.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.58 (9H, s), 2.20 (2H, m), 3.84 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.91 (3H, s), 4.24 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.80 (1H, s).

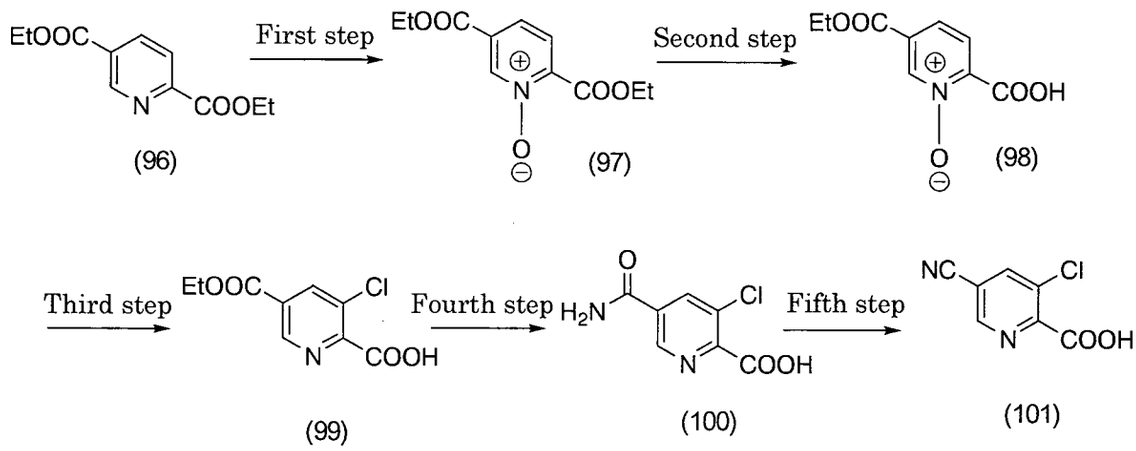
Sixth step
When n = 1

The compound (94) (1.01 g) was dissolved in THF (10ml) and MeOH (10 ml), a 4 mol/L lithium hydroxide aqueous solution (1.9 ml) was added, and the mixture

was stirred at room temperature for 4.5 hours. To the reaction solution was added a 0.1 mol/L hydrochloric acid, the mixture was extracted with chloroform, and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (95) (844 mg) as a crude product.
1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.59 (9H, s), 4.41 (4H, s), 6.21 (1H, s).

When n is 2, the compound was similarly synthesized.
1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.56 (9H, s), 2.18-2.24 (2H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.82 (1H, s).

[0130]
Reference Example 13
Synthesis of intermediate compound (101)
[Chemical formula 39]



[0131]
First step

A compound (96) (15 g) was dissolved in dichloromethane (150 ml), mCPBA (21.4 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. A saturated sodium hydrogen carbonate aqueous solution was added, the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with a saturated sodium hydrogen carbonate aqueous solution, dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (97) (14.3 g).
1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.60-8.58 (1.0H, m), 7.85-7.83 (2.0H, m), 4.40-4.32 (4.0H, m), 1.33-1.31 (6.0H, m).

Second step

The compound (97) (14.3 g) was dissolved in ethanol (72 ml) and water (72 ml), concentrated hydrochloric acid (14.3 ml) was added, and the mixture was stirred at 60°C for 14.5 hours. After ice-cooled, the resulting solid was collected

by filtration, and washed with water to afford the compound (98) (9.8 g).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.00-8.97 (1.0H, m), 8.41-8.39 (1.0H, m), 8.28-8.26 (1.0H, m), 4.40 (2.0H, q, J = 6.91 Hz), 1.36 (3.0H, t, J = 6.95 Hz).

[0132]
Third step

Thionyl chloride (13.5 ml) was dissolved in dichloromethane (200 ml), DMF (4.7 ml) was added under ice-cooling, the compound (98) (9.7 g) was added, at the same temperature, and the mixture was stirred at 65°C for 2.5 hours. After allowed to cool to room temperature, and water (31 ml) was added under ice-cooling. Dichloromethane was evaporated under reduced pressure, the precipitated solid was collected by filtration, and washed with water to afford the compound (99) (9.3 g).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.99 (1.0H, d, J = 1.68 Hz), 8.42 (1.0H, d, J = 1.68 Hz), 4.36 (2.0H, q, J = 7.07 Hz), 1.34 (3.0H, t, J = 7.09 Hz).

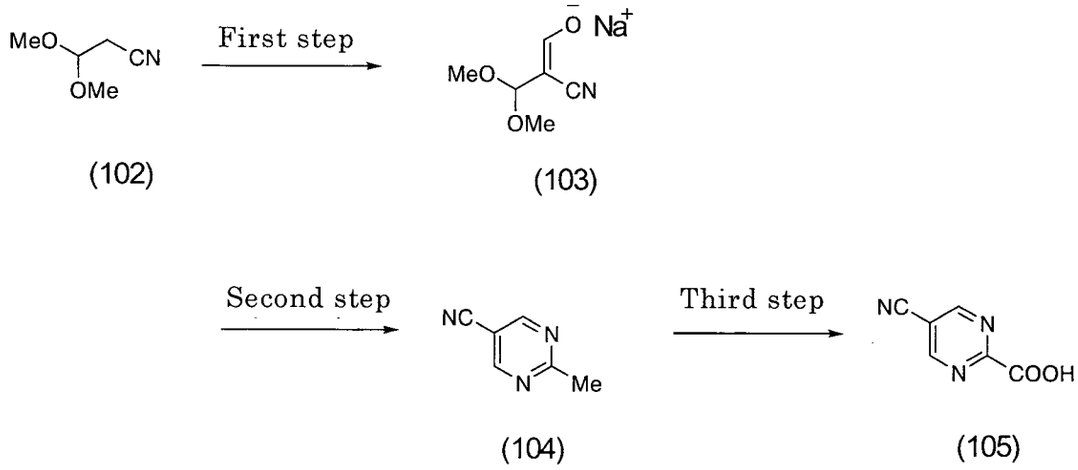
Fourth step

To the compound (99) (6 g) was added 28% aqueous ammonia (40.2 ml), the mixture was stirred at room temperature for 2 hours, and concentrated hydrochloric acid (44.1 ml) was added dropwise under ice-cooling. The precipitated solid was collected by filtration, and washed with water to afford the compound (100) (4.6 g).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.97-8.95 (1.0H, m), 8.43-8.40 (1.0H, m), 8.33 (1.0H, br s), 7.84 (1.0H, br s).

Fifth step

The compound (100) (1.5 g) was dissolved in DMF (15 ml), oxalyl chloride (1.9 ml) was added under ice-cooling, the mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours, and 4 mol/L sodium hydroxide (9.4 ml) was added. The precipitated solid was collected by filtration, and washed with water to afford the compound (6) (706 mg). In addition, the filtrate was extracted with ethyl acetate ester, the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was washed with water, and collected by filtration to afford the compound (101) (305 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.03-9.00 (1.0H, m), 8.75-8.72 (1.0H, m).

[0133]
Reference Example 14
Synthesis of intermediate compound (105)
[Chemical formula 40]



[0134]
First step

To a suspension of sodium hydride (3.90 g) in tetrahydrofuran (30 ml) were added a compound (102) (9.8 ml) and ethyl formate (10.8 ml) at 15°C, and the mixture was stirred at room temperature for 5 days. The resulting solid was collected by filtration, washed with ether, and naturally dried to afford the compound (103) (11.7 g).

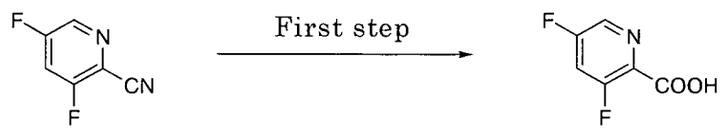
Second step

The compound (103) (1.05 g) was dissolved in ethanol (3 ml), and acetamidine hydrochloride (500 mg) was added, the mixture was heated at reflux for 7 hours. After the solvent was evaporated under reduced pressure, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. After the solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (104) (294 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.84(3H, s), 8.90(2H, s).

Third step

To a solution of the compound (104) (2.15 g) in pyridine (20 ml) was added selenium dioxide (4.01 g), and the mixture was stirred at 80°C for 4 hours. The mixture was allowed to stand at room temperature overnight, the resulting insolubles were removed by filtration, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in water, the mixture was passed through HP-20SS column chromatography, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was washed with acetone to afford the compound (105) (491 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.44(2H, s).

[0135]
Reference Example 15
Synthesis of intermediate compound (107)
[Chemical formula 41]

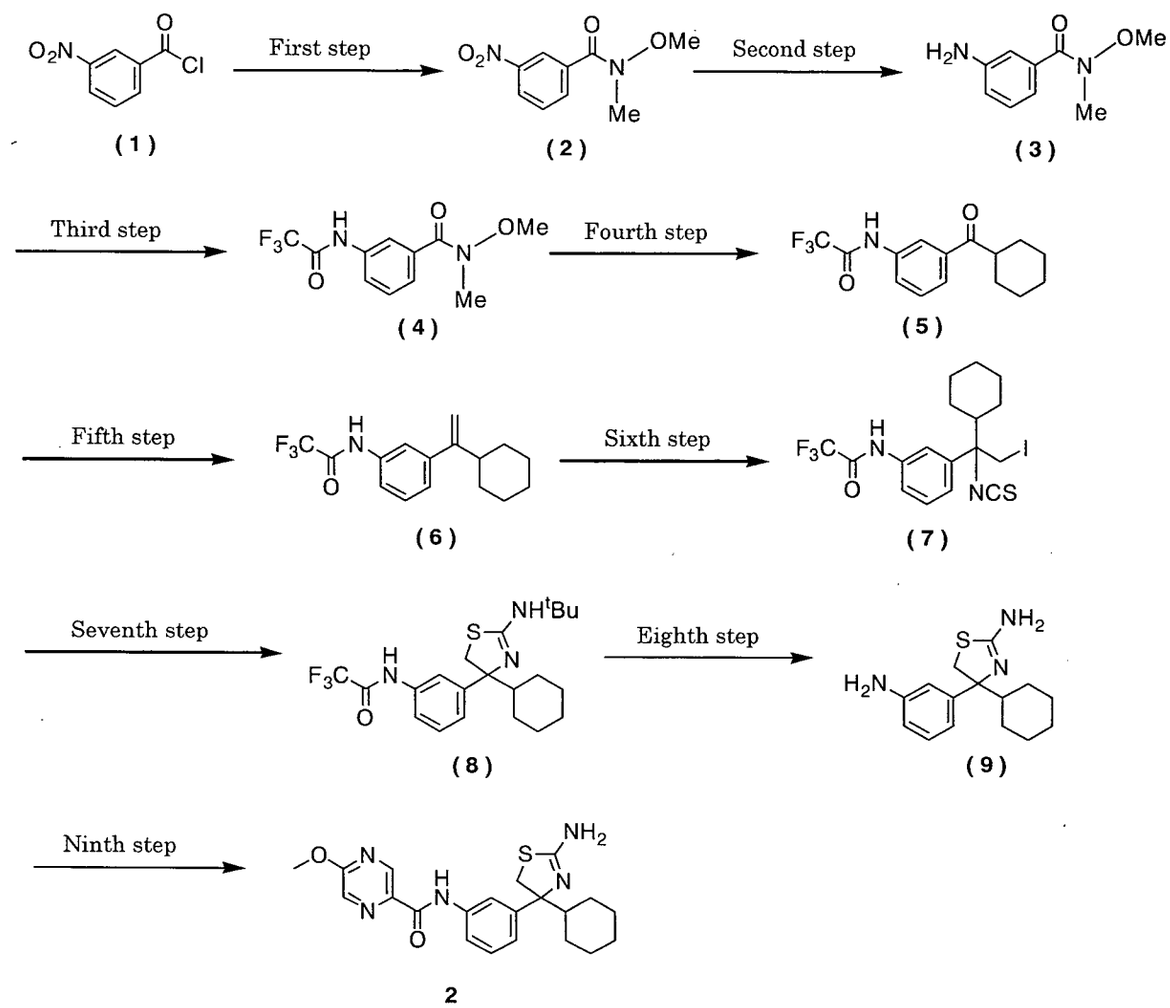


(106) (107)

[0136]
First step

A solution of a compound (106) (1.0 g) in concentrated sulfuric acid (5.4 ml) and water (600 μl) was stirred at 110°C for 22 hours, the mixture was poured into ice water, and the precipitated solid was collected by filtration. The solid was washed with water, and naturally dried to afford the compound (107) (1.02 g).
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 8.08 (1H, m), 8.60 (1H, m).

[0137]
Example 1
Synthesis of compound 2
[Chemical formula 42]



[0138]
First step

The compound (1) (21.25 g) was dissolved in dichloromethane (106 ml), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (12.29 g) and pyridine (23.2 ml) were added under ice-cooling, and the mixture was stirred for 20 minutes. Dilute hydrochloric acid was added, the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with dilute hydrochloric acid, a saturated sodium hydrogen carbonate aqueous solution, and a saturated sodium chloride aqueous solution in order, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue was added hexane, and the precipitated solid was collected by filtration to afford the compound (2) (22.47 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.41 (3H, s), 3.57 (3H, s), 7.62 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.33 (1H, ddd, J = 8.1, 2.1, 1.2 Hz), 8.59 (1H, t, J = 2.1 Hz).

Second step

The compound (2) (22.26 g) was dissolved in methanol (111 ml), 5% palladium carbon (6.68 g) was added, and the mixture was stirred for 7 hours under the hydrogen atmosphere. Further, 5% palladium carbon (4.45 g) was added, the mixture was stirred for 1.5 hours under the hydrogen atmosphere, the reaction solution was filtered, and the mother liquor wad concentrated under reduced pressure to afford the residue (15.86 g) of the compound (3).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.33 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.74 (2H, brs), 6.76 (1H, ddd, J = 7.8, 2.4, 1.2 Hz), 6.95 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.8 Hz).

[0139]
Third step

The compound (3) (15.81 g) was dissolved in dichloromethane (79 ml), trifluoroacetic anhydride (13.6 ml) and pyridine (7.8 ml) were added under ice-cooling, and the mixture was stirred for 30 minutes, Dilute hydrochloric was added, the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with dilute hydrochloric acid, a saturated sodium hydrogen carbonate aqueous solution, and a saturated sodium chloride aqueous solution, and dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue was added hexane, and the precipitated solid was collected by filtration to afford the compound (4) (14.92 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.37 (3H, s), 3.58 (3H, s), 7.42 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.80-7.88 (2H, m), 8.78 (1H, brs).

Fourth step

The compound (4) (4.00 g) was dissolved in tetrahydrofuran (32 ml), a 1 mol/L cyclohexylmagnesium bromide-tetrahydrofuran solution (43.5 ml) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 16.5 hours. An ammonium chloride aqueous solution was added under ice-cooling, the mixture was extracted with ethyl acetate, and the insolubles were removed by filtration.

The organic layer was washed with water, and a saturated sodium chloride aqueous solution in order, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography to afford the compound (5) (833 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.96 (10H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 8.1, 1.7, 1.2 Hz), 8.03 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.07 (1H, brs).

Fifth step

Methyltriphenylphosphonium iodide (5.73 g) was suspended in tetrahydrofuran (21 ml), and a 1.57 mol/L n-butyllithium-hexane solution (9.0 ml) was added dropwise under ice-cooling. After stirred at room temperature for 50 minutes, a solution of the compound (5) (1.42 g) in tetrahydrofuran (8 ml) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 45 minutes. Ethyl acetate and water were added, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, and a saturated sodium chloride aqueous solution in order, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography to afford the compound (6) (1.47 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.88 (10H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 1.2 Hz), 5.14 (1H, s), 7.21 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.52 (1H, ddd, J = 7.8, 2.1, 1.2 Hz), 7.85 (1H, brs).

Sixth step

The compound (6) (1.20 g) was dissolved in chloroform (60 ml), iodine (2.46 g), potassium thiocyanate (1.96 g), tetra n-butylammonium chloride (50 mg) and water (3 ml) were added, and the mixture was stirred at 60°C for 45.5 hours. A sodium thiosulfate aqueous solution was added under ice-cooling, and the mixture was extracted with chloroform. The organic layer was washed with water and a saturated sodium chloride aqueous solution in order, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography to afford the compound (7) (619 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-2.10 (11H, m), 3.67, 4.00 (2H, ABq, J = 10.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41-7.48 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (1H, brs).

[0140]
Seventh step

The compound (7) (70 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (0.7 ml), t-butylamine (0.046 ml) was added, and the mixture was stirred at 60°C for 26 hours. Ethyl acetate and water were added, the mixture was extracted. The organic layer was washed with water, and a saturated sodium chloride aqueous solution in order, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Similarly, using the compound (7) (578 mg), tetrahydrofuran (5.8 ml), and t-butylamine (0.378 ml), a reaction was performed. Both reaction residues were combined, and purified by chromatography to afford the compound (8) (511 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.90-2.00 (11H, m), 1.47 (9H, s), 3.35, 3.63 (2H, ABq, J = 10.4 Hz), 7.26-7.37 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m).

Eighth step

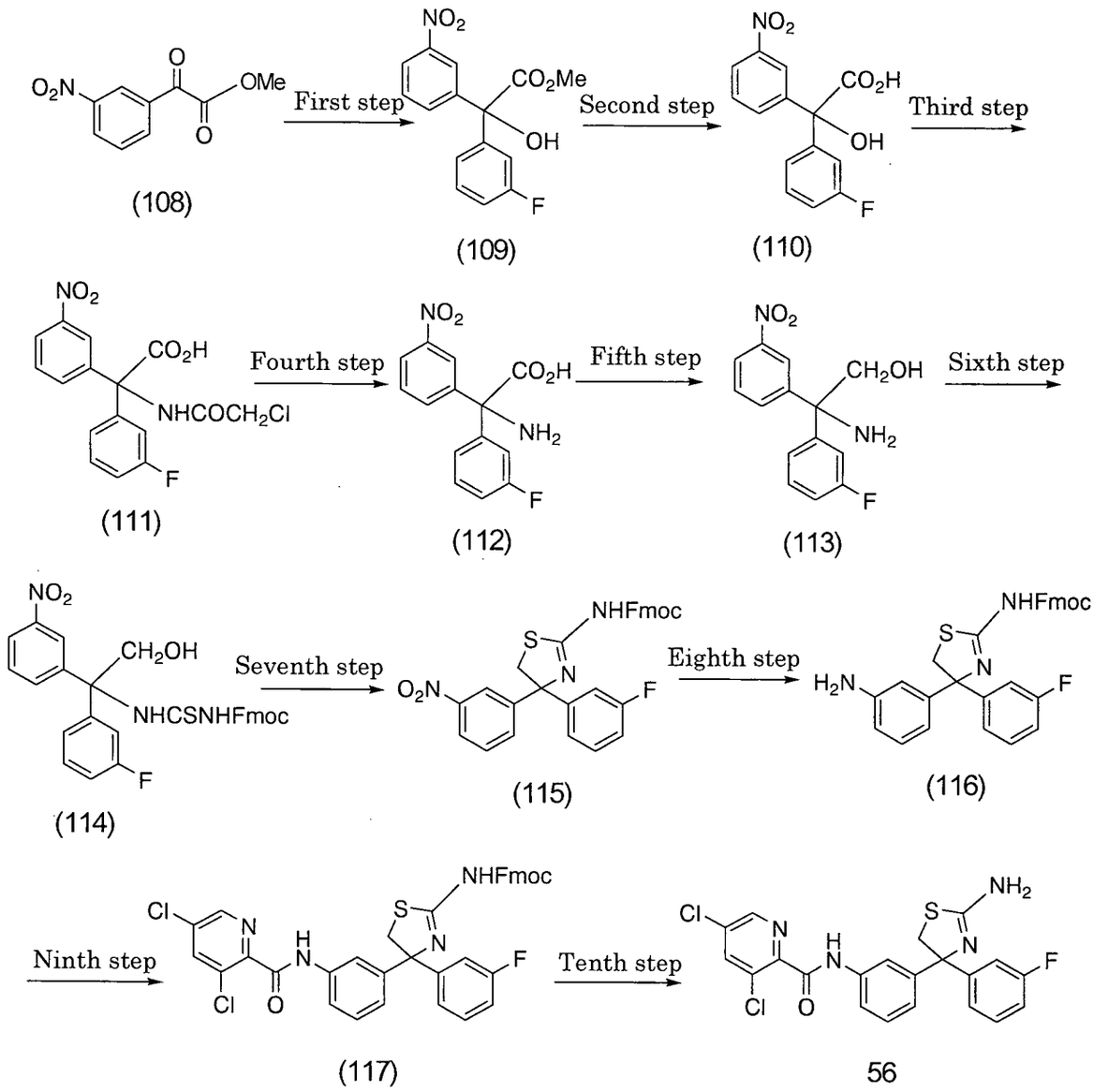
The compound (8) (464 mg) was suspended in concentrated hydrochloric acid (4.6 ml), and the mixture was stirred at 100°C for 2.5 hours. A 5 mol/L sodium hydroxide aqueous solution was added, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, and a saturated sodium chloride aqueous solution in order, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography to afford the compound (9) (280 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94-1.95 (11H, m), 3.52, 3.71 (2H, ABq, J = 10.7 Hz), 3.63 (1H, brs), 4.63 (1H, brs), 6.55 (1H, ddd, J = 7.8, 2.0, 1.2 Hz), 6.73 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.76 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.8 Hz).

Ninth step

5-Methoxypyrazine-2-carboxylic acid (47 mg) was suspended in methanol (1.4 ml), DMT-MM (88 mg) and methanol (0.7 ml) were added, followed by the compound (9) (70 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Ethyl acetate and a 5% potassium carbonate aqueous solution were added, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, and a saturated sodium chloride aqueous solution in order, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography to afford the compound (2) (63 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.80-2.10 (11H, m), 3.59, 3.79 (2H, ABq, J = 11.1 Hz), 4.07 (3H, s), 4.67 (1H, brs), 7.15 (1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 8.1, 1.8, 1.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.53 (1H, s).

[0141]
Example 2
Synthesis of compound 56

[Chemical formula 43]



[0142]

First step

To a stirred under ice-cooling solution of a compound (108) (4.00 g) in tetrahydrofuran (40 ml) was added dropwise a 1 mol/L 3-bromophenylmagnesium bromide/tetrahydrofuran solution (24.9 ml). After reacted for 1 hour, a saturated ammonium chloride aqueous solution was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (109) (3.24 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (3H, s), 4.37 (1H, s), 7.02-7.19 (3H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, dq, J = 8.2, 1.0 Hz), 8.19 (1H, dq, J = 8.2, 1.0 Hz), 8.35 (1H, t, J = 2.1 Hz).

Second step

To a stirred under ice-cooling solution of the compound (109) (3.24 g) in methanol (32 ml) was added dropwise a 2 mol/L sodium hydroxide aqueous solution (15.9 ml), and the mixture was stirred for 30 minutes. To the reaction solution was added 2 mol/L hydrochloric acid to make the solution acidic, and the mixture was extracted with chloroform. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (110) (2.77 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.04-7.40 (4H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.84 (1H, dq, J = 8.2, 1.1 Hz), 8.21 (1H, dq, J = 8.2, 1.1 Hz), 8.43 (1H, t, J = 1.9 Hz).

[0143]

Third step

To a stirred under ice-cooling solution of the compound (110) (0.96 g) in 2-chloroacetonitrile (4.98 g) was added concentrated sulfuric acid (3.23 g), and the mixture was stirred for 4 hours. To the reaction solution was added water, the mixture was extracted with chloroform. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (111) as a crude product.

Fourth step

To a stirred under ice-cooling solution of the compound (111) obtained in the third step in dichloromethane (24 ml), N,N-dimethylformamide (0.024 g) and oxalyl chloride (1.16 ml) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction solution was poured into methanol (20 ml), and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (112) as a crude product.

[0144]

Fifth step

To a stirred under ice-cooling solution of the compound (112) obtained in the fourth step in tetrahydrofuran (10 ml) was added dropwise a 1 mol/L borane/tetrahydrofuran solution (66.0 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction solution was poured into ice, concentrated hydrochloric acid was added to make the solution acidic, and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. A 4 mol/L sodium hydroxide aqueous solution was added to make the solution basic, the mixture was extracted with chloroform. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (113) as a crude product.

Sixth step

To a stirred under ice-cooling solution of the compound (113) obtained in the fifth step in acetone (3.6 ml) was added Fmoc-isothiocyanate (0.40 g), and the

mixture was stirred for 1.5 hours. The reaction solution was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (114) (0.57 g).

[0145]
Seventh step

The compound (114) (0.57 g) was dissolved in dichloromethane (31 ml), and 1-chloro-N,N-2-trimethyl-1-propenylamine (0.27 g) was added while stirring under ice-cooling. After stirred at room temperature for 2 hours, water was added, the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (115) (0.24 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.90 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.95 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.25 (1H, t, J = 6.5 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.5 Hz), 6.96-6.99 (1H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.29-7.34 (3H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.29 (1H, t, J = 2.0 Hz).

Eighth step

To a solution of the compound (115) (0.22 g) in ethyl acetate (2.2 ml) and methanol (2.2 ml) was added 10% palladium carbon powder (0.07 g), and the mixture was stirred at room temperature for 7 hours. The insolubles were removed by filtration, the filtrate was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (116) (0.18 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.73 (2H, br s), 3.82 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.27 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.46 (2H, d, J = 7.1 Hz), 6.59-6.71 (2H, m), 6.94-7.18 (4H, m), 7.29-7.32 (4H, m), 7.40 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.62 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.7 Hz).

[0146]
Ninth step

To a stirred under ice-cooling solution of 3,5-dichloropyridine-2-carboxylic acid in N,N-dimethylformamide (0.5 ml), 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.05 mg) and triethylamine (0.01 mg) were added. After stirred for 10 minutes, a solution of the compound (116) (0.05 g) in N,N-dimethylformamide (2 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. Water was added, the mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (117) (0.05 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.89 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.99 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.26 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.47 (3H, d, J = 6.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.9, 7.2 Hz), 7.10-7.14 (2H, m), 7.28-7.42 (9H, m), 7.60 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.74-7.76 (2H, m), 7.90 (1H, d, J =

2.0 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.77 (1H, s).

Tenth step

To a stirred under ice-cooling solution of the compound (117) (0.05 g) in dichloromethane (0.5 ml) was added piperidine (0.03 mg), and the mixture was stirred for 1 hour. Water was added, the mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (56) (0.02 g).

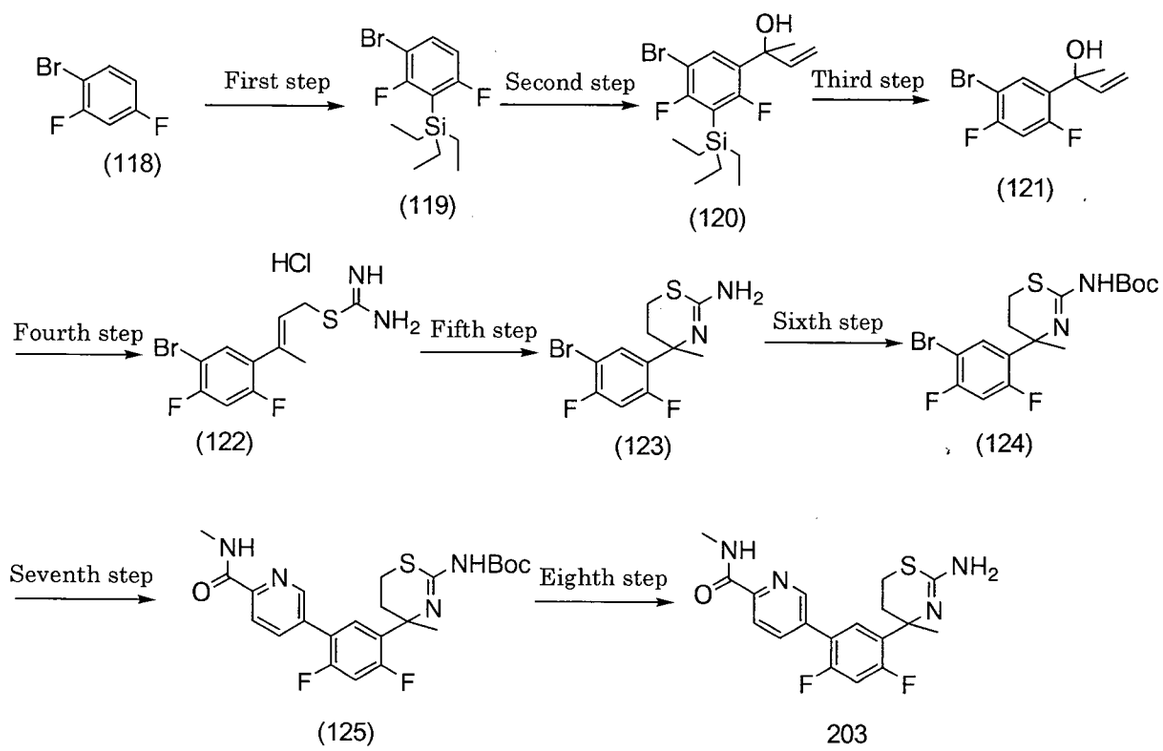
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.78 (2H, br s), 6.88-6.94 (1H, m), 7.17-7.21 (4H, m), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.78-7.81 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.73 (1H, s).

[0147]

Reference Example 16

Synthesis of compound 203

[Chemical formula 44]



First step

A starting material (118) (500 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL), LDA (2 mol/L: 2.59 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was stirred for about 1 hour. Thereafter, chlorotriethylsilane (0.527 mL) was added dropwise, the mixture was stirred for about 5 hours, warmed to 0°C, and a saturated

ammonium chloride aqueous solution was added. After extracted with ether, the organic layer was washed with a sodium chloride aqueous solution, and dried over sodium sulfate. The resulting residue was subjected to chromatography to afford the crude product (119) (932 mg).

Second step

Diisopropylamine (0.554 mL) was dissolved in tetrahydrofuran (8mL), butyllithium (1.66 mol/L: 1.873 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was stirred for 10 minutes. Then, a solution of the crude product (119) (796 mg) in tetrahydrofuran (4 mL) was added dropwise, the mixture was stirred for 10 minutes, methyl vinyl ketone (0.315 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred for about 3 hours. The mixture was warmed to 0°C, a saturated ammonium chloride aqueous solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a sodium chloride aqueous solution, and dried over sodium sulfate to afford the crude product (120) (1.26 g).

Third step

The crude product (120) (978 mg) was dissolved in ethanol (8 mL) and water (2 mL), potassium hydroxide (291 mg) was added, and the mixture was heated at reflux for about 4 hours. After cooled to room temperature, the mixture was concentrated, water, ethyl acetate and ether were added, and the mixture was extracted with ether. After washed with a sodium chloride aqueous solution, the organic layer was dried over sodium sulfate, and the resulting residue was subjected to chromatography to afford the crude product (121) (200 mg).

Fourth step

To the crude product (121) (200 mg) were added a hydrochloric acid acetic acid solution (1 mol/L: 1.901 mL) and thiourea (63.7 mg), the mixture was stirred at 40°C for 4.5 hours, and warmed to 50°C. After stirred overnight, the reaction solution was concentrated to afford the crude product (122) (272 mg).

Fifth step

To the crude product (122) (272 mg) were added trifluoroacetic acid (3 mL) and concentrated sulfuric acid (0.162 mL), and the mixture was stirred at 60°C for about 7 hours. After cooled to room temperature, the reaction solution was concentrated, neutralized with a potassium carbonate aqueous solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. The resulting residue was purified by chromatography to afford the compound (123) (146 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.62 (1.0H, t, J = 8.24 Hz), 6.86 (1.0H, dd, J = 11.44, 8.08 Hz), 4.40 (2.0H, br s), 3.00 (1.0H, ddd, J = 12.35, 7.32, 3.66 Hz), 2.71 (1.0H, ddd, J = 12.35, 9.76, 3.66 Hz), 2.26 (1.0H, ddd, J = 14.03, 7.32, 3.66 Hz), 1.95 (1.0H, ddd, J = 14.03, 9.76, 3.66 Hz), 1.56 (3.0H, d, J = 1.53 Hz).

Sixth step

The compound (123) (146 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (1.5 mL), Boc_2O (298 mg) was added, and the mixture was stirred at room temperature for about 1 hour. Water was added, the mixture was extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with a sodium chloride aqueous solution, and dried over sodium sulfate. The resulting residue was purified by chromatography to afford the compound (124) (174 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.50 (1.0H, t, J = 8.08 Hz), 6.94-6.89 (1.0H, m), 2.89-2.85 (1.0H, m), 2.66-2.59 (2.0H, m), 2.12-2.05 (1.0H, m), 1.68 (3.0H, s), 1.52 (9.0H, s).

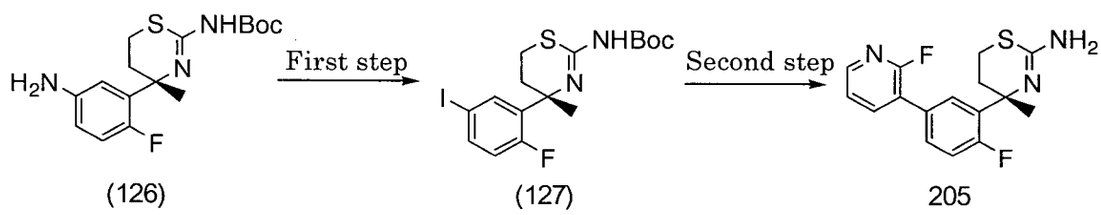
Seventh step

To the compound (124) (47 mg), N-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamide (38 mg) and $PdCl_2$ (dppf) (9.11 mg) was added DME (1 mL), a sodium carbonate aqueous solution (1 mol/L: 0.335 mL) was added, microwave was irradiated at 70°C, and the mixture was stirred for 30 minutes. The resulting reaction solution was subjected to chromatography to afford the crude product (125) (24 mg).

Eighth step

The crude product (125) (24 mg) was dissolved in chloroform (0.5 mL), trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction solution was concentrated, neutralized with a sodium carbonate aqueous solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with an sodium chloride aqueous solution, and dried over sodium sulfate. The resulting residue was purified by chromatography, and washed with isopropyl ether to afford the compound (203) (3.5 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.85 (1.0H, s), 8.71 (1.0H, s), 8.15-8.08 (2.0H, m), 7.64 (1.0H, t, J = 9.09 Hz), 7.45-7.39 (1.0H, m), 6.00 (2.0H, br s), 3.09-2.99 (1.0H, m), 2.85 (3.0H, d, J = 3.54 Hz), 2.71-2.59 (1.0H, m), 2.15-2.02 (1.0H, m), 1.96-1.85 (1.0H, m), 1.49 (3.0H, s).

[0148]
Reference Example 17
Synthesis of compound 205
[Chemical formula 45]



(126) (127) 205

First step

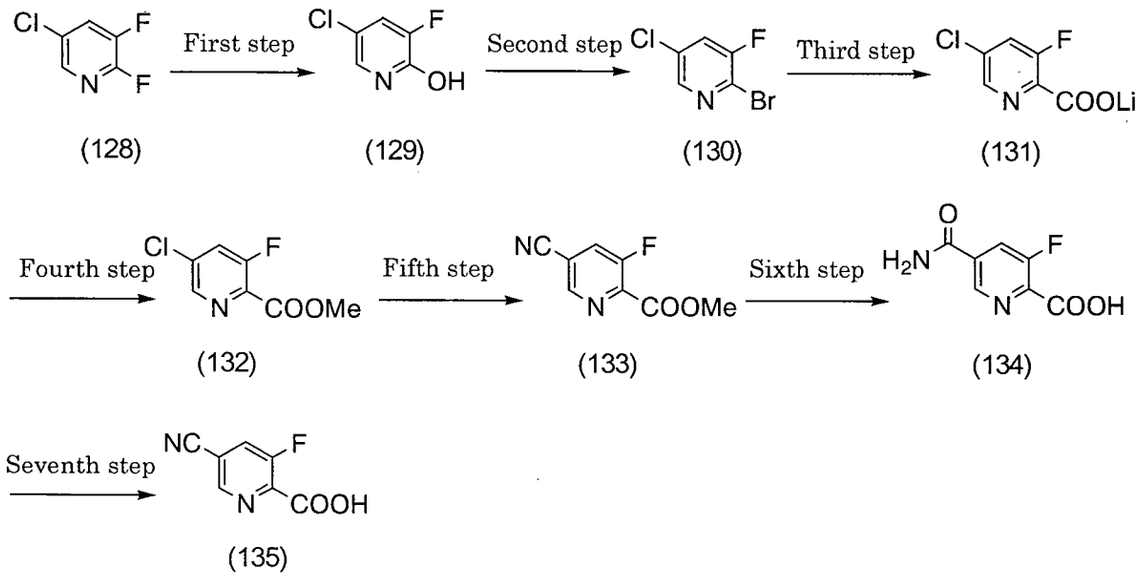
The compound (126) (200 mg) was dissolved in acetonitrile (4 mL), and a tetrafluoroboric acid aqueous solution (0.096 mL) was added. Thereafter, isopentyl nitrite (0.098 mL) was added at 0°C, the mixture was stirred for 30 minutes, a potassium iodide (293 mg) aqueous solution was added, and the

mixture was stirred at room temperature for about 3.5 hours. Sodium hydrogen carbonate was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a sodium chloride aqueous solution, dried over sodium sulfate, and purified by chromatography to afford the compound (127) (87 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.75 (1.0H, s), 7.76-7.61 (2.0H, m), 7.07-6.98 (1.0H, m), 3.03-2.93 (1.0H, m), 2.63-2.54 (1.0H, m), 2.25-2.03 (2.0H, m), 1.50 (3.0H, s), 1.42 (9.0H, s).

Second step

To the compound (127) (100 mg), 2-fluoropyridine-3-boronic acid (40.7 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (25.7 mg) and sodium carbonate (47.1 mg) were added DME (2 mL) and water (0.5 mL), the mixture was stirred at 50°C overnight, warmed to 70°C, and stirred for about 7.5 hours. After cooled to room temperature, 2 mol/L hydrochloric acid was added, the mixture was stirred overnight, trifluoroacetic acid was added, and stirred for 9 hours. A saturated sodium carbonate aqueous solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a sodium chloride aqueous solution, and dried over sodium sulfate. This was purified by chromatography, washed with isopropyl ether, and purified by MS triggering to afford the compound (205) (9.3 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.31-8.23 (2.0H, m), 8.10-8.03 (1.0H, m), 7.53-7.45 (2.0H, m), 7.42-7.34 (1.0H, m), 3.16-3.09 (1.0H, m), 2.66-2.57 (2.0H, m), 2.08-1.98 (1.0H, m), 1.65 (3.0H, s).

[0149]
Reference Example 18
Synthesis of intermediate compound (135)
[Chemical formula 46]



First step

A starting material (128) (35 g) and sodium hydroxide (20.6 g) were dissolved in water (300 mL), and the mixture was heated at reflux for 2.5 hours. After cooled to 0 °C, concentrated hydrochloride acid (44.7 mL) was added, water (120 mL) was added, and the precipitated solid was collected by filtration to afford the crude product (129) (25.9 g). To the filtrate was added a 4 mol/L sodium hydroxide aqueous solution to make the solution neutral, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over sodium sulfate to afford the crude product (2) (5.29 g).

Second step

Phosphorus oxybromide (100 g) was dissolved in toluene (100 mL), and the mixture was heated and dissolved at 60°C. The crude product (129) (25.7 g) was slowly added at the same temperature, and the mixture was stirred at the 110°C for 4 hours. After cooled to room temperature, ice water was added at 0°C, 10 mol/L sodium hydroxide (174 mL) was added at the same temperature, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with sodium hydrogen carbonate and a sodium chloride aqueous solution, and dried over sodium sulfate to afford the crude product (130) (40.3 g).

Third step

Butyllithium (2.73 mol/L: 0.914 mL) was dissolved in toluene (5 mL) and hexane (3 mL), and a solution of the crude product (130) (500 mg) in toluene (1 mL) was added dropwise at -78°C. After stirred for 45 minutes, dry ice was slowly added, the mixture was stirred for 40 minutes, and warmed to room temperature. After ether was added, the precipitated solid was collected by filtration to afford the crude product (131) (461 mg).

Fourth step

The crude product (131) (361 mg) was dissolved in methanol (8mL), thionyl chloride (0.218 mL) was added, and the mixture was heated at reflux for about 2 hours. After cooled to room temperature, the solution was concentrated, and sodium hydrogen carbonate was added, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a sodium chloride aqueous solution, and dried over sodium sulfate to afford the crude product (132) (243.6 mg).

Fifth step

The crude product (132) (100 mg), Pd $(OCOCF_3)_2$ (17.54 mg), zinc powder (6.55 mg), 1,1'-binaphthyl-2-yldi-tert-butylphosphine (18.5 mg) and zinc cyanide (57.8 mg) were dissolved in DMAC (3 mL) under a nitrogen stream, and the mixture was stirred at 80°C for about 3 hours. After cooled to room temperature, ethyl acetate was added, the resulting solid was filtered, water was added to the filtrate, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a sodium chloride aqueous solution, and dried over sodium sulfate. This was purified by chromatography to afford the compound (133) (54.3 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.97 (1.0 H, S), 8.62 (1.0H, d, J = 9.35 Hz), 3.93 (3.0 H,s).

Sixth step

The compound (133) (64 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (1 mL), a 1 mol/L sodium hydroxide aqueous solution (0.391 mL) was added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. The solution was concentrated, 2 mol/L hydrochloric acid (0.195 mL) was added at 0°C, and the resulting solid was collected by filtration to afford the crude product (134) (47 mg).

Seventh step

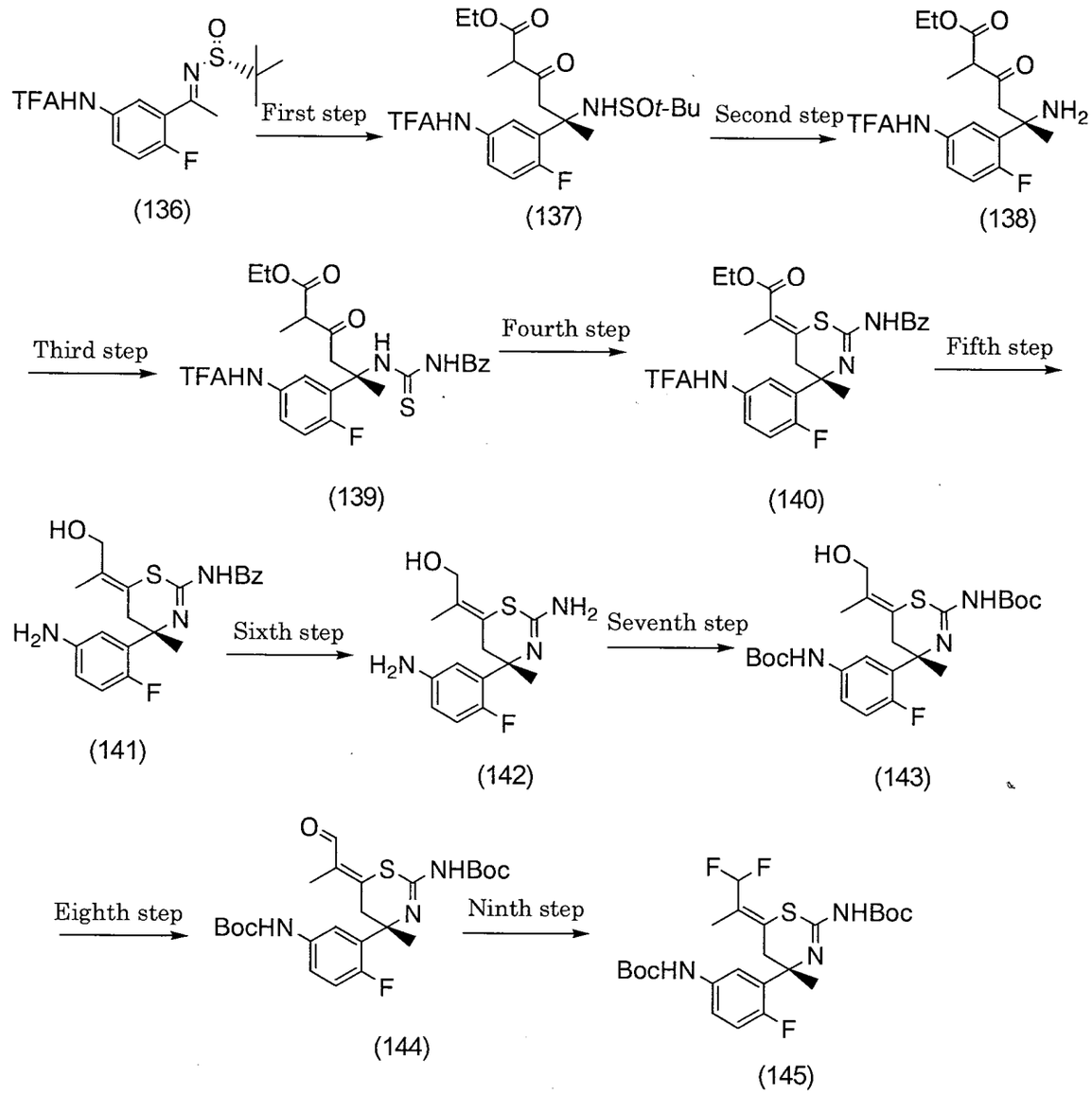
The crude product (134) (47 mg) was dissolved in DMF (1 mL), oxalyl chloride (0.066 mL) was added at 0°C, and the mixture was stirred for 2 hours. A 2 mol/L sodium hydroxide aqueous solution (0.638 mL) was added at the same temperature, and the mixture was extracted with ethyl acetate ester. The organic layer was washed with water and a sodium chloride aqueous solution, and dried over sodium sulfate to afford the crude product (135) (8 mg). On the other hand, the aqueous layer at extraction was concentrated, tetrahydrofuran was added to the resulting residue, and the mixture was filtered. The filtrate was concentrated to afford the crude product (135) (28 mg).

[0150]

Reference Example 19

Synthesis of intermediate compound 145

[Chemical formula 47]



First step

To a solution of diisopropylamine (13.1 g) diluted with tetrahydrofuran (75 ml) was added dropwise a 2.67 mol/L n-butyllithium/hexane solution (48.6 ml) at -25 to -40°C over 5 minutes while stirring. Further, the mixture was stirred at the same temperature for 20 minutes, and a solution of ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (9.36 g) diluted with tetrahydrofuran (75 ml) was added over 10 minutes. The mixture was stirred for 50 minutes, and a solution of the compound (136) (7.63 g) dissolved in tetrahydrofuran (150 ml) was added dropwise over 10 minutes. The mixture was stirred at the same temperature for 75 minutes, transferred to a saturated ammonium chloride aqueous solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated under the reduced pressure,

and the residue was subjected to column chromatography to afford the compound (137) (6.57 g).
^{1}H-NMR (d6-DNSO) δ: 1.03-1.21 (15H, m), 1.69-1.77 (3H, m), 3.41-3.70 (3H, m), 4.01-4.12 (2H, m), 5.23-5.33 (1H, m), 7.11-7.23 (1H, m), 7.62-7.69 (1H, m), 7.87-7.96 (1H, m), 11.28-11.37 (1H, m).

Second step

The compound (137) (7.57 g) was dissolved in 22 ml of ethanol, a 2 mol/L hydrochloric acid/ethanol solution (22 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was diluted with water, washed with hexane-diethyl ether (1:1), the aqueous layer was made basic with potassium carbonate, and extracted with chloroform. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford the compound (138). A total amount was used in the next reaction without a purification.

Third step

The compound (138) was dissolved in methylene chloride (30 ml), benzoyl isothiocyanate (2.05 ml) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the compound (139). A total amount was used in the next reaction without a purification.

Fourth step

To the compound (139) was added pre-ice-cooled concentrated sulfuric acid (30 ml) to dissolve gradually it, and the solution was stirred at 15°C for 40 minutes. Further, pre-ice-cooled concentrated sulfuric acid (10 ml) was added, and the mixture was stirred at 20°C for 20 minutes. The reaction solution was transferred to ice water, neutralized with potassium carbonate, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to column chromatography to afford the compound (140) (2.86 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.74 (3H, s), 1.93 (3H, s), 2.71 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.97 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.6, 9.1 Hz), 7.29-7.38 (3H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.00 (2H, d, J= 7.1 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 9.55-9.68 (1H, br), 12.06-12.36 (1H, br).

Fifth step

The compound (140) (296.6 g) was dissolved in toluene (3 ml), a 1 mol/L diisobutylaluminum hydride/toluene solution (3.31 ml) was added dropwise at -78°C over 5 minutes. The mixture was stirred at the same temperature for additional 1 hour, and stirred for 1 hour under ice-cooling. 10 ml of a 20 w/w% potassium sodium tartarate aqueous solution-10 ml of ethyl acetate was added, the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate.

After filtration, the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford the compound (141). A total amount was used in the next reaction without a purification.

Sixth step

The compound (141) was dissolved in ethanol (3.0 ml), hydrazine monohydrate (0.268 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature overnight. After diluted with a saturated sodium chloride aqueous solution, the mixture was extracted with chloroform. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography to afford the compound (142) (94.4 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.60 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.46 (1H, d, J= 13.9 Hz), 3.20 (1H, d, J = 13.9 Hz), 2.79-3.69 (5H, br), 4.00 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.08(1H, d, J = 12.1 Hz), 6.42-6.50 (1H, m), 6.63-6.69 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J = 11.1, 8.6 Hz).

Seventh step

The compound (142) (94 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (2 ml), t-butyl dicarbonate (209 mg) was added, and the mixture was stirred at 60°C for 2 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was subjected to column chromatography to afford the compound (143) (111 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, s), 1.46-1.50 (21H, m), 1.69-1.75 (1H, br), 2.55 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.51 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.00 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.08 (1H, d, J = 12.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 10.6, 9.6 Hz), 6.98-7.06 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.77-7.85 (1H, m).

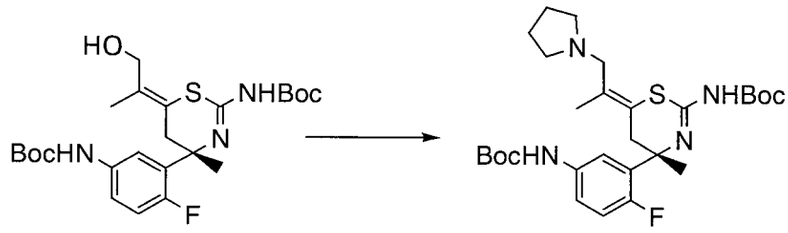
Eighth step

The compound (143) (110 mg) was dissolved in methylene chloride (2 ml), manganese dioxide (510 mg) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was filtered through Celite, and the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford the compound (144). A total amount was used in the next reaction without a purification.

Ninth step

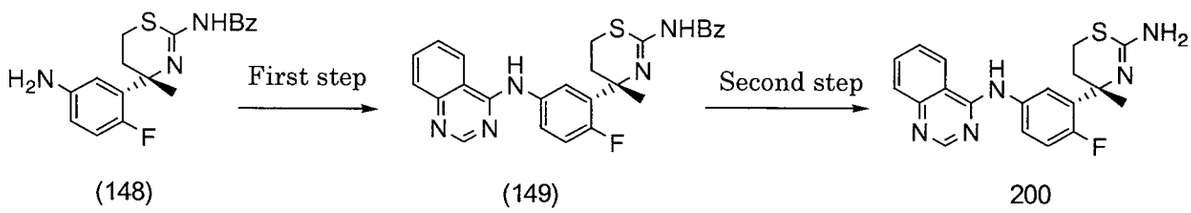
The compound (144) was dissolved in methylene chloride (2 ml), N,N-diethylaminosulfur trifluoride (88 ul) was added under ice cooling, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour, at 50°C for 3 hours, and at 65°C for 3hours. To the reaction solution was added a saturated sodium bicarbonate aqueous solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography to afford the compound (145) (30.2 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (9H, s), 1.52 (3H, s), 1.53 (9H, s), 1.74 (3H, s), 2.73 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.00 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.49 (1H, t, J = 53.8 Hz), 6.50-6.54 (1H, m), 6.91-7.07 (3H, m), 7.47-7.62 (1H, m).

[0151]
Reference Example 20
Synthesis of intermediate compound (147)
[Chemical formula 48]



The compound (146) (126 mg) was dissolved in methylene chloride (1.3 ml), manganese dioxide (600 mg) was added, and the mixture was stirred at room temperature over night. The mixture was filtered through Celite, and the solvent of the filtrate was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in methylene chloride-acetic acid (9:1) (1.3 ml), pyrrolidine (210 μl) and sodium triacetylborohydride (109 mg) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was diluted with a saturated sodium hydrogen carbonate aqueous solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtrated, and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography to afford the compound (147) (65.4 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (9H, s), 1.52 (1H, s), 1.53 (9H, s), 1.67-1.73 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.94-2.03 (2H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 2.42-2.56 (3H, m), 2.91 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.00 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.70 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.47-6.63 (1H, m), 6.69-6.77 (1H, m), 6.92-7.08 (3H, m), 7.57-7.68 (1H, m).

[0152]
Reference Example 21
Synthesis of compound 200
[Chemical formula 49]



First step
The compound (148) (100 mg) was dissolved in 2-propanol (2 ml), 4-chloroquinazoline (52.7 mg) was added, and the mixture was stirred and heated at reflux. After 6 hours, 4-chloroquinazoline (24.0 mg) was added, and the mixture was stirred and heated at reflux for 2 hours. After cooled to room temperature, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate.

The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound (149) (126 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.83 (3H, s), 2.11-2.18 (1H, m), 2.75-2.82 (1H, m), 2.90-2.92 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.40-7.51 (6H, m), 7.60 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.88-7.90 (2H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.71 (1H, s).

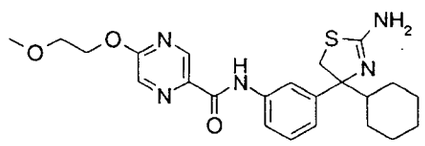
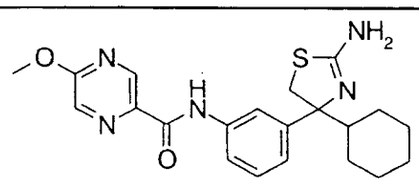
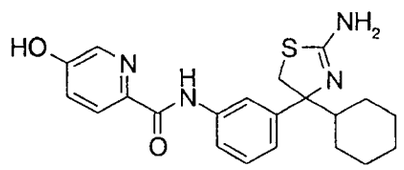
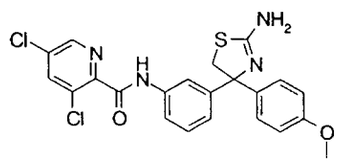
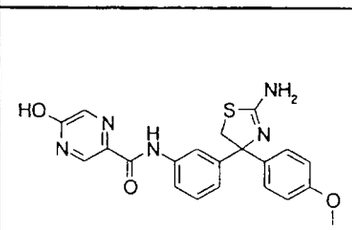
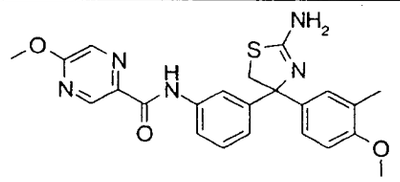
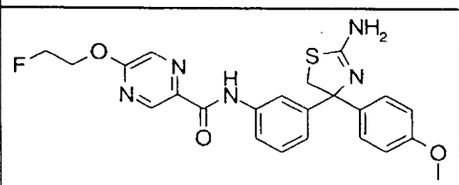
Second step

The compound (149) (131 mg) was dissolved in ethanol (1 ml), hydrazine hydrate (0.067 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography to afford the compound 200 (57 mg).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.50 (3H, s), 1.81-1.87 (1H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 5.84 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.54 (2H, t, J = 4.1 Hz), 9.89 (1H, s).

[0153]

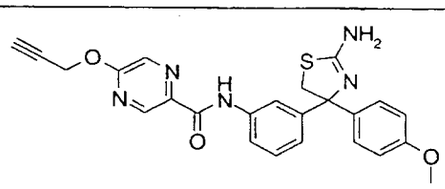
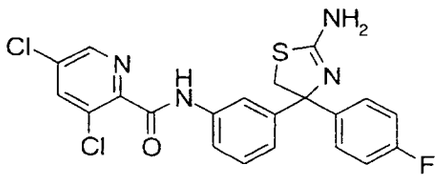
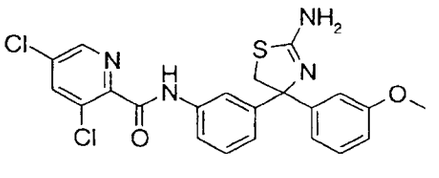
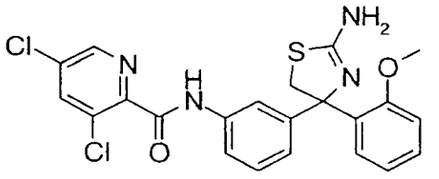
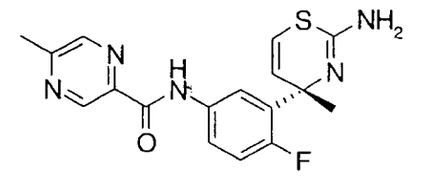
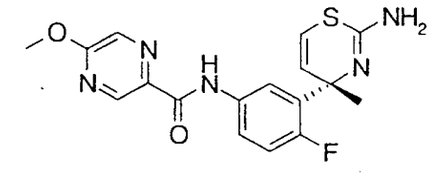
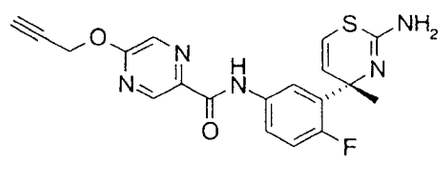
Similarly, the following compounds were synthesized. If necessary, a condensing reaction was performed with a precursor in which an amino group of a thiazole ring part was protected, for example, as the compound (21) described in Reference Example 1, and finally, the protecting group was removed to obtain an objective substance.

[Table 1]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	NMR (solvent, δ)	uv
1		456		
2		412	^{1}H-NMR($CDCl_3$) d: 0.80-2.10 (11H, m), 3.59, 3.79 (2H, ABq, J = 11.1 Hz), 4.07 (3H, s), 4.67 (1H, brs), 7.15 (1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 8.1, 1.8, 1.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.53 (1H, s).	
3		397		
4		473		
5		422		
6				
7				

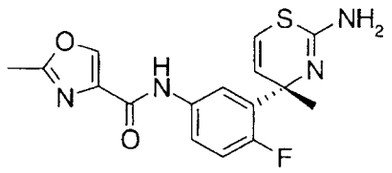
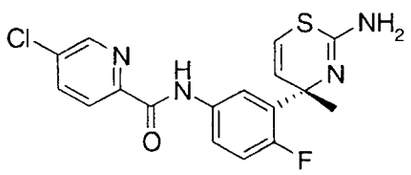
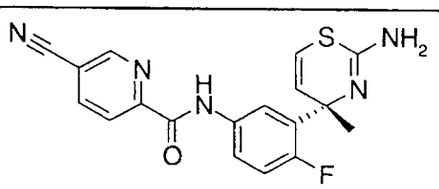
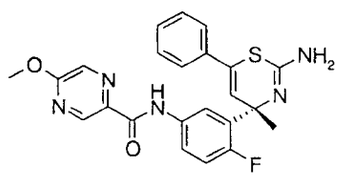
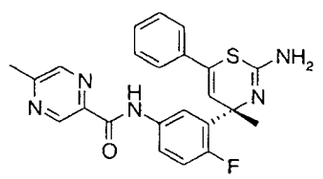
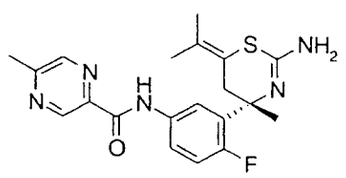
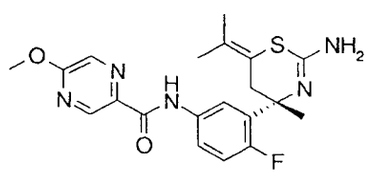
[0154]

[Table 2]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	NMR (solvent, δ)	uv
8				
9		461		
10		473		
11		473		
12		358		
13			1H-NMR (CDCl3) d : 1.71 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.28 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.45 (1H, s).	
14		398		231, 259

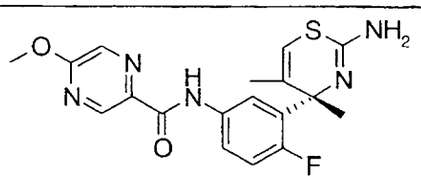
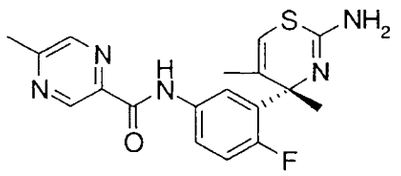
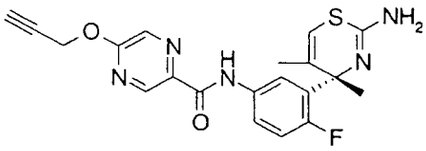
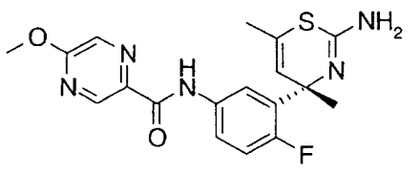
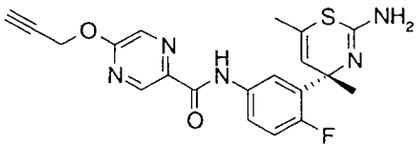
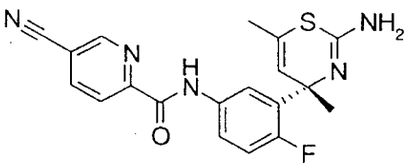
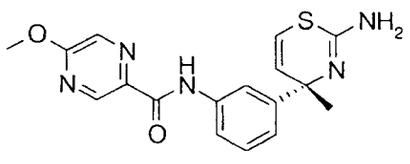
[0155]

[Table 3]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	NMR (solvent, δ)	uv
15			1H-NMR (CDCl3) d : 1.70 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.27 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.56 (2H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.61 (1H, s).	
16		377		
17			1H-NMR (CDCl3) d : 1.71 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.29 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.65 (2H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.86 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.81 (1H, s).	
18			1H-NMR (CDCl3) d : 1.81 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.30-7.39 (3H, m), 7.48 (2H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.62 (2H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.45 (1H, s).	
19				201, 213
20			1H-NMR (CDCl3) d : 1.56 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.65 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.69 (3H, s), 2.96 (1H, d, J = 14.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.8, 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.0, 2.9 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.8, 3.9, 2.9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.35 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.59 (1H, s).	
21			1H-NMR (CDCl3) d : 1.58 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.65 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.99 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.07 (3H, s), 7.04 (1H, dd, J = 11.8, 8.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.6, 3.9, 2.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.47 (1H, s).	

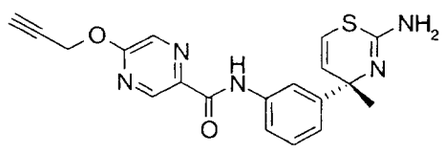
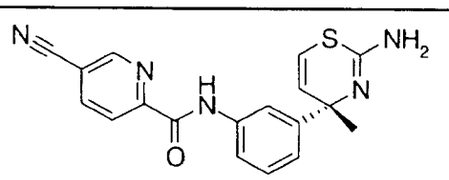
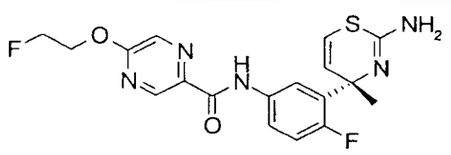
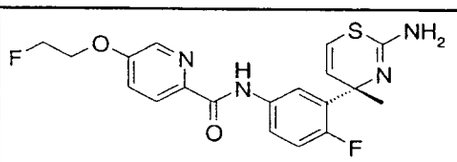
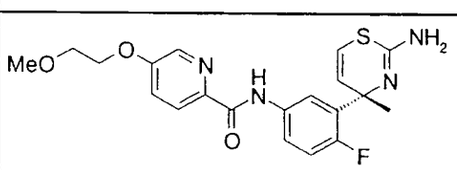
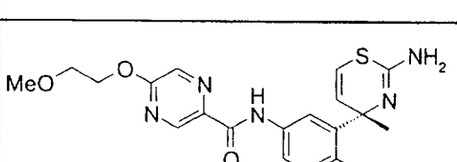
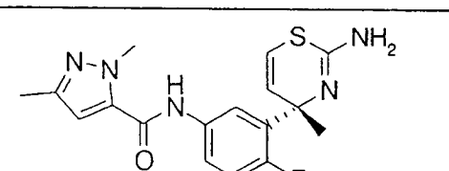
[0156]

[Table 4]

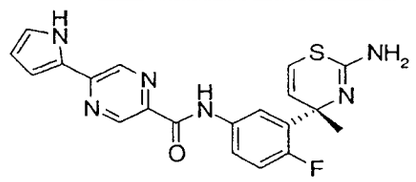
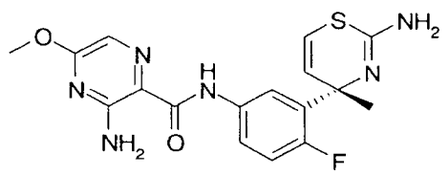
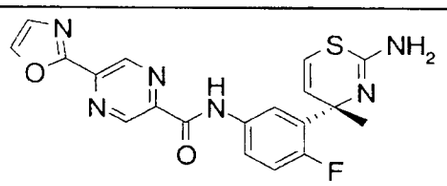
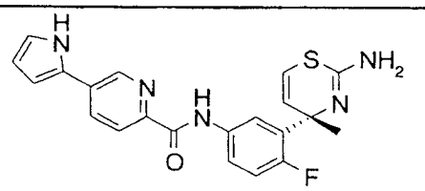
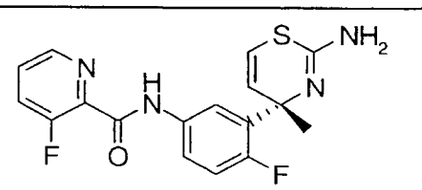
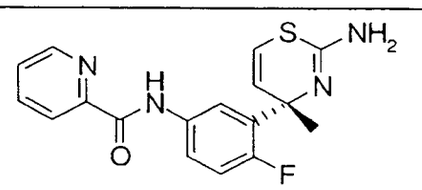
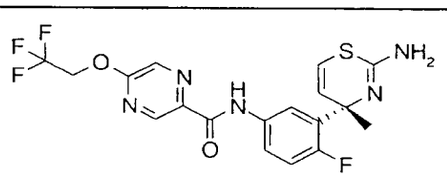
Compound No.	Structure	MS [M+1]	NMR (solvent, δ)	uv
22				193
23				201, 212
24			1H-NMR (CDCl3) d : 1.74 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.56 (1H, t, J = 2.4 Hz), 5.09 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.01 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.65-7.74 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.46 (1H, s).	
25				222
26				196, 207
27			1H-NMR (CDCl3) d : 1.69 (3H, s), 1.98 (3H, d, J = 1.5 Hz), 5.98 (2H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.86 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1, 0.9 Hz), 8.88 (1H, dd, J = 2.0, 0.9 Hz), 9.80 (1H, s).	
28				201, 211

[0157]

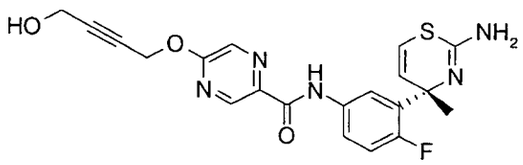
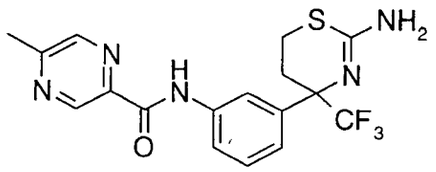
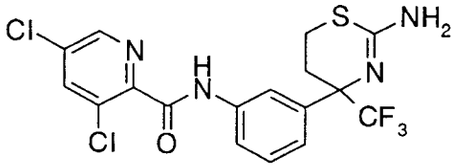
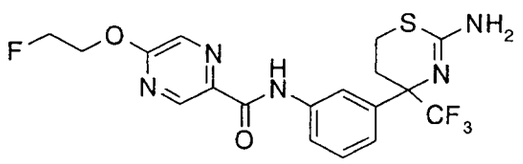
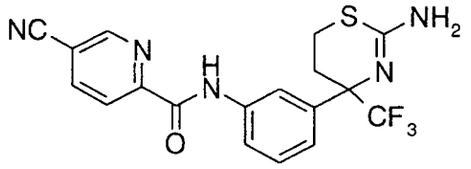
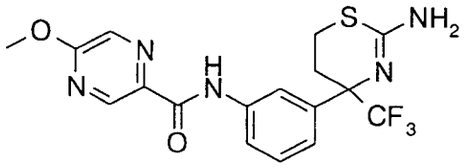
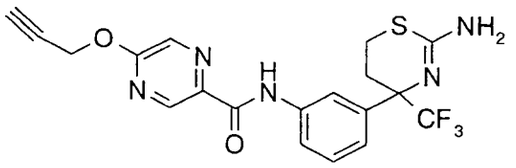
[Table 5]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	NMR (solvent, δ)	uv
29				193
30				199
31			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 4.63 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.71 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.76 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.88 (1H, t, J = 3.8 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.72 (1H, dt, J = 8.3, 3.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.45 (1H, s).	
32			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 4.41 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.49 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.75 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.87 (1H, t, J = 3.8 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 8.3, 3.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.39 (1H, s).	
33			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 3.71 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.29 (2H, dd, J = 5.3, 3.3 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 8.3, 3.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 3.0 Hz), 10.37 (1H, s).	
34			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.53 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72 (1H, t, J = 3.8 Hz), 7.9 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.86 (1H, s), 10.43 (1H, s).	
35			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.80 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 10.16 (1H, s).	

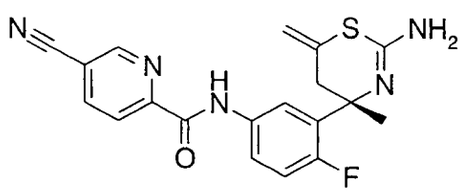
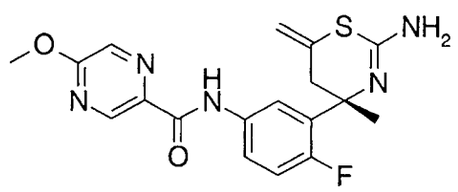
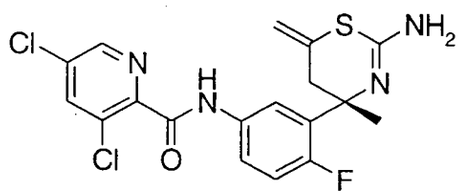
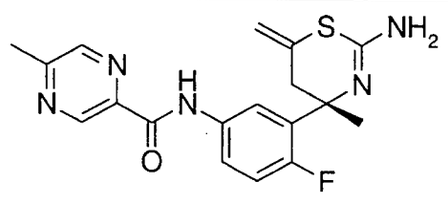
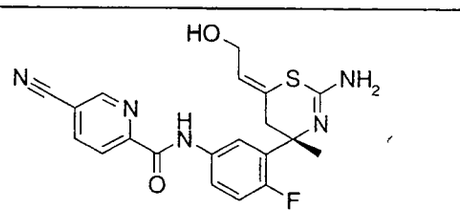
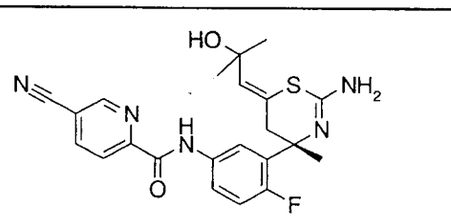
[0158]
[Table 6]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	NMR (solvent, δ)	uv
36			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (3H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.74 (1H, dt, J = 8.8, 3.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 9.08 (2H, d, J = 13.2 Hz), 10.50 (1H, s), 11.97 (1H, s).	
37			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.31 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.52 (1H, s), 7.63-7.67 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 10.08 (1H, s).	
38			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.31 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.64 (1H, s), 7.74-7.76 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 8.49 (1H, s), 9.37 (2H, dd, J = 3.5, 1.5 Hz), 10.84 (1H, s).	
39			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.23 (1H, dd, J = 5.6, 2.5 Hz), 6.32 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.85 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 4.1, 2.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.76-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.45 (1H, s), 11.70 (1H, s).	
40				
41				
42				

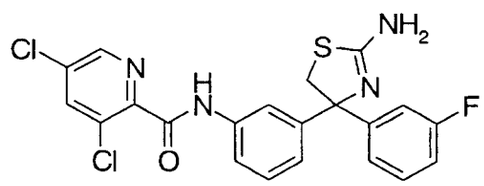
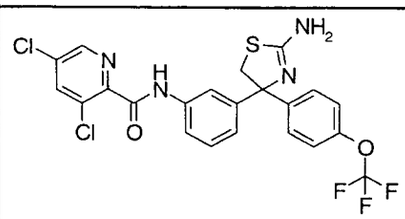
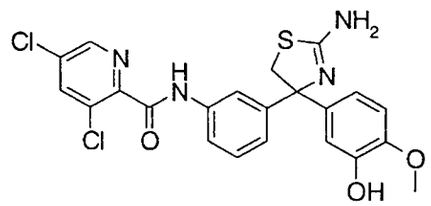
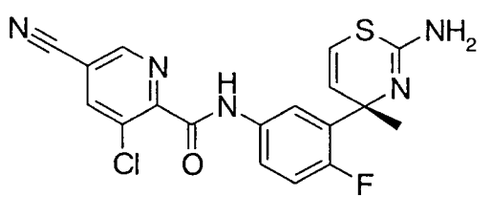
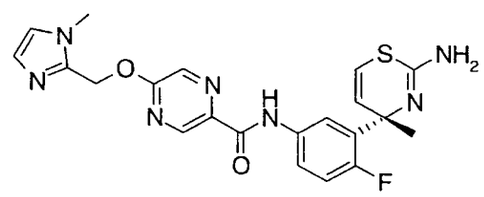
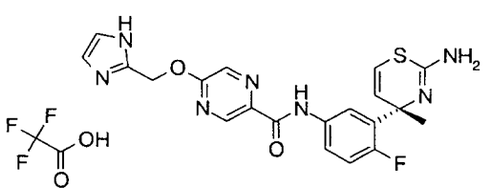
[0159]
[Table 7]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
43			
44		396	0.98 (Method A)
45		449	1.29 (Method A)
46		444	1.2 (Method A)
47		406	1.17 (Method B)
48		412	1.12 (Method A)
49		436	1.32 (Method B)

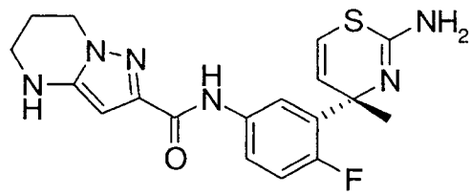
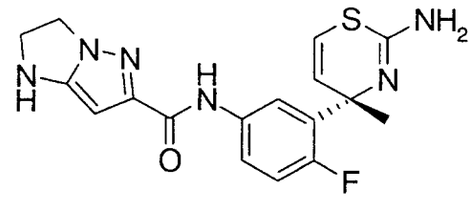
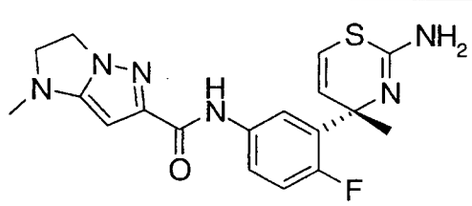
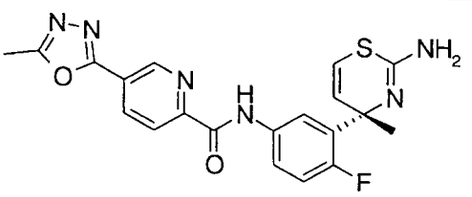
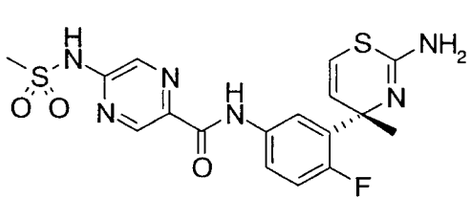
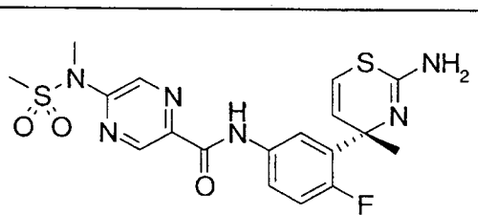
[0160]
[Table 8]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
50		382	1.22 (Method B)
51		388	1.25 (Method B)
52		425	1.35 (Method B)
53		372	1.37 (Method B)
54		412	1.19 (Method B)
55		440	1.24 (Method B)

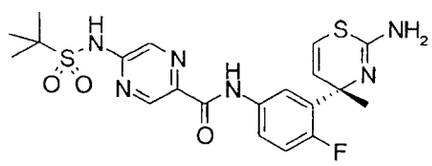
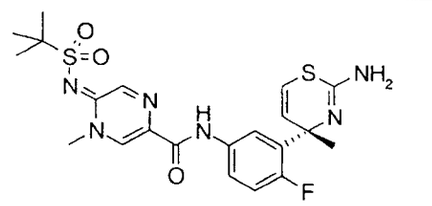
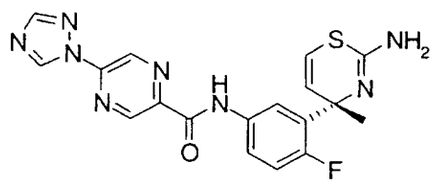
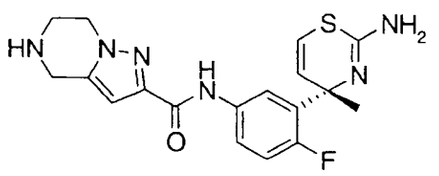
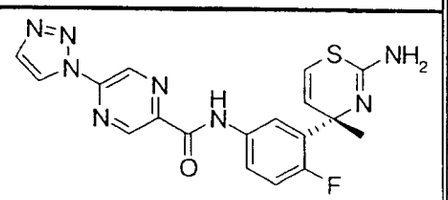
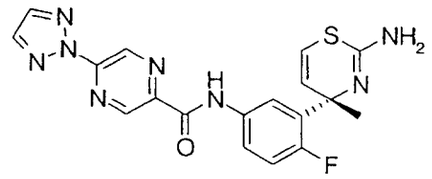
[Table 9]

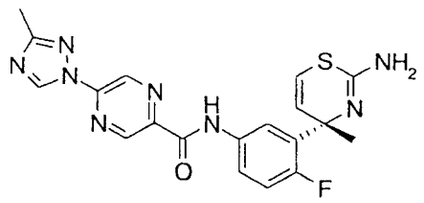
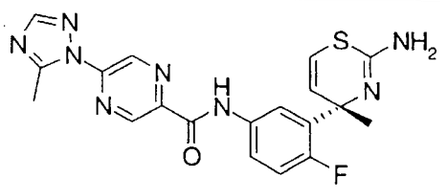
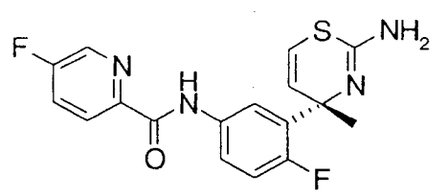
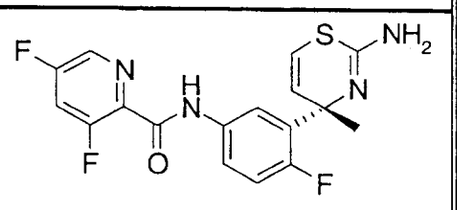
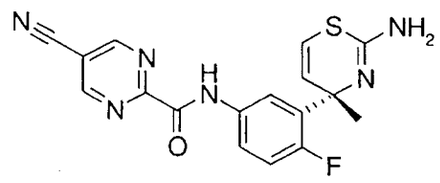
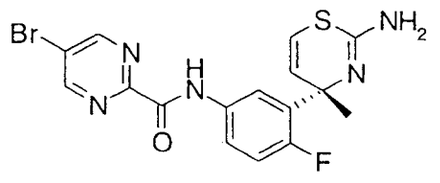
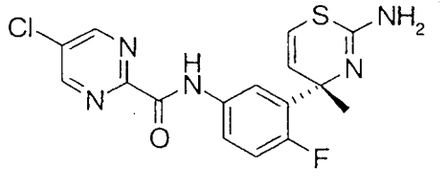
Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
56		461	
57		527	
58		489	
59		402	1.05 (Method A)
60			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.71-7.73 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.45 (1H, s).
61			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.83 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J = 9.6, 2.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.55 (2H, s), 7.92-7.96 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.78 (1H, s).

[0162]
[Table 10]

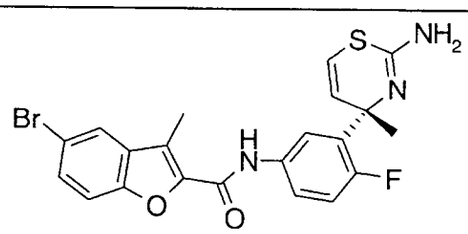
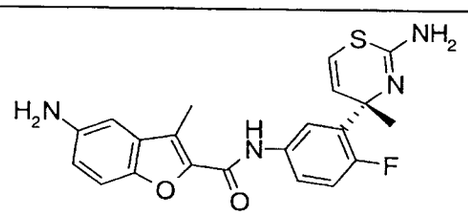
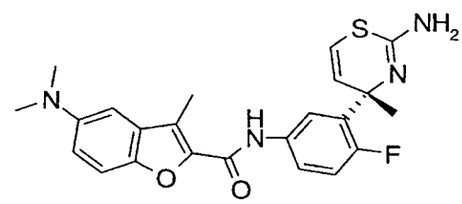
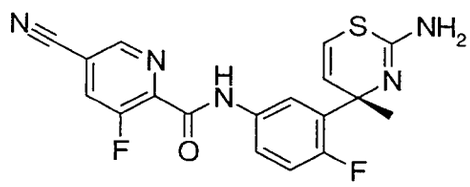
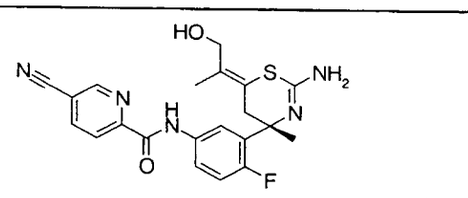
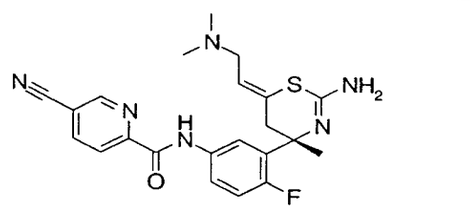
Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
62			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.53 (3H, s), 2.00-2.06 (2H, m), 3.18-3.19 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.65 (1H, s), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.26 (3H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.67 (1H, s).
63			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.53 (3H, s), 3.88-3.90 (2H, m), 4.16-4.19 (2H, m), 5.71 (1H, s), 5.91 (1H, t, J = 2.5 Hz), 6.13 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.25 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 9.76 (1H, s).
64			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.20 (2H, t, J = 7.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.24 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.78 (1H, s).
65			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 2.65 (3H, s), 6.11-6.20 (1H, m), 6.31 (2H, s), 6.42-6.51 (1H, m), 7.08-7.20 (1H, m), 7.72-7.82 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.54-8.62 (1H, m), 9.26 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.76 (1H, s).
66			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.80 (3H, s), 3.39 (3H, s), 6.36 (1H, dd, J = 9.6, 3.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.86-7.92 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.94 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.69 (1H, s), 11.26 (1H, s).
67			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.43 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.7, 8.6 Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.84 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.59 (1H, s).

[0163]
[Table 11]

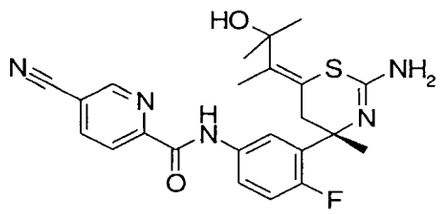
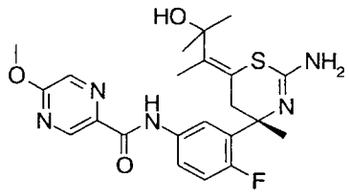
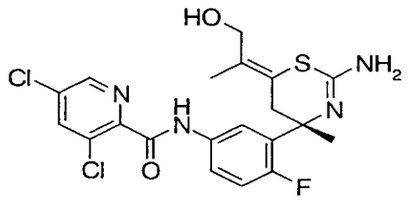
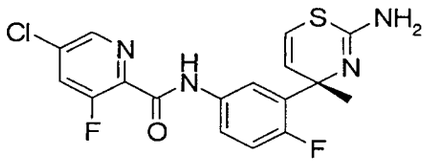
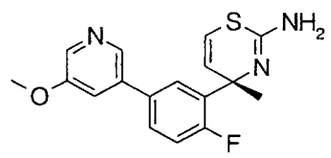
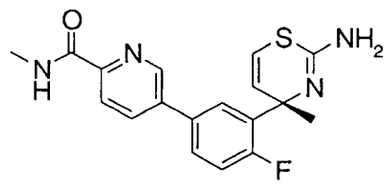
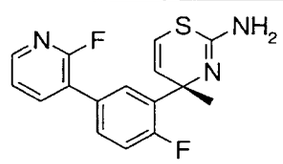
Compound No.	Structure	MS [M+1]	NMR (solvent, δ)
68			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.37 (9H, s), 1.74 (3H, s), 6.31 (1H, dd, J = 9.6, 3.0 Hz), 6.58 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.82-7.88 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J = 7.4, 2.3 Hz), 8.64 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.66 (1H, s), 11.14 (1H, s).
69			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.40 (9H, s), 1.55 (3H, s), 3.68 (3H, s), 6.14 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.27 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65-7.71 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.76 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.37 (1H, s).
70			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.7, 8.6 Hz), 7.71-7.78 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.49 (1H, s), 9.22 (2H, dd, J = 10.9, 1.3 Hz), 9.58 (1H, s), 10.79 (1H, s).
71			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 1.99 (1H, s), 3.15 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.92 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.26 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.48 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.61-7.68 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.93 (1H, s).
72			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72-7.79 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.13 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.50 (1H, s), 10.83 (1H, s).
73			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.38 (2H, s), 9.25 (1H, d, J = 1.0 Hz), 9.39 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.78 (1H, s).

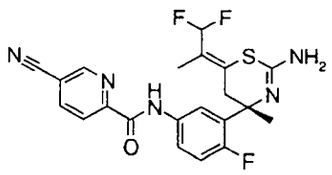
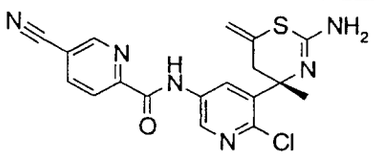
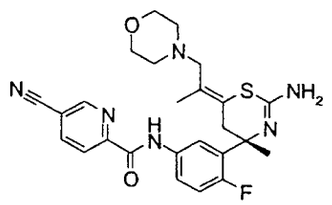
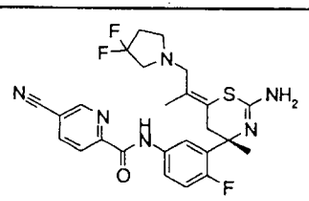
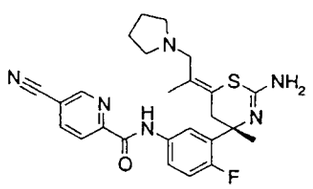
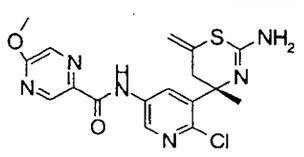
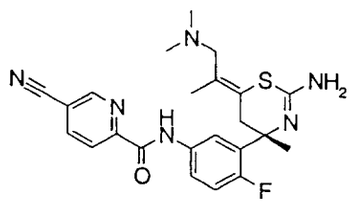
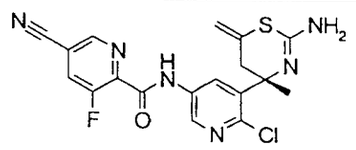
Compound No.	Structure	MS [M+1]	NMR (solvent, δ)
74			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 2.46 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.30 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.71-7.77 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.16 (2H, dd, J = 9.4, 1.3 Hz), 9.42 (1H, s), 10.78 (1H, s).
75			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 2.83 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.1, 3.5 Hz), 6.32 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, t, J = 9.9 Hz), 7.70-7.79 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 9.21 (2H, d, J = 6.6 Hz), 10.78 (1H, s).
76			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.30 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz) 1, 7.13 (1H, dd, J = 11.2, 9.2 Hz), 7.74 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.65 (1H, s), 10.54 (1H, s)
77			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.31 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.69 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.15 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.65 (1H, s), 10.57 (1H, s)
78			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.31 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.86 (1H, m), 9.52 (2H, s), 10.90 (1H, s)
79			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 3.6 Hz), 6.32 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, m), 9.21 (2H, s), 10.74 (1H, s)
80			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.17 (1H, dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 6.33 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.85 (1H, m), 9.14 (2H, s), 10.74 (1H, s)

[0165]
[Table 13]

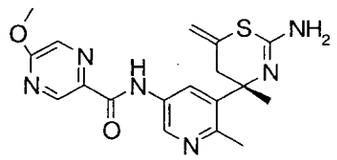
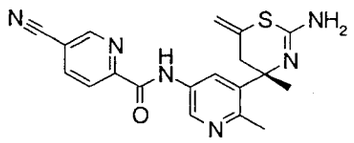
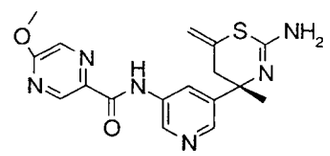
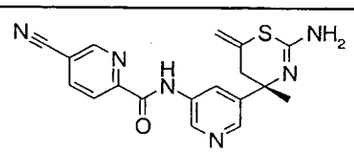
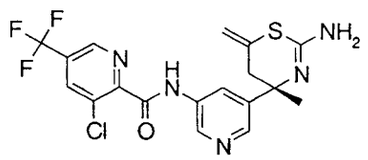
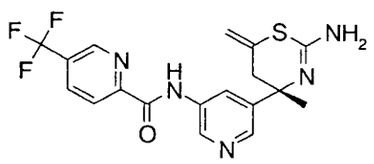
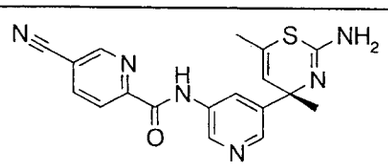
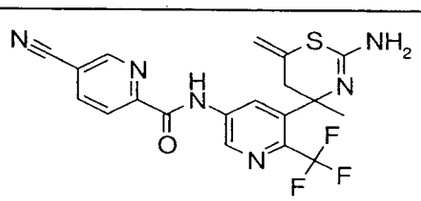
Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
81			1H-NMR (CDCl3) d: 1.72 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.77 (2H, brs), 6.28 (2H, m), 6.98 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.73 (2H, m), 8.28 (1H, brs)
82			
83			
84		386	1.04 (Method B)
85		426	1.21 (Method B)
86			

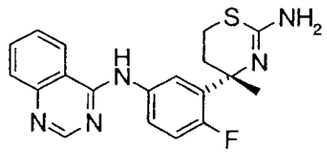
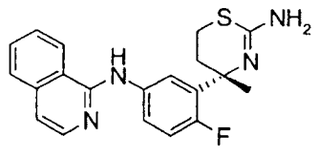
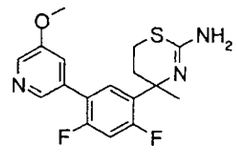
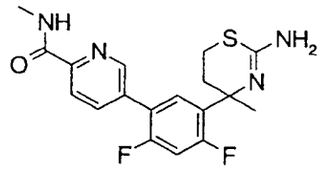
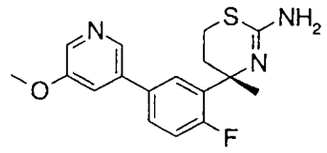
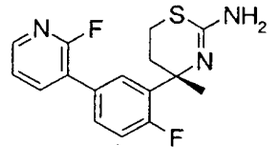
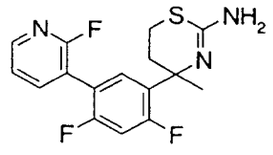
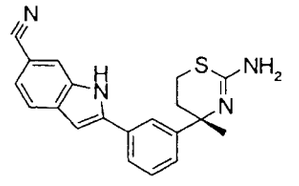
[Table 14]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
87		454	1.36 (Method B)
88		460	1.38 (Method B)
89		469	1.3 (Method B)
90		395	1.14 (Method A)
91		330	0.8 (Method A)
92		357	0.92 (Method A)
93		318	0.99 (Method A)

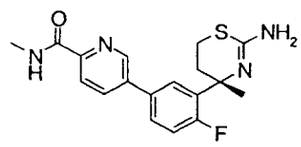
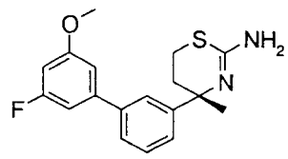
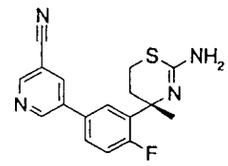
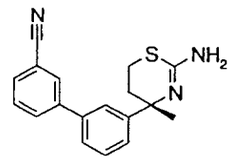
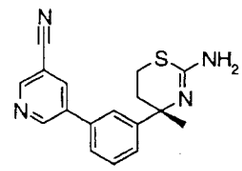
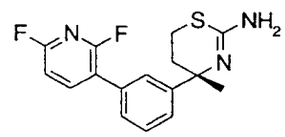
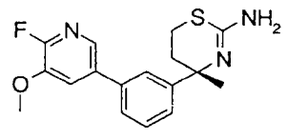
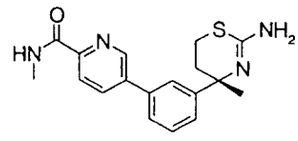
Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
94		446	1.38 (Method B)
95		399	1.08 (Method B)
96		495	0.89 (Method B)
97	 ClH ClH	512	1.43 (Method B)
98		479	0.81 (Method B)
99		405	1.18 (Method B)
100		453	0.88 (Method B)
101		417	1.02 (Method B)

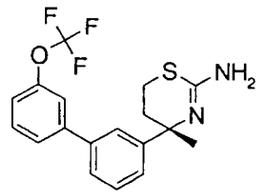
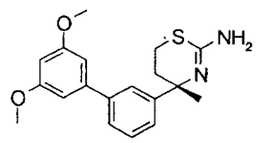
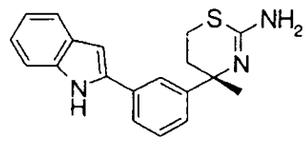
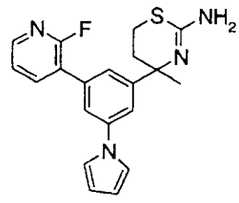
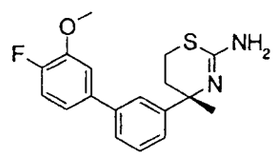
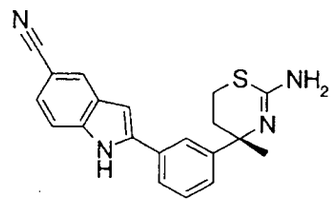
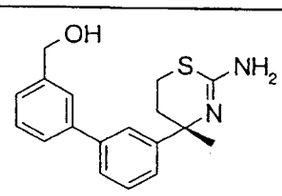
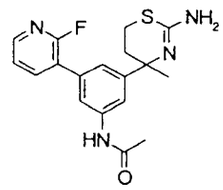
[0168]
[Table 16]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
102		385	0.88 (Method B)
103		379	0.85 (Method B)
104		371	0.98 (Method B)
105		365	0.92 (Method B)
106		442	1.26 (Method B)
107		408	1.23 (Method B)
108		365	0.96 (Method B)
109		433	1.34 (Method B)

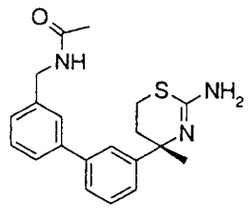
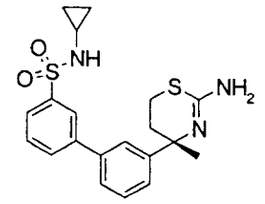
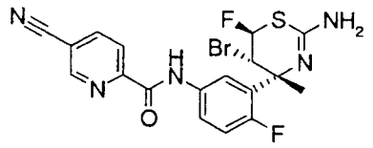
Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
200			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.50 (3H, s), 1.81-1.87 (1H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 5.84 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.54 (2H, t, J = 4.1 Hz), 9.89 (1H, s).
201			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.51 (3H, s), 1.79-1.81 (1H, m), 2.22-2.22 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 5.87 (2H, br s), 7.08 (1H, dd, J = 12.2, 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.79-7.81 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.19 (1H, s).
202		350	0.91 (Method A)
203		377	0.97 (Method A)
204		332	0.82 (Method A)
205		320	1.03 (Method A)
206		338	0.16 (Method A)
207		347	1.27 (Method A)

[0170]
[Table 18]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
208		359	0.93 (Method A)
209		331	1.33 (Method A)
210		327	0.96 (Method A)
211		308	1.13 (Method A)
212		309.0	0.88 (Method A)
213		320	1.11 (Method A)
214		332	1.06 (Method A)
215		341	0.96 (Method B)

	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
216		367	1.4 (Method A)
217		343	1.37 (Method A)
218		322	1.34 (Method A)
219		367	1.43 (Method A)
220		331	1.32 (Method A)
221		347	1.25 (Method A)
222		313	1.02 (Method A)
223		359	0.87 (Method B)

[0172]
[Table 20]

Compound No.	Structure	MS [M+1]	LC/MS retention time (measurement condition) or NMR (solvent, shift value: ascending order)
224		354	0.94 (Method A)
225		402	1.11 (Method A)
226		466	1.51 (Method B)

[0173]
The effect of the present compound was confirmed by the following test Examples.

Test Example 1 Assay of ß-secretase-inhibiting activity

48.5 µL of substrate peptide solution (Biotin-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu: X=ε-amino-n-capronic acid, Eu=Europium cryptate) was added to each well of 96-hole half-area plate (a black plate: Corning Incorporated), and after addition of 0.5 µl of the test sample (dissolved in N,N'-dimethylformaldehyde) and 1 µl of Recombinant human BACE-1(R&D Systems), the reaction mixture was incubated at 30°C for 3 hours. The substrate peptide was synthesized by reacting Cryptate TBPCOOH mono SMP (CIS bio international) with Biotin-XSEVNLDAEFRHDSGC (Peptide Institute, Inc.). The final concentrations of the substrate peptide and Recombinant human BACE-1 were adjusted to 18 nM and 7.4 nM respectively, and the reaction was performed in sodium acetate buffer (50 mM sodium acetate, pH 5.0, 0.008% Triton X-10).

After the incubation for reaction, 50 µl of 8.0 µg/ml Streptavidin-XL665(CIS bio international) dissolved in phosphate buffer (150 mM K_2HPO_4-KH_2PO_4, pH 7.0, 0.008 % Triton X-100, 0.8 M KF) was added to each well and left stand at 30°C for an hour. After then, fluorescence intensity was measured (excitation wavelength: 320 nm, measuring wavelength: 620 nm and 665 nm) using Wallac

1420 multilabel counter (Perkin Elmer life sciences). Enzymatic activity was determined from counting ratio of each wavelength (10,000 x Count 665/Count 620) and 50% inhibitory concentration against the enzymatic activity was calculated. IC_{50} values of the test compounds are indicated in Table 21.

[0174]

[Table 21]

Compound No.	IC_{50} (μM)	Compound No.	IC_{50} (μM)
2	0.514	58	0.186
3	0.966	59	0.019
16	0.010	60	0.243
20	0.095	61	0.169
21	0.019	63	0.435
22	0.572	66	0.296
23	5.280	70	0.036
24	0.054	72	0.250
33	0.073	73	0.234
35	0.096	75	0.697
38	0.304	76	0.062
39	0.097	79	0.024
44	2.130	81	0.007
46	0.611	99	0.014
47	0.091	101	0.022
48	0.273	102	0.036
51	0.016	104	0.063
53	0.076	106	0.102
56	0.352		

The following compounds showed the IC_{50} value of 1 μM or less by the similar test.

Compounds 1, 4, 5, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 45, 49, 50, 52, 54, 55, 57, 74, 77, 78, 80, 84, 85, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 103, 105, 107 and 108.

[0175]

Test Example 2 Lowering effect on brain β amyloid in rats

A test compound was suspended in 0.5% methylcellulose, the final concentration was adjusted to 2 mg/mL, and this was orally administered to male Crg:SD rat (7 to 9 week old) at 10 mg/kg. In a vehicle control group, only 0.5% methylcellulose was administered, and an administration test was performed at 3 to 8 animals per group. A brain was isolated 3 hours after administration, a cerebral hemisphere was isolated, a weight thereof was measured, the hemisphere was rapidly frozen in liquid nitrogen, and stored at -80°C until extraction date. The frozen cerebral hemisphere was transferred to a homogenizer manufactured by Teflon (registered trade mark) under ice cooling, a 5-fold volume of a weight of

an extraction buffer (containing 1% CHAPS ({3-[(3-chloroamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate}), 20 mM Tris-HCl (pH 8.0), 150 mM NaCl, Complete (Roche) protease inhibitor) was added, up and down movement was repeated, and this was homogenized to solubilize for 2 minutes. The suspension was transferred to a centrifugation tube, allowed to stand on an ice for 3 hours or more and, thereafter centrifuged at 100,000 x g and 4°C for 20 minutes. After centrifugation, the supernatant was transferred to an ELISA plate (product No. 27730, Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.) for measuring β amyloid 1-40. ELISA measurement was performed according to the attached instruction. The lowering effect was calculated as a ratio compared to the brain β amyloid 1-40 level of vehicle control group of each test.

The present compound exhibited the extremely excellent effect in the test, and it was shown that the compound had high intrabrain β amyloid inhibitory activity.

[0176]

Test Example 3 CYP3A4 fluorescent MBI test

The CYP3A4 fluorescent MBI test is a test of investigating enhancement of CYP3A4 inhibition of a compound by a metabolism reaction, and the test was performed using, as CYP3A4 enzyme expressed in *Escherichia coli* and employing, as an index, a reaction in which 7-benzyloxytrifluoromethylchmarin (7-BFC) is debenzylated by the CYP3A4 enzyme to produce a metabolite, 7-hydroxytrifluoromethylchmarin (HFC) emitting fluorescent light.

The reaction conditions were as follows: substrate, 5.6 μmol/L 7-BFC; pre-reaction time, 0 or 30 minutes; reaction time, 15 minutes; reaction temperature, 25°C (room temperature); CYP3A4 content (expressed in *Escherichia coli*), at pre-reaction 62.5 pmol/mL, at reaction 6.25 pmol/mL (at 10-fold dilution); test drug concentration, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 μmol/L (six points).

An enzyme in a K-Pi buffer (pH 7.4) and a test drug solution as a pre-reaction solution were added to a 96-well plate at the composition of the pre-reaction, a part of it was transferred to another 96-well plate so that it was 1/10 diluted by a substrate in a K-Pi buffer, NADPH as a co-factor was added to initiate a reaction as an index (without preincubation) and, after a predetermined time of a reaction, acetonitrile/0.5 mol/L Tris (trishydroxyaminomethane) = 4/1 was added to stop the reaction. In addition, NADPH was added to a remaining preincubation solution to initiate a preincubation (with preincubation) and, after a predetermined time of a preincubation, a part was transferred to another plate so that it was 1/10 diluted with a substrate and a K-Pi buffer to initiate a reaction as an index. After a predetermined time of a reaction, acetonitrile/0.5 mol/L Tris (trishydroxyaminomethane) = 4/1 was added to stop the reaction. For the plate on which each index reaction had been performed, a fluorescent value of 7-HFC which is a metabolite was measured with a fluorescent plate reader. (Ex = 420 nm, Em = 535 nm). Addition of only DMSO which is a solvent dissolving a drug to a reaction system was adopted as a control (100%), remaining activity (%) was calculated at each concentration of a test drug added as the solution,and IC_{50} was calculated by reverse-presumption by a logistic model using a concentration and

an inhibition rate. When a difference between IC_{50} values is 5 μM or more, this was defined as (+) and, when the difference is 3 μM or less, this was defined as (-).
(Result)
Compound 99: (-)
Compound 108 (-)

[0177]
Test Example 4 CYP inhibition test

Using commercially available pooled human hepatic microsome, and employing, as markers, 7-ethoxyresorufin O-deethylation (CYP1A2), tolbutamide methyl-hydroxylation (CYP2C9), mephenytoin 4'-hydroxylation (CYP2C19), dextromethorphan O-demethylation (CYP2D6), and terfenedine hydroxylation as typical substrate metabolism reactions of human main five CYP enzyme forms (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), an inhibitory degree of each metabolite production amount by a test compound was assessed .

The reaction conditions were as follows: substrate, 0.5 μmol/L ethoxyresorufin (CYP1A2), 100 μmol/L tolbutamide (CYP2C9), 50 μmol/L S-mephenitoin (CYP2C19), 5 μmol/L dextromethorphan (CYP2D6), 1 μmol/L terfenedine (CYP3A4); reaction time, 15 minutes; reaction temperature, 37°C; enzyme, pooled human hepatic microsome 0.2 mg protein/mL; test drug concentration, 1, 5, 10, 20 μmol/L (four points).

Each five kinds of substrates, human hepatic microsome, or a test drug in 50 mM Hepes buffer as a reaction solution was added to a 96-well plate at the composition as described above, NADPH,as a cofactor was added to initiate metabolism reactions as markers and, after the incubation at 37°C for 15 minutes, a methanol/acetonitrile = 1/1 (v/v) solution was added to stop the reaction. After the centrifugation at 3000 rpm for 15 minutes, resorufin (CYP1A2 metabolite) in the supernatant was quantified by a fluorescent multilabel counter and tributamide hydroxide (CYP2CP metabolite), mephenytoin 4' hydroxide (CYP2C19 metabolite), dextromethorphan (CYP2D6 metabolite), and terfenadine alcohol (CYP3A4 metabolite) were quantified by LC/MS/MS.

Addition of only DMSO being a solvent dissolving a drug to a reaction system was adopted as a control (100%), remaining activity (%) was calculated at each concentration of a test drug added as the solution and IC_{50} was calculated by reverse presumption by a logistic model using a concentration and an inhibition rate.
(Result)
Compound No.35: five kinds > 20 μM
Compound No.63: five kinds > 20 μM
Compound No.68: five kinds > 20 μM
Compound No.104: five kinds > 20 μM
Compound No.106: five kinds > 20 μM

[0178]
Test Example 5 Solubility Test

A 2-fold dilution series (12 points) of a 10 mM solution of a test compound

in DMSO was added to a medium (JP-I, JP-II) (2%), and solubility was assessed by 3 stages (High; > 40 μM, Medium; 3-40 μM, Low; < 3 μM) from a turbidity after 4 hours (crystallization information).
(Result)
Compound No.2: High (JP-I)
Compound No.9: High (JP-I)
Compound No.23: High (JP-I)
Compound No.32: High (JP-I)
Compound No.60: High (JP-I)
Compound No.70: High (JP-I)

[0179]
Test Example 6 Metabolism Stability Test

Using a commercially available pooled human hepatic microsomes, a test compound was reacted for a constant time, a remaining rate was calculated by comparing a reacted sample and an unreacted sample, thereby, a degree of metabolism in liver was assessed.

A reaction was performed (oxidative reaction) at 37°C for 0 minute or 30 minutes in the presence of 1 mmol/L NADPH in 0.2 mL of a buffer (50 mmol/L Tris-HCl pH 7.4, 150 mmol/L potassium chloride, 10 mmol/L magnesium chloride) containing 0.5 mg protein/mL of human liver microsomes . After the reaction, 50 μL of the reaction solution was added to 100 μL of a methanol/acetonitrile = 1/1 (v/v),,mixed and centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes. The test compound in the supernatant was quantified by LC/MS/MS, and a remaining amount of the test compound after the reaction was calculated, letting a compound amount at 0 minute reaction time to be 100%.
(Result)
Compound No.38: 95%
Compound No.70: 94%
Compound No.212: 95%
Compound No.213: 98%

[0180]
Test Example 7 hERG Test

For the purpose of assessing risk of an electrocardiogram QT interval prolongation, effects on delayed rectifier K+ current (I_{Kr}), which plays an important role in the ventricular repolarization process, was studied using HEK293 cells expressing human ether-a-go-go related gene (hERG) channel.

After a cell was retained at a membrane potential of -80 mV by whole cell patch clamp method using an automated patch clamp system (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), I_{Kr} induced by depolarization pulse stimulation at +50 mV for 2 seconds and, further, repolarization pulse stimulation at -50 mV for 2 seconds was recorded. After the generated current was stabilized, extracellular solution (NaCl: 137 mmol/L, KCl: 4 mmol/L, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 1.8 mmol/L, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 1 mmol/L, glucose: 10 mmol/L, HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid): 10 mmol/L, pH=7.4) in

which the test compound had been dissolved at an objective concentration was applied to the cell under the room temperature condition for 10 minutes. From the recording I_{Kr}, an absolute value of the tail peak current was measured based on the current value at the resting membrane potential using an analysis software (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Further, the % inhibition relative to the tail peak current before application of the test substance was calculated, and compared with the vehicle-applied group (0.1% dimethyl sulfoxide solution) to assess influence of the test substance on I_{Kr}.
(Result)
Compound 92: 7.9%
Compound 102: 2.3%

[0181]
Test Example 8 FAT Test

Each 20 μL of freeze-stored *Salmonella typhimurium* (TA98 and TA100 strain) is inoculated in 10 mL of liquid nutrient medium (2.5% Oxoid nutrient broth No.2), and the cultures are incubated at 37°C under shaking for 10 hours. 9 mL of TA98 culture is centrifuged (2000 × g, 10 minutes) to remove medium, and the bacteria is suspended in 9 mL of Micro F buffer (K_2HPO_4: 3.5 g/L, KH_2PO_4: 1 g/L, $(NH_4)_2SO_4$: 1 g/L, trisodium citrate dihydrate: 0.25 g/L, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0.1 g/L),and the suspension is added to 110 mL of Exposure medium (Micro F buffer containing Biotin: 8 μg/mL, histidine: 0.2 μg/mL, glucose: 8 mg/mL). 3.16 mL of TA100 culture is added to 120 mL of Exposure medium to prepare the test bacterial solution. 588 μL of the test bacterial solution (or mixed solution of 498 μl of the test bacterial solution and 90 μL of the S9 mix in the case with metabolic activation system) are mixed with each 12 μL of the following solution: DMSO solution of the test substance (eight dose levels from maximum dose 50 mg/mL at 2-fold ratio); DMSO as negative control; 50 μg/mL of 4-nitroquinoline-1-oxide DMSO solution as positive control for TA98 without metabolic activation system; 0.25 μg/mL of 2-(furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide DMSO solution as positive control for TA100 without metabolic activation system; 40 μg/mL of 2-aminoanthracene DMSO solution as positive control for TA98 with metabolic activation system; or 20 μg/mL of 2-aminoanthracene DMSO solution as positive control for TA100 with metabolic activation system. 12 μL of the solution and 588 μL of the test bacterial solution (a mixed solution of 498 μl of the test bacterial solution and 90 μL of S9 mix with metabolic activation condition) were mixed and incubated at 37°C under shaking for 90 minutes. 460 μL of the bacterial solution exposed to the test substance is mixed with 2300 μL of Indicator medium (Micro F buffer containing biotin: 8 μg/mL, histidine: 0.2 μg/mL, glucose: 8 mg/mL, Bromo Cresol Purple: 37.5 μg/mL), each 50 μL was dispensed into 48 wells per dose in the microwell plates, and was subjected to stationary cultivation at 37°C for 3 days. A well containing the bacteria, which has obtained the ability of proliferation by mutation in the gene coding amino acid (histidine) synthetase, turns the color from purple to yellow due to pH change. The number of the yellow wells among the 48 total wells per dose is counted, and evaluate the mutagenicity by comparing with the negative control group. (-) means that mutagenicity is negative and (+)

means positive.

[0182]

Preparation Example 1

A granule containing the following ingredients is produced.

Ingredient	Compound represented by the formula (I)	10 mg
	Lactose	700 mg
	Corn starch	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

The compound represented by the formulae (I), and lactose are passed through a 60 mesh sieve. Corn starch is passed through a 120 mesh sieve. These are mixed with a V-type mixer. To the mixed powder is added a HPC-L (low viscosity hydroxypropylcellulose) aqueous solution, this is kneaded, granulated (extrusion granulation, pore diameter 0.5 to 1 mm), and dried. The resulting dry granule is passed through a vibration sieve (12/60 mesh) to obtain a granule.

[0183]

Preparation Example 2

A granule for filling a capsule containing the following ingredients is produced.

Ingredient	Compound represented by the formula (I)	15 mg
	Lactose	90 mg
	Corn starch	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

The compound represented by the formula (I), and lactose are passed through a 60 mesh sieve. Corn starch is passed through a 120 mesh sieve. These are mixed, a HPC-L solution is added to the mixed powder, this is kneaded, granulated, and dried. The resulting dry granule is adjusted in a size, and 150 mg of it is filled into a No.4 hard gelatin capsule.

[0184]

Preparation Example 3

A tablet containing the following ingredients is produced.

Ingredient	Compound represented by the formula (I)	10 mg
	Lactose	90 mg
	Microcrystalline cellulose	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	Magnesium stearate	5 mg
		150 mg

The compound represented by the formula (I), lactose, microcrystalline cellulose, and CMC-Na (carboxymethylcellulose sodium salt) are passed through a 60 mesh sieve, and mixed. Magnesium stearate is mixed into the mixed powder to obtain a mixed powder for tabletting. The present mixed powder is directly compressed to obtain a 150 mg of a tablet.

[0185]

Preparation Example 4

The following ingredients are warmed, mixed, and sterilized to obtain an injectable.

Ingredient	Compound represented by the formula (I)	3 mg
	Nonionic surfactant	15 mg
	Purified water for injection	1 ml

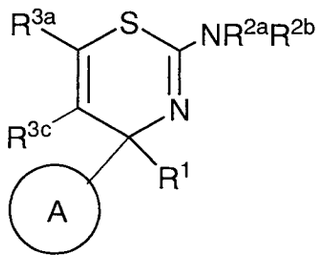
[Industrial applicability]

[0186]

The present compound can be a medicament useful as an agent for treating a disease induced by production, secretion and/or deposition of amyloid β protein.

CLAIMS

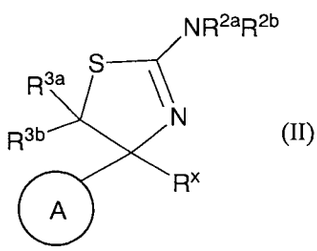
1. A compound represented by the formula (I):
[Chemical formula 1]



(I)

wherein ring A is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
R^1 is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, cyano, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or optionally substituted acyl;
R^{3a} and R^{3c} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, optionally substituted acyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl lower alkyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl, optionally substituted aryl lower alkoxy, optionally substituted heteroaryl lower alkoxy, optionally substituted lower alkylthio, carboxy, cyano, optionally substituted lower alkoxycarbonyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamoyl, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group, or R^{3a} and R^{3c} may be taken together to form a ring,
or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

2. A compound represented by the formula (II):
[Chemical formula 2]

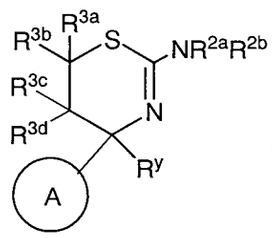


(II)

wherein R^x is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally

substituted lower alkynyl, optionally substituted acyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl lower alkyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl, optionally substituted aryl lower alkoxy, optionally substituted heteroaryl lower alkoxy, optionally substituted lower alkylthio, carboxy, cyano, optionally substituted lower alkoxycarbonyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamoyl, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group; and
ring A, R^{2a} and R^{2b} are as defined in claim 1,
or its pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

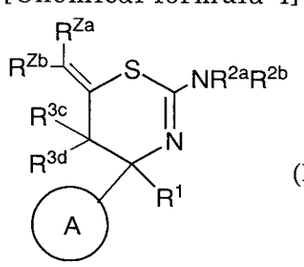
3. A compound represented by the following formula (III):
[Chemical formula 3]



(III)

wherein R^y is halogeno lower alkyl;
R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} and R^{3d} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, optionally substituted acyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl lower alkyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl, optionally substituted aryl lower alkoxy, optionally substituted heteroaryl lower alkoxy, optionally substituted lower alkylthio, carboxy, cyano, optionally substituted lower alkoxycarbonyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamoyl, an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group; and
ring A, R^{2a}, and R^{2b} are as defined in claim 1,
or its pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

4. A compound represented by the formula (IV):
[Chemical formula 4]



(IV)

wherein R^{Za} and R^{Zb} are each independently hydrogen, halogen, optionally substituted lower alkyl, or are taken together with a carbon atom to which they

bind to form a carbocycle; and
ring A, R^1, R^{2a}, and R^{2b} are as defined in claim 1, and R^{3c} and R^{3d} are as defined in claim 3,
or its pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

5. The compound according to claim 1, wherein R^{3a} and R^{3c} are both hydrogen, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

6. The compound according to any one of claims 1, 4 and 5, wherein R^1 is alkyl of a carbon number of 1 to 3, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

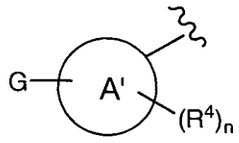
7. The compound according to claim 2, wherein R^X is optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted phenyl, or an optionally substituted nitrogen-containing aromatic heterocyclic group, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

8. The compound according to claim 2 or 7, wherein R^{3a} and R^{3b} are both hydrogen, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

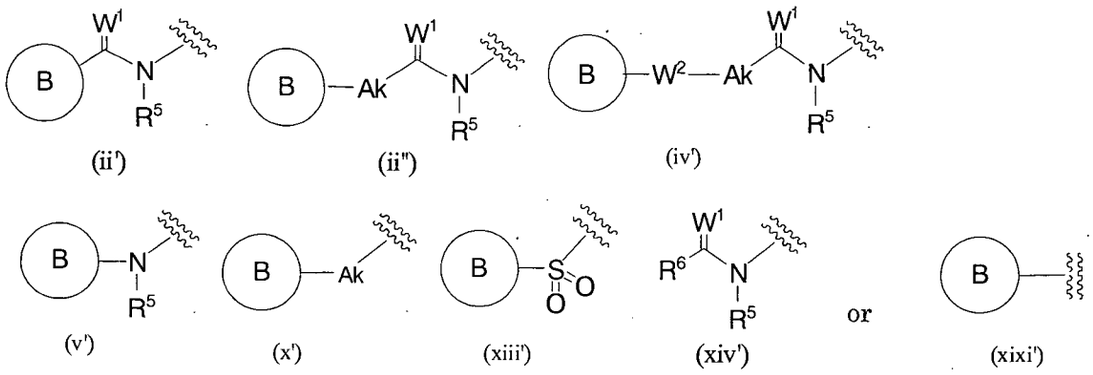
9. The compound according to claim 3, wherein R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} and R^{3d} are all hydrogen, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

10. The compound according to any one of claims 1 to 9, wherein R^{2a} and R^{2b} are both hydrogen, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

11. The compound according to any one of claims 1 to 10, wherein ring A is
[Chemical formula 5]



wherein ring A' is a carbocyclic group or a heterocyclic group;
G is
[Chemical formula 6]



wherein R^5 is hydrogen, lower alkyl or acyl;
R^6 is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, or optionally substituted lower alkynyl;
W^1 is O or S;
W^2 is O, S or NR^5;
Ak is optionally substituted lower alkylene, optionally substituted lower alkenylene, or optionally substituted lower alkynylene;
ring B is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group;
R^4 is each independently halogen, hydroxy, mercapto, halogeno lower alkyl, lower alkyl, lower alkoxy, optionally substituted amino, or lower alkylthio, and n is an integer of 0 to 2;
or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

12. The compound according to claim 11, wherein ring A' is phenyl or a nitrogen-containing aromatic heterocyclic group, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

13. The compound according to claim 11, wherein ring A' is a nitrogen-containing aromatic heteromonocyclic group, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

14. The compound according to any one of claims 11 to 13, wherein ring B is a nitrogen-containing aromatic heteromonocyclic group, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

15. A pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, the compound according to any one of claims 1 to 14, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

16. A pharmaceutical composition having β secretase inhibitory activity, comprising, as an active ingredient, the compound according to any one of claims 1 to 14, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

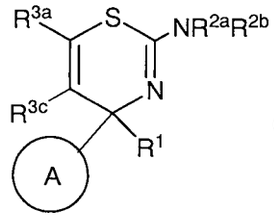
17. A method for inhibiting β secretase activity, comprising administering the compound according to any one of claims 1 to 14, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

18. Use of the compound according to any one of claims 1 to 14, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof in the manufacture of a medicament for inhibiting β secretase activity.

19. The compound according to any one of claims 1 to 14, or its pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof for use in a method for inhibiting β secretase activity.

ABSTRACT

The following compound is provided as an agent for treating a disease induced by production, secretion and/or deposition of amyloid β protein, for example,.
a compound represented by the formula (I):



(I)

wherein ring A is an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group,
R^1 is optionally substituted lower alkyl or the like,
R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or the like,
R^{3a} and R^{3c} are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl or the like,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

DESCRIPCIÓN

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS QUE CONTIENEN AZUFRE QUE TIENEN ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA BETA-SECRETASA

[Campo Técnico]

[0001]

La presente invención se relaciona con un compuesto que tiene actividad inhibitoria de la producción β amiloide, y su uso como un agente para tratar enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depositación de la proteína β amiloide.

[Antecedentes del Arte]

[0002]

En el cerebro de pacientes con Alzheimer, se ha observado ampliamente el péptido compuesto por cerca de 40 residuos de aminoácidos tal como se llama a la proteína β amiloide, que se acumula para formar manchas insolubles (manchas seniles) por fuera de las células nerviosas. Esto refiere que estas manchas seniles matan las células nerviosas para causar la enfermedad de Alzheimer, de tal manera que los agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, tales como agentes de descomposición de la proteína β amiloide y la vacuna amiloide, están en investigación.

La secretasa es una enzima que degrada una proteína llamada proteína precursora de la β amiloide (APP) en las células y que produce proteína β amiloide. La enzima que controla la producción del extremo N de la proteína β amiloide se conoce como β secretasa (enzima 1 que degrada a la APP en el sitio beta, BACE-1). Se piensa que la inhibición de esta enzima conduce a la reducción de la proteína β amiloide y que el agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer se creará debido a la inhibición.

La literatura 1 de Patente describe los compuestos que son similares a aquellos de la presente invención, y los compuestos que NO tienen actividad inhibitoria de la enzima sintasa y se usan para la demencia.

Las literaturas 2 a 5 de Patentes y las literaturas 1 y 2 de no patentes describen los compuestos que son similares a aquellos de la presente invención, y

que son útiles como agentes hipertensivos, morfina como analgésico, tranquilizantes, intermediarios para medicamentos, antagonista NPYY5, analgésico, o los similares, respectivamente.

Las literaturas de Patente 6 a 24 son conocidas como inhibidores β-secretasa, sin embargo, todos los compuestos en estas literaturas tienen estructuras diferentes de las de la presente invención.

[Literaturas del arte previo]

[Literaturas de Patente]

[0003]

[Literatura 1 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 96/014842

[Literatura 2 de Patente] Patente US 3235551

[Literatura 3 de Patente] Patente US 3227713

[Literatura 4 de Patente] Solicitud JP Publicación JP09-067355

[Literatura 5 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2005/111031

[Literatura 6 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 02/96897

[Literatura 7 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 04/043916

[Literatura 8 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2005/058311

[Literatura 9 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2005/097767

[Literatura 10 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2006/041404

[0004]

[Literatura 11 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2006/041405

[Literatura 12 de Patente] Patente US Publicación 2007/0004786

[Literatura 13 de Patente] Patente US Publicación 2007/0004730

[Literatura 14 de Patente] Patente US Publicación 2007/27199

[Literatura 15 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/049532

[Literatura 16 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/146225

[Literatura 17 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/114771

[Literatura 18 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/073284

[Literatura 19 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/058583

[Literatura 20 de Patente] I Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/058580

[Literatura 21 de Patente]] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2006/138217

[Literatura 22 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2006/138192

[Literatura 23 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2006/065277

[Literatura 24 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2005/058311

[Literatura 25 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2008/103351

[Literatura de no Patentes]

[0005]

[Literatura 1 de No-Patente] Journal of Heterocyclic Chemistry, 14, 717-723 (1977)

[Literatura 2de No-Patente] Journal of Organic Chemistry, 33, 8, 3126-3132 (1968)

[Literatura 3 de No-Patente] Journal of Medicinal Chemistry, 50, 24,5912-5925 (2007)

[Divulgación de la invención]

[Problemas a ser resueltos por la invención]

[0006]

La presente invención proporciona compuestos que tienen efectos que reducen la producción de la proteína β amiloide, especialmente actividad inhibitoria de la β secretasa, y que son útiles como un agente para el tratamiento de enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depositación de la

proteína β amiloide.

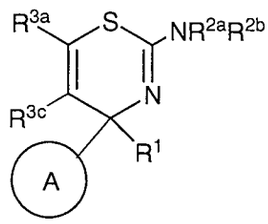
[Medios para resolver los problemas]

[0007]

La presente invención proporciona:

1) un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula química 1]



(I)

En donde el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^1 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, ciano, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxicarbonilo mas bajo que tiene opcionalmente un sustituyente ciano, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^{3a} y R^{3c} tomados

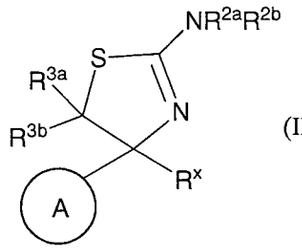
juntos pueden forma un anillo;

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de estos,

[0008]

2) un compuesto representado por la siguiente fórmula (II):

[Fórmula química 2]



(II)

En donde R^x es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, alcoxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

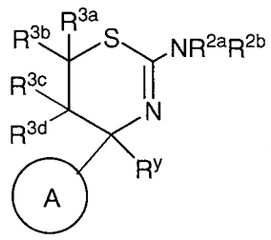
El anillo A, R^{2a} y R^{2b} son como se definieron anteriormente en 1);

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

[0009]

3) Un compuesto representado por la siguiente fórmula (III):

[Fórmula química 3]



(III)

En donde R^y es halógeno alquilo más bajo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcoxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

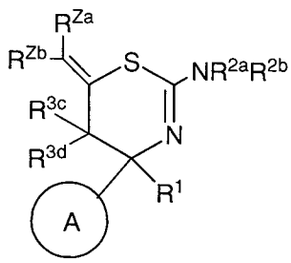
El anillo A, R^{2a}, y R^{2b} son como se definieron anteriormente en 1) o 2);

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

[0010]

4) un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV):

[Fórmula química 4]



(IV)

En donde R^{Za} y R^{Zb} son cada uno independientemente alquilo más bajo opcionalmente sustituido, o tomados junto con un átomo de carbono al cual se unen forman un carbociclo;

El anillo A, R^{2a}, y R^{2b} son como se definieron anteriormente en 1);

Y R^{3c} y R^{3d} son como se definieron anteriormente en 3);

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

4') Un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV):
En donde R^{Za} y R^{Zb} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, o R^{Za} y R^{Zb} tomados junto con un átomo de carbono al cual se unen forman un carbociclo;
Y
El anillo A, R^{2a}, y R^{2b} son como se definieron anteriormente en 1);
Y R^{3c} y R^{3d} son como se definieron anteriormente en 3);
O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,
5) el compuesto de acuerdo con el anterior 1), en donde R^{3a} o R^{3c} es hidrógeno,
O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

6) el compuesto de acuerdo con el anterior 1), en donde R^{3a} y R^{3c} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

7) el compuesto de acuerdo con cualquiera de 1), 4), 5) y 6), en donde R^1 es alquilo de un número de carbonos de 1 a 3, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

8) el compuesto de acuerdo con el anterior 2), en donde R^X es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

9) el compuesto de acuerdo con el anterior 2) u 8), en donde R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

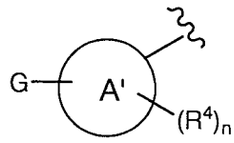
10) el compuesto de acuerdo con el anterior 3), en donde R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} todos son hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

11) el compuesto de acuerdo con el anterior 1) a 10), en donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

[0011]
12) el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 11), en donde

el anillo A es

[Fórmula química 5]

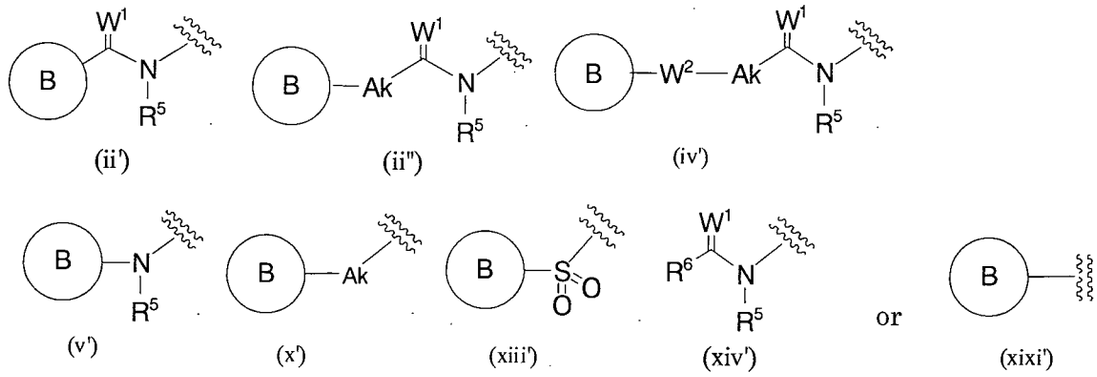


;

En donde el anillo A' es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico;

G es

[Fórmula química 6]



En donde R^5 es hidrógeno, alquilo más bajo o acilo;

R^6 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, o alquinilo más bajo opcionalmente sustituido;

W^1 es O o S;

W^2 es O, S o NR^5;

Ak es alquileno más bajo opcionalmente sustituido, alquenileno más bajo opcionalmente sustituido, o alquinileno más bajo opcionalmente sustituido;

El anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Cada R^4 es independientemente halógeno, hidróxi, mercapto, halógeno alquilo más bajo, alquilo más bajo, alcóxi más bajo, amino opcionalmente sustituido o alquiltio más bajo, y n es un entero de 0 a 2;

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

[0012]

13) El compuesto de acuerdo con el anterior 12), en donde el anillo A' es fenilo o

un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

14) El compuesto de acuerdo con el anterior 12), en donde el anillo A' es un grupo heteromonocíclico aromático que contienen nitrógeno o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

15) El compuesto de acuerdo con el anterior 12), en donde el anillo A' es fenilo o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

16) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 12) a 15), en donde el anillo B es un grupo heteromonocíclico aromático que contiene nitrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

17) una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente efectivo, el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

18) una composición farmacéutica que tiene actividad inhibitoria de la β secretasa, que comprende, como un ingrediente efectivo, el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

19) un método para inhibir la actividad de la β secretasa, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente,

20) el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la β secretasa,

21) el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este para usar en un método para inhibir la actividad de la β secretasa,

22) un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por la producción, secreción o depositación de la proteína β amiloide, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

23) el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inducida por la producción, secreción o depositación de la proteína β amiloide,

24) el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este, para uso en un método de tratamiento de la enfermedad inducida por la producción, secreción o depositación de la proteína β amiloide,

25) un método para tratar la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

26) el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,

27) el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este parta uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

[Efecto de la invención]

[0013]

Los compuestos de la presente invención son útiles como un agente para el tratamiento de la enfermedad inducida por la producción, secreción o depositación de la proteína β amiloide (enfermedad de Alzheimer y similares).

[El mejor modo de llevar a cabo la invención]

[0014]

Como se usa en este documento, el "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Una parte del "halógeno alquilo más bajo", del "halógeno alcoxi más bajo", y del "halógeno alcoxicarbonilo más bajo " es la misma que la "halógeno" anterior.

El "alquilo más bajo" incluye alquilo lineal o ramificado de un número de átomos de carbono de 1 a 15, preferiblemente un número de carbonos de 1 a 10, más preferiblemente un número de carbonos 1 a 6, y aún más preferiblemente de un número de carbonos de 1 a 3, y los ejemplos incluyen metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, isopentil, neopentil, hexil, isohexil, n-heptil, isoheptil, n-octil, iso-octil, n-nonil, y n-decil.

[0015]

Un parte alquilo más bajo del "alcóxi más bajo", del "halógeno alquilo más bajo", del "hidróxi alquilo más bajo", del "halógeno alcoxi más bajo", del "hidróxi alcoxi más bajo", de "alcoxicarbonilo más bajo", del "halógeno alcoxicarbonilo más bajo", del "alcoxicarbonilo más bajo alquilo más bajo", del "alquil amino más bajo", del "alcóxi más bajo alquilo más bajo", del "hidroxi-imino alquilo más bajo", del "alcoxi-imino más bajo alquilo más bajo", del "amino alquilo más bajo", del "alcóxi mas bajo alcóxi más bajo", del "alcoxi más bajo alquenilo más bajo", del "alcoxi más bajo alqueniloxi más bajo", del "alcoxicarbonilo más bajo alquenilo más bajo", del "alcoxi más bajo alquinilo más bajo", el "alcoxicarbonilo más bajo alquinilo más bajo", del "alquilcarbamoilo más bajo", del "hidróxi alquilcarbamoil más bajo", del "alcoxi-imino más bajo", del "alquiltio más bajo", del "alquilsulfonil más bajo", del "alquilsulfoniloxi más bajo", del "alquilsulfonilamino más bajo", del "alquilsulfonil más bajo alquilamino más bajo", del "alquilsulfonilimino más bajo", del "alquilsulfinilamino más bajo", del "alquilsulfinil más bajo alquilamino más bajo", del "alquilsufinilimino más bajo", del "alquilsulfamoil más bajo", del "alquilsulfinil más bajo", del "carbociclil alquilo más bajo", del "carbociclil alcoxi más bajo", del "carbociclil alcoxicarbonilo más bajo", del "carbociclil alquilamino más bajo", del "carbociclil alquilcarbamoil más bajo", del "cicloalquil alquilo más bajo", del

"cicloalquilo alcóxi más bajo", del "cicloalquil alquilamino más bajo, del "cicloalquil alcoxicarbonilo más bajo", del "cicloalquil alquilcarbamoil más bajo", del "aril alquilo más bajo", del "aril alcoxi más bajo", del "aril alquilamino más bajo", del "aril alcoxicarbonilo más bajo", del "aril alquilcarbamoil más bajo", del "heterociclil alquilo más bajo", del "heterociclil alcoxi más bajo", del "heterociclil alquilamino más bajo", del "heterociclil alcoxicarbonilo más bajo", del "heterociclil alquilcarbamoil más bajo", del "heteroaril alquilo más bajo", y del "heteroaril alcoxi más bajo" es la misma que la anterior "alquilo más bajo".

El "alquilo más bajo opcionalmente sustituido" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente.

[0016]

Como se usa en este documento, el grupo α sustituyente es un grupo que consiste de de halógeno, hidróxi, alcoxi más bajo, halógeno más bajo, hidróxi alcóxi más bajo, alcóxi más bajo alcóxi más bajo, acil, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonil más bajo, amino, acilamino, alquilamino más bajo, imino, hidróxi-imino, alcoxi-imino más bajo, alquiltio más bajo, carbamoilo, alquilcarbamoilo más bajo, hidróxi alquilcarbamoilo más bajo, sulfamoil, alquilsulfamoil más bajo, alquilsulfinil más bajo, alquilsulfonilamino más bajo, alquisulfonil más bajo alquilamio, alquilsulfonilimino más bajo, alquilsufinilaminmo más bajo, alquilsulfinil más bajo alquilamino más bajo, alquilsulfinilimino más bajo, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico en donde el carbociclo y el heterociclo pueden estar sustituidos cada uno con halógeno y/o hidróxi.

Ejemplos de los sustituyentes del "alcoxi más bajo opcionalmente sustituido", del "alcoxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido", y del "alquiltio opcionalmente sustituido" incluyen uno o más grupos seleccionados de los sustituyentes anteriores del grupo α sustituyente.

Ejemplos de una implementación preferida del "halógeno alquilo más bajo" incluyen trifluoro metil, fluoro metil, y triclorometil.

El "alquilideno más bajo" incluye un grupo divalente del anterior "alquilo más bajo", y los ejemplos incluyen metilideno, etilideno, propilideno, isopropilideno, butilideno, pentilideno, y hexilideno.

[0017]

El "alquenilo más bajo" incluye alquenilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 15, preferiblemente un número de carbonos de 2 a 10, más preferiblemente un número de carbonos de 2 a 6, más preferiblemente un número de carbonos de 2 a 4, que tiene uno o más dobles enlaces en una posición opcional. Los ejemplos incluyen vinil, alil, propenil, isopropenil, butenil, isobutenil, prenil, butadienil, pentenil, isopentenil, pentadienil, hexenil, isohexenil, hexadienil, heptenil, octenil, nonenil, decenil, undecenil, dodecenil, tridecenil, tetradecenil y pentadecenil.

El "alquinilo más bajo" incluye alquinilos lineales o ramificados de un número de carbonos de 2 a 10, preferiblemente un número de carbonos de 2 a 8, más preferiblemente un número de carbonos de 3 a 6, que tienen un o más triples enlaces en una posición opcional. Los ejemplos incluyen etinil, propinil, butinil, pentinil, hexinil, heptinil, octinil, noninil, y decinil. Estos además pueden tener un doble enlace adicional en una posición opcional.

Ejemplos de los sustituyentes del "alquenilo opcionalmente sustituido" y del "alquinilo más bajo opcionalmente sustituido" incluyen uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes anteriores del grupo α sustituyente. Una parte del alquenilo más bajo del "hidróxi alquenilo más bajo", del "alcóxi más bajo alquenilo más bajo", del "alcóxi más bajo carbonil alquenil más bajo", del "carbociclil alquenil más bajo", del "alqueniloxi más bajo", del "alcóxi más bajo alqueniloxi más bajo", el "alqueniltio más bajo", y del "alquenilamino más bajo" es la misma que la anterior "alquenilo más bajo".

Una parte del alquinilo más bajo del "hidróxi alquinil más bajo", del "alcóxi más bajo alquinilo más bajo", del "alcoxicarbonilo más bajo alquinilo más bajo", del "carbociclil alquinil más bajo", del "alquiniloxi más bajo", del "alcóxi más bajo alquiniloxi más bajo", del "alquiniltio más bajo", y del "alquinilamino más bajo" es la misma que la anterior "alquinil más bajo".

[0018]

Ejemplos del sustituyente del "amino opcionalmente sustituido" y del "carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen 1 a 2 sustituyentes seleccionados de alquilo más bajo, acilo, hidróxi, alcóxi más bajo, alcoxicarbonilo más bajo, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico.

El "acilo" incluye acilo alifático, carbociclilcarbonilo y heterociclicarbonilo de

un número de carbonos de 1 a 10. Los ejemplos incluyen formil, acetil, propionil, butiril, isobutiril, valeril, pivaloil, hexanoil, acriloil, propioil, metacriloil, crotonoil, benzoil, ciclohexanocarbonil, piridinocarbonil, furancarbonil, tiofenecarbonil, benzotiazolcarbonil, pirazinocarbonil, piperidinocarbonil, y tiomorfolino.

Una parte acilo del "acil amino" y del "aciloxi" es como se describió antes.

Ejemplos de los sustituyentes de "acilo opcionalmente sustituido" incluyen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo α sustituyente. En adición, una parte anillo del carbociclilcarbonil y del heterociclilcarbonil puede estar sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo más bajo, un grupo α sustituyente, y alquilo más bajo sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente.

[0019]

El "grupo carbocíclico" incluye cicloalquil, cicloalquenil, aril y un grupo carbocíclico fusionado con un no aromático

El "cicloalquil" es un grupo carbocíclico de un número de carbonos de 3 a 10, preferiblemente un número de carbonos de 3 a 8, más preferiblemente de un número de carbonos de 4 a 8, y los ejemplos incluyen incluye ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclo-octil, ciclononil, y ciclodecil.

Una parte cicloalquil del "cicloalquil alquilo más bajo", del "cicloalcóxi", del "cicloalcóxi alcóxi más bajo", del "cicloalquiltio", del "cicloalquilamio", del "cicloalquil alquilamino más bajo", del "cicloalquilsulfamoil", del "cicloalquilsulfonil", del "cicloalquilcarbamoil", del "cicloalquil alquil carbamoil más bajo", del "cicloalquil alcoxicarbonil más bajo", y del "cicloalcóxicarbonil" es la misma que la anterior "cicloalquil".

El "cicloalquenil" incluye el cicloalquilo que tiene uno o más dobles enlaces en una posición opcional en el anillo, y los ejemplos incluyen ciclopropenil, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptinil, ciclo-octinil y ciclohexadienil.

El "arilo" incluye fenil, naftil, antril y fenantril, y el fenil es particularmente preferible.

El "grupo no aromático fusionado con carbocíclico" incluye un grupo no aromático en el que dos o más grupos cíclicos seleccionados del anterior "cicloalquil", del anterior "cicloalquenil" y del anterior "arilo" se fusionan y los ejemplos incluyen indanil, indenil, tetrahidronaftil y fluorenil.

El "tomados junto con un átomo de carbono al que ellos están unidos para formar un carbociclo" se refiere a que los dos sustituyentes se toman juntos para formar el "cicloalquilo" o el "cicloalquenilo".

[0020]

Una parte carbociclil del "carbocicliloxi", del "carbociclil alquilo más bajo", del "carbociclil alquenil más bajo", del "carbociclil alquinil más bajo", del "carbociclil alcóxi más bajo", del "carbociclil alcoxicarbonil más bajo", del "carbocicliltio", del "carbociclil amino", del "carbociclil alquilamino más bajo", del "carbociclil carbonil", del "carbociclil sulfamoil", del "carbociclilsulfonil", del "carbociclilcarbamoil", del "carbociclil alquilcarbamoil más bajo", y del "carbocicliloxicarbonil" es la misma que la anterior del "grupo carbocíclico".

Un parte arilo del "aril alquilo más bajo", del "ariloxi", del "ariloxicarbonil", del "ariloxicarboniloxi", del "aril alcóxicarbonil más bajo", del "ariltio", del "arilamino", del "aril alcóxi más bajo", del "aril alquilamino más bajo", del "arilsulfonil", del "arilsulfoniloxi", del "arilsulfinil", del "arilsulfamoil", del "arilcarbamoil", y del "aril alquilcarbamoil más bajo" es la misma que la "aril".

[0021]

El "grupo heterocíclico" incluye un grupo heterocíclico que tiene uno o más heteroátomos opcionalmente seleccionados de O, S y N en un anillo, y los ejemplos incluyen heteroarilo de 5- a 6-miembros heteroaril tal como pirrolil, imidazolil, pirazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazolil, triazinil, tetrazolil, furil, tienil, isoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, isotiazolil, tiazolil, y tiadiazolil;

Grupos heterocíclicos no aromáticos tales como dioxanil, tiranil, oxiranil, oxetanil, oxatioranil, azetidinil, tianil, tiazolidinil, pirrolidinil, pirrolinil, imidazolidinil, imidazolinil, pyrazolidinil, pirazolinil, piperidil, piperazinil, morfolinil, morfolino, tiomorfolinil, tiomorfolino, dihidropiridil, tetrahidropiridil, tetrahidrofuril, tetrahidropiranil, dihidrotiazolil, tetrahidrotiazolil, tetrahidroisotiazolil, dihidrooxazinil, hexahidroazepinil, tetrahidrodiazepinil, y tetrahidropiridazinil;

[0022]

Grupos heterocíclicos dicíclicos fusionados tales como indolil, isoindolil, indazolil, indolidinyl, indolinil, isoindolinil, quinolil, isoquinolil, ciniolinil, ftalazinil,

quinazolinil, naftridinil, quinoxalinil, purinil, pteridinil, benzopiranil, benzimidazolil, benzotriazolil, benzisoxazolil, benzoxazolil, benzoxadiazolil, benzisotiazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzofuril, isobenzofuril, benzotienil, benzotriazolil, tienopiridil, tienopirrolil, tienopirazolil, tienopirazinil, furopirrolil, tienotienil, imidazopiridil, imidazopirazolil, pirazolopiridil, pirazolopirazinil, tiazolopiridil, pirazolopirimidinil, pirazolotrianidil, piridazolopiridil, triazolopiridil, imidazotiazolil, pirazinopiridadinil, quinazolinil, quinolil, isoquinolil, naftiridinil, dihidrotiazolopirimidinil, tetrahidroquinolil, tetrahidroisoquinolil, dihidrobenzofuril, dihidrobenzoxazinil, dihidrobenzimidazolil, tetrahidrobenzotienil, tetrahidrobenzofuril, benzodioxolil, benzodioxonil, cromanil, cromenil, octahidrocromenil, dihidrobenzodioxinil, dihidrobenzoxazinil, dihidrobenzodioxepinil, y dihidrotienodioxinil;

Grupos heterocíclicos tricíclico fusionados tales como carbazolil, acridinil, xantenil, fenotiadinil, fenoxatiinil, fenoxadinil, dibenzofuril, imidazoquinolil, y tetrahidrocarbazolil. Es preferible un heteroarilo de 5- a 6-miembros o un grupo heterocíclico no aromático.

[0023]

Una parte heterocíclil del "heterociclil alquilo más bajo", del "heterocicliloxi", del "heterocicliltio", del "heterociclicarbonil", del "heterociclil alcóxi más bajo", del "heterociclilamino", del "heterociclilcarbonilamino", del "heterociclilsulfamoil", del "heterociclilsulfonil", del "heterociclilcarbamoil", del "heterocicliloxicarbonil", del "heterociclil alquilamino más bajo", del "heterociclil alcoxicarbonilo más bajo" y del "heterociclil alquilcarbamoil más bajo" es la misma que la del "grupo heterocíclico".

El "grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno" es un grupo que contiene por lo menos un nitrógeno entre el "grupo heterocíclico", y ejemplos incluyen heteroarilos de 5- o 6-miembros tales como pirrolil, imidazolil, pirazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazolil, triazinil, tetrazolil, isoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, isotiazolil, tiazolil, y tiadiazolil; grupos heterocíclicos dicíclico fusionados tales como indolil, isoindolil, indazolil, indolidinil, indolinil, isoindolinil, quinolil, isoquinolil, cinolinil, ftalazinil, quinazolinil, naftirdinil, quinoxalinil, purinil, pteridinil, benzopiranil, benzimidazolil, benzotriazolil, benzisoxazolil, benzoxazolil, benzoxadiazolil, benzisotiazoilil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzotriazolil, imidazopiridil, pirazolopiridine, triazolopiridil, imidazotiazolil, pirazinopiridadinil,

quinazolinil, quinolil, isoquinolil, naftiridinil, dihidrobenzofuril, tetrahidroquinolil, tetrahidroisoquinolil, y dihidrobenzoxazina; grupos heterocíclicos tricíclico fusionados tales como carbazolil, acridinil, xantenil, y imidazoquinolil; pirrolidinil, pirrolinil, imidazolidinil, imidazolinil, pirazolidinil, pirazolinil, piperidil, piperazinil, morfolinil, morfolino, tiomorfolinil, tiomorfolino, dihidropiridil, dihidrobenzimidazolil, tetrahidropiridil, tetrahidrotiazolil, y tetrahidroisotiazolil.

Un enlace del "grupo heterocíclico" y del "grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno" puede estar situado en cualquier anillo.

El "grupo heteromonocíclico aromático que contiene nitrógeno" se refiere al grupo monocíclico entre el "grupo heterocíclico aromático que contienen nitrógeno". Ejemplos incluyen heteroarilos de 5- a 6-miembros tales como pirrolil, imidazolil, pirazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazolil, triazinil, tetrazolil, isoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, isotiazolil, tiazolil, y tiadiazolil.

Un enlace del "grupo heteromonocíclico aromático que contiene nitrógeno" puede estar situado sobre cualqier un átomo de carbono.

El "heteroarilo" incluye un grupo cíclico aromático entre el "grupo heterocíclico". Una parte heteroarilo del "heteroaril alquilo más bajo" y del "heteroaril alcóxi más bajo" es la misma.

[0024]

Ejemplos de los sustituyentes del "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" y de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" en el anillo A, el anillo B y R^X incluyen:

Un grupo α sustituyente, preferiblemente, halógeno, hidróxi, acil, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo más bajo, carbamoil, amino, ciano, alquilamino más bajo y/o alquiltio más bajo, etc.,

El alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, hidroxi-imino y alcoxi-imino más bajo, aquí, el sustituyente es preferiblemente halógeno, hidróxi, alcóxi más bajo y/o alcoxicarbonilo más bajo etc.;

Amino alquilo más bajo sustituido con uno o más grupos seleccionados de un grupo α sustituyente; aquí, el sustituyente preferiblemente es acil, alquilo más bajo y/o alcóxi más bajo etc.;

Hidroxi-imino alquilo más bajo;

Alcoxi-imino más bajo alquilo más bajo;

alquenilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, aquí, el sustituyente preferiblemente es alcoxicarbonilo más bajo, halógeno, y/o halógeno alcóxicarbonilo más bajo etc.;

Alquinilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, aquí, el sustituyente preferiblemente es alcoxicarbonilo más bajo etc.;

Alcóxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, aquí, el sustituyente preferiblemente es halógeno, carbamoil, alquilcarbamoil más bajo y/o hidróxi alquilcarbamoil más bajo etc.;

Alcóxi más bajo alcóxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquenilóxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, aquí, el sustituyente preferiblemente es halógeno, hidróxi, amino y/o alquilamino más bajo etc.;

Alcóxi más bajo alqueniloxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

[0025]

Alquiniloxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, aquí, el sustituyente preferiblemente es halógeno y/o hidróxi, etc.;

Alcóxi más bajo alquiniloxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquiltio más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alqueniltio más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquiniltio más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquilamino más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquenilamino más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquinilamino más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

aminoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente y alquilideno más bajo;

acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

alquilsulfonilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

alquilsulfinilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

alquilsulfamoilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

[0026]

Un grupo carbocíclico, e.g., cicloalquilo, arilo y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbociclil alquilo más bajo, e.g. cicloalquilo alquilo más bajo, arilo más bajo alquilo más bajo y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterociclil alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

carbocicliloxi, e.g. cicloalcóxi, ariloxi y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente; azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterocicliloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbociclil alcóxi más bajo, e.g. cicloalquil alcóxi más bajo, arilo alcóxi más bajo y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

[0027]

Heterociclil alcóxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbociclil alcoxicarbonilo más bajo, e.g. cicloalquil alcoxicarbonil más bajo, arilo alcoxicarbonilo más bajo y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterociclil alcoxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbocicliltio, e.g. cicloalquiltio, ariltio y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

heterociclíltio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

carbociclilamino, e.g. cicloalquilamino, arilamino y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

heterociclilamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

carbociclil alquilamino más bajo, e.g. cicloalquil alquilamino más bajo, aril alquilamino más bajo y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente,

azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;
heterociclil alquilamino más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;
alquilsulfamoil más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente;

[0028]
Carbociclilsulfamoil, e.g. cicloalquilsulfamoil, arilsulfamoil y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;
Heterociclilsulfamoil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;
Carbociclilsulfonil, e.g. cicloalquilsulfonil, arilsulfonil y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;
Heterociclilsulfonil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;
Carbociclilcarbamoil, e.g. cicloalquilcarbamoil, arilcarbamoil y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;
Heterociclilcarbamoil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;
carbociclil alquilcarbamoil más bajo, e.g. cicloalquil alquilcarbamoil más bajo, aril alquilcarbamoil más bajo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;
Heterociclil alquilcarbamoil más bajo opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbocicliloxicarbonil, e.g. cicloalcóxicarbonil, ariloxicarbonil y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterocicliloxicarbonil, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

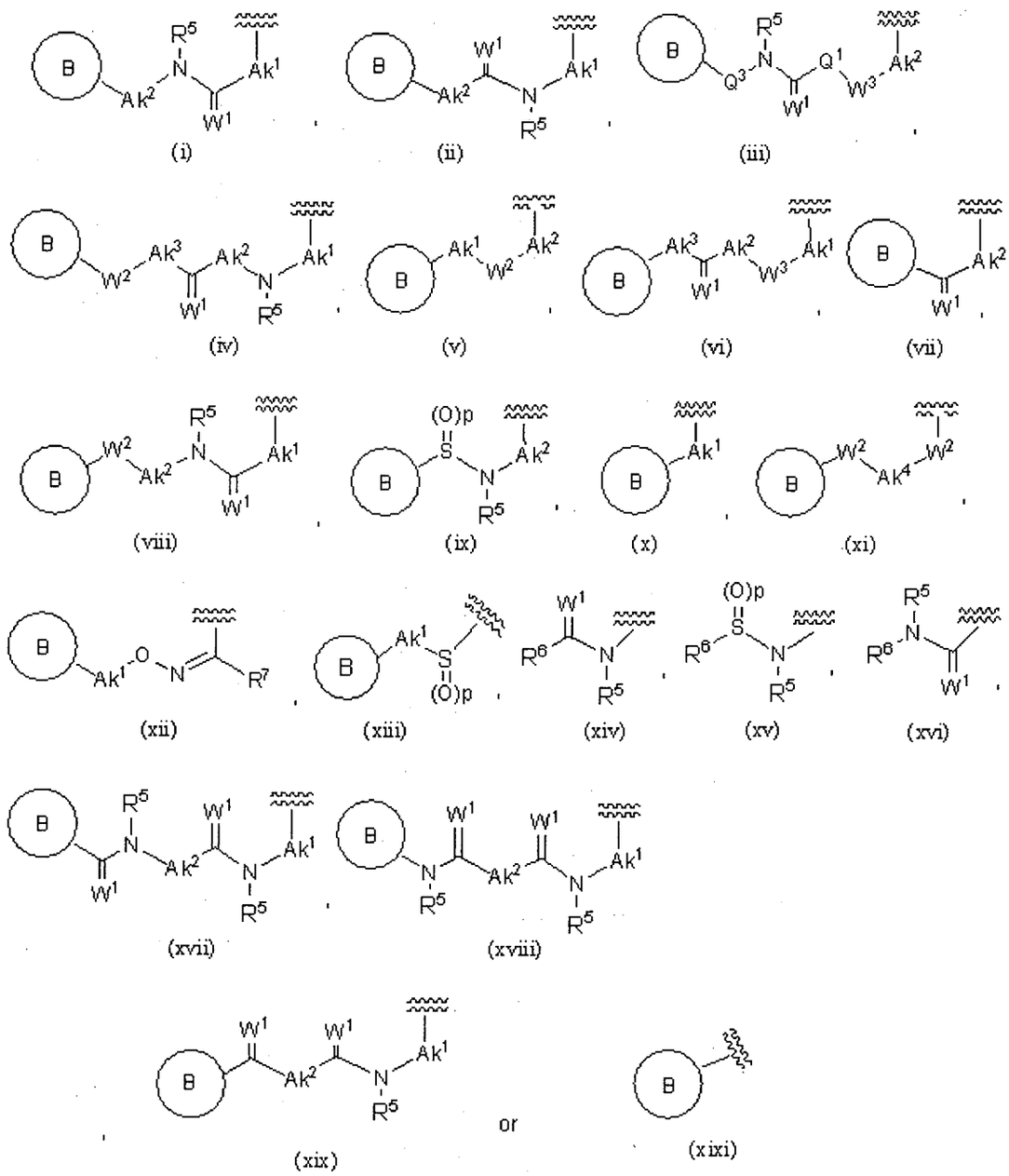
alquilenodioxi opcionalmente sustituido con un halógeno;

oxo, y azido. El "Grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" y el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre ellos.

[0029]

Según otra implementación, el anillo A puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los siguientes sustituyentes:

[Fórmula química 7]



[0030]

En donde Ak^1, Ak^2 y Ak^3 son cada uno independientemente un enlace, opcionalmente alquileno más bajo sustituido, alquenileno más bajo opcionalmente sustituido, alquinileno más bajo opcionalmente sustituido;

Ak^4 es opcionalmente alquileno más bajo opcionalmente sustituido, alquenileno más bajo opcionalmente sustituido o alquinileno más bajo opcionalmente sustituido,

W^1 y W^3 son cada uno independientemente O o S;

Cada W^2 es independientemente O, S o NR^5;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo, hidróxi

alquilo más bajo, alcóxi más bajo alquilo más bajo, alcoxicarbonilo más bajo alquilo más bajo, carbociclil alquilo más bajo, alquenilo más bajo, hidróxi alquenilo más bajo, alcóxi más bajo alquenilo más bajo, alcoxicarbonilo más bajo alquenilo más bajo, carbociclil alquenilo más bajo, alquinilo más bajo, hidróxi alquinilo más bajo, alcóxi más bajo alquinilo más bajo, alcoxicarbonilo más bajo alquinilo más bajo, carbociclil alquinil más bajo o acilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo más bajo;

El anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

p es 1 o 2.

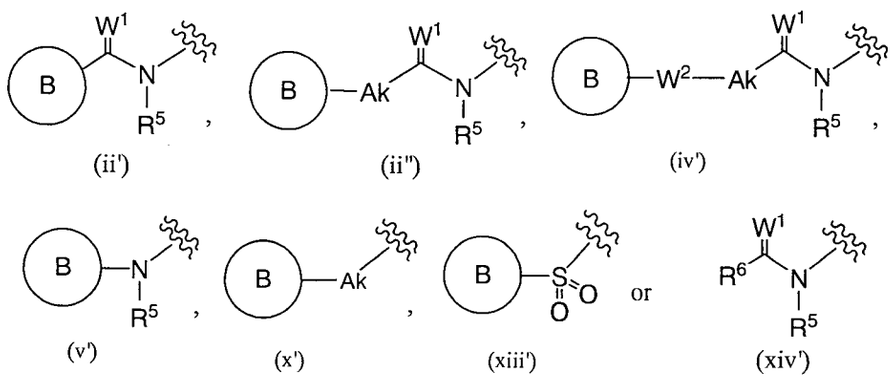
Cuando están presentes una pluralidad de W^1s, una pluralidad de W^3s, y una pluralidad de R^5s, ellos pueden ser cada uno independientemente diferentes.

Un átomo de oxígeno en (xii) puede ubicarse en la posición cis o trans respecto del sustituyente R^7.

[0031]

Entre los grupos mostrados en (i) a (xixi), están preferiblemente:

[Fórmula química 8]



En donde Ak es alquileno más bajo opcionalmente sustituido, alquenileno más bajo opcionalmente sustituido o alquinileno más bajo opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Como el sustituyente del anillo B, son preferibles uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente.

[0032]

En aquellos diferentes del anillo A, anillo B y R^X, ejemplos de los sustituyentes del "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido", del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", del "aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido", del "aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido", del "heteroaril alquil más bajo opcionalmente sustituido", del "heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido", del "cicloalquilo opcionalmente sustituido", del "fenilo opcionalmente sustituido", y del "grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno" incluyen alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, y uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente.

Ejemplos que se prefieren de R^4 incluyen halógeno, alquilo más bajo, halógeno alquilo más bajo, alcóxi más bajo, y halógeno alcóxi más bajo.

[0033]

"Alquileno más bajo" incluye una cadena carbonada divalente lineal o ramificada de un número de carbonos de 1 a 10, preferiblemente un número de de carbono de 1 a 6, más preferiblemente un número de carbonos de 1 a 3. Ejemplos incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno y metiltrimetileno.

Una parte alquileno más bajo del "alquilenodioxi más bajo" es la misma que la "alquileno más bajo".

El "alquenileno más bajo" incluye una cadena carbonada divalente lineal o ramificada de un número de carbonos de 2 a 10, preferiblemente a número de carbonos 2 a 6, más preferiblemente un número de carbonos de 2 a 4, que tiene un doble enlace en una posición opcional. Ejemplos incluyen vinileno, propenileno, butenileno, butadienileno, metilpropenileno, pentenileno y hexenileno.

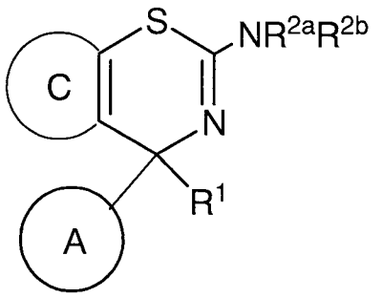
El "alquinileno más bajo" incluye una cadena carbonada divalente lineal o ramificada de un número de carbonos de 2 a 10, preferiblemente a número de carbonos de 2 a 6, más preferiblemente un número de carbonos de 2 a 4, que tiene un triple enlace en una posición opcional y además, opcionalmente tiene un doble enlace. Ejemplos incluyen etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno.

Ejemplos de los sustituyentes del "alquileno más bajo opcionalmente sustituido", del "alquenileno más bajo opcionalmente sustituido", y del "alquinileno más bajo opcionalmente sustituido" incluyen el grupo α sustituyente,

preferiblemente halógeno e hidróxi.

En la fórmula (I), el "R^{3a} y R^{3c} se pueden tomar juntos para formar un anillo" incluye la siguiente fórmula (I"):

[Fórmula química 9]



(I")

En donde el anillo C es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y los otros símbolos se definen como en la fórmula (I), y ejemplos de una implementación preferida de anillo C incluyen benceno, piridina, pirimidina, ciclohexeno, tetrahidropiridina, y dihidropirano.

[0034]

En la presente especificación, el "solvato" incluye, por ejemplo, un solvato con solvente orgánico, y un hidrato. Cuando se forma un hidrato, se puede coordinar un número arbitrario de moléculas de agua.

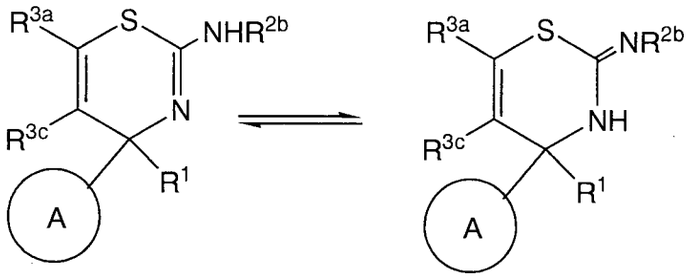
El compuesto representado por la fórmula (I) incluye una sal aceptable farmacéuticamente. Ejemplos incluyen las sales de metales alcalinos, tales como litio, sodio, o potasio; de metales alcalino térreos tales como magnesio o calcio; amonio; bases orgánicas; y aminoácidos; o sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, bromhídrico, fosfórico o ácido yodhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzóico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenesulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico. Particularmente, es preferible el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido tartárico o ácido metanosulfónico. Estas sales se pueden formar por los métodos ordinarios.

[0035]

En adición, el compuesto representado por la formula (I) no está limitado al isómero específico, sino que incluye todos los posibles isómeros, tales como

isómeros ceto-enólicos, isómeros imina-enamina, diastereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros de rotación; y racemato. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (I) en la que R^{2a} es hidrógeno incluye los siguientes tautómeros.

[Fórmula química 10]



Los compuestos representados por las fórmulas (II), (III) y (IV) incluyen los tautómeros similares.

El presente compuesto representado por la formula (I), (II), (III) o (IV) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en la Literatura 15 de Patente o en la Literatura 1 de no-Patente., o por el siguiente método.

En las siguientes etapas, cuando se tiene un sustituyente que impide una reacción e.g., hidróxi, mercapto, amino, formil, carbonil, carboxi, el sustituyente se protege de antemano por el método descrito en Protective Groups en organic Synthesis, y Theodora W Greene (John Wiley & Sons), y el grupo protector se puede retirar en una etapa adecuada.

En adición, en todas las etapas, el orden de las etapas a implementar se puede cambiar apropiadamente, y cada intermediario se puede aislar y usar en la siguiente etapa.

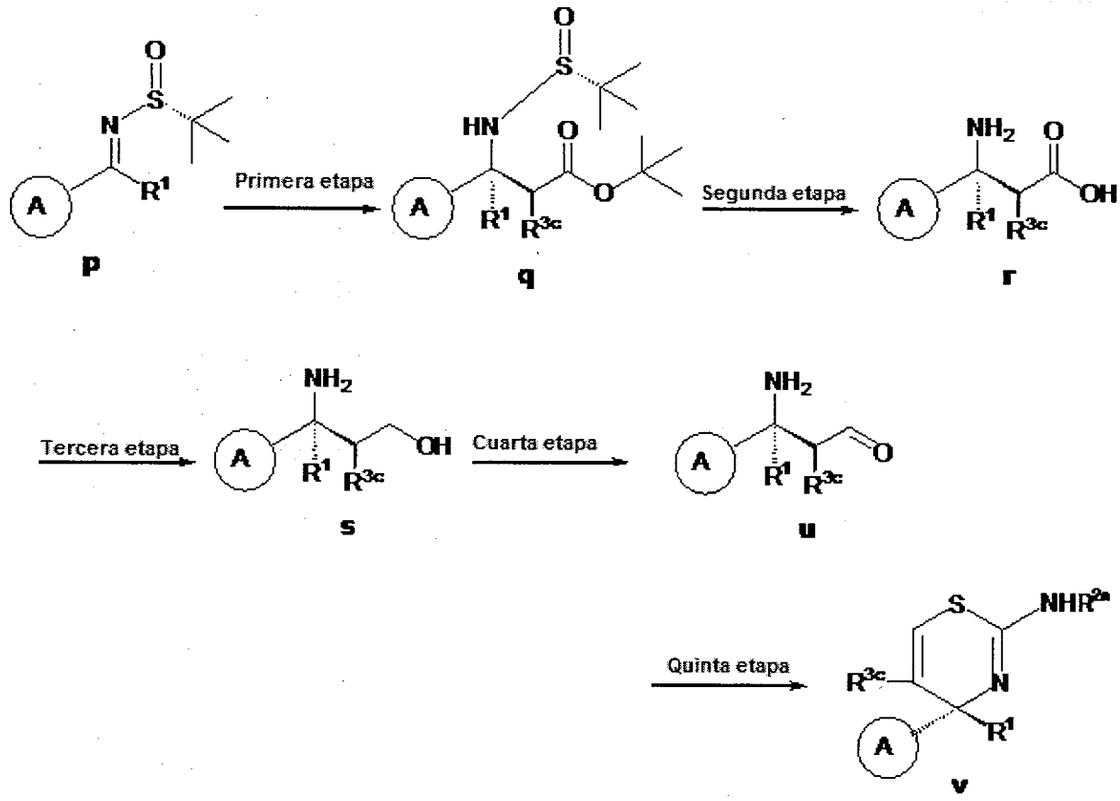
[0036]

A. Producción de un compuesto representado por la fórmula (I)

El compuesto representado por la fórmula (I) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con un método para sintetizar un compuesto v o un compuesto ab que se muestra más adelante.

A-1) Síntesis del compuesto v

[Fórmula química 11]



En donde el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^1 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{2a} es hidrógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido;

R^{3c} es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aralquil opcionalmente sustituido, heteroarilalquil opcionalmente sustituido, aralquilóxi opcionalmente sustituido, heteroarilalcóxi opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico

opcionalmente sustituido.

[0037]

Primera etapa

Un compuesto q se puede obtener diasteroselectivamente mediante la adición de un reactivo de titanio tal como tri-isopropóxido de clorotitanio al enolato, que se obtiene haciendo reaccionar un éster objetivo tal como propionato de t-butilo en presencia de una base tal como di-isopropilamida litio en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezcla de ellos, adicionando un compuesto p que se puede preparar por un método conocido, y haciéndolos reaccionar de -80°C hasta 30°C, preferiblemente -80°C a 0°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto r se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto q de 0°C a 80°C, preferiblemente 0°C a 30°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluoroacético en un solvente tal como dioxano, metanol, y diclorometano, o un solvente mezclado de ellos.

Tercera etapa

Un compuesto s se puede obtener agregando un agente redactor tal como borano, hidruro de sodio, e hidruro de litio y aluminio al compuesto r y haciéndolos reaccionar entre -80°C a 80°C, preferiblemente -20°C a30°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, y tolueno, o un solvente mezclado de ellos.

[0038]

Cuarta etapa

Un compuesto u se puede obtener agregando un agente oxidante tal como ácido 2-yodoxibenzoico al compuesto s y haciéndolos reaccionar entre 0°C a 80°C, preferiblemente 10°C a 40°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en un solvente tal como dimetil sulfóxido y diclorometano.

En la tercera etapa y la cuarta etapa, los grupos amina y/o aldehído del

compuesto s y del compuesto u se pueden proteger por el método descrito en Protective Groups en Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), y desproteger en un tiempo apropiado, si es necesario.

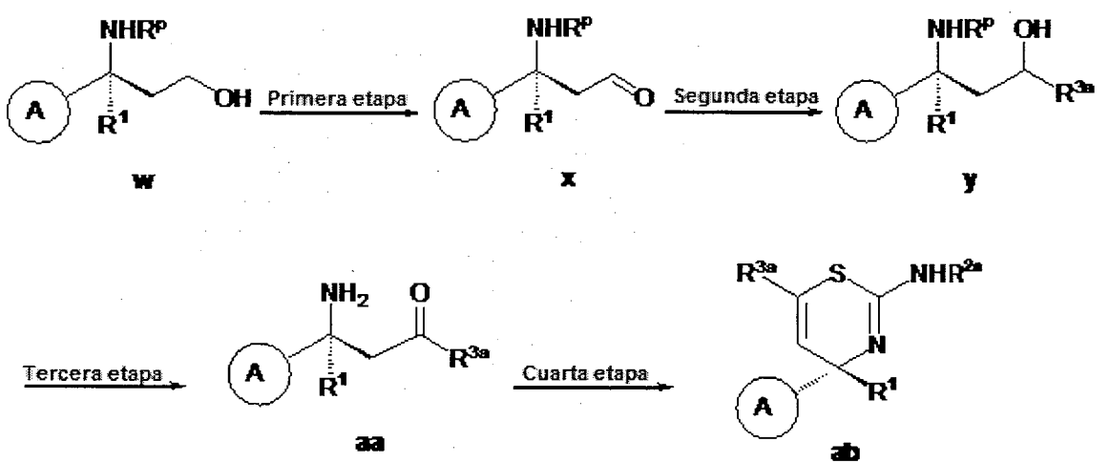
Quinta etapa

Un compuesto v se puede obtener adicionando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g., benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se prepara por el método conocido para el compuesto u, por reacción a -30°C a 50°C, preferiblemente -10°C a 25°C, por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 3 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno y acetona, o un solvente mezclado de ellos, y posteriormente, agregando ácido sulfúrico concentrado o ácido nítrico concentrado, seguido por reacción de 0°C a100°C, preferiblemente 0°C a 60°C, por 0. 5 a 24 horas, preferiblemente 1 a12 horas.

[0039]

A-2) Síntesis de un compuesto ab

[Fórmula química 12]



En donde R^p representa un grupo protector del amino;

R^{3a} es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aralquiilo

opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, aralquiloxi opcionalmente sustituido, heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

[0040]

Primera etapa

Un compuesto x se puede obtener hacienda reaccionar un compuesto w, que se puede preparar protegiendo el grupo amino del compuesto s con un grupo protector, de 0°C a 80°C, preferiblemente 10°C a 40°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 12 horas bajo las condiciones de la reacción de oxidación de Swern en la que se usan el oxalil cloruro-dimetil sulfóxido, o por adición de un agente oxidante de un grupo alcohol tal como el ácido 2-yodoxybenzoico, en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto y se puede obtener mediante la adición de un reactivo de Grignard correspondiente a una sustancia objetivo tal como bromuro de metilmagnesio al compuesto x y haciéndolos reaccionar entre -80°C y 50°C, preferiblemente -20°C y 20°C, por 0.2 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas en un solvente tal como as tolueno, éter, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos. Después de la reacción, el producto se puede mejorara adicionando tetracloruro de titanio.

[0041]

Tercera etapa

Un compuesto aa se puede obtener agregando un agente oxidante de un grupo alcohol tal como cloruro de oxalill cloruro-dimetil sulfóxido o ácido 2-yodoxybenzoico al compuesto **y** y hacerlos reaccionar entre 0°C y 80°C, preferiblemente 10°C y 40°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 6 horas en

un solvente tal como dimetil sulfóxido.

Cuarta etapa

Un compuesto ab se puede obtener por adición de isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se prepara por el método conocido, al compuesto aa, haciéndolos reaccionar entre -30°C a 50°C, preferiblemente -10°C a 25°C, por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 3 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, y acetona, o un solvente mezclado de ellos y, posteriormente, agregando ácido sulfúrico concentrado o ácido nítrico concentrado, seguido por una reacción de 0°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 60°C, por 0.5 a 12 horas, preferiblemente 1 a 6 horas.

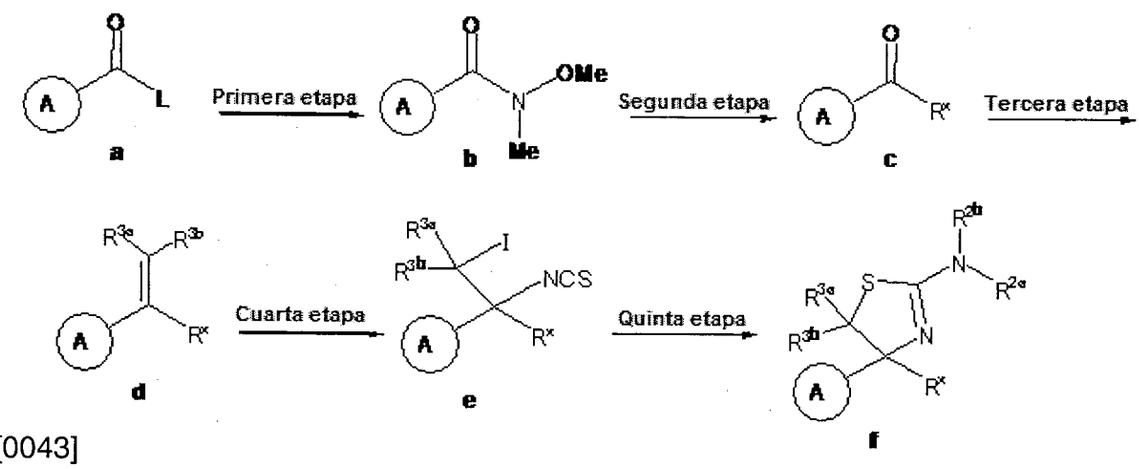
[0042]

B. Producción del compuesto representado por la fórmula (II)

El compuesto representado por la fórmula (II) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con un método de síntesis de un compuesto f o un compuesto o mostrados más adelante.

B-1) Síntesis del compuesto f

[Fórmula química 13]



[0043]

En donde R^X es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo

más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, aralquiloxi opcionalmente sustituido, heteroarilalcóxi opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

L es un grupo saliente tal como halógeno o un grupo alquilsulfoniloxi;

Y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

[0044]

Primera etapa

Un compuesto b se puede obtener por reacción de un compuesto a que se encuentra disponible comercialmente, o se puede preparar por el método conocido, con clorhidrato de N,O-dimetilhidróxilamina o su forma libre entre -40°C y 60°C, preferiblemente -20°C y 30°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.3 a 6 horas en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, y 4-dimetilaminopiridina en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto c se puede obtener agregando un reactivo de Grignard correspondiente a una sustancia objetivo tal como bromuro de ciclohexilmagnesio entre -80°C y 50°C, preferiblemente -20°C y 20°C, al compuesto b y hacerlos reaccionar por 0 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas en un solvente tal como éter y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

En la primera etapa y en la segunda etapa, si se obtiene directamente un compuesto c a partir de un compuesto a por una reacción de la segunda etapa, se puede omitir la primera etapa.

[0045]

Tercera etapa

Un compuesto d se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto c

disuelto en un solvente tal como éter, tetrahidrofurano y dioxano, o un solvente mezclado de ellos con el reactivo de Wittig correspondiente a una sustancia objetivo, que se prepara mediante la adición de una base fuerte tal como un reactivo de metal alcalino, e.g. n-butil-litio a $R^{3a}R^{3b}CHPPh_3L$, e.g., yoduro de metiltrifenilfosfonio, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, entre -40°C y 60°C, preferiblemente -20°C a 30°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.3 a 6 horas, en un solvente tal como éter, tetrahidrofurano, y dioxano, o un solvente mezclado de ellos.

Cuarta etapa

Un compuesto e se puede obtener agregando tiofosgeno o yodo, y tiocianato al compuesto d y haciéndolos reaccionar por 1 a 72 horas, preferiblemente 6 a 48 horas en un solvente tal como tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano, y agua, o un solvente mezclado de ellos. Sobre la reacción, si es necesario, se coloca una cantidad apropiada del catalizador de transferencia de fase, e.g. cloruro de tetra-n-butil amonio, bromuro de tetrametil amonio, se coloca en ella, y la reacción se puede realizar.

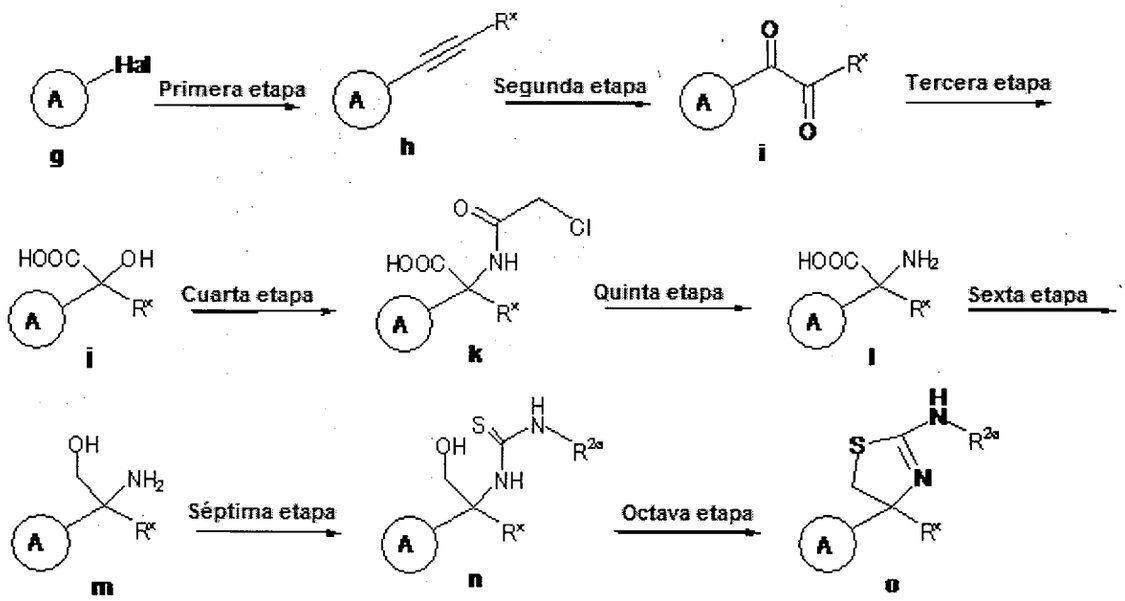
Quinta etapa

Un compuesto f se puede obtener agregando $R^{2a}R^{2b}$-amina al compuesto e y dejándolos reaccionar de 0°C a 120°C, preferiblemente 20°C a 80°C, por 1 a 72 horas, preferiblemente 6 a 48 horas en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

[0046]

B-2) Síntesis de un compuesto o

[Fórmula química 14]



[0047]

En donde Hal es halógeno, y los otros símbolos son como se definieron antes.

Primera etapa

Un compuesto h se puede obtener agregando etinil-R^x y trisbenzilidenoacetona dipaladio, acetato de paladio, tetrakistrifenilfosfina paladio, o un catalizador de Pd(0) que se prepara *in situ*, y un ligando tal como tri-t-butilfosfina, y diciclohexilbifenilfosfina y, además, agregando yoduro de cobre a un compuesto g, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, y dejándolos reaccionar entre 20°C a 120°C, preferiblemente 30°C a 80°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a12 horas en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, y trimetilamina, en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto i se puede obtener disolviendo el compuesto h en dimetil sulfóxido, y adicionando yoduro, seguido por una reacción de 20°C a 200°C, preferiblemente 100°C a 180°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto j se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto i de 20°C a 100°C, preferiblemente 50°C a 100°C, por 0.5 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en presencia de agua y una base tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio en un solvente tal como metanol, etanol, e isopropil alcohol de acuerdo con el método descrito en Chem. Lett., 3, 373-376(1990).

[0048]

Cuarta etapa

Un compuesto k se puede obtener agregando 2-cloroacetonitrilo y ácido sulfúrico concentrado al compuesto j, seguido por una reacción de -20°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 40°C, por 0.2 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en presencia de un ácido carboxílico tal como ácido acético, ácido fórmico y ácido trifluoroacético.

Quinta etapa

Un compuesto l se puede obtener agregando ácido acético y tiourea al compuesto k, seguido por una reacción de -20°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 40°C, por 0.2 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 en un solvente tal como metanol, etanol, e isopropil alcohol.

La cuarta etapa y la quinta se pueden hacer de acuerdo con el método descrito en Synthesis 12, 1709-1712 (2000).

Sexta etapa

Un compuesto m se puede obtener agregando un agente redactor tal como borano, hidruro de sodio, e hidruro de litio y aluminio al compuesto l y dejando que reaccionen de -80°C a 100°C, preferiblemente -20°C a 40°C, por 0.2 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en un solvente tal como tetrahidrofurano, tolueno y diclorometano.

[0049]

Séptima etapa

Un compuesto n se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un

grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto m y dejando que reaccionen de -30°C a 50°C, preferiblemente -10°C a 20°C, por 0.5 a 24 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas en un solvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, y tolueno, o un solvente mezclado de ellos.

Octava etapa

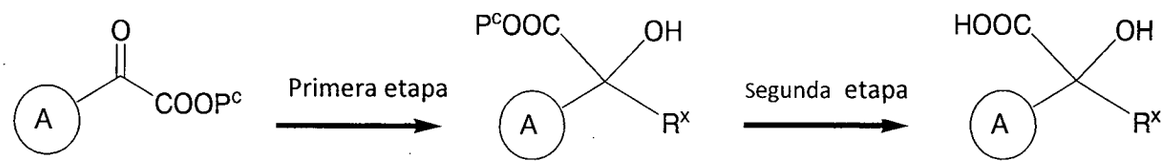
Un compuesto o se puede obtener agregando cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o los similares, y una cantidad catalítica de N, N-dimetilformamida, o agregando un reactivo de cloración tal como 1-cloro-2-trimetilpropenilamina al compuesto n y dejando que reaccionen de 0°C a 100°C, preferiblemente 20°C a 50°C, por 0.5 a 72 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas en un solvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, y tolueno.

[0050]

B-2')

El compuesto j también se puede sintetizar por el siguiente método.

[Fórmula química 15]



ca **cb** **j**

En donde P^c es un grupo protector de ácido carboxílico y los otros símbolos son como se definieron antes.

Primera etapa

Un compuesto cb se puede obtener agregando un reactivo de Grignard correspondiente tal como bromuro de Rx magnesio y dejando que reaccione con un compuesto ca que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, de -80°C a 30°C, preferiblemente -40°C a 10°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en un solvente tal como

tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto j se puede obtener sometiendo un grupo protector P^c de ácido carboxílico a una reacción de desprotección por un método corriente.

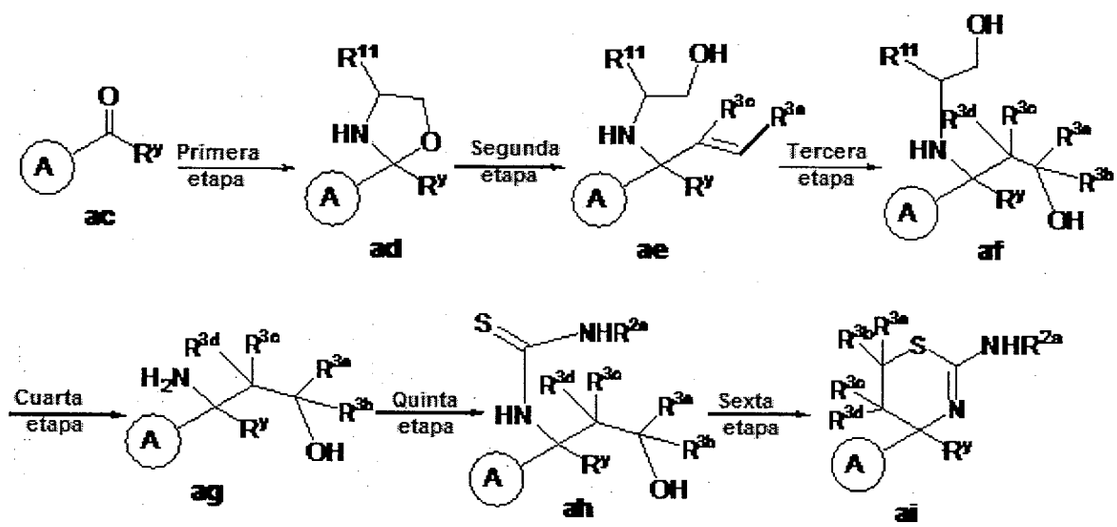
[0051]

C. Producción de un compuesto representado por la fórmula (III)

El compuesto representado por la fórmula (III) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con uno de los siguientes métodos para sintetizar un compuesto ai o un compuesto al.

C-1) Síntesis de un compuesto ai

[Fórmula química 16]



En donde R^{11} es arilo opcionalmente sustituido;

R^y es halógeno o alquilo más bajo;

R^{3d} es hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, aralquiloxi opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente

sustituido, carboxi, alcoxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Y los otros símbolos son como se definieron antes.

[0052]

Primera etapa

Un compuesto ad se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto ac que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, entre 50°C a 200°C, preferiblemente 80°C a 150°C, por 1 a 48 horas, preferiblemente 2 a 24 horas bajo la condición de deshidratación en presencia de un reactivo que corresponde a un compuesto objetivo tal como 2-amino-2-feniletanol, una cantidad catalítica de ácido sulfúrico, y un ácido tal como ácido piridinio para-toluenosulfónico en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, y tolueno, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto ae se puede obtener agregando un reactivo vinil-litio correspondiente a una sustancia objetivo al compuesto ad y dejando que reaccionen de -80°C a 50°C, preferiblemente -80°C a 0°C, por 0.2 a 24 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas en un solvente tal como éter, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

El reactivo vinil-litio se puede obtener agregando un reactivo alquil-litio tal como butil-litio al tetravinilestaño objetivo.

[0053]

Tercera etapa

Un compuesto af se puede obtener agregando un reactive borano al compuesto ae y dejando que reaccionen de 0°C a 60°C, preferiblemente 20°C a 50°C, por 0.2 a 12 horas, preferiblemente 0.5 a 6 horas en un solvente tal como dioxano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos, agregando álcali acuoso tal como una solución de hidróxido de sodio acuoso, y peróxido de hidrógeno acuoso, y dejando que reaccionen por 0.5 a 12 horas.

Cuarta etapa

Un compuesto ag se puede obtener agregando un catalizador de paladio tal como Pd $(OH)_2$, o Pd-C al compuesto af y dejándolos reaccionar entre 0°C y 60°C, preferiblemente 20°C a 50°C, por 1 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas bajo corriente de hidrógeno en un solvente tal como metanol, etanol, acetato de etilo, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de éstos.

Quinta etapa

Un compuesto ah se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto ag dejando que reaccionen de -30°C a 70°C, preferiblemente 0°C a 50°C, por 1 a 12 horas, preferiblemente 1 a 6 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno y acetona, o un solvente mezclado de ellos.

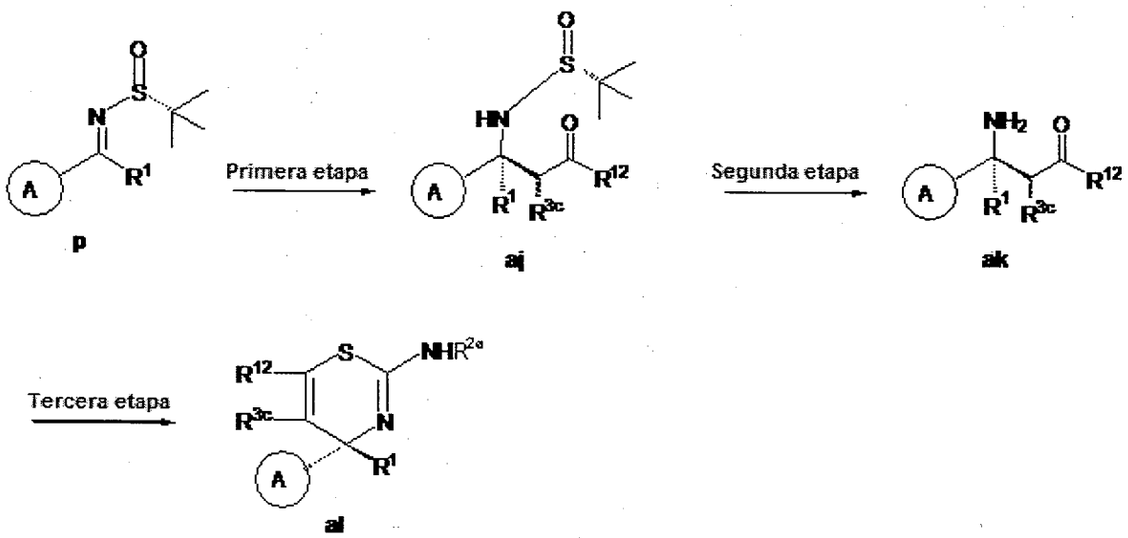
Sexta etapa

Un compuesto ai se puede obtener agregando cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o los similares con una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, o agregando un reactivo de cloración tal como 1-cloro-2-trimetilpropenilamina, al compuesto ah y dejando que reaccionen de 0°C a 100°C, preferiblemente 10°C a 50°C por 0.5 a 72 horas, preferiblemente 0.5 a 6 horas en un solvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano y tolueno.

[0054]

C-2) Síntesis de un compuesto de fórmula al

[Fórmula química 17]



En donde R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y los otros símbolos son como se definieron antes.

[0055]

Primera etapa

Un compuesto aj se puede obtener estereoselectivamente agregando un compuesto p que se puede preparar por un método conocido, al enolato obtenido haciendo reaccionar la correspondiente alquil fenil cetona, e.g., acetofenona, en presencia de una base tal como litio di-isopropilamida, y hexametildisilazida de potasio, y dejando que reaccionen de -80 °C a 30 °C, preferiblemente -80°C a 0°C por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto ak se puede obtener agregando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético o los similares, al compuesto aj obtenido en la primera etapa, y dejando que reaccionen de 0°C a 60°C, preferiblemente 0°C a 30°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto al se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto ak y dejando que reaccionen de -30°C a 70°C, preferiblemente -20°C a 50°C por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 6 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, y acetona, o un solvente mezclado de ellos, posteriormente, destilando el solvente, agregando ácido sulfúrico concentrado, ácido nítrico concentrado o los similares, y dejando que reaccionen de -30°C a 70°C, preferiblemente -20°C a 50°C, por 1 a 12 horas, preferiblemente 1 a 6 horas.

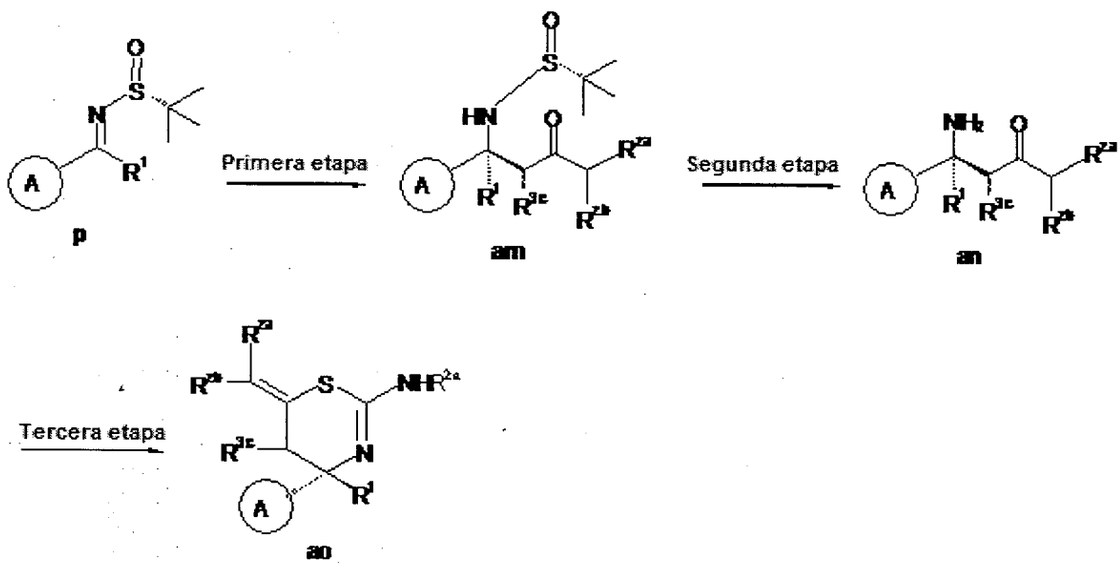
[0056]

D. Producción del compuesto (IV)

El compuesto (IV) se pude producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método de síntesis para un compuesto ao, un compuesto be o un compuesto bh.

D-1) Síntesis del compuesto ao

[Fórmula química 18]



En donde R^{Za} y R^{Zb} cada uno representa independientemente alquilo más bajo opcionalmente sustituido, o tomados juntos con un átomo de carbono al cual se

unen para formar un carbociclo;

Y los otros símbolos son como se definieron antes.

[0057]

Primera etapa

Un compuesto am se puede obtener estereoselectivamente agregando un compuesto p que se puede preparar por el método conocido, al enolato obtenido por reacción de la correspondiente alquil cetona, e.g. 3-metil-2-butanona, en presencia de una base tal como litio di-isopropilamida y hexametildisilazida de potasio, y dejando que reaccionen de -80°C a 30°C, preferiblemente -80°C a 0°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto an se puede obtener agregando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético o los similares, al compuesto am obtenido en la primera etapa, y dejando que reaccionen de at 0°C a 60°C, preferiblemente 0°C a 30°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas.

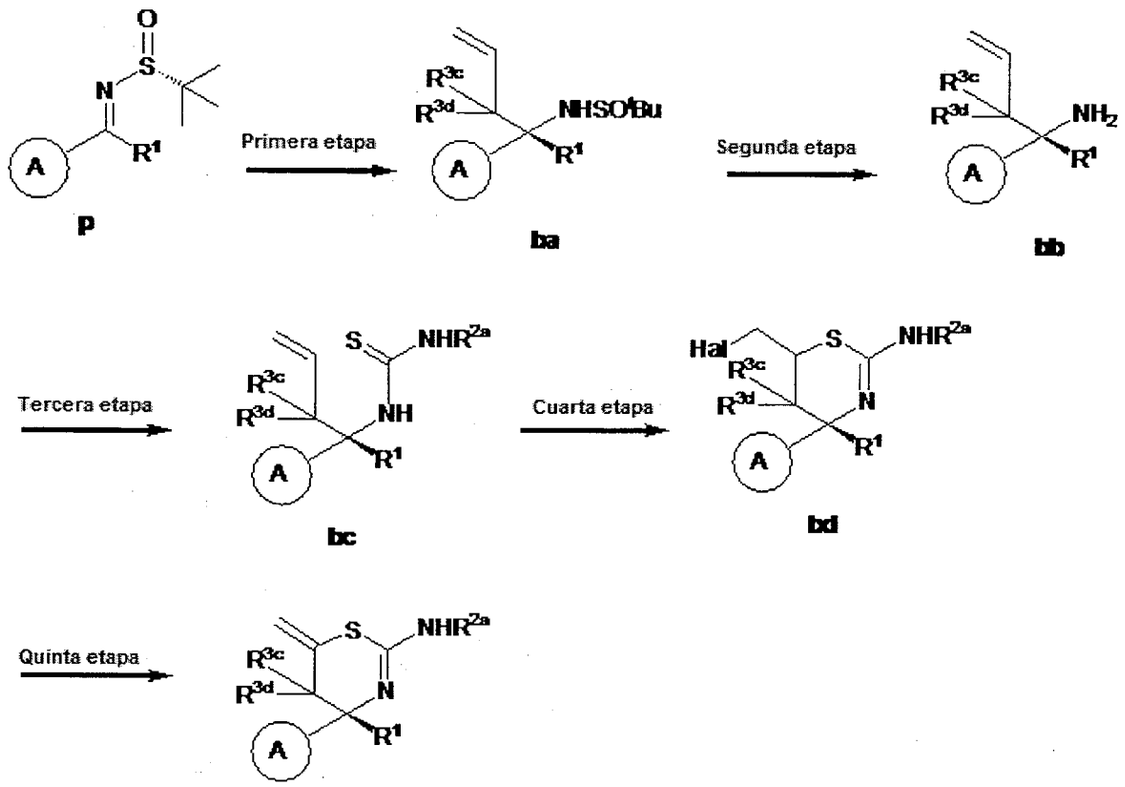
Tercera etapa

Un compuesto ao se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto an, dejando que reaccionen de -30°C a 70°C, preferiblemente -20°C a 50°C por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 6 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, y acetona, o un solvente mezclado de ellos, posteriormente, destilando el solvente, agregando ácido sulfúrico concentrado, ácido nítrico concentrado o los similares y dejando que reaccionen de -30°C a 70°C , preferiblemente -20°C a 50°C por 1 a 12 horas, preferiblemente 1 a 6 horas.

[0058]

D-2) Síntesis de un compuesto be

[Fórmula química 19]



En donde los símbolos respectivos son como se definieron antes.

Primera etapa

Un compuesto am se puede obtener estereoselectivamente mediante reacción con un reactive de Grignard tal como bromuro de alilmagnesio de -80°C a 30°C, preferiblemente -80°C a 0°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en a en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto bb se puede obtener agregando una solución de cloruro de hidrógeno al compuesto ba obtenido en la primera etapa, dejando que reaccionen de -20°C a 80°C, preferiblemente 0°C a 30°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en un solvente tal como metanol, etanol y agua, o un solvente mezclado de ellos.

[0059]

Tercera etapa

Un compuesto bc se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto bb y dejando que reaccionen de -30°C a 70°C, preferiblemente -20°C a 50°C, por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 6 horas, en un solvente tal como diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, y acetona, o un solvente mezclado de ellos.

Cuarta etapa

Un compuesto bd se puede obtener agregando una fuente de catión halogenonio tal como yodo, bromo y NBS al compuesto bc y dejando que reaccionen de -20°C a 40°C, preferiblemente 0°C a 20°C, por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 6 horas en a en un solvente tal como diclorometano.

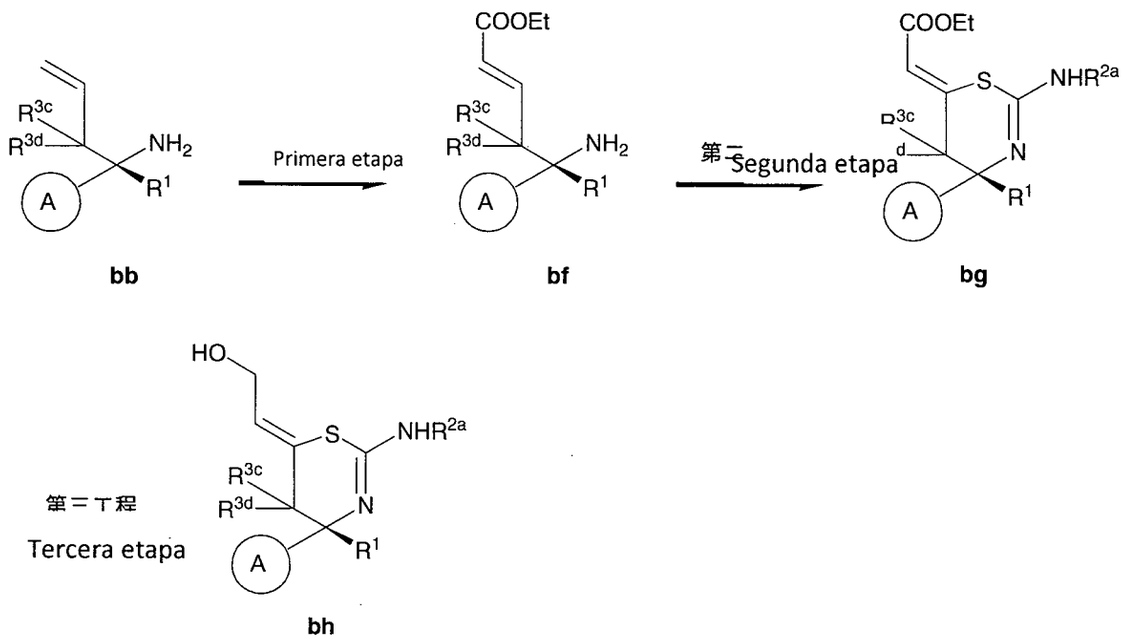
Quinta etapa

Un compuesto bd se puede obtener agregando una base tal como pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina al compuesto bd y dejando que reaccionen de 20°C a 100°C, preferiblemente 40°C a 80°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, y tolueno, o un solvente mezclado de ellos.

[0060]

D-3) Síntesis del compuesto bh

[Fórmula química 20]



En donde los símbolos respectivos son como se definieron antes.

Primera etapa

Un compuesto bf se puede obtener agregando acrilato de etilo y reactivo de Grubbs al compuesto bb en el que el grupo amino está protegido apropiadamente con un grupo protector y se somete a una reacción de olefinametatesis en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos. La temperatura de reacción es de -20°C a 60°C, preferiblemente 0°C a 30°C, y el tiempo de reacción es 0.5 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto bg se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto bf y dejando que reaccionen de -30°C a 70°C, preferiblemente -20°C a 50°C por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 6 horas en un solvente tal como diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, y acetona, o un solvente mezclado de ellos.

Tercera etapa

Un compuesto bh se puede obtener agregando hidruro de di-isobutilalumio, hidruro de litio y aluminio, o hidruro de sodio al compuesto bg, sometiéndolo a una reacción de reducción y dejando que reaccionen de -80°C a 0°C, preferiblemente -80°C a -20°C, por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 3 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, y tolueno, o un solvente mezclado de ellos.

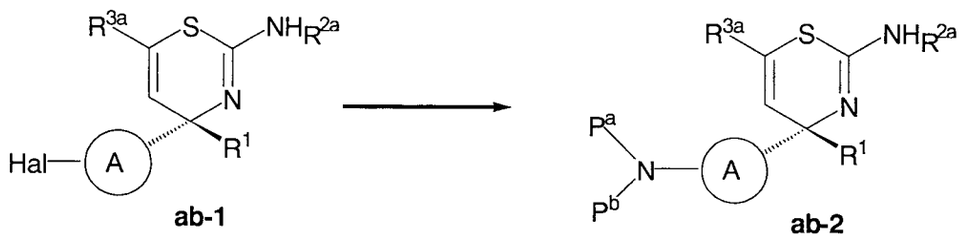
El compuesto bh se puede someter a una reacción apropiada para convertirlo además en un grupo alcohol.

[0061]

E. Conversión del sustituyente (1)

La síntesis del compuesto ab-2 obtenido mediante la conversión de un sustituyente, se describe más adelante.

[Fórmula química21]



En donde P^a y P^b son un grupo protector amino; y los otros símbolos son como se definieron antes.

Un compuesto af-1 se puede obtener agregando tris(dibenzilidenoacetona) dipaladio, acetato de paladio, paladio (0) preparado *in situ* o los similares, y un ligando fosfina tal como tritert-butilfosfina, y diciclohexilbifenilfosfina al compuesto ab-1 en un solvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, y xileno, agregando un reactivo que tiene un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo tal como hexametildisilazida litio, y benzofenonaimina entre -10°C a 30°C, y dejando que reaccionen de 30°C a 120°C, preferiblemente 50°C a 100°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 3 a 20 horas.

El grupo protector amino puede ser un sustituyente que se puede desproteger por el método descrito en Protective Groups en Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), y ejemplos incluyen, alcóxicarbonilo más

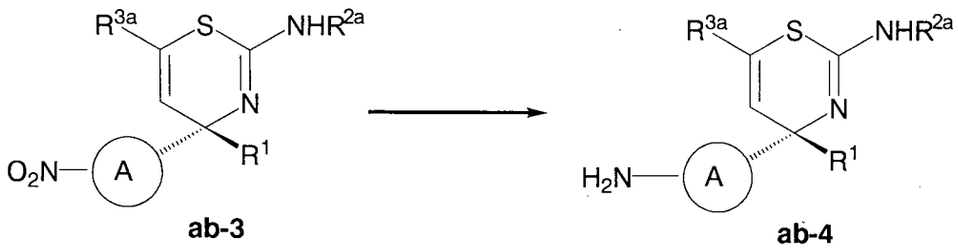
bajo, alqueniloxicarbonilo más bajo, trialquilsilil, acilo, metanosulfonil, trifluoroetanosulfonil, toluenosulfonil y los similares.

[0062]

F. Conversión del sustituyente (2)

La síntesis de un compuesto ab-4 obtenido por la conversión de un sustituyente, se describe más adelante.

[Fórmula química 22]



En donde los símbolos respectivos son como se definieron antes.

Un compuesto ab-4 se puede obtener agregando hierro a un compuesto ab-3 en una mezcla de solventes de ácido acético y agua, seguido por una reacción entre 20°C a 120°C, preferiblemente 50°C a 80°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 6 a 20 horas.

Además, el compuesto ab-4 también se puede obtener agregando una cantidad catalítica de un catalizador de reducción tal como 10% paladio/carbono al compuesto ab-3 en un solvente tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, y metanol, y dejando que reaccionen entre 30°C a 120°C, preferiblemente 50°C a 80°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 6 a 20 horas bajo atmósfera de hidrógeno a una presión normal hasta 5 atm, preferiblemente a una presión normal hasta 2 atm, o por el método descrito en Comprehensive Organic Transformations, Richard C Larock (Mcgraw-Hill).

[0063]

Los compuestos v, ab, al, ao, be y bh se pueden producir por una resolución óptica de cada intermediario y del producto final, o por el siguiente método, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en (1) T. Fujisawa et al., Tetrahedron Lett., 37,3881-3884 (1996), (2) D. H. Hua et al., Sulfur Reports, vol.21, pp.211-239

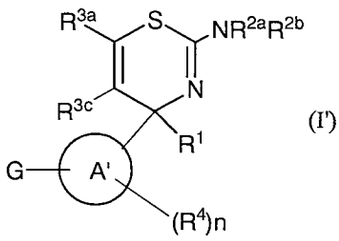
(1999), (3) Y. Koriyama et al., Tetrahedron, 58, 9621-9628 (2002) o (4) T. Vilavan et al., Current Organic Chemistry, 9, 1315-1392 (2005). Como procedimiento para la resolución óptica, hay un método para separar un isómero óptico usando un columna activa ópticamente; resolución cinética óptica que utiliza una reacción enzimática y las similares; resolución por cristalización de un diasteroisómero por formación de la sal usando un ácido quiral o una base quiral; se prefiere el método de cristalización y los similares.

[0064]

Del presente compuesto, los siguientes compuestos se prefieren.

En la fórmula (I'):

[Fórmula química 23]



(I')

1) El compuesto, en donde el anillo A' es fenil o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'1),

El compuesto, en donde el anillo A' es fenil, piridil, indolil, benzoisoxazolil, benzopirazolil o benzofuril, benzotienil, benzodioxolil, o dihidrobenzodioxolanil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'2),

El compuesto, en donde A' es fenil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'3),

El compuesto, en donde el anillo A' es piridil, (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'4),

2) El compuesto, en donde R^1 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^1 es R1-1),

El compuesto, en donde R^1 es metil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^1 es R1-2),

3) El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo o acilo (de aquí en adelante, referido como un

compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-1),

El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2a}q son R2-2),

4) El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxilo, alquilo más bajo o amino (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3c} son R3-1),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3c} son el mismo sustituyente seleccionado de halógeno o alquilo más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3c} son R3-2),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3c} son todos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3c} son R3-3),

[0065]

5) El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno, alcóxi más bajo, alquilamino más bajo, alquiltio más bajo, oxo, o alquilenodioxi más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-1),

El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-2),

6) El compuesto, en donde G es el anterior (ii), (iv), (v), (x), (xiii), o (xiv) (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G1),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G2),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv'), y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido, o piridoopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es de 1 a 3 grupos seleccionados de del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G3),

El compuesto, en donde G el anterior (ii'), y el anillo es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxzolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolinil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido, o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G4),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), R^5 es hidrógeno o alquilo más bajo, W^1 es O, el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, o pirazinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G5),

[0066]

Compuestos en los que, en la fórmula (I'), una combinación del anillo A', R^1, R^{2a} y R^{2b}, R^{3a}, R^{3c}, n y R^4, y G es como sigue.

(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5),

(A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),

(A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5),

(A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),

(A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5),

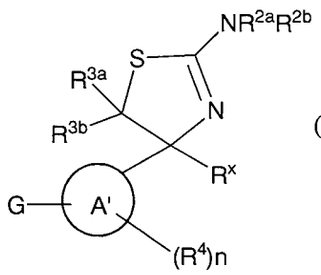
(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),

(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5).

[0067]

En la fórmula (II'):

[Fórmula química 24]



(II')

1) El compuesto, en donde el anillo A' es fenil o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'1),

El compuesto, en donde el anillo A' es fenil, piridil, indolil, benzisoxazolil, benzopirazolil, o benzofuril, benzotienil, benzodioxolil, o dihidrobenzodioxolanil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'2),

El compuesto, en donde el anillo A' es fenil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'3),

El compuesto, en donde el anillo A' es piridil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'4),

[0068]

2) El compuesto, en donde R^X es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^X es Rx-1),

El compuesto, en donde R^X es fenil opcionalmente sustituido, piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido, o piropirimidinil opcionalmente sustituido (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^X es Rx-2),

El compuesto, en donde R^X es ciclohexil, pirrolinil, morfolinil, piperidil, o piperazinil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^X es Rx-3),

3) El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo o acilo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-1),

El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-2),

4) El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo o amino (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3b} son R3-1),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar un ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, o ciclohexil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3b} son R3-2),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b} son el mismo sustituyente seleccionado de halógeno o alquilo más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3b} son R3-3),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b} son todos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3b} son R3-4),

[0069]

5) El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno, alcóxi más bajo, alquilamino más bajo, alquiltio más bajo, oxo, o alquilenodioxi más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-1),

El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-2),

6) El compuesto, en donde G es el anterior (ii), (iv), (v), (x), (xiii) o (xiv) (de aquí en

adelante, referido como un compuesto en el que G es G1),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G2),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinl opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido, o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G3),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido, o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G4),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), R^5 es hidrógeno o alquilo más bajo, W^1 es O, y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido o pirazinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G5),

[0070]

Compuestos en los que, en la fórmula (II'), una combinación de anillo A', R^X, R^{2a} y R^{2b}, R^{3a} R^{3b}, n y R^4, y G es como sigue.

(A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-

1,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-

1,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-

2,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-

2,R4-2,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-

3,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-

3,R4-2,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-

4,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-

4,R4-2,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-

1,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-

1,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-

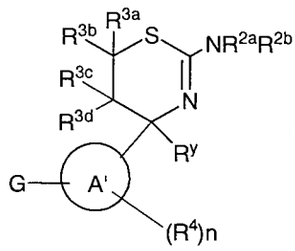
2,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-

2,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G5).

[0071]

En la fórmula (III'):

[Fórmula química 25]



(III')

1) El compuesto, en donde el anillo A' es fenil o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'1),

El compuesto, en donde el anillo A' es fenil, piridil, indolil, benzisoxazolil, benzopirazolil, benzofuril, benzotienil, benzodioxolil, o dihidrobenzodioxolanil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'2),

El compuesto, en donde el anillo A' es fenil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'3),

El compuesto, en donde el anillo A' es piridil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'4),

[0072]

2) El compuesto, en donde R^y es alquilo más bajo sustituido con halógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^y es Ry-1),

El compuesto, en donde R^y es trifluorometil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^y es Ry-2),

3) El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo o acilo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-1),

El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-2),

4) El compuesto, en donde R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo o amino (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son R3-1),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b}, o R^{3c} y R^{3d} se toman juntos para formar ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, o ciclohexil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son R3-2),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b}, o R^{3c} y R^{3d} son el mismo sustituyente seleccionado de halógeno o alquilo más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son R3-3),

El compuesto, en donde R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} y R^{3d} son todos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son R3-4),

[0073]

5) El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno, alcóxi más bajo, alquilamino más bajo, alquiltio más bajo, oxo, o alquilenodioxi más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-1),

El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-2),

6) El compuesto, en donde G es el anterior (ii), (iv), (v), (x), (xiii), o (xiv) (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G1),

El compuesto, en donde G es (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G2),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') , y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, piraizinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinl opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido o piridopirimidinil

opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G3),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, piraizinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinl opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G4),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), R^5 es hidrógeno o alquilo más bajo, W^1 es O, y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido o pirazinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G5),

[0074]

Los compuestos en los cuales una combinación de anillo A'; R^y; R^{2a}y R^{2b}; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d}; n, y $R^{4;}$ y G es como sigue.

(A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5),

(A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),

(A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5),

(A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),

(A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5),

(A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),

(A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5),

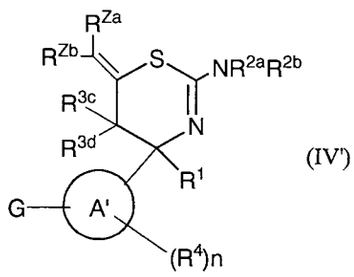
(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),

(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-

[0075]

En la fórmula (IV'):

[Fórmula química 26]



(IV')

Donde R^{Za}y R^{Zb} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, u opcionalmente un alquilo más bajo sustituido,

1) El compuesto, donde el anillo A' es fenilo o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual el anillo A' es A'1),

El compuesto, donde el anillo A' es fenil, piridil, indolil, benzoisoxazolil, benzopirazolil, benzofuril, benzotienil, benzodioxolil, o dihidrobenzodioxolanil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual el anillo A' es A'2),

El compuesto, donde el anillo A' es fenil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual el anillo A' es A'3),

El compuesto, donde el anillo A' es piridil (de aquí en adelante, referido como el compuesto en el cual el anillo A' es A'4),

[0076]

2) el compuesto, donde R^1es alquilo más bajo opcionalmente sustituido (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^1es R1-1),

El compuesto, donde R^1 es metil (de aquí en adelante, referido como un

compuesto en el cual R^1es R1-2),

3) el compuesto, donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo más bajo o acil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual $R^{2ay\ y}$ R^{2b} son R2-1),

El compuesto, donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^{2a} y R^{2b} son R2-2),

4) el compuesto, donde R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo más bajo, o amino (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^{3c} y R^{3d} son R3-1),

El compuesto, donde R^{3c}y R^{3d} son los mismos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^{3c} y R^{3d} son R3-2),

El compuesto, donde R^{3c} y R^{3d} son todos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^{3c} y R^{3d} son R3-3),

[0077]

5) el compuesto, donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno, alcoxi más bajo, alquilamino más bajo, alquiltio más bajo, oxo, o alquilendioxi más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^4 es R4-1),

El compuesto, donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^4 es R4-2),

6) el compuesto, donde G es el anterior (ii), (iv), (v), (x), (xiii), o (xiv) (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual G es G1),

El compuesto, donde G es alguno de los anteriores (ii'), (ii"), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual G es G2),

el compuesto, donde G es alguno de los anteriores (ii'), (ii"), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') , y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido , pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí

en adelante, referido como un compuesto en el cual G es G3),

el compuesto, donde G es el anterior (ii') , y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual G es G4),

El compuesto, donde G es el anterior (ii'), R^5 es hidrógeno o alquilo más bajo, W^1 es O, y el anillo B piridil opcionalmente sustituido o pirazinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado del grupo α sustituyente, (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual en el cual G es G5),

[0078]

Los compuestos en los cuales una combinación del anillo A', R^1, R^{2a}y R^{2b}, R^{3c} y R^{3d}, n y R^4, y G es como sigue.

(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-

1,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-

3,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-

3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-

2,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-

2,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-

1,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5).

[0079]

Los presentes compuestos son útiles en enfermedades inducidas por la generación, secreción o depositación de proteína β amiloide, y son efectivos en el tratamiento y/o prevención, y el mejoramiento de los síntomas tales como demencia del tipo Alzheimer (Enfermedad de Alzheimer, demencia senil tipo Alzheimer), Síndrome de Down, deterioro de la memoria, enfermedades priónicas (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), deterioro cognitivo leve (MCI), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta con y tipo vascular de Alzheimer, la demencia con la enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, la demencia con degeneración cortico-basal, la enfermedad de Alzheimer con enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, la degeneración macular relacionada con la edad, la enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide y así sucesivamente

[0080]

Ya que el presente compuesto tiene alta actividad inhibitoria sobre la β secretasa, y/o tiene una alta selectividad sobre otras enzimas, puede ser un medicamento con efectos secundarios reducidos. Además, el compuesto tiene un gran efecto para reducir la producción de β-amiloide en un sistema de células, en particular, tiene alto efecto para reducir la producción de β-amiloide en el cerebro, puede ser un medicamento excelente. Además, mediante la conversión del compuesto en un compuesto ópticamente activo con la estereoquímica adecuada, puede ser un medicamento que tenga un amplio margen de seguridad sobre los

efectos secundarios. Además, el compuesto presente también tiene ventajas como la alta estabilidad de metabolismo, alta solubilidad, las características de absorción oral son altas, y presenta buena biodisponibilidad, el aclaramiento es bueno, la transferencia al cerebro es alta, tiene una vida media alta, la tasa de unión a no-proteínas es alta, la inhibición del canal hERG es baja, la inhibición de CYP es baja, y/o el test de Ames es negativo.

[0081]

Los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros medicamentos terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, e.g., inhibidores de la acetil colinesterasa y similares. Los presentes compuestos se pueden usar para tratamientos concomitantes con los agentes anti-demencia, tales como Donepezil clorhidrato, Tacrina, Galantamina, Rivastigmina, Zanapezil, Memantina y Vinpocetina.

Cuando los presentes compuestos se administran a un humano, estos se pueden administrar oralmente como polvos, gránulos, tabletas, cápsulas, píldoras, soluciones o los similares, o parentalmente como inyectables, supositorios, agentes de absorción transdérmica, agentes que se pueden absorber, o los similares. Además el presente compuesto se puede formular en preparaciones farmacéuticas por adición de aditivos farmacéuticos tales como excipientes, ligantes, agentes humectantes, agentes desintegrantes, lubricantes y similares, que son adecuados para las formulaciones y una cantidad efectiva del presente compuesto.

La dosis es diferente dependiendo del estado de la enfermedad, de la vía de administración, de la edad y del peso del paciente, y generalmente es de 0.1ug a 1g/día, preferiblemente de 0.01 a 200 mg/día cuando se administra de manera oral a un adulto, y generalmente es de 0.1 ug a 10g/día, preferiblemente de 0.1 a 2g/día cuando se administra parenteralmente.

[Ejemplos]

[0082]

Los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayos ilustran la presente invención con más detalle, pero la presente invención no está limitada por estos

ejemplos.

En los ejemplos, el significado de cada abreviatura es como siguen.

Me metil

Et etil

iPr o Pr^i isopropil

Ph fenil

Bn bencil

Bz benzoil

Boc t-butoxicarbonil

Fmoc 9-fluoroenilmetiloxicarbonil

Trt tritil

TFA trifluoroacetil

DMAC dimetilacetamida

THF tetrahidrofurano

DMSO dimetil sulfóxido

DMT-MM cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolino

DMF N,N-dimetilfomamida

mCPBA ácido metacloroperbenzóico

Catalizador de Grubbs de segunda generación bencilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetil fenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio

[0083]

Los datos de LC/MS de los presentes compuestos se midieron bajo cualquiera de las siguientes condiciones (Métodos A y B), y con tiempos de retención y $[M+H]^+$como se muestran.

(Método A)

Columna: Aguas XBridge C18 5 μm

Dimensiones: 4.6 × 50 mm

Tasa de flujo: 3 mL/min

Horno de la columna:50 °C

Longitud de onda de detección UV: PDA (254 mm)

Gradiente Lineal de 10% a 100% de solvente (solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0.1%) se llevó a cabo durante 3 minutos, y con solvente

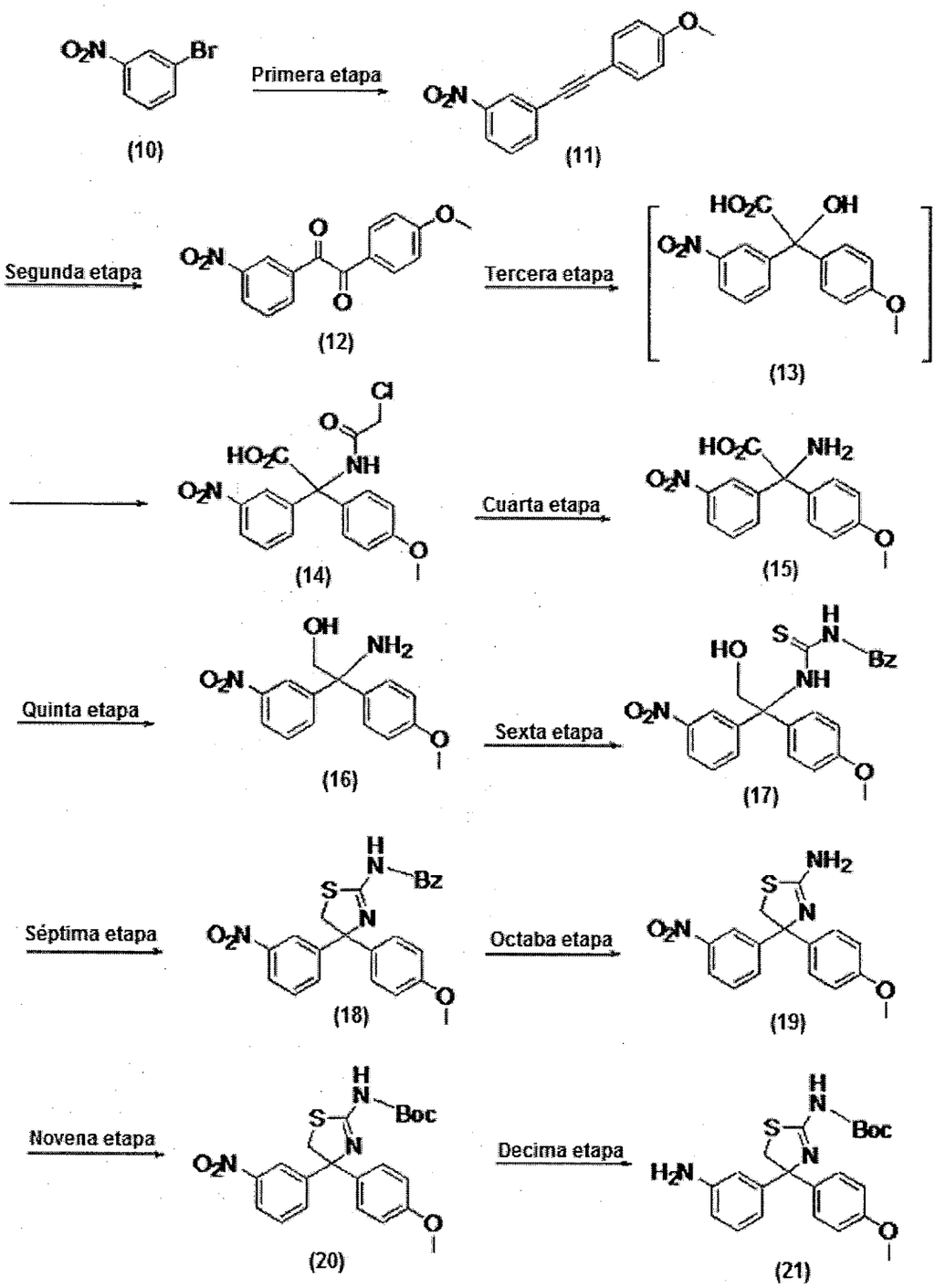
100% (solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0.1%) se mantuvo durante 0.5 minutos.

(Método B)

Columna: Shimadzu Shim empacada XR-ODS 50L × 3.0
Dimensiones: 50 × 3.0 mm
Tasa de flujo: 1.6 mL/min
Columna del horno: 50°C
Longitud de onda de detección UV (254 mm)
Gradiente lineal de 10% a 100% solvente (solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0.1%) se llevó a cabo durante 3 minutos, y solvente 100% (solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0.1%) se mantuvo durante 0.5 minutos.

[0084]

Ejemplo 1 de Referencia
Síntesis del compuesto intermediario (21)
[Fórmula química 27]



[0085]

Primera Etapa

El compuesto (10) (7.17 g) se disolvió en tetrahidrofurano (70.0 ml), se adicionó 1-etinil-4-metoxibenceno (5.63 g), tetrakistrifenilfosfina de paladio (4.10 g), yoduro de cobre (338 mg), y diisopropilamina (70.0 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida, se

adicionó diclorometano, y se eliminaron los insolubles. El residuo se purificó por cromatografía en columna, y se adicionó diclorometano y n-hexano, se colectó el precipitado sólido por filtración para obtener el compuesto (11) (8.99 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 3.81 (3H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.30 (1H, s).

Segunda Etapa

El compuesto (11) (1.00 g) se disolvió en dimetil sulfóxido (10.0 ml), se agregó yodo (501 mg), y la mezcla se calentó a 165°C y se agitó durante 2 horas. El solvente de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y agua estilada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionó diclorometano y diisopropil éter, y se colectó el precipitado sólido por filtración para obtener el compuesto (12) (532mg)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 3.89 (3H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.58-8.61 (2H, m).

[0086]

Tercera Etapa

El compuesto (12) (2.00 g) se disolvió en etanol (10.0 ml), se adicionó hidróxido de potasio (7.87 g) y agua destilada (10.0 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se extrajo con agua destilada y una solución acuosa de hidróxido de potasio, y la capa acuosa se lavó con cloroformo. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico, y se extrajo la capa orgánica con una mezcla de cloroformo y metanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a presión reducida para obtener el compuesto (13) (2.02 g). Al compuesto resultante (13) (2.02 g) se le adicionó 2-cloroacetonitrilo (10.1 ml), ácido acético (12.8 ml), y ácido sulfúrico concentrado (12.8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se puso en agua con hielo, y el sólido precipitado se colectó por filtración para obtener el compuesto (14) (2.34 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 3.74 (30H, s), 4.26 (2H, dd, J = 20.5, 13.1 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.25 (1H, s), 9.22 (1H, s).

Cuarta Etapa

Al compuesto (14) (2.34 g) se le adicionó tioúrea (564 mg), etanol (12.0 ml), y ácido acético (2.40 ml), y la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, se adicionó agua destilada al residuo, y el precipitado sólido se colectó por filtración para obtener el compuesto (15) (4.76 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 3.75 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, br s), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.34 (1H, s).

[0087]

Quinta Etapa

El compuesto (15) (455 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5.00 ml), y se adicionó 0.99 mol/L de un complejo borano /tetrahidrofurano (10.0 ml) después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas adicionales. A la solución de reacción se le adicionó 2 mol/L de ácido clorhídrico (6.8 ml), el solvente se concentró, y los insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado resultante se extrajo con agua destilada y se lavó con diclorometano. La capa acuosa resultante se neutralizó con ácido clorhídrico, se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol, y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (16) (300 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 3.71 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.9 Hz), 4.04 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.10 (1H, s), 5.75 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.34 (1H, s).

Sexta Etapa

El compuesto (16) (300 mg) se disolvió en acetona (3.00 ml), se adicionó benzoilisotiocianato (187 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó a presión reducida, y al residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto (17) (470 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 3.76 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.42 (1H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J = 13.6, 7.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, s), 8.31 (2H, s), 11.20 (1H, s), 12.15 (1H, s).

[0088]

Séptima Etapa

El compuesto (17) (31.2 mg) se disolvió en diclorometano (1.00 ml), y se adicionó 1-cloro -2- trimetilpropenilamina (0.0183 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua destilada, y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (18) (15.6 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, dd, J = 20.2, 11.6 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.08 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, s).

Octava Etapa

El compuesto (18) (320 mg) se disolvió en metanol (3.00 ml), se adicionó monohidrato de hidracina (0.107 ml), y la mezcla se agitó a 40°C durante 3 horas y se agitó a temperatura ambiente por otras 14 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto (19) (128 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 3.71 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.78 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.32 (1H, s).

[0089]

Novena Etapa

El compuesto (19) (120 mg) se disolvió en diclorometano (1.20 ml), se adicionó di-t-butil dicarbonato (564 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto (20) (105 mg).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.41 (9H, s), 3.72 (3H, s), 3.90 (2H, dd, J = 22.7, 12.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.1 Hz).

Décima Etapa

El compuesto (20) (106 mg) se disolvió en metanol, se agregó paladio carbono 10% (52.5 mg) y la mezcla se agitó durante 5 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Los insolubles se eliminaron por filtración con Celita, y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (21) (98.7 mg).

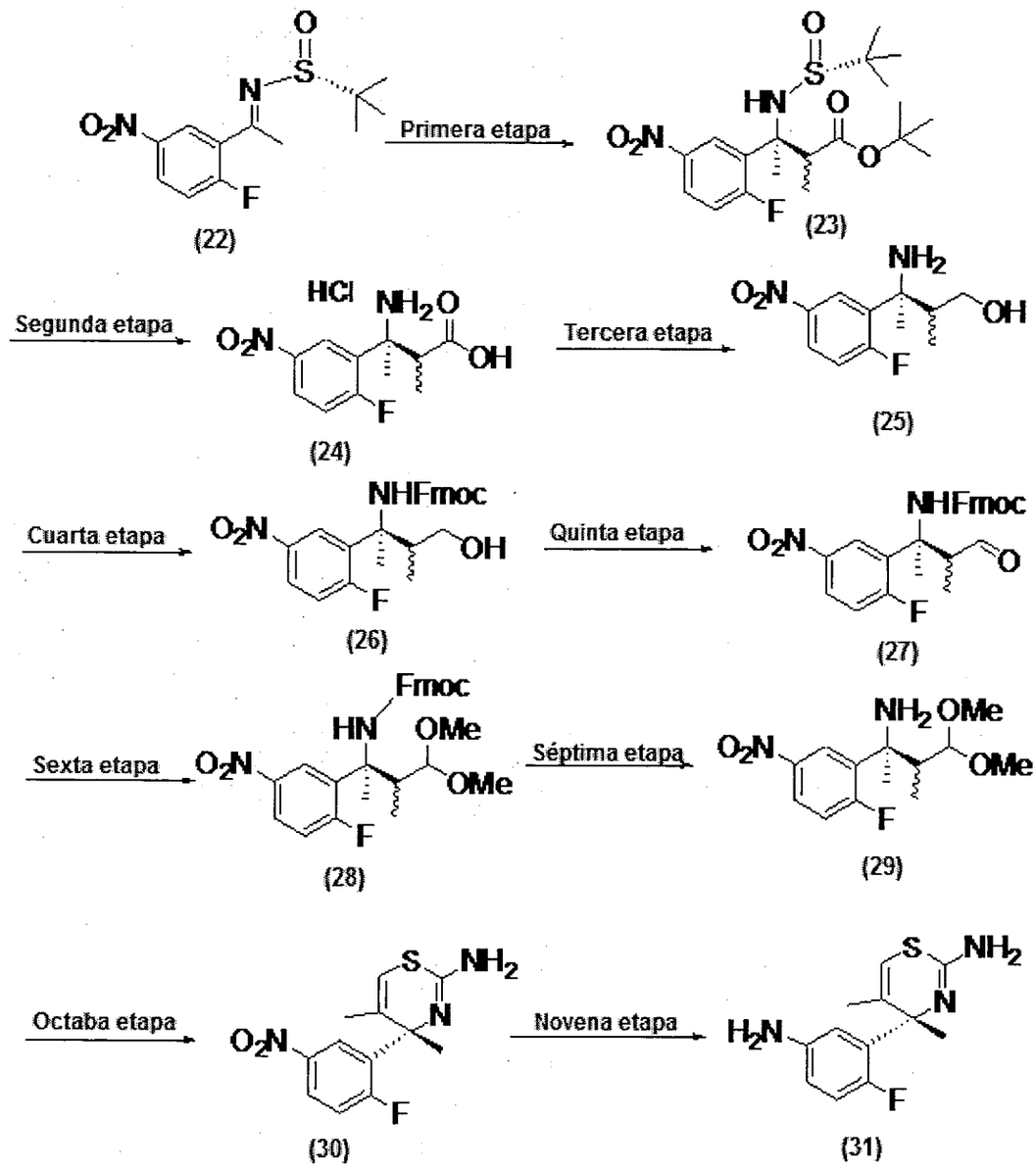
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.40 (9H, s), 3.70-3.73 (4H, m), 3.84 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.85-6.89 (3H, m), 6.96-6.99 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0090]

Ejemplo de Referencia 2

Síntesis del compuesto intermediario (31)

[Fórmula Química 28]



[0091]

Primera Etapa

A una solución en agitación de disopropilamida de litio 2.0 mol/L en heptano normal/etilbenceno/tetrahidrofurano (16.2 ml) a -78°C se le adicionó gota a gota durante 10 minutos una solución de t-butil propionato (4.73 ml) en tetrahidrofurano (10 ml). Después se agitó a -78°C durante 1 hora y 20 minutos, se adicionó gota a gota durante 40 minutos una solución de clorotitanio triisopropóxido (12.0 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de agitar a -78°C durante 1 hora, se adicionó gota a gota durante 30 minutos, una solución del compuesto (22) (3.00g) en tetrahidrofurano (10ml). Después de agitar a -78°C durante 1 hora, la mezcla se adicionó a una solución acuosa saturada de cloruro

de amonio en porciones en un baño de hielo, y los insolubles resultantes se separaron por filtración. Los insolubles se lavaron con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (23) (5.00 g) como un producto crudo.

Segunda Etapa

Al compuesto (23) (5.00 g) obtenido en la primera etapa se adicionó una solución de 4 mol/L de ácido clorhídrico /dioxano (39 ml) y metanol (1.2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se adicionó dietil éter (60 ml), se colectó el precipitado por filtración para obtener el compuesto (24) (2.37 g) como un producto crudo.

[0092]

Tercera Etapa

El compuesto (24) (2.37 g) obtenido en la segunda etapa se suspendió en tetrahidrofurano (8 ml), y se adicionó una solución 1 mol/L borano/tetrahidrofurano (24 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3.5 horas, la mezcla se puso en agua con hielo, se adicionó una solución acuosa 1 mol/L de hidróxido de sodio para alcalinizar. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (25) (1.67 g) como un producto crudo.

Cuarta Etapa

A una solución del compuesto (25) (1.67 g) obtenido en la tercera etapa en tetrahidrofurano (16 ml) se adicionó agua (8 ml), hidrógenocarbonato de sodio (1.74 g) e imida del ácido N-(fluorenilmetoxicarboniloxi) succínico (1.74 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 20 minutos, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (26) (3.72 g) como producto crudo.

Quinta Etapa

A una solución del compuesto (26) (3.72 g) obtenido en la cuarta etapa en dimetil sulfóxido (15 ml) se adicionó ácido 2-yodoxibenzódico (1.93 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. Se adicionó agua y acetato de etilo, los insoluble resultantes se eliminaron por filtración, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvénte se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (27) (3.77 g) como un producto crudo.

[0093]

Sexta Etapa

A una solución del compuesto (27) (3.77 g) obtenido en la quinta etapa en metanol (60 ml) se adicionó ortoformiato de metilo (38 μl) y ácido p-toluen sulfónico monohidrato (66 mg), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 30 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida, y al residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (28) (3.55 g) como un producto crudo.

Séptima Etapa

A una solución del compuesto (28) (3.55 g) obtenido en la sexta etapa en dimetilformamida (14 ml) se le adicionó piperidina (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener la mezcla diasterómera (29) (985 mg) en cerca de 2:3 calculada de una razón de proton de ^{1}H-NMR.

^{1}H-NMR (mezcla de diastereómeros), $CDCl_3$)δ: 0.80 (d, J = 7.2 Hz), 1.06 (d, J = 7.2 Hz), 1.48 (d, J = 1.4 Hz), 1.62 (d, J = 1.7 Hz), 2.40-2.60 (m), 3.17 (s), 3.21 (s), 3.36 (s), 3.41 (s), 3.72 (d, J = 2.6 Hz), 4.34 (d, J = 3.8 Hz), 7.11-7.20 (m), 8.10-8.19 (m), 8.59 (dd, J = 6.9, 3.0 Hz), 8.71 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz).

[0094]

Octava Etapa

A una solución del compuesto (29) (985 mg) en acetona (5 ml) se adicionó benzoil isotiocianato (497 μl) a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos, y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (6 ml), la mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche, se agregó hielo y la mezcla se hizo alcalina con una solución acuosa de amoniaco 28% mientras se agitaba en enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvénte se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (30) (968 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.77 (3H, d, J =1.1 Hz), 1.82 (1H, d, J =1.4 Hz), 6.07 (1H, d, J =1.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J =10.3, 8.9 Hz), 8.16 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 2.9 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz).

Novena Etapa

A una solución del compuesto (30) (968 mg) en ácido acético (8 ml) y agua (1 ml) se le adicionó hierro (769 mg), y la mezcla se agitó a 60°C. La mezcla se hizo alcalina con una solución acuosa de amoniaco 28%, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración, el filtrado se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (31) (968 mg).

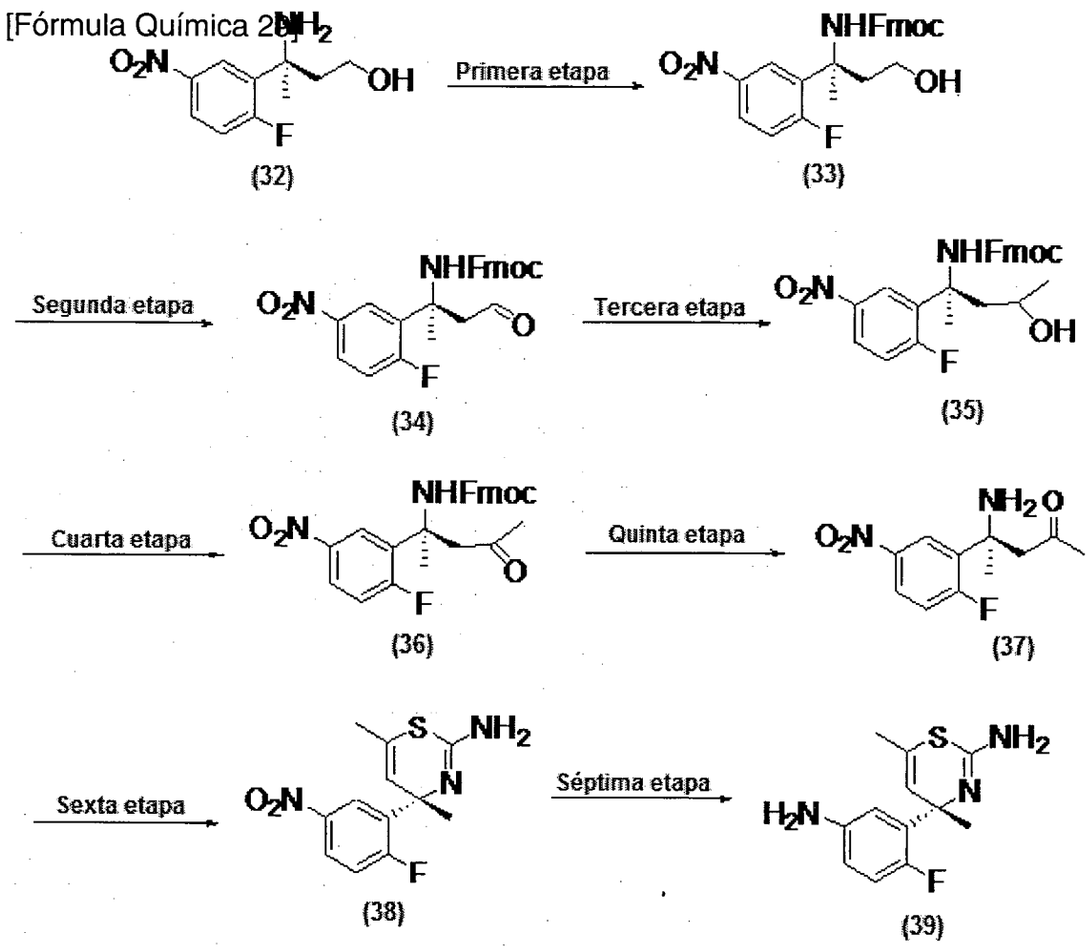
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.66 (3H, s), 1.78 (3H, d, J =1.3 Hz), 3.51 (2H, brs), 5.94 (1H, d, J =4.7, 1.5 Hz), 6.51 (1H, ddd, J = 8.5, 3.8, 2.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 6.6, 2.8 Hz), 6.79 (1H, dd, J =11.4, 8.5 Hz).

[0095]

Ejemplo de Referencia 3

Sínt

[Fórmula Química 28]



[0096]

Primera Etapa

A una solución del compuesto (32) (5.14 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se adicionó agua (40 ml), hidrógenocarbonato de sodio (7.57 g) y la imida del ácido N-(fluorenilmetoxicarboniloxi) succínico (8.36 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (33) (11.0 g) como un producto crudo.

Segunda Etapa

A una solución del compuesto (33) (11.0 g) obtenido en la primera etapa en dimetil sulfóxido (40 ml) se adicionó ácido 2-yodoxibenzóico (6.94 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionaron agua y acetato de etilo, y los insolubles resultantes se eliminaron por filtración. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna

para obtener el compuesto (34) (6.06 g).
MS (M+1) 449.00

Tercera Etapa

A dietiléter (60 ml) se le adicionó tetracloruro de titanio (3.1 ml) a -78°C, y a la suspensión amarilla resultante se le adicionó gota a gota una solución 3 mol/L de bromuro de metíl magnesio en dietil éter (9.5 ml). Después se elevó la temperatura de la mezcla a -40°C, y la solución del compuesto (34) (3.18 g) en dietiléter (15 ml) se adicionó gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar durante 2.5 horas, se adicionó hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (35) (3.4 g) como un producto crudo.

[0097]

Cuarta Etapa

A una solución del compuesto (35) (3.4 g) obtenido en la tercera etapa en dimetil sulfóxido (16 ml) se adicionó ácido 2-yodoxibenzoico (1.98 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se adicionó agua y acetato de etilo, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto (36) (2.34 g).
MS (M+1) 463.16

Quinta Etapa

A una solución del compuesto (36) (2.34 g) en dimetilformamida (10 ml) se adicionó piperidina (600 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se adicionó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (37) (928 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.51 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.93 (1H, d, J =18 Hz), 3.44 (1H, d, J

=18 Hz), 7.13 (1H, dd, J =11.0, 8.9 Hz), 8.13 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 2.9 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 7.2, 2.9 Hz).

[0098]

Sexta Etapa

A una solución del compuesto (37) (928 mg) en acetona (4 ml) se adicionó benzoil isotiocianato (497 μl) a 0°C, la mezcla se agitó durante 20 minutos, y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se adicionó hielo, y la mezcla se hizo alcalina con una solución acuosa de amoniaco 28% mientras se agitaba en enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en etanol, y se agregó monohidrato de hidracina (290 mg). Después de agitar a 50°C por 2 horas se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna parea dar el compuesto (38) (523 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.68 (3H, d, J =1.2 Hz), 1.99 (3H, d, J =1.5 Hz), 4.63 (2H, br), 5.93 (2H, dd, J =4.7, 1.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J =10.3, 8.9 Hz), 8.11 (1H, ddd, J = 8.9, 4.1, 2.9 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 6.7, 2.9 Hz).

Séptima Etapa

A una solución del compuesto (38) (523 mg) en ácido acético (5 ml) y agua (0.5 ml) se adicionó hierro (415 mg), la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se hizo alcalina con amoniaco acuoso 28%, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Luego se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (39) (407 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.66 (3H, d, J =1.1 Hz), 1.96 (3H, d, J =1.5 Hz), 3.51 (2H, br), 5.95 (2H, dd, J =4.7, 1.5 Hz), 6.48 (1H, ddd, J = 8.5, 3.6, 2.9 Hz), 6.73 (1H, dd, J =

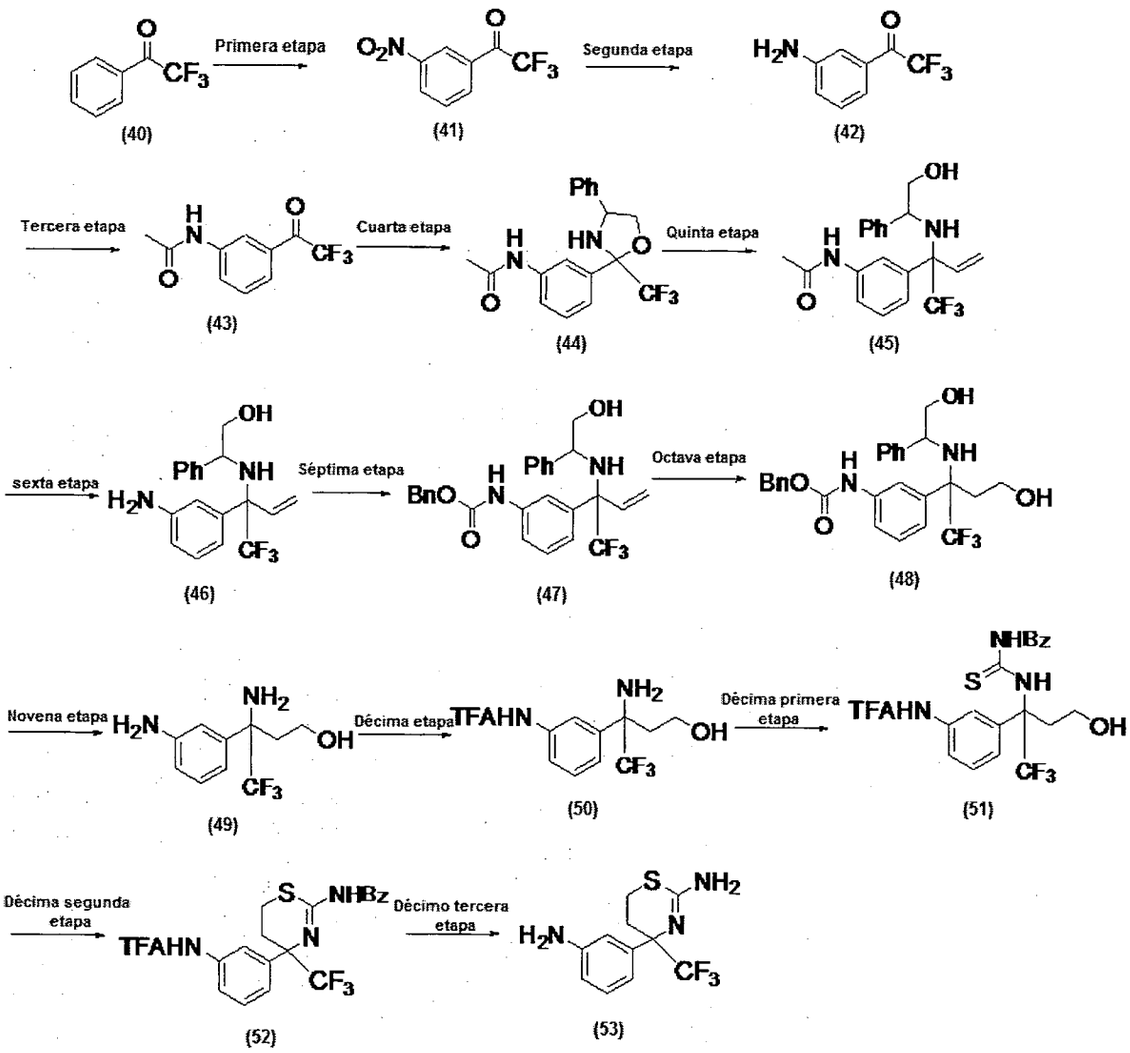
6.7, 2.9 Hz), 6.81 (1H, dd, J =11.4, 8.5 Hz).

[0099]

Ejemplo de Referencia 4

Síntesis del compuesto intermediario (53)

[Fórmula Química 30]



[0100]

Primera Etapa

A ácido sulfúrico (61 ml) enfriado en un baño de hielo se adicionó gota a gota a ácido nítrico (20 ml) para preparar el reactivo. A -38°C, al compuesto (40) (50 g) se le adicionó gota a gota ácido sulfúrico concentrado (137 ml), seguido por la disolución. A esta solución se le agregó gota a gota el reactivo preparado previamente a -25°C durante 1 hora. Luego de lo cual, la temperatura interna se

mantuvo de -15°C a -20°C. Después de agitar por una hora, la solución de reacción se agregó a agua con hielo, se agitó vigorosamente durante 40 minutos en enfriamiento con hielo, la mezcla se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel para obtener el compuesto (41) (72.3 g).

^{1}H-NMR (mezcla con cuerpo hidratado, $CDCl_3$)δ: 8.81 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.44 (1.5H, s), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.20 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 7.93 (1.5H, d, J = 7.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.56 (1.5H, t, J = 16.8 Hz).

Segunda Etapa

El compuesto (41) (10 g)se disolvió en metanol (200 ml), se adicionó hierro (15 g), y se adicionó ácido clorhídrico concentrado (23mL) gota a gota con enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 5 horas, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración a través de Celita, y al filtrado resultante se le adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 mol/L (69 ml) con enfriamiento con hielo. Después la mezcla se filtró a través de Celita, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de sílica gel para obtener el compuesto (42) (8.63 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 7.43 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32-7.28 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.93 (2H, br s).

[0101]

Tercera Etapa

El compuesto (42) (37.2 g) se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se agregó anhídrido acético (19.5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionó isopropil éter para producir el compuesto (43) (15.8 g). Además de esto, al filtrado resultante se le adicionó agua y acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (43) (10.5 g).

^{1}H-NMR (mezcla con compuesto hidrato,DMSO-d_6)δ: 10.33 (1H, s), 10.01 (0.7H, s), 8.41 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.78 (0.7H, s), 7.73-7.70 (1.7H, m), 7.59 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (1.4H, s), 7.32-7.27 (1.4H, m), 2.08 (3H, s), 2.04 (2.1H, s).

Cuarta Etapa

El compuesto (43) (2.0 g) se disolvió en tolueno (100 ml), se agregó 2-amino-2- feniletanol (1.2 g) y piridinio para-toluensulfonato (0.22 g), la mezcla se calentó a 130°C en el recipiente equipado con un aparato Deaean-Stark para deshidratar. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 horas, se enfrío a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa de carbonato de sodio hidrato, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con aminosílica gel para producir el compuesto (44) (1.8 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 10.07 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38-7.27 (7H, m), 4.68-4.61 (1H, m), 4.52 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.59 (1H, t, J = 8.3 Hz), 2.04 (3H, s).

[0102]

Quinta Etapa

A tetravinilestaño (10 ml) se adicionó gota a gota butillitio (42.2 ml: 2.6 mol/L) en corriente de nitrógeno, se adicionó pentano al sólido blanco resultante, el sobrenadante se decantó, y se disolvió en THF (25 ml). Por otro lado se disolvió el compuesto (44) (3.2 g) en THF (32 ml), y la solución de vinillitio (22.1 ml) previamente preparada se adicionó gota a gota a -78°C. Después de agitar durante 1.5 horas, se adicionó a la mezcla solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con aminosilíca gel para producir el compuesto (45) (1.7 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 7.88 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.39-7.37 (1H, m), 7.24-7.19 (7H, m), 5.74 (1H, dd, J = 17.7, 11.1 Hz), 5.23 (2H, dd, J = 17.7, 11.1 Hz), 3.97-3.95 (1H, m), 3.68-3.66 (1H, m), 3.47-3.45 (1H, m), 3.25-3.23 (1H, m), 2.86-2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s).

Sexta Etapa

El compuesto (45) (1.1 g) se disolvió en etanol (11 ml), se adicionó ácido clorhídrico (5.5 ml: 6 mol/L), la mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas, y se adicionó solución de hidróxido de sodio (8.7 ml: 4 mol/L) La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel para producir el producto crudo (46) (728 mg).

Séptima Etapa

El compuesto (46) (728 mg) se disolvió en diclorometano (7 ml), y se adicionó diisopropiletilamina (0.42 ml) y cloroformiato de bencilo (0.308 ml) en condiciones de enfriamiento con hielo y con corriente de nitrógeno. Después agitar por 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en condiciones de enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel para producir el (47) (839 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 9.79 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.48-7.14 (13H, m), 5.80 (1H, dd, J = 18.1, 11.2 Hz), 5.42-5.38 (2H, dd, J = 18.1, 11.2 Hz), 5.15 (2H, s), 5.08 (1H, s), 3.89-3.87 (1H, m), 3.35-3.25 (2H, m), 3.03-3.00 (1H, m).

[0103]

Octava Etapa

El compuesto (47) (4.8 g) se disolvió en THF (48 ml), se adicionó un complejo de borano/dimetil sulfuro (15.3 ml: 2 mol/L) en condiciones de enfriamiento con hielo con corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. Además la mezcla se calentó a 40°C, se agitó durante 2.5 horas, y se enfrío con hielo. Después se le agregó agua (4.8 ml) a la solución de reacción, solución acuosa de hidróxido de sodio (25.5 ml: 4 mol/L) y solución acuosa de peróxido de hidrógeno (10.4 ml: 30%). Después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para producir el compuesto (48) (1.7 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 9.77 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.49-7.12 (13H, m), 5.16 (2H, s), 4.98-4.96 (1H, m), 4.52-4.49 (1H, m), 3.86-3.84 (1H, m), 3.37-3.18 (4H, m), 2.90-2.87 (1H, m), 2.28-2.25 (1H, m), 2.12-2.10 (1H, m).

Novena Etapa

El compuesto (48) (50 mg) se disolvió en metanol (0.5 ml), se adicionó 20% de Pd $(OH)_2$ (28 mg: 50% de humedad), y la mezcla se agitó durante 8 horas en corriente de hidrógeno. El solvente del filtrado obtenido por filtración con Celita se evaporó para producir el producto crudo (49) (33 mg).

Décima Etapa

El compuesto (49) (24 mg) se disolvió en THF (0.5 ml), se adicionó con enfriamiento con hielo, anhídrido trifluoroacético (0.029 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas, y se agregó una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. Además la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para producir el

compuesto (50) (12 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 8.53 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.61-3.58 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 2.22 (2H, t, J = 5.2 Hz).

[0104]

Décima primera Etapa

El compuesto (50) (68 mg) se disolvió en acetona (1 ml), y se adicionó benzoil isotiocianato (0.043 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar por 15 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2.5 horas y además se agitó a 40°C por 4 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para producir el compuesto (51) (80 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 12.40 (1H, s), 11.69 (1H, s), 11.30 (1H, s), 8.03-8.01 (2H, m), 7.84-7.81 (2H, m), 7.68-7.66 (1H, m), 7.56-7.54 (2H, m), 7.45-7.43 (1H, m), 7.34-7.33 (1H, m), 4.81-4.79 (1H, m), 3.73-3.62 (2H, m), 3.48-3.45 (1H, m), 2.67-2.65 (1H, m).

Décima segunda Etapa

El compuesto (51) (80 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml), y se adicionó 1-cloro-2-trimetilpropenilamina (0.043 ml) con corriente de nitrógeno. Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa delgada con sílica gel para producir el compuesto (52) (58 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 11.42 (1H, s), 11.23 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.84-7.81 (2H, m), 7.70-7.46 (5H, m), 3.10-2.99 (1H, m), 2.92-2.82 (1H, m), 2.65-2.59 (1H, m), 2.12-2.05 (1H, m).

Décima tercera etapa

El compuesto (52) (57 mg) se disolvió en etanol (1 ml), y se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L (0.6 ml). Después de calentar a 70°C y agitar durante 7.5 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. El solvente se evaporó a presión reducida, para producir el compuesto (53) (7.7 mg)

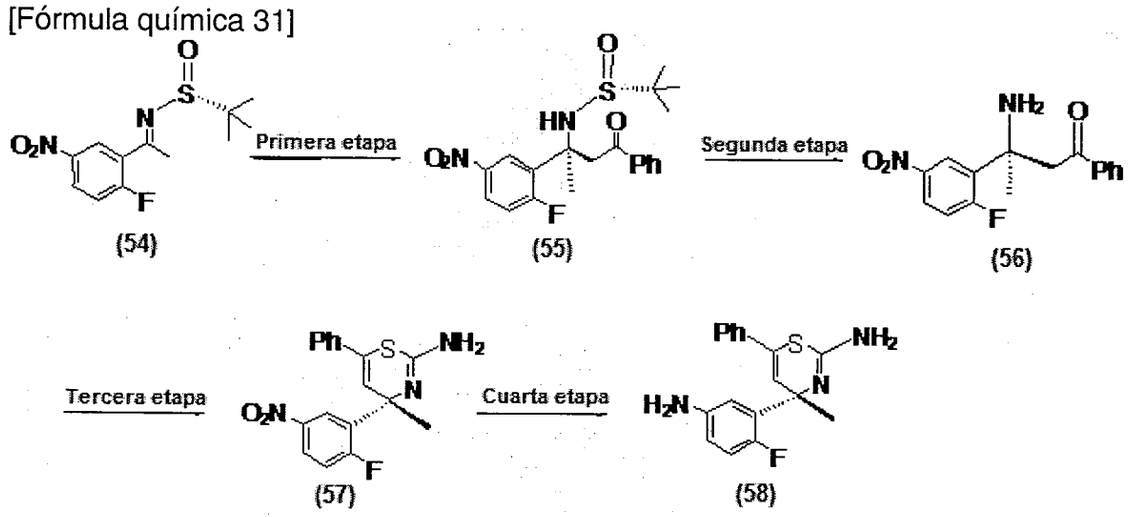
^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.67 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.29 (2H, s), 5.07 (2H, s), 2.90 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.59-2.49 (2H, m), 1.74 (1H, t, J = 13.4 Hz).

[0105]

Ejemplo de referencia 5

Síntesis del compuesto intermediario (58)

[Fórmula química 31]



[0106]

Primera etapa

A una solución de 0.5 mol/L de hexametildisilazida de potasio en tolueno

(7.3 ml) se adicionó tetrahidrofurano (30 ml), y acetofenona (407 μl) lentamente y gota a gota mientras se agitaba a -78°C. Después de agitar a -78°C por 1 hora, se agregó gota a gota una solución del compuesto (54) (500 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). Después que la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio saturada y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto (55) (380 mg) como la mezcla diasterómera.

Segunda etapa

A la mezcla del compuesto (55) (380 mg) obtenido en la primera etapa se le agregó solución 4 mol/L de ácido clorhídrico/dioxano (1.8 ml) y metanol (45 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó agua y dietil éter, la capa acuosa se hizo alcalina con solución acuosa de amoníaco al 28%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (56) (181 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.62 (3H, s, J = 1.7 Hz), 3.43 (1H, d, J = 18.8 Hz), 4.02 (1H, d, J = 18.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.1, 9.0 Hz), 7.41-7.59 (3H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.11 (1H, ddd, J = 9.0, 4.0, 2.8 Hz), 8.69 (1H, dd, J = 7.2, 2.8 Hz).

[0107]

Tercera etapa

A una solución del compuesto (56) (181 mg) en acetona (1.5 ml) se le agregó benzoil isotiocianato (81 μl) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y el solvente se evaporó a presión reducida, Al residuo se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (1.1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se adicionó agua (500 μl). y la mezcla se agitó a 50°C por 6 horas. La mezcla se hizo alcalina con solución acuosa de amoníaco al 28%, mientras se agitaba en enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo

se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto (57) (112 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.81 (3H, d, J =0.9 Hz), 4.80 (2H, s), 6.46 (1H, d, J =5.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J =10.5, 8.9 Hz), 7.34-7.49 (5H, m), 8.13 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 3.0 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 6.8, 3.0 Hz).

Cuarta etapa

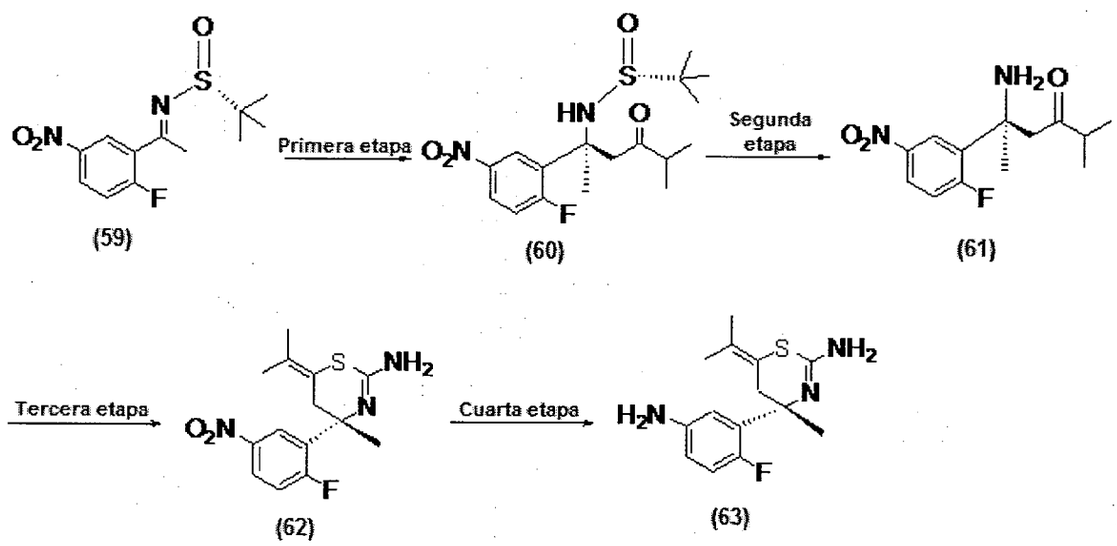
A una solución del compuesto (57) (112 mg) en ácido acético (1 ml) y agua (0.1 ml) se le adicionó hierro (91 mg), y la mezcla se agitó a 50°C por 2.5 horas. Los sólidos resultantes se eliminaron por filtración, el filtrado se hizo alcalino con solución acuosa de amoníaco al 28%, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (58) (98.7 mg) como un producto crudo.

[0108]

Ejemplo de referencia 6

Síntesis del compuesto intermediario (63)

[Fórmula química 32]



[0109]

Primera etapa

A una solución de 0.5 mol/L de hexametildisilazida de potasio en tolueno (8 ml) se adicionó dietil éter (30 ml), y 3-metil-2-butanona (376μl) lentamente y gota a gota mientras se agitaba a -78°C. Después de agitar a -78°C por 1 hora, se agregó una solución del compuesto (59) (500 mg) en dietil éter (8 ml), gota a gota. Después de agitar a -78°C durante 1.5 horas, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio saturada y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto (60) (307 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.02 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.34 (9H, s), 1.77 (3H, s), 2.55 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.41 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.72 (1H, d, J = 18.8 Hz), 5.46 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 8.13 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 2.8 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz).

Segunda etapa

Al compuesto (60) (307 mg) obtenido en la primera etapa, se le adicionó una mezcla de ácido clorhídrico/dioxano 4 mol/L en solución (1.65 ml) y metanol (40 μl), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó dietil éter y agua y la capa acuosa se hizo alcalina con solución acuosa de amoníaco al 28%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. Para producir el compuesto (61) (209 mg).

[0110]

Tercera etapa

A una solución del compuesto (61) (209 mg) en acetona (1.0 ml) se le agregó benzoil isotiocianato (105 μl) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y el solvente se evaporó a presión reducida, Al residuo se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (1.6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y la mezcla se hizo alcalina con solución acuosa de amoníaco al 28%, mientras se agitaba en enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión

reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto (62) (96 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.57 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.70 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.87 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.80 (2H, s), 6.46 (1H, d, J =5.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J =11.0, 8.9 Hz), 8.12 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 3.0 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz).

Cuarta etapa

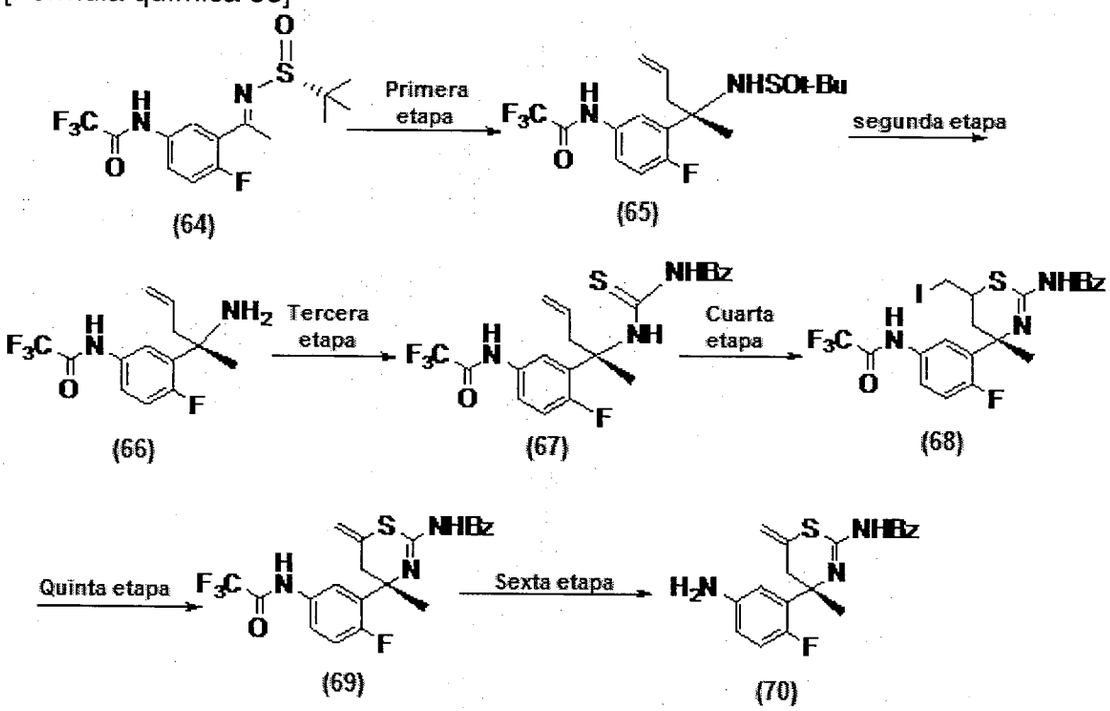
A una solución del compuesto (62) (96 mg) en ácido acético (1 ml) y agua (0.1 ml) se le adicionó hierro (87 mg), y la mezcla se agitó a 50°C por 2 horas. La mezcla se hizo alcalina con una solución acuosa de amoniaco 28%, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración, el filtrado se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (63) (78.3 mg), como un producto crudo.

[0111]

Ejemplo de referencia 7

Síntesis del compuesto intermediario (70)

[Fórmula química 33]



[0112]

Primera etapa

El compuesto (64) (12 g) se disolvió en tetrahidrofurano (240 ml), y se agregó gota a gota una solución 1 mol/L de bromuro de alilmagnesio /éter a -78°C durante 1 hora con agitación. Después de agitar otra hora a -78°C, la mezcla se transfirió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La sustancia inorgánica se eliminó por filtración, el solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (65) (9.7 g).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.21 (9H, s), 1.68 (3H, s), 2.79 (1H, dd, J = 13.4, 7.3 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 13.4, 6.8 Hz), 4.16 (1H, s), 5.10 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.13 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.52-5.66 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J = 10.6, 10.1 Hz), 7.55-7.62 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 9.96 (1H, s).

Segunda etapa

El compuesto (65) (3.99 g) se disolvió en etanol (20 ml), se adicionó una solución de ácido clorhídrico-etanol 1 mol/L a temperatura ambiente con agitación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 2 mol/L. la capa acuosa resultante se hizo básica con carbonato de potasio (pH=8 a 9), la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La sustancia inorgánica se eliminó por filtración, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (66). Toda la cantidad de este compuesto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.51 (3H, s), 1.75-1.89 (2H, br), 2.47 (1H, dd, J = 13.1, 8.1 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 13.1, 7.1 Hz), 5.03-5.11 (2H, m), 5.46-5.58 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 8.25-8.36 (1H, br).

[0113]

Tercera etapa

El compuesto resultante (66) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), y se adicionó benzoil isotiocianato (1.43 ml) gota a gota mientras se agitaba con enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó durante 5 minutos con enfriamiento por hielo, y se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (67) (4.34 g).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.00 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J = 13.1, 6.6 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 13.1, 7.6 Hz), 5.24 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.29 (1H, J = 17.2 Hz), 5.67-5.79 (1H, m), 6.99-7.07 (1H, dd, J = 10.4, 10.4 Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.57-7.65 (2H, m), 7.83 (2H, d J = 7.07 Hz), 8.39 (1H, s), 8.86 (1H, s), 11.36 (1H, s).

Cuarta etapa

El compuesto (67) (4.34 g) se disolvió en cloruro de metileno (220 ml), se le agregó yodo (3.64 g) de una vez mientra que se agitaba con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 30 minutos más con enfriamiento con hielo. Después de diluir con agua, el yodo residual se redujo con hiposulfito de sodio, la capa acuosa se neutralizó (pH=8) con hidrógeno carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La sustancia inorgánica se eliminó por filtración y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (68). Toda la cantidad de este compuesto se utiliza en la siguiente reacción sin purificación.

[0114]

Quinta etapa

El compuesto (68) se disolvió en tetrahidrofurano (130 ml), se adicionó pirrolidina (4 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La sustancia inorgánica se eliminó por filtración, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (69) (3.44 g).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.71 (3H, s), 2.71 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.39 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.01 (1H, s), 5.09 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J = 10.6, 10.1 Hz), 7.31-7.40 (4H, m), 7.47

El compuesto (71) (8.00 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), se adicionaron acrilato de etilo (40 ml) y un catalizador de Grubbs de segunda generación (0.412 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. En atmósfera de nitrógeno. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (72) (8.34 g).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.26 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.53-1.78 (3H, br), 2.72-2.92 (1H, br), 3.14-3.38 (1H, br), 4.23 (2H, q, J = 6.6 Hz), 4.25-4.50 (2H, br), 5.44-5.67 (1H, br), 5.82-5.98 (1H, br), 6.73-6.93 (1H, br), 6.97 (1H, dd, J = 9.6, 9.6 Hz), 7.19-7.85 (11H, m), 8.67-8.82 (1H, br).

Segunda etapa

El compuesto (72) (8.32 g) se disolvió en N, N-dimetilfomamida, se agregó piperidina (0.125 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la solución de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (73) (4.81 g).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 (3H, s), 1.65-1.88 (2H, br), 2.66 (1H, dd, J = 14.1, 8.1 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 14.1, 8.1 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.86 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.69 (1H, ddd, J = 15.2, 8.1, 8.1 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 10.1, 8.1 Hz), 7.56-7.64 (2H, m), 8.14-8.26 (1H, br).

[0117]

Tercera Etapa

El compuesto (73) (0.950 g) se disolvió en cloruro de metileno (14 mL), se adicionó gota a gota durante 10 minutos y con enfriamiento con hielo benzoil isotiocianato (0.370 ml), y la mezcla se agitó por 30 minutos, con enfriamiento con hielo. Después se adicionó yodo (0.732 g) a la vez que se enfriaba con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se enfrío con hielo y se adicionó gota a gota durante 5 minutos una solución de 1,8-biciclo [5.4.0] undec-7-eno (1.581 ml) disuelto en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla

se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, se adicionó sulfito de sodio, la mezcla se neutralizó con hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (74) (0.939 g).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.73 (3H, s), 2.93 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.58 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.83 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 11.1, 9.1 Hz), 7.31-7.45 (3H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.00 (2H, d, J = 7.1 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 9.62-9.76 (1H, br).

Cuarta Etapa

El compuesto (74) (0.700 mg) se disolvió en tolueno, y la temperatura interna se mantuvo bajo -50°C. Se adicionó una solución 1 mol/L de hidruro de diisobutil de aluminio en tolueno, durante 5 minutos, gota a gota, la mezcla se enfrío en un baño de hielo seco con acetona, y además se agitó durante 30 minutos. Después se interrumpió con metanol, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El resíduo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (75) (0.183 g).

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.52-1.98 (1H, br), 1.78 (3H, s), 2.75 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.40 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.44-3.87 (2H, br), 4.07 (1H, dd, J = 13.1, 5.1 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 13.1, 3.5 Hz), 5.63 (1H, dd, J = 5.1, 3.5 Hz), 6.46-6.59 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J = 11.1, 9.1 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 7.1, 7.1 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.25 (2H, d, J = 7.1 Hz).

[0118]

Quinta Etapa

El compuesto (75) (60.4 mg) se disolvió en etanol (600 μl), se agregó hidracina monohidrato (38 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después se filtró, y el solvente se evaporó a

presión reducida para producir el compuesto (76) como una mezcla con benzoilhidracina. El compuesto (76) se usó en la siguiente reacción sin purificación.

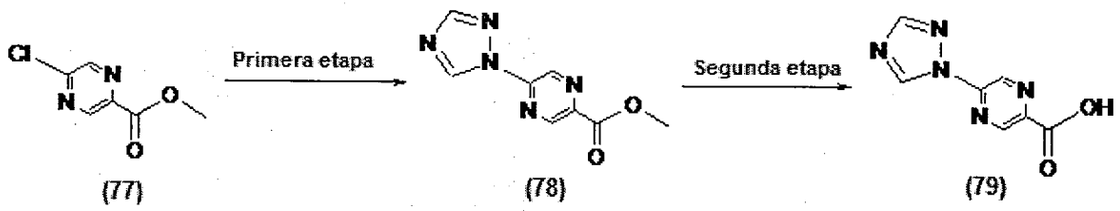
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.45 (3H, s), 2.41 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.82 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.29-3.80 (4H, br), 3.98 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.49 (1H, m), 6.36-6.41 (1H, m), 6.60-6.65 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz).

[0119]

Ejemplo de Referencia 9

Síntesis del Compuesto Intermediario (79)

[Fórmula Química 35]



(77) (78) (79)

[0120]

Primera Etapa

El compuesto (77) (500 mg) se disolvió en dimetilacetamida (7.5 ml), se agregó carbonato de potasio (440 mg) y 1H-1,2,4-triazol (200 mg), y la mezcla se agitó a 130°C durante 10 minutos en irradiación en un horno de microondas. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. L:a capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con diisopropil alcohol para producir el compuesto (78) (451 mg).

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.96 (3H, s), 8.48 (1H, s), 9.16 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.29 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.56 (1H, s).

Segunda Etapa

El compuesto (78) (50 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L , (0.12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó ácido clorhídrico 2 mol/L, (0.12 ml), el solvente se evaporó a presión reducida, y al residuo se le agregó cloroformo, para producir por filtración el compuesto (79) (27 mg) (que contiene cloruro de sodio).

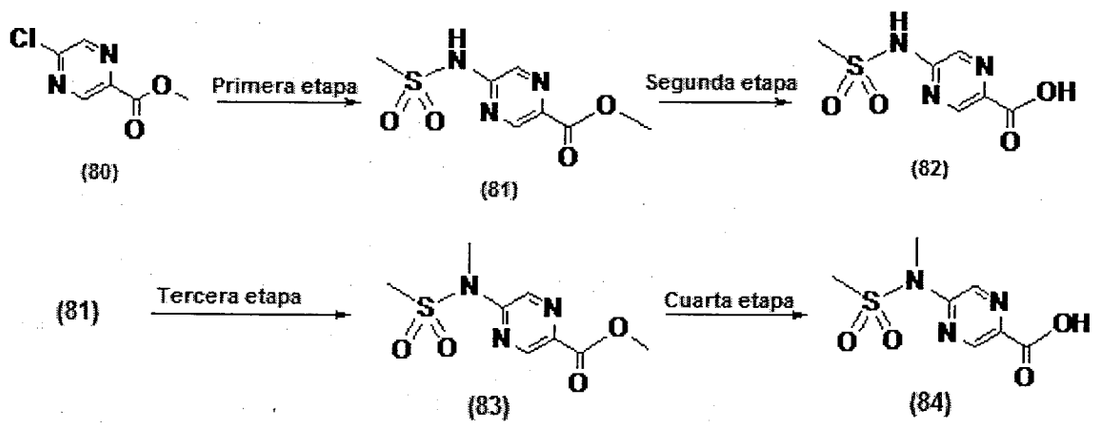
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.48 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.55 (1H, s), 14.18 (1H, s).

[0121]

Ejemplo de Referencia10

Síntesis del compuesto intermediario (84)

[Fórmula Química 36]



[0122]

Primera Etapa

El compuesto (80) (1.0 g) se disolvió en dimetil sulfóxido (10 ml), y se agregó metanosulfonaamida (0.66 g) y carbonato de potasio (1.6 g), y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 hora. Se adicionaron 0.2 mol/L de ácido clorhídrico para ajustar el pH a 4, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, en ese orden, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuose lavó con dietil éter para producir el compuesto (81) (1.1 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.40 (3H, s), 3.88 (3H, s), 8.35 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.90 (1H, d, J = 1.0 Hz), 11.68 (1H, s).

Segunda Etapa

El compuesto (81) (200 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (4 ml), se agregó una solución acuosa de hidroxido de sodio 2 mol/L (1.3 ml) la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó ácido clorhídrico 2 mol/L (1.3 ml), y el solvente orgánico se evaporó a presión resucida. Se agregó agua, y el residuo se colectó por filtración, y se lavó con tetrahidrofurano para producir el compuesto (82) (161 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.39 (3H, s), 8.34 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.0 Hz), 11.62 (1H, s), 13.35 (1H, s).

[0123]

Tercera Etapa

El compuesto (81) (300 mg) y carbonato de potasio (197 mg) se disolvieron en dimetilformamida (3 ml), y se agregó yoduro de metilo (203 mg), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en sílica gel para producir el compuesto (83) (162 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.39 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.91 (3H, s), 8.87 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.99 (1H, d, J = 1.5 Hz).

Cuarta Etapa

El compuesto (83) (153 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L, (0.31 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico

2mol/l (0.31ml), el solvente orgánico se evaporó a presión reducida, y se agregó agua. El residuo se colectó por filtración, se lavó con agua para producir el compuesto (84) (121 mg).

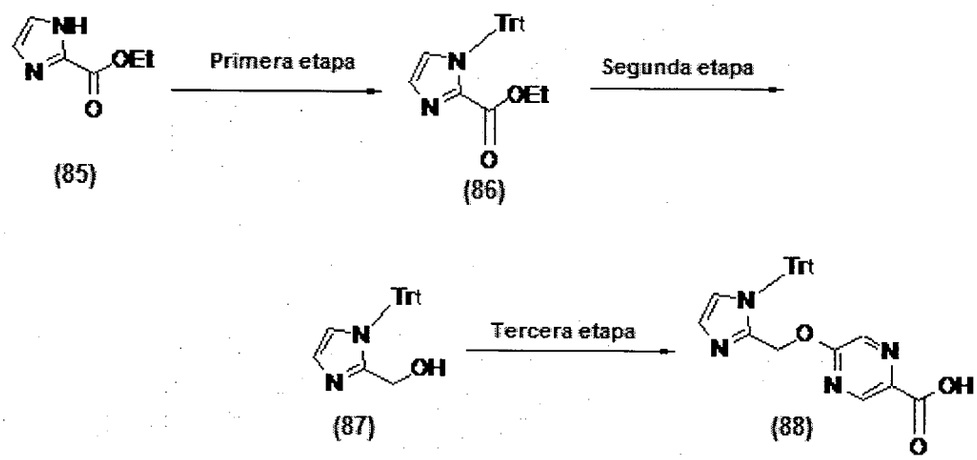
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.37 (3H, s), 3.41 (3H, s), 8.85 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 1.5 Hz), 13.53 (1H, s).

[0124]

Ejemplo de Referencia 11

Síntesis del compuesto intermediario (88)

[Fórmula Química 37]



[0125]

Primera Etapa

El compuesto (85) (2.50 g) se disolvió en piridina (25 ml), y se agregó cloruro de tritilo (5.47 g) y dimetilaminopiridina (2.40 g), la mezcla se agitó a 100°C durante 22 horas. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida.El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (86) (2.81 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.82 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.12 (7H, m), 7.28-7.30 (9H, m).

Segunda Etapa

A tetrahidrofurano (25 mL), enfriado con hielo y agitado, se le agregó

hidruro de aluminio y litio (333mg), y se agregó gota a gota una solución del compuesto (86) (2.80 g) en tetrahidrofurano (40 mL). Después reaccionó a temperatura ambiente durante una 1 hora, se agregaron una solución acuosa de hidróxido de sodio (0.35 mL), 2 mol/L y agua (1.05 mL) con agitación y con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insoluble resultantes se eliminaron a través de Celita, y losi nsolubles sobre la Celita se lavaron con cloroformo caliente y metanol. Estas soluciones de lavado se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto (87) (960 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.09 (1H, s), 3.65 (2H, d, J = 3.5 Hz), 6.80 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.11 (6H, m), 7.34 (9H, m).

Tercera Etapa

El compuesto (87) (681 mg), y ácido 5-cloropirazina-2-carboxilico (317 mg) se disolvieron en DMF (20 ml), se agregó hidruro de sodio (240 mg) mientras se agitaba en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 75°C durante 3 horas. Después de que reaccionó, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregó etanol caliente, la mezcla se extrajo y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (88) (497 mg, que contiene impurezas).

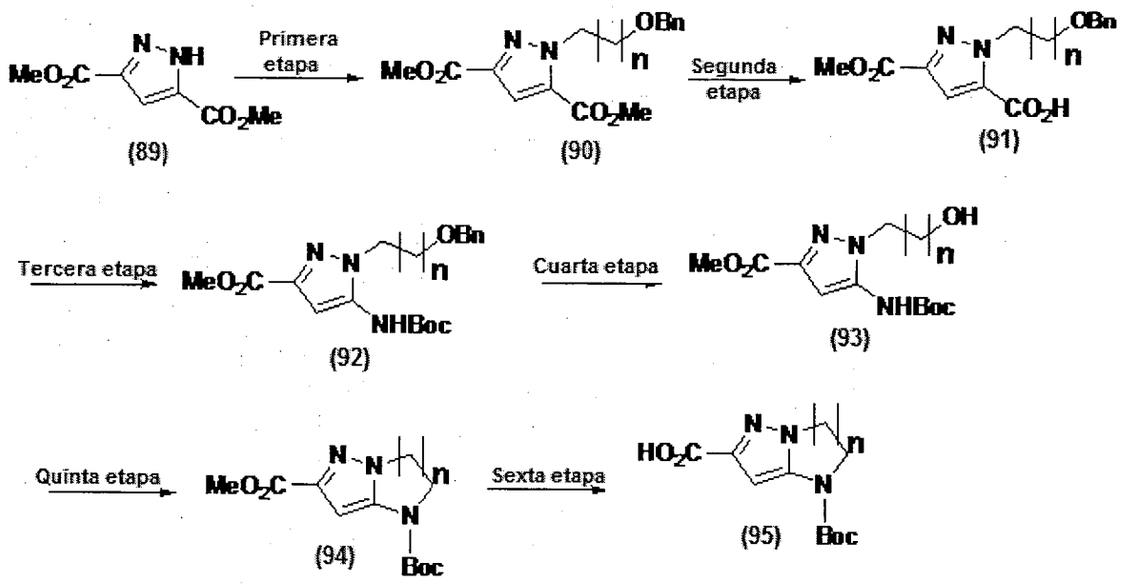
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.85 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.00-7.42 (16H, m), 7.84 (1H, s), 8.59 (1H, s).

[0126]

Ejemplo de Referencia 12

Síntesis del compuesto intermediario (95)

[Fórmula Química 38]



[0127]

Donde, n representa 1 o 2.

Primera Etapa

Cuando n es 1,

El compuesto (89) (10.0 g) se disolvió en acetonitrilo (200 ml), y se agregó bencil 2-bromoetil éter (9.5 ml) y carbonato de potasio (11.3 g), y la mezcla se agitó a 85°C durante 1.5 horas. Después se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida, y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (90) (17.0 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.84 (3H, d, J = 2.5 Hz), 3.86 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.94 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.90 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.19-7.36 (6H, m).

Cuando n es 2

El compuesto (89) (10.0 g) se disolvió en acetona (100 ml), bencil 3-bromopropil éter (11.2 ml) y carbonato de potasio (11.3 g) y la mezcla se agitó a 85°C durante 1.5 horas. Después se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida, y se adicionó agua. La mezcla se

extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (90) (18.0 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.16-2.23 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.77 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.26-7.35 (6H, m).

Segunda Etapa

Cuando n es 1

El compuesto (90) (17.0 g) se disolvió en MeOH, y se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.7 mol/L,(32 ml), mientras se agitaba en enfriamiento con hielo. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se adicionó ácido clorhídrico 0.2 mol/L. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (91) (16.0 g) como un producto crudo.

Cuando n es 2, el compuesto fue sintetizado de manera similar.

No se midió el espectro del producto crudo.

[0128]

Tercera Etapa

Cuando n =1

El compuesto (91) (16.0 g) se disolvió en t-butil alcohol, y se agregó di fenilfosforil azida (14 ml) y trietilamina (10 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se adicionó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna con sílica gel para producir el compuesto (92) (15.0 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 3.85 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.92 (3H, s), 4.37 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.52 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.28 (5H, m), 7.90 (1H, s).

Cuando n es 2, el compuesto se sintetiza de manera similar.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 2.08-2.14 (2H, m), 3.35 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.90 (3H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.57 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.35 (5H, m, Hz), 7.75 (1H, s).

Cuarta Etapa

Cuando n=1

El compuesto (92) (15.0 g) se disolvió en metanol (150 ml), y se agregó hidróxido de paladio (1.40 g), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en una corriente de hidrógeno. Después de cinco horas, los insolubles se eliminaron por filtración con Celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto (93) (11.4 g) como un producto crudo.

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (9H, s), 3.89 (3H, s), 4.03-4.05 (2H, m), 4.28-4.31 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.75 (1H, s).

Cuando n es 2, el compuesto se sintetizó de manera similar.

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, d, J = 19.8 Hz), 2.07-2.12 (2H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.90 (3H, s), 4.26 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.76 (1H, s), 7.76 (1H, s).

[0129]

Quinta Etapa

Cuando n=1

El compuesto (93) (11.4 g) se disolvió en THF (400 ml), y se agregó 1,1'-(azodicarbonil) dipiperazina (12.1 g) y tributilfosfina (13 ml), y la mezcla se agitó a 75°C durante 15 minutos. Después de reaccionar, a la mezcla se le permitió enfriarse a temperatura ambiente. Los insolubles precipitados se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con silica gel para producir el compuesto (94) (7.60 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.57 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.39 (4H, s), 6.17 (1H, s).

Cuando n es 2, el compuesto se sintetizó de manera similar.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.58 (9H, s), 2.20 (2H, m), 3.84 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.91 (3H, s),

4.24 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.80 (1H, s).

Sexta Etapa

Cuando n=1

El compuesto (94) (1.01 g) se disolvió en THF (10ml) y MeOH (10 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 4 mol/L, (1.9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. A la solución de reacción se le adicionó ácido clorhídrico 0.1 mol/L, la mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (95) (844 mg) como un producto crudo.

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.59 (9H, s), 4.41 (4H, s), 6.21 (1H, s).

Cuando n es 2, el compuesto se sintetiza de manera similar.

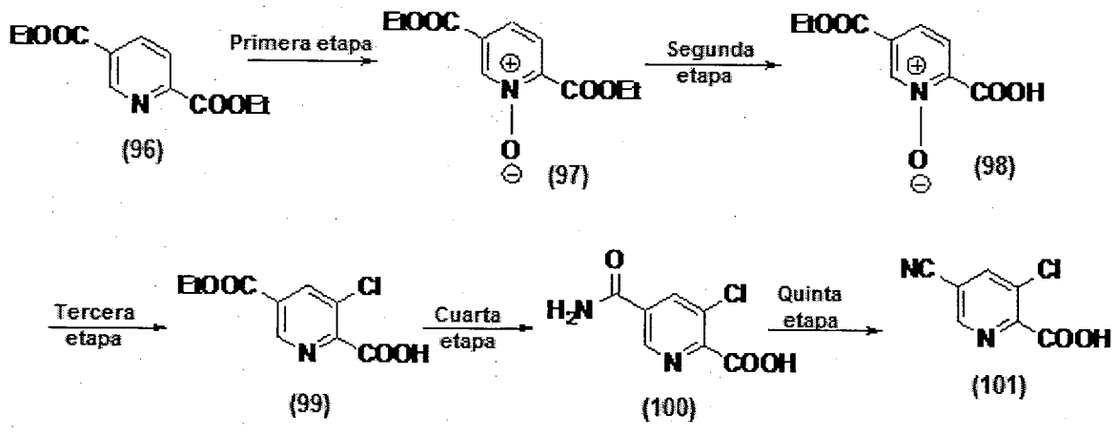
1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.56 (9H, s), 2.18-2.24 (2H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.82 (1H, s).

[0130]

Ejemplo de Referencia 13

Síntesis del compuesto intermediario (101)

[Fórmula Química 39]



[0131]

Primera Etapa

El compuesto (96) (15 g) se disolvió en diclorometano (150 ml), se agregó mCPBA (21.4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.

Se agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (97) (14.3 g).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.60-8.58 (1.0H, m), 7.85-7.83 (2.0H, m), 4.40-4.32 (4.0H, m), 1.33-1.31 (6.0H, m).

Segunda Etapa

El compuesto (97) (14.3 g) se disolvió en etanol (72 ml) y se adicionó agua (72 ml), y ácido clorhídrico concentrado (14.3 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 14.5 horas. Después del enfriamiento con hielo, el sólido resultante se colectó por filtración, y se lavó con agua para producir el compuesto (98) (9.8 g).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.00-8.97 (1.0H, m), 8.41-8.39 (1.0H, m), 8.28-8.26 (1.0H, m), 4.40 (2.0H, q, J = 6.91 Hz), 1.36 (3.0H, t, J = 6.95 Hz).

[0132]

Tercera Etapa

Se disolvió cloruro de tionilo (13.5 ml) en diclorometano (200 ml), se adicionó DMF (4.7 ml), con enfriamiento con hielo, se agregó el compuesto (98) (9.7 g), a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a 65°C durante 2.5 horas. Se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, y se agregó agua (31 ml) enfriada con hielo. El diclorometano se evaporó a presión reducida, el precipitado sólido se colectó por filtración, y se lavó con agua para producir el compuesto (99) (9.3 g).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.99 (1.0H, d, J = 1.68 Hz), 8.42 (1.0H, d, J = 1.68 Hz), 4.36 (2.0H, q, J = 7.07 Hz), 1.34 (3.0H, t, J = 7.09 Hz).

Cuarta Etapa

Al compuesto (99) (6 g) se le agregó solución acuosa de amoniaco 28%, (40.2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se agregó ácido clorhídrico concentrado (44.1 ml), gota a gota con enfriamiento con hielo. El precipitado sólido se colectó por filtración, y se lavó con agua para producir el compuesto (100) (4.6 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.97-8.95 (1.0H, m), 8.43-8.40 (1.0H, m), 8.33 (1.0H, br s), 7.84 (1.0H, br s).

Quinta Etapa

El compuesto (100) (1.5 g) se disolvió en DMF (15 ml), se agregó oxalil cloruro (1.9 ml) bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 1.5 horas, y se agregó hidróxido de sodio 4 mol/L, (9.4 ml). El precipitado sólido se colectó por filtración, y se lavó con agua para producir el compuesto (6) (706 mg). Además, el filtrado se extrajo con éster acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con agua, y se colectó por filtración para producir el compuesto (101) (305 mg).

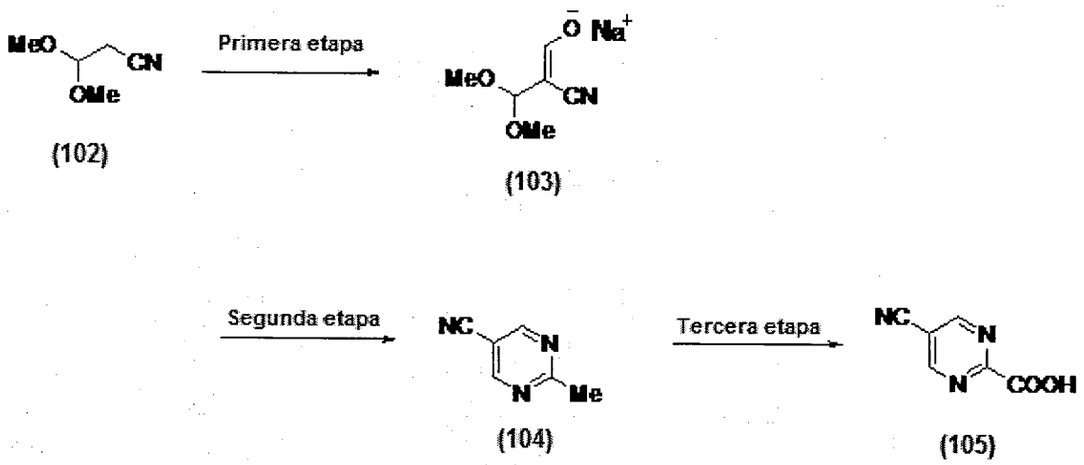
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.03-9.00 (1.0H, m), 8.75-8.72 (1.0H, m).

[0133]

Ejemplo de Referencia 14

Síntesis del compuesto intermediario (105)

[Fórmula Química 40]



(102) (103) (104) (105)

[0134]

Primera Etapa

A una suspension de hidruro de sodio (3.90 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le agregó el compuesto (102) (9.8 ml) y formiato de etilo (10.8 ml) a 15°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El sólido resultante se colectó por filtración, se lavó con éter y se secó naturalmente para producir el

compuesto (103) (11.7 g).

Segunda Etapa

El compuesto (103) (1.05 g) se disolvió en etanol (3 ml), y se agregó clorhidrato de acetamidina (500 mg), la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de que el solvente se evaporó a presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después el solvente se evaporó a presión reducida, El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (104) (294 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.84(3H, s), 8.90(2H, s).

Tercera Etapa

A una solución del compuesto (104) (2.15 g) en piridina (20 ml), se le adicionó dióxido de selenio (4.01 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. A la mezcla se le permitió reposar a temperatura ambiente toda la noche, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y la mezcla se pasó a través de una columna de cromatografía HP-20SS, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetona para producir el compuesto (105) (491 mg).

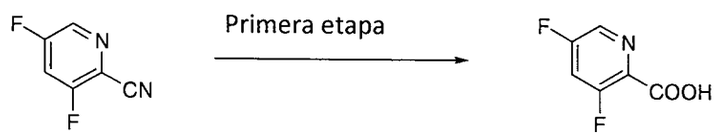
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.44(2H, s).

[0135]

Ejemplo de Referencia 15

Síntesis del compuesto intermediario (107)

[Fórmula Química 41]



(106) **(107)**

[0136]

Primera Etapa

Una solución del compuesto (106) (1.0 g) en ácido sulfúrico concentrado

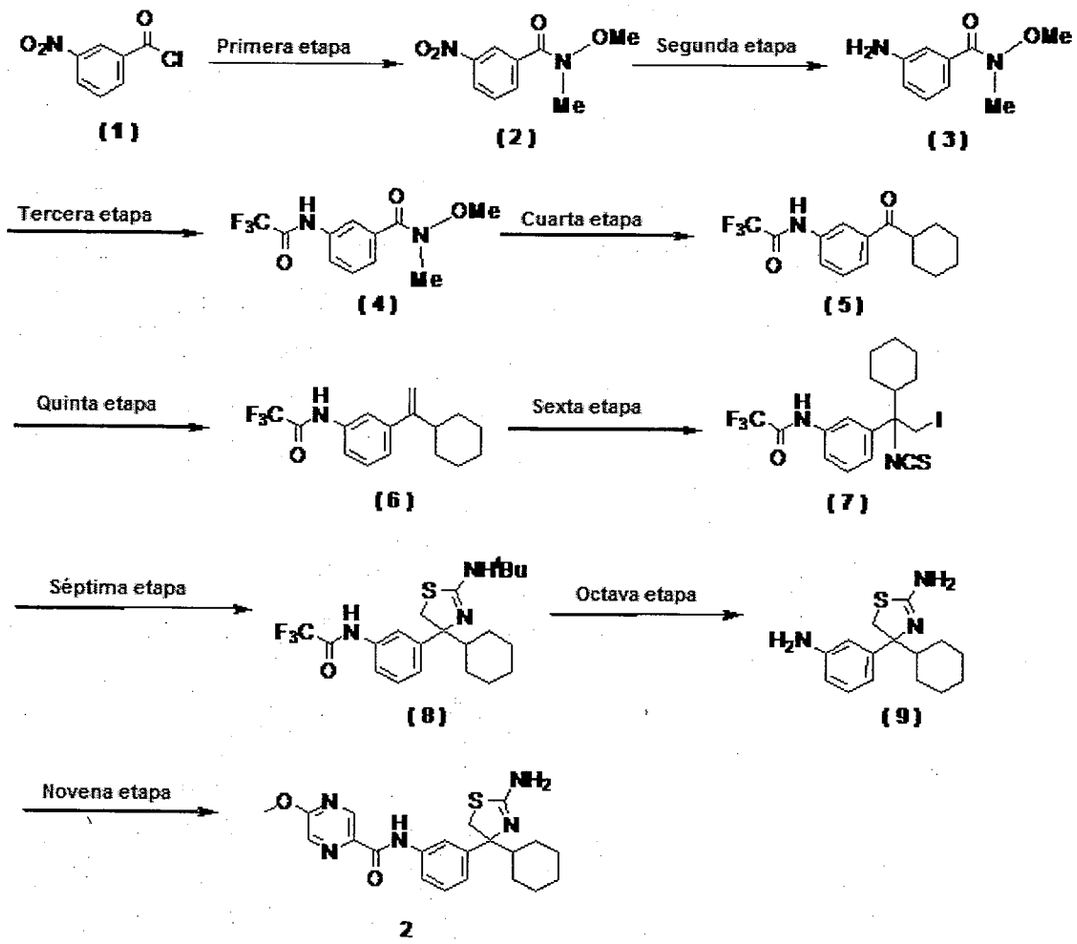
(5.4 ml) y agua (600 μl) se agitaron a 110°C durante 22 horas, la mezcla se puso en agua con hielo, y el precipitado sólido se colectó por filtración. El sólido se lavó con agua, y se secó naturalmente para producir el compuesto (107) (1.02 g).
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 8.08 (1H, m), 8.60 (1H, m).

[0137]

Ejemplo 1

Síntesis del compuesto 2

[Fórmula Química 42]



[0138]

Primera Etapa

El compuesto (1) (21.25 g) se disolvió en diclorometano (106 ml), se agregaron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (12.29 g) y piridina (23.2 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 20 minutos. Se agregó ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se

lavó con ácido clorhídrico diluido, una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le agregó hexano, y el precipitado sólido se colectó por filtración para producir el compuesto (2) (22.47 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.41 (3H, s), 3.57 (3H, s), 7.62 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.33 (1H, ddd, J = 8.1, 2.1, 1.2 Hz), 8.59 (1H, t, J = 2.1 Hz).

Segunda Etapa

El compuesto (2) (22.26 g) se disolvió en metanol (111 ml) y se agregó paladio carbono 5% (6.68 g), y la mezcla se agitó por 7 horas en corriente de hidrógeno. Ademas se agregó paladio carbono 5% (4.45 g), la mezcla se agitó por 1.5 horas en corriente de la atmósfera de hidrógeno, la solución de reacción se filtró, y el licor madre se concentró a presión reducida para producir el residuo (15.86 g) del compuesto (3).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.33 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.74 (2H, brs), 6.76 (1H, ddd, J = 7.8, 2.4, 1.2 Hz), 6.95 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.8 Hz).

[0139]

Tercera Etapa

El compuesto (3) (15.81 g) se disolvió en diclorometano (79 ml), y se agregó anhídrido trifluoroacético (13.6 ml) y piridina (7.8 ml) con enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido, solución saturada acuosa de hidróogenocarbonato de sodio, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhídro, y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le agregó hexano y se colectó el precipitado sólido por filtración para producir el compuesto (4) (14.92 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.37 (3H, s), 3.58 (3H, s), 7.42 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.80-7.88 (2H, m), 8.78 (1H, brs).

Cuarta Etapa

El compuesto (4) (4.00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (32 ml), se agregó con enfriamiento con hielo, una solución de bromuro de ciclohexilmagnesio-tetrahidrofurano 1 mol/L,(43.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16.5 horas. Se agregó una solución acuosa de cloruro de amonio con enfriamiento por hielo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los insolubles se eliminaron por filtración. La capa orgánica se lavó con agua, y en ese orden una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto (5) (833 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.20-1.96 (10H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 8.1, 1.7, 1.2 Hz), 8.03 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.07 (1H, brs).

Quinta Etapa

Ioduro de metiltrifenilfosfonio (5.73 g) se suspendió en tetrahidrofurano (21 ml), y se agregó solución de n-butillitio-hexano 1.57mol/ (9.0 ml) gota a gota con enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 50 minutos, se agregó una solución del compuesto (5) (1.42 g) en tetrahidrofurano(8 ml) con enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó acetato de etilo y agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y en orden una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto (6) (1.47 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.10-1.88 (10H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 1.2 Hz), 5.14 (1H, s), 7.21 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.52 (1H, ddd, J = 7.8, 2.1, 1.2 Hz), 7.85 (1H, brs).

Sexta etapa

El compuesto (6) (1.20 g) se disolvió en cloroformo (60 ml), y se agregó yodo (2.46 g), tiocianato de potasio (1.96 g), cloruro de tetra n-butilamonio (50 mg) y agua (3 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 45.5 horas. Se agregó una solución acuosa de tiosulfato de sodio con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y con solución acuosa

saturada de cloruro de sodio en ese orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto (7) (619 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.10-2.10 (11H, m), 3.67, 4.00 (2H, ABq, J = 10.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41-7.48 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (1H, brs).

[0140]

Séptima etapa

El compuesto (7) (70 mg) se disolvió en tetrahidrofurano(0.7 ml), se agregó t-butilamina (0.046 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 26 horas. Se agregó acetato de etilo y agua, la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua, y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida Similarmente, se llevó a cabo una reacción, utilizando el compuesto (7) (578 mg), tetrahidrofurano (5.8 ml), y t-butilamina (0.378 ml). Los residuos de ambas reacciones se combinaron, y se purificaron por cromatografía para producir el compuesto (8) (511 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.90-2.00 (11H, m), 1.47 (9H, s), 3.35, 3.63 (2H, ABq, J = 10.4 Hz), 7.26-7.37 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m).

Octava etapa

El compuesto (8) (464 mg) se suspendió en ácido clorhídrico concentrado (4.6 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2.5 horas. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 mol/L, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto (9) (280 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.94-1.95 (11H, m), 3.52, 3.71 (2H, ABq, J = 10.7 Hz), 3.63 (1H, brs), 4.63 (1H, brs), 6.55 (1H, ddd, J = 7.8, 2.0, 1.2 Hz), 6.73 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.76 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.8 Hz).

Novena etapa

Se suspendió ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico (47 mg) en metanol (1.4 ml), y

se agregaron DMT-MM (88 mg) en metanol (0.7 ml), seguida por el compuesto (9) (70 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregaron acetato de etilo y una solución acuosa de carbonato de potasio 5%, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto (2) (63 mg).

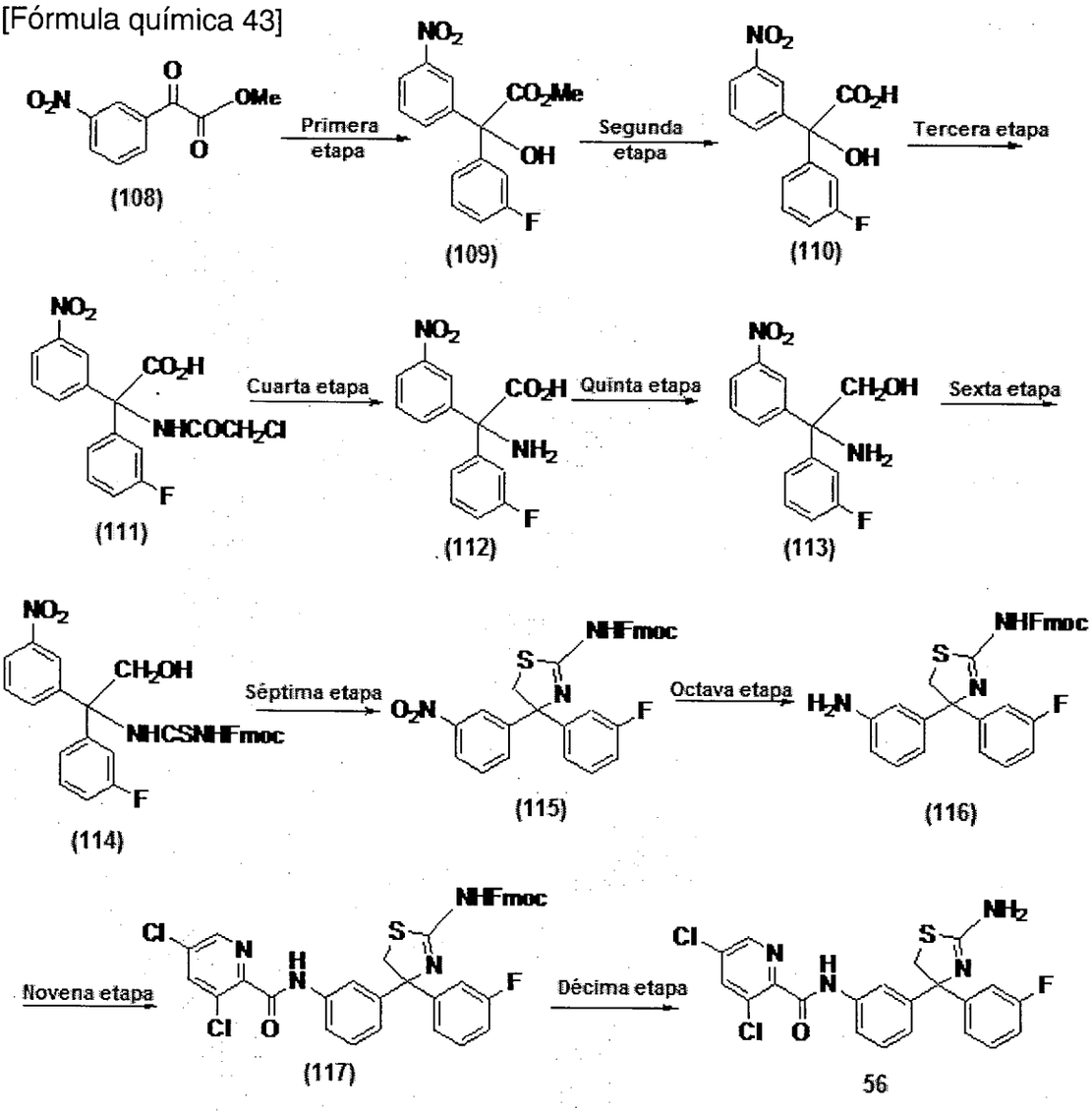
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.80-2.10 (11H, m), 3.59, 3.79 (2H, ABq, J = 11.1 Hz), 4.07 (3H, s), 4.67 (1H, brs), 7.15 (1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 8.1, 1.8, 1.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.53 (1H, s).

[0141]

Ejemplo 2

Síntesis del compuesto 56

[Fórmula química 43]



[0142]

Primera etapa

A una solución del compuesto (108) (4.00 g), en tetrahidrofurano (40 ml) en agitación y con enfriamiento con hielo se adicionó gota a gota solución de bromuro de 3-bromo fenilmagnesio/tetrahidrofurano (24.9 ml). Después de reaccionar durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (109) (3.24 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (3H, s), 4.37 (1H, s), 7.02-7.19 (3H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, dq, J = 8.2, 1.0 Hz), 8.19 (1H, dq, J = 8.2, 1.0 Hz), 8.35 (1H, t, J = 2.1 Hz).

Segunda etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (109) (3.24 g) en metanol (32 ml) se agregó gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L (15.9 ml), y la mezcla se agitó por 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó ácido clorhídrico 2 mol/L para hacer la solución ácida, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (110) (2.77 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.04-7.40 (4H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.84 (1H, dq, J = 8.2, 1.1 Hz), 8.21 (1H, dq, J = 8.2, 1.1 Hz), 8.43 (1H, t, J = 1.9 Hz).

[0143]

Tercera etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (110) (0.96 g) en 2-cloroacetonitrilo (4.98 g) se agregó ácido sulfúrico concentrado (3.23 g), y la mezcla se agitó durante 4 horas. A la reacción se le adicionó agua, la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (111) como un producto crudo.

Cuarta etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (111) (24 ml),disuelto en diclorometano, obtenido en la tercera etapa se le agregó N,N-dimetilfomamida (0.024 g) y oxalil cloruro (1.16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución de reacción se puso en metanol (20 ml) y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (112) como un productoo crudo.

[0144]

Quinta etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (112) en tetrahidrofurano (10 ml), obtenido en la cuarta etapa, se adicionó gota a gota una solución de borano/ tetrahidrofurano 1 mol/L (66.0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución de reacción se puso en hielo, se agregó ácido clorhídrico concentrado para hacer la solución ácida, yla mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 mol/L para hacer la solución básica, la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (113) como un producto crudo.

Sexta etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (113) en acetona (3.6 ml) obtenido en la quinta etapa, se agregó Fmoc isotiocianato (0.40 g), yla mezcla se agitó durante 1.5 horas. La solución de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (114) (0.57 g).

[0145]

Séptima etapa

El compuesto (114) (0.57 g) se disolvió en diclorometano (31 ml), y 1-cloro-N,N-2-trimetil-1-propenilamina (0.27 g) se agregó mientra se agitaba con enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente por 2 horas, se agregó agua, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se evaporó a presión reducida y el

residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (115) (0.24 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.90 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.95 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.25 (1H, t, J = 6.5 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.5 Hz), 6.96-6.99 (1H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.29-7.34 (3H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.29 (1H, t, J = 2.0 Hz).

Octava etapa

A una solución del compuesto (115) (0.22 g) en acetato de etilo (2.2 ml) y metanol (2.2 ml) se agregó paladio carbono en polvo (0.07 g), 10%, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 7 horas. Los insolubles se eliminaron por filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (116) (0.18 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.73 (2H, br s), 3.82 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.27 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.46 (2H, d, J = 7.1 Hz), 6.59-6.71 (2H, m), 6,94-7.18 (4H, m), 7.29-7.32 (4H, m), 7.40 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.62 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.7 Hz).

[0146]

Novena etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del ácido 3,5-dicloropiridina-2-carboxílico en N,N-dimetilfomamida (0.5 ml),se agregó 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.05 mg) y trietilamina (0.01 mg). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó una solución del compuesto (116) (0.05 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (117) (0.05 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.89 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.99 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.26 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.47 (3H, d, J = 6.8 Hz), 6.96 (2.0 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.77

(1H, s).

Décima etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (117) (0.05 g) in diclorometano (0.5 ml) se agregó piperidina (0.03 mg), y la mezcla se agitó durante1 hora. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (56) (0.02 g).

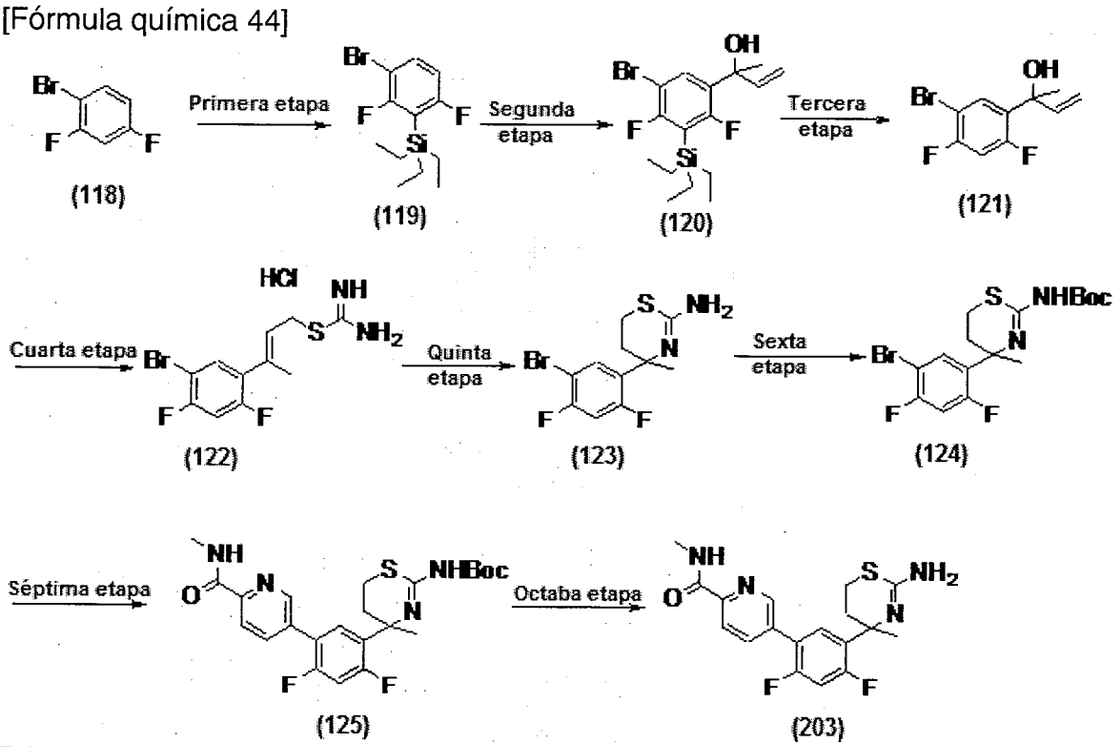
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.78 (2H, br s), 6.88-6.94 (1H, m), 7.17-7.21 (4H, m), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.78-7.81 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.73 (1H, s).

[0147]

Ejemplo de referencia 16

Síntesis del compuesto203

[Fórmula química 44]



Primera etapa

Un material de partida (118) (500 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), LDA (2 mol/L: 2.59 mL) se agregó gota a gota a -78°C, y la mezcla se agitó durante cerca de 1 hora. Despues, se adicionó gota a gota clorotrietilsilano (0.527 mL), la mezcla se agitó durante cerca de 5 horas, se calentó a 0°C, y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después se extrajo con éter, la capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se sometió a cromatografía para producir el producto crudo (119) (932 mg).

Segunda etapa

Diisopropilamina (0.554 mL) se disolvió en tetrahidrofurano(8mL), se agregó gota a gota butillitio (1.66 mol/L: 1.873 mL) a -78°C, y la mezcla se agitó durante10 minutos. Luego, la solución del producto crudo (119) (796 mg) en tetrahidrofurano (4 mL) se agregó gota a gota, la mezcla se agitó durante10 minutos, y se agregó gota a gota metil vinil cetona (0.315 mL), y la mezcla se agitó durante cerca de 3 horas. La mezcla se calentó a 0°C, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo.La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio para producir el producto crudo (120) (1.26 g).

Tercera etapa

El producto crudo (120) (978 mg) se disolvió en etanol (8 mL) y agua (2 mL), se agregó hidróxido de potasio (291 mg), y la mezcla se calentó a reflujo por cerca de 4 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se adicionó agua, acetato de etilo y éter, y la mezcla se extrajo con éter. Después de lavar con solución acuosa de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el residuo resultante se sometió a cromatografía para producir el producto crudo (121) (200 mg).

Cuarta etapa

Al producto crudo (121) (200 mg) se adicionó solución de ácido clorhídrico y ácido acético (1 mol/L: 1.901 mL) y tiourea (63.7 mg), la mezcla se agitó a 40°C por 4.5 horas, y se calentó a 50°C. Después se agitó durante toda la noche, la solución de reacción se concentró para producir el producto crudo (122) (272 mg).

Quinta etapa

Al producto crudo (122) (272 mg) se le agregó ácido trifluoroacético (3 mL) y ácido sulfúrico concentrado(0.162 mL), y la mezcla se agitó a 60°C por cerca de 7 horas. Después se enfrió a temperatua ambiente, la solución de reacción se concentró, se neutralizó con solución acuosa de carbonato de potasio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó por cromatografía producir el compuesto (123) (146 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.62 (1.0H, t, J = 8.24 Hz), 6.86 (1.0H, dd, J = 11.44, 8.08 Hz), 4.40 (2.0H, br s), 3.00 (1.0H, ddd, J = 12.35, 7.32, 3.66 Hz), 2.71 (1.0H, ddd, J = 12.35, 9.76, 3.66 Hz), 2.26 (1.0H, ddd, J = 14.03, 7.32, 3.66 Hz), 1.95 (1.0H, ddd, J = 14.03, 9.76, 3.66 Hz), 1.56 (3.0H, d, J = 1.53 Hz).

Sexta etapa

El compuesto (123) (146 mg) se disolvió en tetrahidrofurano(1.5 mL), y se agregó Boc_2O (298 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por cerca de 1 hora. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio.El residuo resultante se purificó por cromatografía para producir el compuesto (124) (174 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.50 (1.0H, t, J = 8.08 Hz), 6.94-6.89 (1.0H, m), 2.89-2.85 (1.0H, m), 2.66-2.59 (2.0H, m), 2.12-2.05 (1.0H, m), 1.68 (3.0H, s), 1.52 (9.0H, s).

Séptima etapa

Al compuesto (124)(47mg), N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (38 mg) y $PdCl_2$ (dppf) (9.11 mg) se agregó DME (1 mL), se agregó uma solución acuosa de carbonato de sodio (1 mol/L: 0.335 mL), se irradió em un horno de micro-ondas a 70°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción resultante se sometió a cromatografía para producir el producto crudo (125) (24 mg).

Octava etapa

El producto crudo (125) (24 mg) se disolvió en cloroformo (0.5 mL), y se adicionó ácido trifluoroacético (0.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente por 3 horas. La solución de reacción se concentró, se neutralizó, con una solución acuosa de carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio.El residuo resultante se purificó por cromatografía, y se lavó con éter isopropílico para producir el compuesto (203) (3.5 mg).

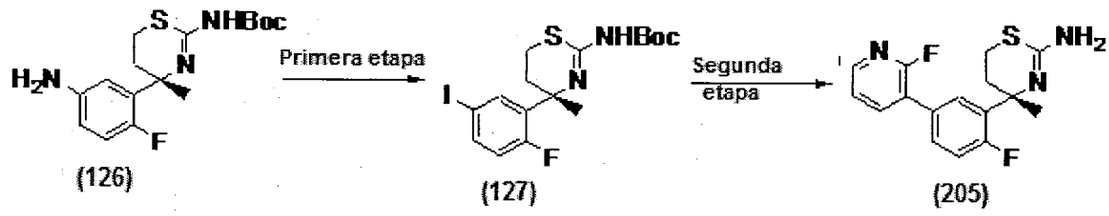
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.85 (1.0H, s), 8.71 (1.0H, s), 8.15-8.08 (2.0H, m), 7.64 (1.0H, t, J = 9.09 Hz), 7.45-7.39 (1.0H, m), 6.00 (2.0H, br s), 3.09-2.99 (1.0H, m), 2.85 (3.0H, d, J = 3.54 Hz), 2.71-2.59 (1.0H, m), 2.15-2.02 (1.0H, m), 1.96-1.85 (1.0H, m), 1.49 (3.0H, s).

[0148]

Ejemplo de referencia 17

Síntesis del compuesto 205

[Fórmula química 45]



Primera etapa

El compuesto (126) (200 mg) se disolvió in acetonitrilo (4 mL), y se agregó una solución acuosa de ácido tetrafluorobórico (0.096 mL). posteriormente,se agregó isopentil nitrito (0.098 mL) a 0°C, la mezcla se agitó durante 30 minutos, se adicionó una solución acuosa de ioduro de potasio (293 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por cerca de 3.5 horas. Se adicionó hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua y con solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por cromatografía para producir el compuesto (127) (87 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.75 (1.0H, s), 7.76-7.61 (2.0H, m), 7.07-6.98 (1.0H, m), 3.03-2.93 (1.0H, m), 2.63-2.54 (1.0H, m), 2.25-2.03 (2.0H, m), 1.50 (3.0H, s), 1.42 (9.0H, s).

Segunda etapa

Al compuesto (127) (100 mg), ácido 2-fluoropiridina-3-borónico (40.7 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (25.7 mg) y carbonato de sodio (47.1 mg) se adicionó DME (2 mL) y agua (0.5 mL), la mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche, se calentó a 70°C, y se agitó cerca de 7.5 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico 2 mol/L, la mezcla se agitó durante toda la noche, se agregó ácido trifluoroacético, y se agitó por 9 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por cromatografía, se lavó con isopropil éter, y se purificó por MS de impacto para producir el compuesto (205) (9.3 mg).

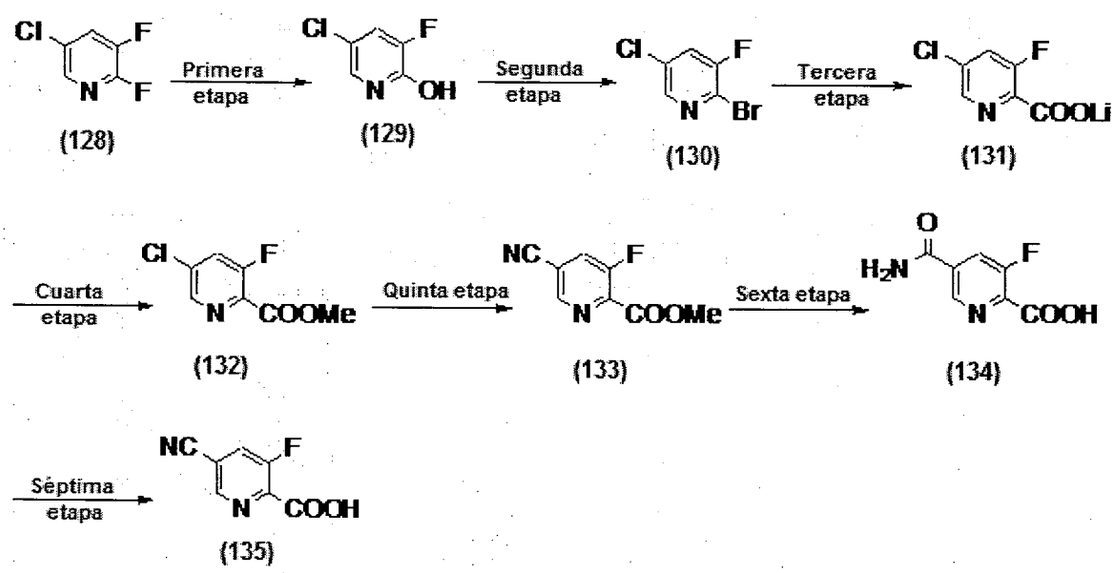
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.31-8.23 (2.0H, m), 8.10-8.03 (1.0H, m), 7.53-7.45 (2.0H, m), 7.42-7.34 (1.0H, m), 3.16-3.09 (1.0H, m), 2.66-2.57 (2.0H, m), 2.08-1.98 (1.0H, m), 1.65 (3.0H, s).

[0149]

Ejemplo de referencia 18

Síntesis del compuesto intermediario (135)

[Fórmula química 46]



Primera etapa

Un material de partida (128) (35 g) e hidróxido de sodio (20.6 g) se

disolvieron en agua (300 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 2.5 horas. Después se enfrió a 0 °C, se adicionó ácido clorhídrico concentrado (44.7 mL), y agua (120 mL), y el sólido precipitado se colectó por filtración para producir el producto crudo (129) (25.9 g). Al filtrado filtrado se le agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 4 mol/L para hacer la solución neutra, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio para producirel producto crudo (2) (5.29 g).

Segunda etapa

Oxibromuro de fósforo (100 g) se disolvió en tolueno (100 mL), y la mezcla se calentó y sedisolvió a 60°C. El producto crudo (129) (25.7 g) se añadió lentamente a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a 110°C por 4 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se agregó hielo de agua a 0°C, se adicionó hidróxido de sodio10 mol/L (174 mL) a la misma temperatura, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrógeno carbonato de sodio y con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio para producir el producto crudo (130) (40.3 g).

Tercera etapa

Butillitio (2.73 mol/L: 0.914 mL) se disolvió en tolueno (5 mL) y hexano (3 mL), y una solución del producto crudo (130) (500 mg) en tolueno (1 mL) se agregó gota a gota a -78°C. Después de agitar por 45 minutos, se adicionó hielo seco lentamente, la mezcla se agitó durante 40 minutos, y se calentó a temperatura ambiente. Después se agregó éter, el precipitado sólido se colectó por filtración para producir el producto crudo (131) (461 mg).

Cuarta etapa

El producto crudo (131) (361 mg) se disolvió en metanol (8mL), se adicionó cloruro de tionilo (0.218 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por cerca de 2 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, la solución se concentró, y se agregó hidrógeno carbonato de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio para producirel producto crudo (132) (243.6 mg).

Quinta etapa

El producto crudo (132) (100 mg), $Pd(OCOCF_3)_2$ (17.54 mg), cinc en polvo (6.55 mg), 1,1'-binaftil-2-ildi-ter-butilfosfina (18.5 mg) y cianuro de cinc (57.8 mg) se disolvieron en DMAC (3 mL) en corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 80°C por cerca de 3 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo, el sólido resultante se filtró, se agregó agua al filtrado, la mezcla se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. Este se purificó por cromatografía para producir el compuesto (133) (54.3 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.97 (1.0 H, S), 8.62 (1.0H,d,J=9.35 Hz),3.93 (3.0 H,s).

Sexta etapa

El compuesto (133) (64 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/L (0.391 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. La solución se concentró, y se agregó ácido clorhídrico 2 mol/L (0.195 mL) a 0°C, y el sólido resultante se colectó por filtración para producir el producto crudo (134) (47 mg).

Séptima etapa

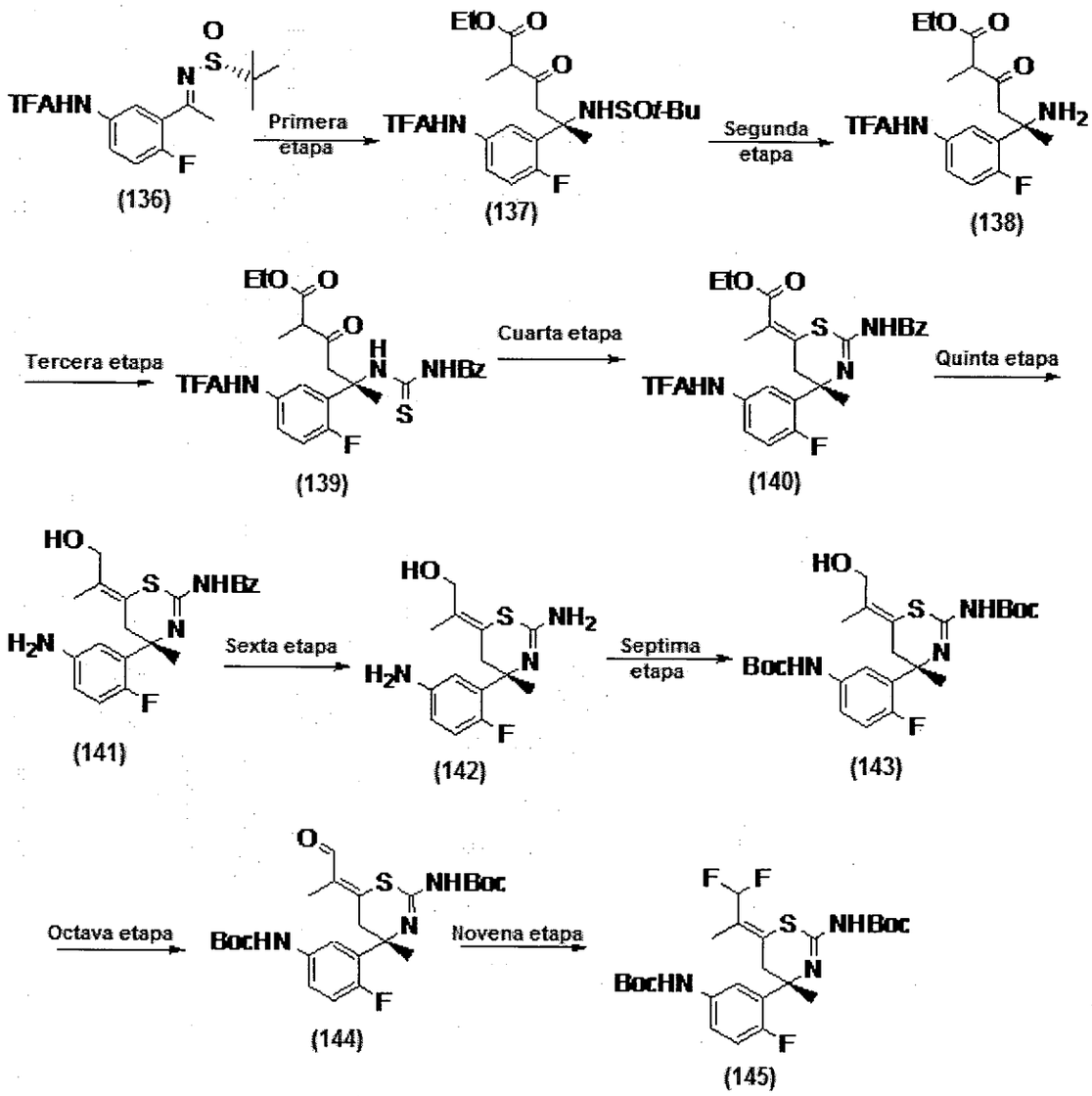
El producto crudo (134) (47 mg) se disolvió en DMF (1 mL), se agregó oxalil cloruro (0.066 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L (0.638 mL) a la misma temperatura, y la mezcla se extrajo con ester acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio para producir el producto crudo (135) (8 mg). De otra lado, la capa acuosa en extracción se concentró, se agregó tetrahidrofurano al residuo resultante, y se filtró la mezcla. El filtrado se concentró para producir el producto crudo (135) (28 mg).

[0150]

Ejemplo de referencia 19

Síntesis del compuesto intermediario 145

[Fórmula química 47]



Primera etapa

A una solución de diisopropilamina (13.1 g) diluida con tetrahidrofurano (75 ml) se adicionó gota a gota, una solución 2.67 mol/L de n-butillitio/hexano (48.6 ml) de -25 a -40°C durante 5 minutos mientra se agitaba. Además, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 20 minutos, y se agregó una solución de etil 2-metil-3-oxobutanoato (9.36 g) diluida con tetrahidrofurano(75 ml), durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 50 minutos, y se agregó gota a gota una solución del compuesto (136) (7.63 g) disuelto en tetrahidrofurano (150 ml), durante 10 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura por 75 minutos, se transfirió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a

cromatografía en columna para producir el compuesto (137) (6.57 g).

^{1}H-NMR (d6-DNSO) δ: 1.03-1.21 (15H, m), 1.69-1.77 (3H, m), 3.41-3.70 (3H, m), 4.01-4.12 (2H, m), 5.23-5.33 (1H, m), 7.11-7.23 (1H, m), 7.62-7.69 (1H, m), 7.87-7.96 (1H, m), 11.28-11.37 (1H, m).

Segunda etapa

El compuesto (137) (7.57 g) se disolvió in 22 ml of etanol, se agreg una solución 2 mol/L de ácido clorhídrico/etanol (22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua, se lavó con hexano-dietil éter (1:1), la capa acuosa se hizo básica con carbonato de potasio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (138). Toda la cantidad se utilizó en la siguiente reacción sin purificar

Tercera etapa

El compuesto (138) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), se agregó con enfriamiento con hielo benzoil isotiocianato (2.05 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos.El solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (139). La cantidad total se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Cuarta etapa

Al compuesto (139) se adicionó ácido sulfúrico concentrado (30 ml), preenfriado en hielo para que se disolviera gradualmente, y la solución se agitó a 15°C por 40 minutos. Otra vez se agregó ácido sulfúrico concentrado preenfriado en hielo (10 ml), y la mezcla se agitó a 20°C por 20 minutos. La solución de reacción se transfirió a agua con hielo, se neutralizó con carbonato de potasio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (140) (2.86 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.74 (3H, s), 1.93 (3H, s), 2.71 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.97 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.6, 9.1 Hz), 7.29-7.38 (3H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.00 (2H, d, J= 7.1 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 9.55-9.68 (1H, br), 12.06-12.36 (1H, br).

Quinta etapa

El compuesto (140) (296.6 g) se disolvió en tolueno (3 ml), se agregó una solución 1 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (3.31 ml), gota a gota a -78°C durante 5 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura por 1 hora más, y se agitó por 1 hora con enfriamiento por hielo. Se agregaron 10 ml de una solución acuosa al 20 p/p% de tartrato de sodio y potasio, se agregaron 10 ml de acetato de etilo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (141). La cantidad total se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Sexta etapa

El compuesto (141) se disolvió en etanol (3.0 ml), se agregó hidracina monohidrato (0.268 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se sometióa cromatografía en columna para producir el compuesto (142) (94.4 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.60 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.46 (1H, d, J= 13.9 Hz), 3.20 (1H, d, J = 13.9 Hz), 2.79-3.69 (5H, br), 4.00 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.08(1H, d, J = 12.1 Hz), 6.42-6.50 (1H, m), 6.63-6.69 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J= 11.1, 8.6 Hz).

Séptima etapa

El compuesto (142) (94 mg) se disolvióen tetrahidrofurano (2 ml), se agregó t-butil dicarbonato (209 mg), y la mezcla se agitó a 60°C por 2 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (143) (111 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, s), 1.46-1.50 (21H, m), 1.69-1.75 (1H, br), 2.55 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.51 (1H, d, J= 14.2 Hz), 4.00(1H, d, J= 12.6 Hz), 4.08 (1H, d, J = 12.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 10.6, 9.6 Hz), 6.98-7.06 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.77-7.85 (1H, m).

Octava etapa

El compuesto (143) (110 mg) se disolvió en cloruro de metileno (2 ml), se agregó dioxido de manganeso (510 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celita, y el filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (144). La cantidad total se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Novena etapa

El compuesto (144) se disolvió en cloruro de metileno (2 ml), se agregó N,N-dietilaminosulfuro triflururo (88 ul) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 1 hora, a 50°C por 3 horas, y a 65°C por 3 horas. A la solución de reacción se le adicionó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (145) (30.2 mg).

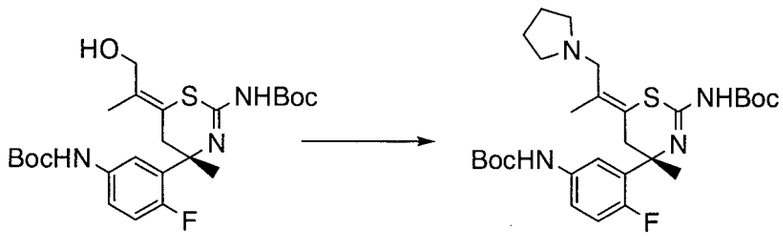
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (9H, s), 1.52 (3H, s), 1.53 (9H, s), 1.74 (3H, s), 2.73 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.00 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.49 (1H, t, J = 53.8 Hz), 6.50-6.54 (1H, m), 6.91-7.07 (3H, m), 7.47-7.62 (1H, m).

[0151]

Ejemplo de referencia 20

Síntesis del compuesto intermediario (147)

[Fórmula química 48]



(146) (147)

El compuesto (146) (126 mg) se disolvió en cloruro de metileno (1.3 ml), y se agregó dióxido de manganeso (600 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se filtró a través de Celita, y el solvente del filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno-ácido acético (9:1) (1.3 ml), se agregaron; pirrolidina (210 μl) y triacetilborohidruro de sodio (109 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio,y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (147) (65.4 mg).

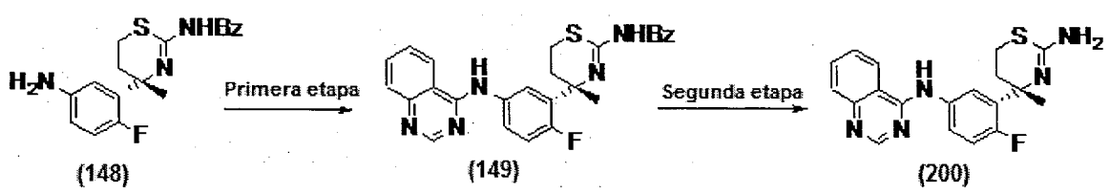
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (9H, s), 1.52 (1H, s), 1.53 (9H, s), 1.67-1.73 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.94-2.03 (2H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 2.42-2.56 (3H, m), 2.91 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.00 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.70 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.47-6.63 (1H, m), 6.69-6.77 (1H, m), 6.92-7.08 (3H, m), 7.57-7.68 (1H, m).

[0152]

Ejemplo de referencia 21

Síntesis del compuesto 200

[Fórmula química 49]



(148) (149) (200)

Primera etapa

El compuesto (148) (100 mg) se disolvió in 2-propanol (2 ml), se agregó 4-cloroquinazolina (52.7 mg), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo. Después de 6 horas, se agregó 4-cloroquinazolina (24.0 mg), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo 2 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (149) (126 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.83 (3H, s), 2.11-2.18 (1H, m), 2.75-2.82 (1H, m), 2.90-2.92 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.40-7.51 (6H, m), 7.60 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.88-7.90 (2H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.71 (1H, s).

Segunda etapa

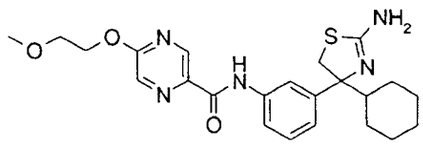
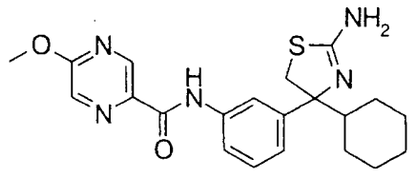
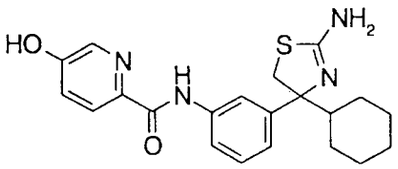
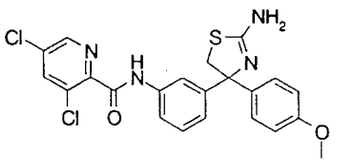
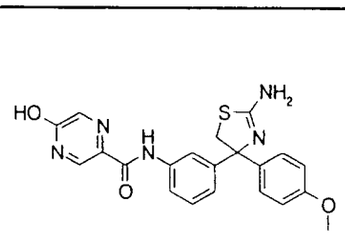
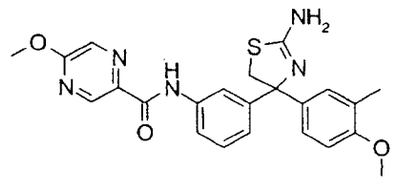
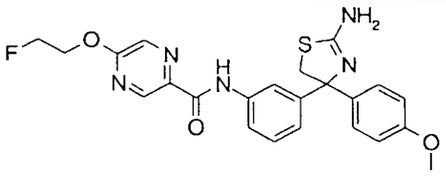
El compuesto (149) (131 mg) se disolvió in etanol (1 ml), se agregó hidracina hidrato (0.067 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto 200 (57 mg).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.50 (3H, s), 1.81-1.87 (1H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 5.84 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.54 (2H, t, J = 4.1 Hz), 9.89 (1H, s).

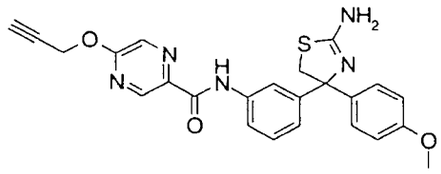
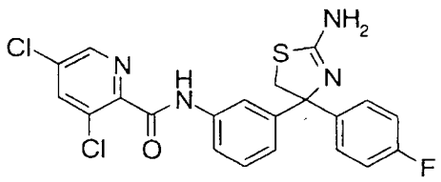
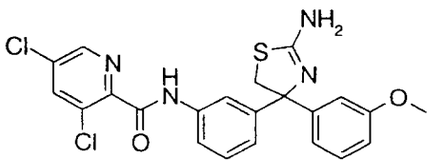
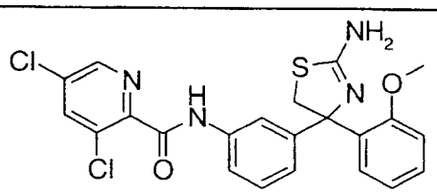
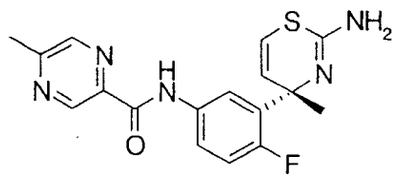
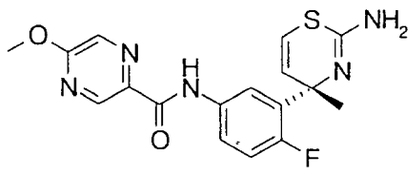
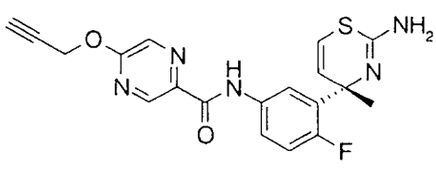
[0153]

Similarmente, los siguientes compuestos se sintetizaron si es necesario, se llevó a cabo una reacción de condensación con un precursor en el que se protegió un grupo amino de una parte del anillo tiazol, por ejemplo, como el compuesto (21) descrito en el ejemplo de referencia 1, y finalmente, se eliminó el grupo protector para obtener una sustancia objetivo.

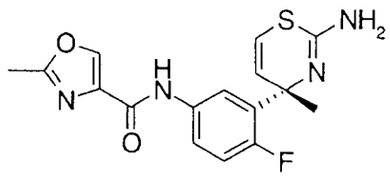
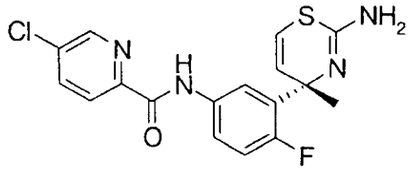
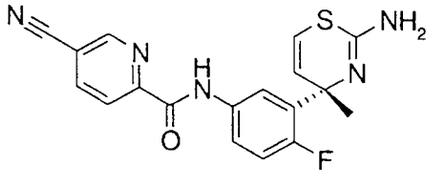
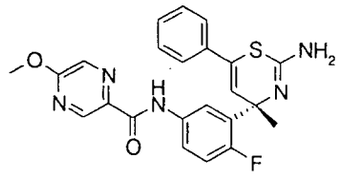
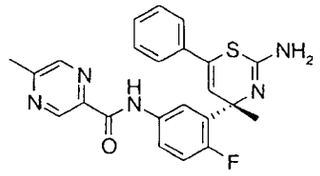
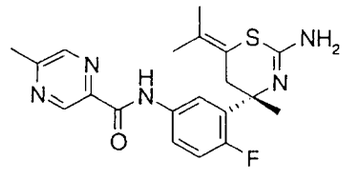
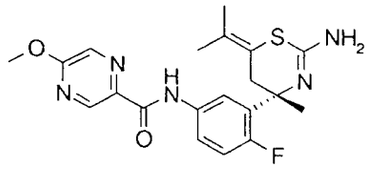
[Tabla 1]

Compuesto No.	Esructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)	uv
1		456		
2		412	^{1}H-NMR($CDCl_3$) d: 0.80-2.10 (11H, m), 3.59, 3.79 (2H, ABq, J = 11.1 Hz), 4.07 (3H, s), 4.67 (1H, brs), 7.15 (1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 8.1, 1.8, 1.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.53 (1H, s).	
3		397		
4		473		
5		422		
6				
7				

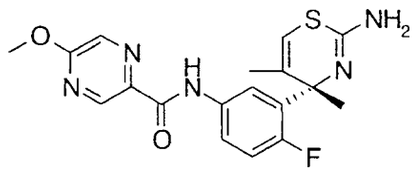
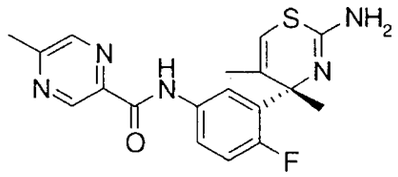
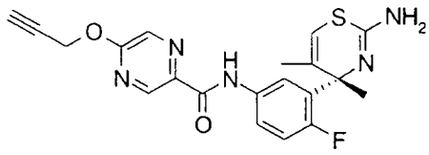
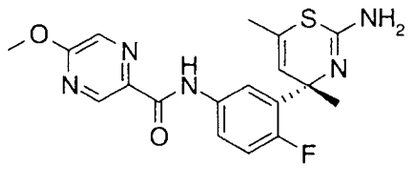
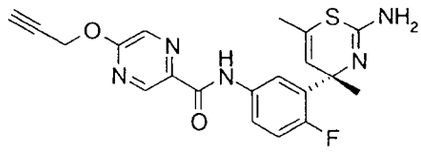
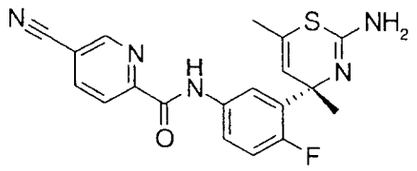
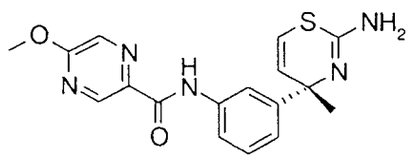
[0154]
[Tabla 2]

Compuesto No.	Esructura	MS [M+1]	NMR solvente, δ)	uv
8				
9		461		
10		473		
11		473		
12		358		
13			1H-NMR (CDCl3) d : 1.71 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.28 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.45 (1H, s).	
14		398		231, 259

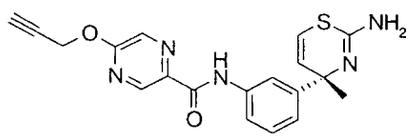
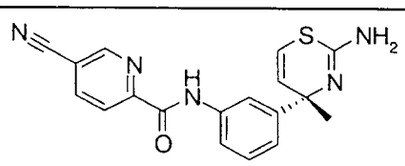
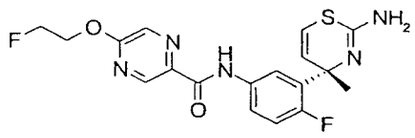
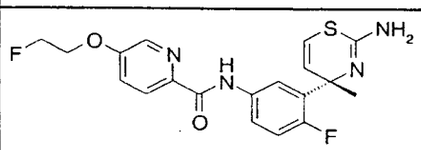
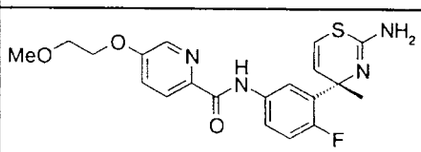
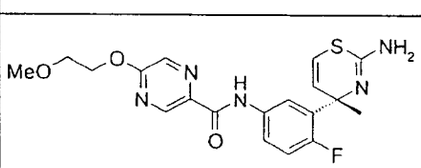
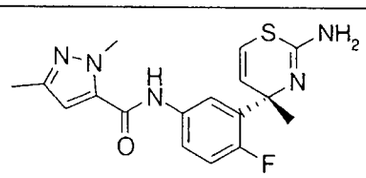
[0155]
[Tabla 3]

Compuesto No.	Esructura	MS [M+1]	NMR solvente, δ)	uv
15			1H-NMR (CDCl3) d : 1.70 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.27 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.56 (2H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.61 (1H, s).	
16		377		
17			1H-NMR (CDCl3) d : 1.71 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.29 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.65 (2H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.86 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.81 (1H, s).	
18			1H-NMR (CDCl3) d : 1.81 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.30-7.39 (3H, m), 7.48 (2H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.62 (2H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.45 (1H, s).	
19				201, 213
20			1H-NMR (CDCl3) d : 1.56 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.65 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.69 (3H, s), 2.96 (1H, d, J = 14.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.8, 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.0, 2.9 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.8, 3.9, 2.9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.35 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.59 (1H, s).	
21			1H-NMR (CDCl3) d : 1.58 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.65 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.99 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.07 (3H, s), 7.04 (1H, dd, J = 11.8, 8.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.6, 3.9, 2.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.47 (1H, s).	

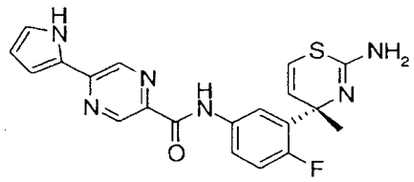
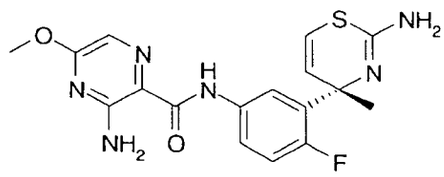
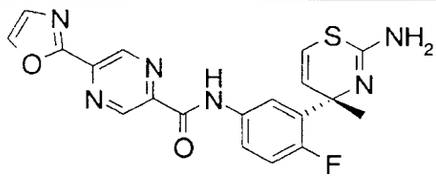
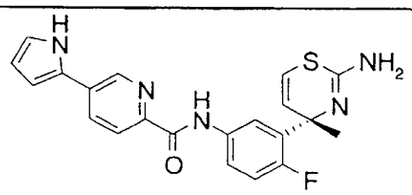
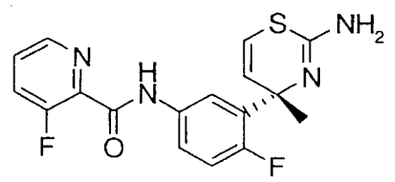
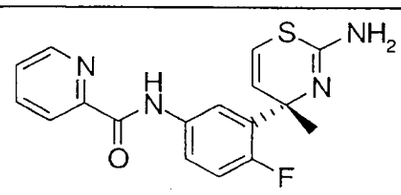
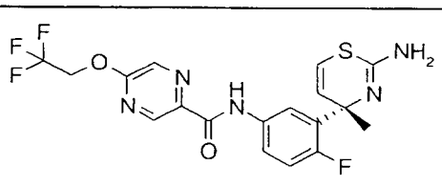
[0156]
[Tabla 4]

Compuesto No.	Esructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)	uv
22				193
23				201, 212
24			1H-NMR (CDCl3) d : 1.74 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.56 (1H, t, J = 2.4 Hz), 5.09 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.01 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.65-7.74 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.46 (1H, s).	
25				222
26				196, 207
27			1H-NMR (CDCl3) d : 1.69 (3H, s), 1.98 (3H, d, J = 1.5 Hz), 5.98 (2H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.86 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1, 0.9 Hz), 8.88 (1H, dd, J = 2.0, 0.9 Hz), 9.80 (1H, s).	
28				201, 211

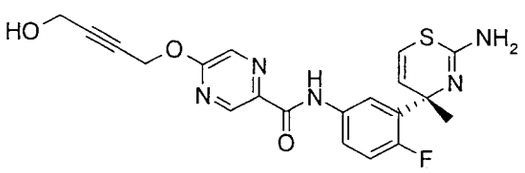
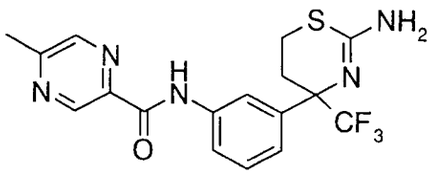
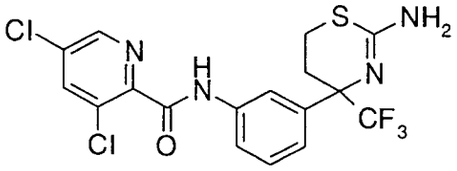
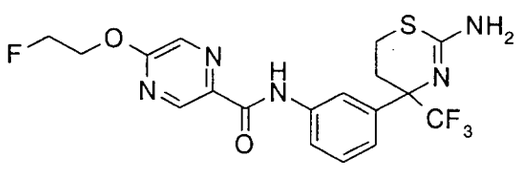
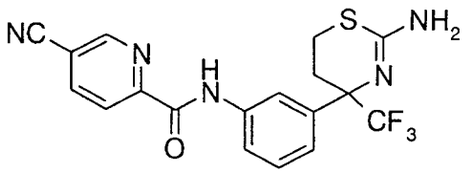
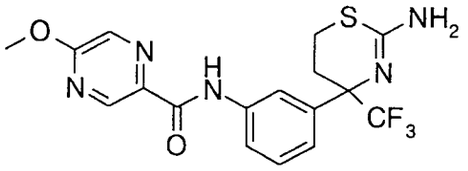
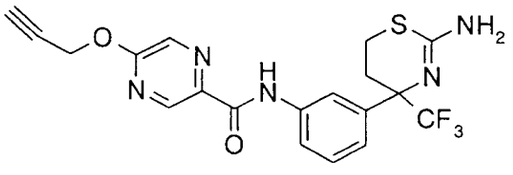
[0157]
[Tabla 5]

Compuesto No.	Esructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)	uv
29				193
30				199
31			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 4.63 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.71 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.76 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.88 (1H, t, J = 3.8 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.72 (1H, dt, J = 8.3, 3.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.45 (1H, s).	
32			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 4.41 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.49 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.75 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.87 (1H, t, J = 3.8 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 8.3, 3.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.39 (1H, s).	
33			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 3.71 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.29 (2H, dd, J = 5.3, 3.3 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 8.3, 3.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 3.0 Hz), 10.37 (1H, s).	
34			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.53 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72 (1H, t, J = 3.8 Hz), 7.9 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.86 (1H, s), 10.43 (1H, s).	
35			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.80 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 10.16 (1H, s).	

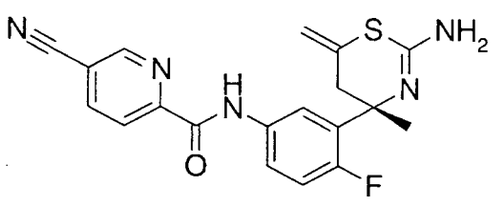
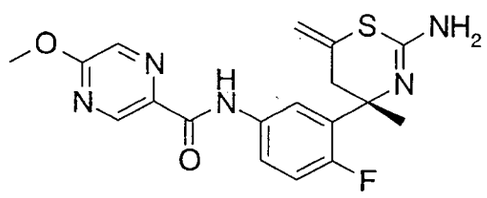
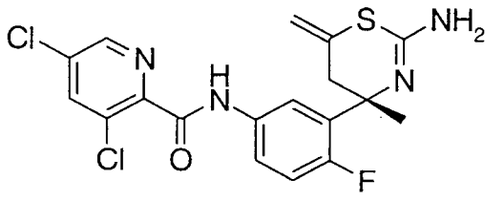
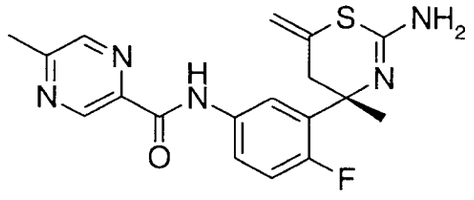
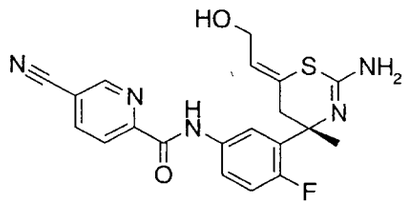
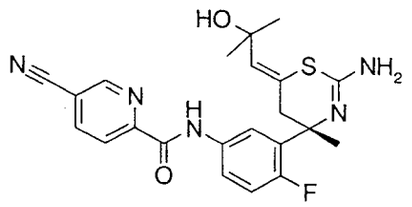
[0158] [Tabla 6]

Compuesto No	Estructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)	uv
36			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (3H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.74 (1H, dt, J = 8.8, 3.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 9.08 (2H, d, J = 13.2 Hz), 10.50 (1H, s), 11.97 (1H, s).	
37			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.31 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.52 (1H, s), 7.63-7.67 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 10.08 (1H, s).	
38			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.31 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.64 (1H, s), 7.74-7.76 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 8.49 (1H, s), 9.37 (2H, dd, J = 3.5, 1.5 Hz), 10.84 (1H, s).	
39			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.23 (1H, dd, J = 5.6, 2.5 Hz), 6.32 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.85 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 4.1, 2.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.76-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.45 (1H, s), 11.70 (1H, s).	
40				
41				
42				

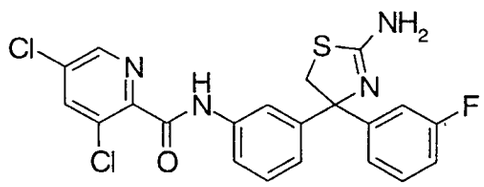
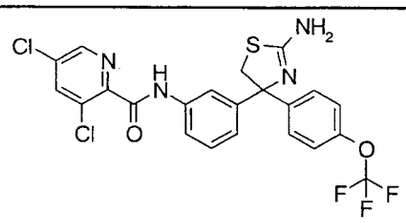
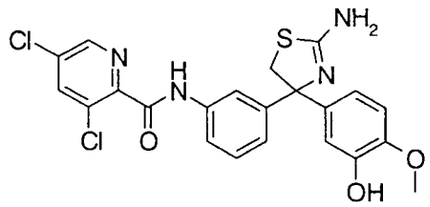
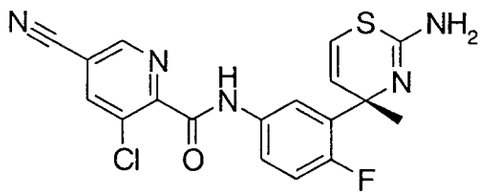
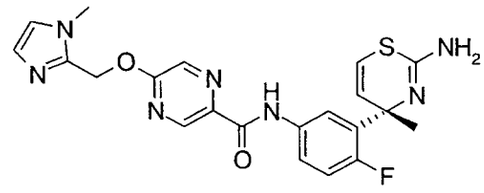
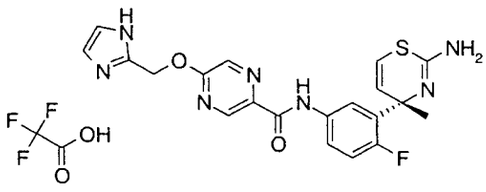
[0159]
[Tabla 7]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente
43			
44		396	0.98 (Método A)
45		449	1.29 (Método A)
46		444	1.2 ((Método A)
47		406	1.17 ((Método B)
48		412	1.12 ((Método A)
49		436	1.32 ((Método B)

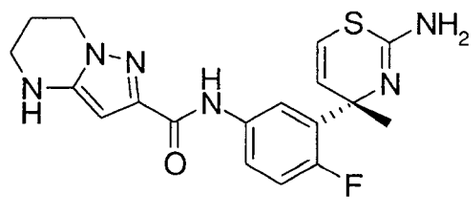
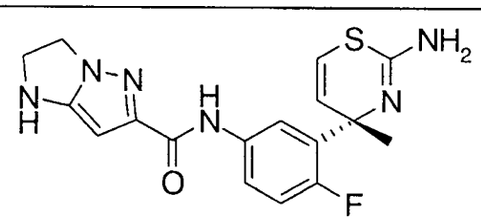
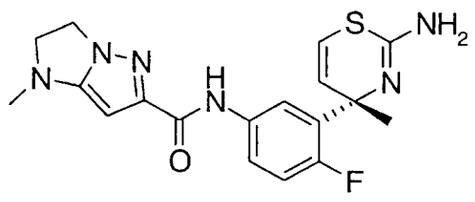
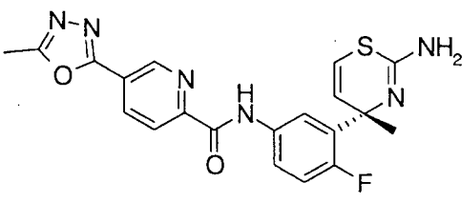
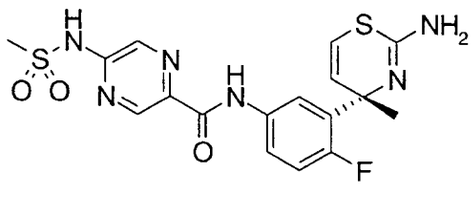
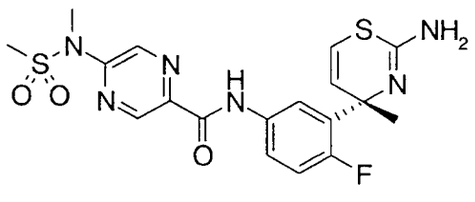
[0160] [Tabla 8]

	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendenteshift value: ascending order)
50		382	1.22 (Método B)
51		388	1.25 (Método B)
52		425	1.35 (Método B)
53		372	1.37 (Método B)
54		412	1.19 (Método B)
55		440	1.24 (Método B)

[0161]
[TABLA 9]

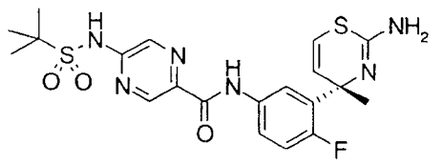
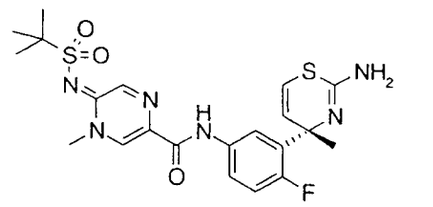
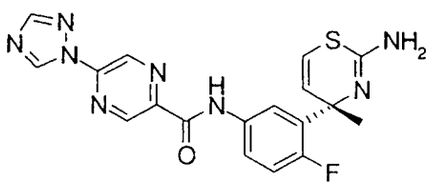
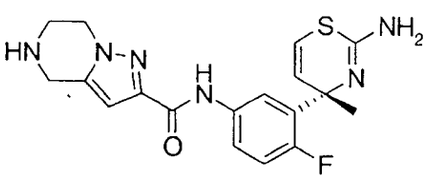
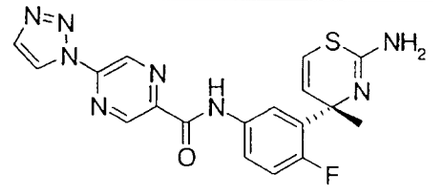
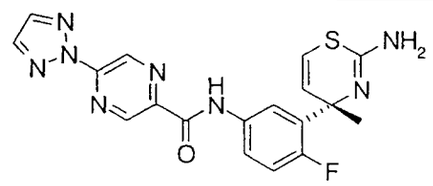
Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente
56		461	
57		527	
58		489	
59		402	1.05 (Método A)
60			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.71-7.73 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.45 (1H, s).
61			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.83 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J = 9.6, 2.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.55 (2H, s), 7.92-7.96 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.78 (1H, s).

[0162]
[Tabla 10]

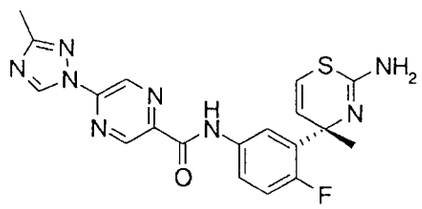
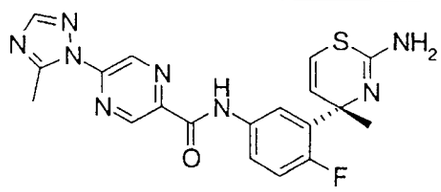
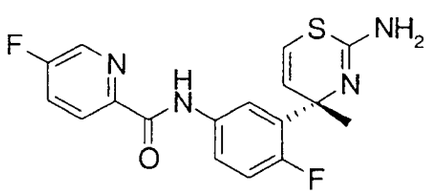
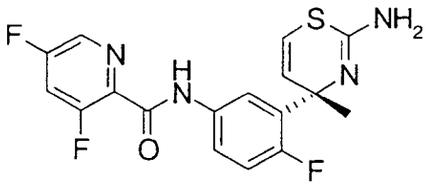
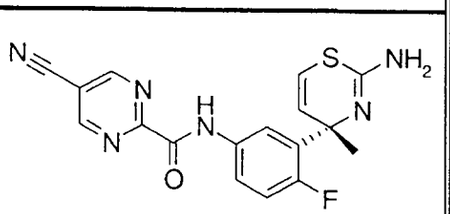
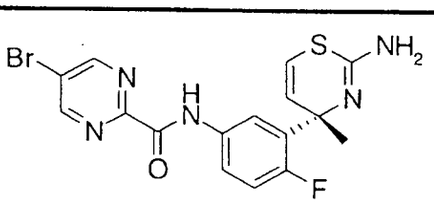
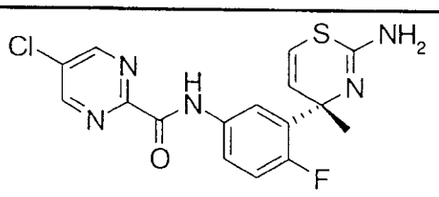
Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
62			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.53 (3H, s), 2.00-2.06 (2H, m), 3.18-3.19 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.65 (1H, s), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.26 (3H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.67 (1H, s).
63			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.53 (3H, s), 3.88-3.90 (2H, m), 4.16-4.19 (2H, m), 5.71 (1H, s), 5.91 (1H, t, J = 2.5 Hz), 6.13 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.25 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 9.76 (1H, s).
64			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.20 (2H, t, J = 7.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.24 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.78 (1H, s).
65			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 2.65 (3H, s), 6.11-6.20 (1H, m), 6.31 (2H, s), 6.42-6.51 (1H, m), 7.08-7.20 (1H, m), 7.72-7.82 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.54-8.62 (1H, m), 9.26 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.76 (1H, s).
66			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.80 (3H, s), 3.39 (3H, s), 6.36 (1H, dd, J = 9.6, 3.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.86-7.92 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.94 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.69 (1H, s), 11.26 (1H, s).
67			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.43 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.7, 8.6 Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.84 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.59 (1H, s).

LC/MS retention time (measurement

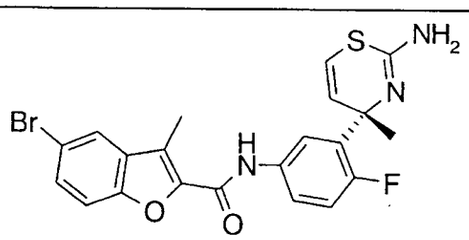
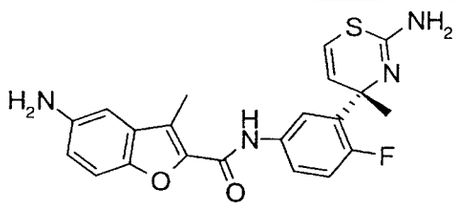
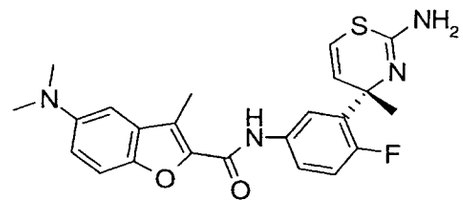
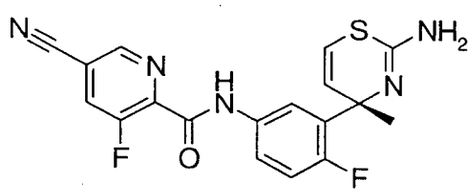
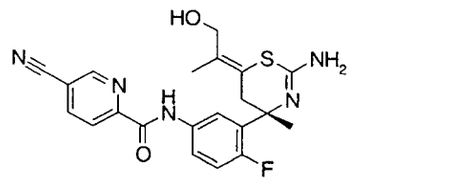
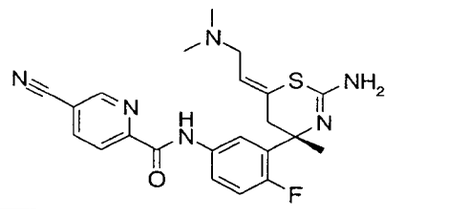
[163]
[Tabla 11]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)
68			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.37 (9H, s), 1.74 (3H, s), 6.31 (1H, dd, J = 9.6, 3.0 Hz), 6.58 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.82-7.88 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J = 7.4, 2.3 Hz), 8.64 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.66 (1H, s), 11.14 (1H, s).
69			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.40 (9H, s), 1.55 (3H, s), 3.68 (3H, s), 6.14 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.27 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65-7.71 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.76 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.37 (1H, s).
70			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.7, 8.6 Hz), 7.71-7.78 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.49 (1H, s), 9.22 (2H, dd, J = 10.9, 1.3 Hz), 9.58 (1H, s), 10.79 (1H, s).
71			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 1.99 (1H, s), 3.15 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.92 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.26 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.48 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.61-7.68 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.93 (1H, s).
72			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72-7.79 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.13 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.50 (1H, s), 10.83 (1H, s).
73			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.38 (2H, s), 9.25 (1H, d, J = 1.0 Hz), 9.39 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.78 (1H, s).

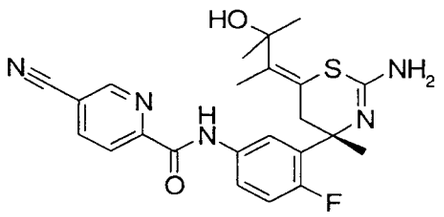
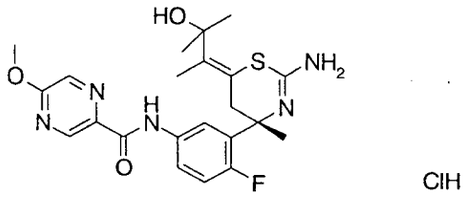
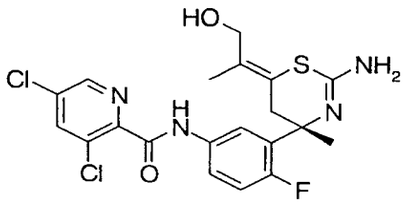
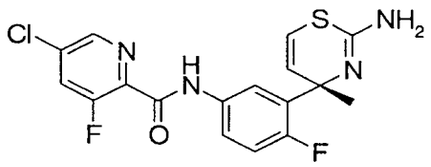
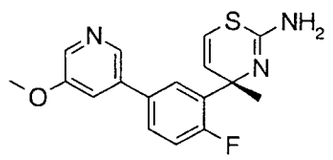
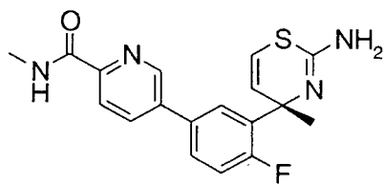
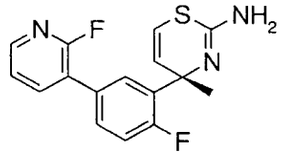
[0165]
[Tabla 12]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)
74			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 2.46 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.30 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.71-7.77 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.16 (2H, dd, J = 9.4, 1.3 Hz), 9.42 (1H, s), 10.78 (1H, s).
75			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 2.83 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.1, 3.5 Hz), 6.32 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, t, J = 9.9 Hz), 7.70-7.79 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 9.21 (2H, d, J = 6.6 Hz), 10.78 (1H, s).
76			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.30 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz) 1, 7.13 (1H, dd, J = 11.2, 9.2 Hz), 7.74 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.65 (1H, s), 10.54 (1H, s)
77			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.31 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.69 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.15 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.65 (1H, s), 10.57 (1H, s)
78			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.31 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.86 (1H, m), 9.52 (2H, s), 10.90 (1H, s)
79			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 3.6 Hz), 6.32 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, m), 9.21 (2H, s), 10.74 (1H, s)
80			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.17 (1H, dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 6.33 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.85 (1H, m), 9.14 (2H, s), 10.74 (1H, s)

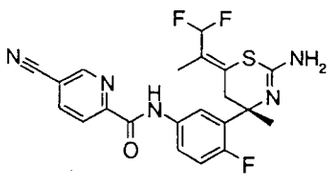
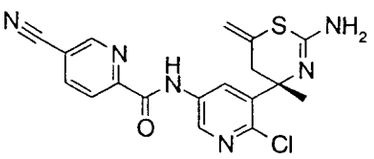
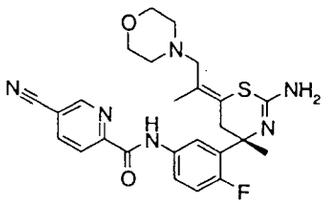
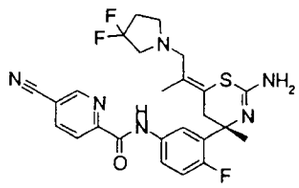
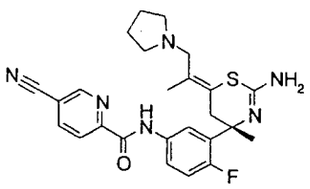
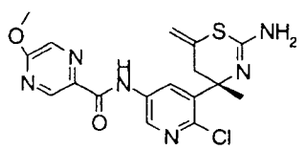
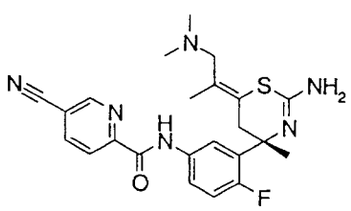
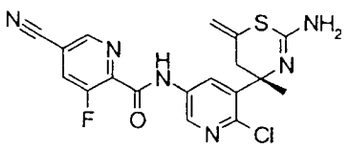
[0165]
[Tabla 13]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
81			1H-NMR (CDCl3) d: 1.72 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.77 (2H, brs), 6.28 (2H, m), 6.98 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.73 (2H, m), 8.28 (1H, brs)
82			
83			
84		386	1.04 (Método B)
85		426	1.21 (Método B)
86			

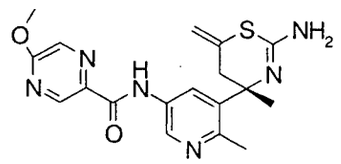
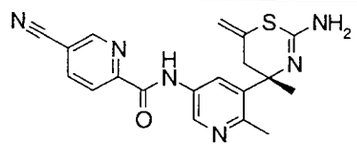
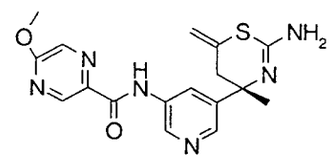
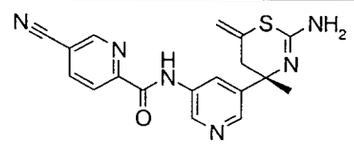
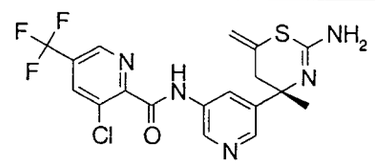
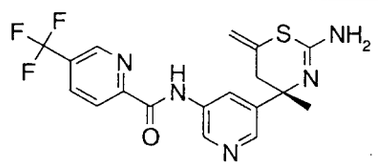
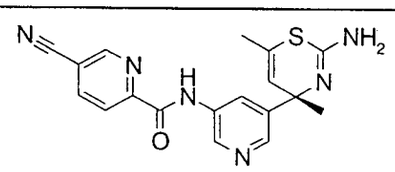
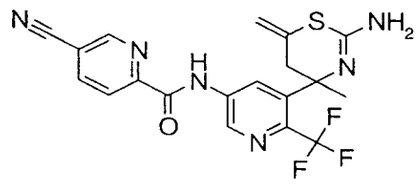
[0166]
[Tabla 14

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
87		454	1.36 (Método B)
88		460	1.38 (Método B)
89		469	1.3 (Método B)
90		395	1.14 (Method A)
91		330	0.8 (Método A)
92		357	0.92 (Método A)
93		318	0.99 (Método A)

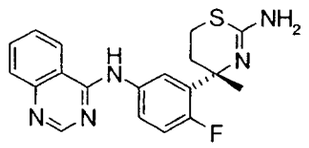
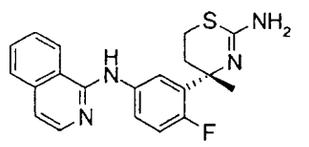
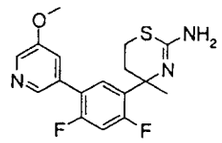
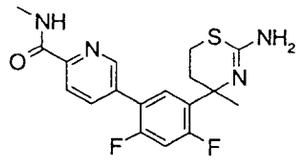
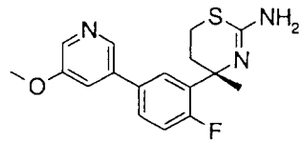
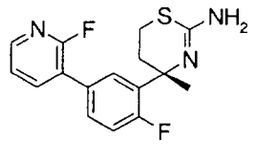
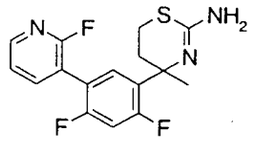
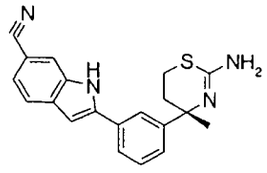
[0167] [Tabla 15]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
94		446	1.38 (Método B)
95		399	1.08 (Método B)
96		495	0.89 (Método B)
97	 ClH ClH	512	1.43 (Método B)
98		479	0.81 (Método B)
99		405	1.18 (Método B)
100		453	0.88 (Método B)
101		417	1.02 (Método B)

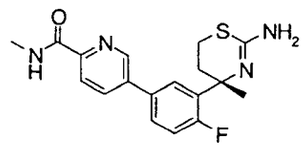
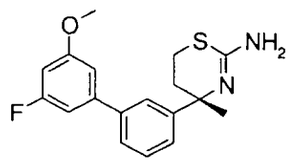
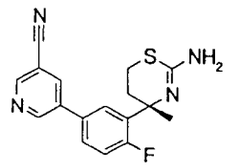
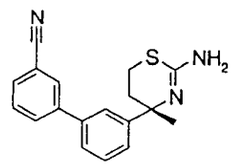
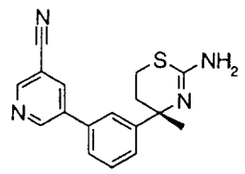
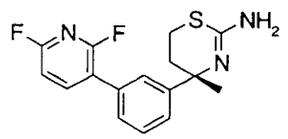
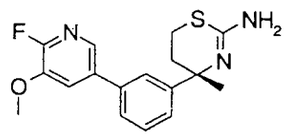
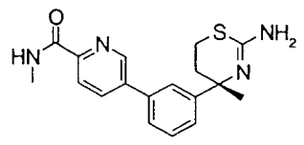
[0168]
[Tabla 16]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
102		385	0.88 (Método B)
103		379	0.85 (Método B)
104		371	0.98 (Método B)
105		365	0.92 (Método B)
106		442	1.26 (Método B)
107		408	1.23 (Método B)
108		365	0.96 (Método B)
109		433	1.34 (Método B)

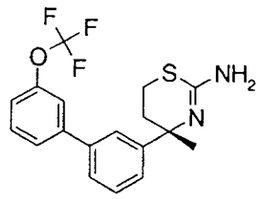
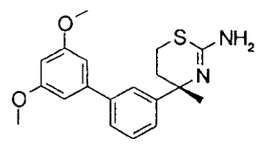
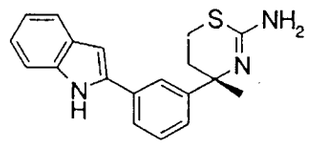
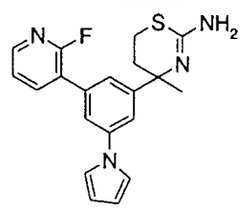
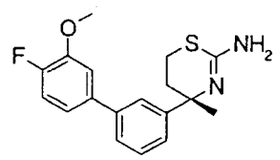
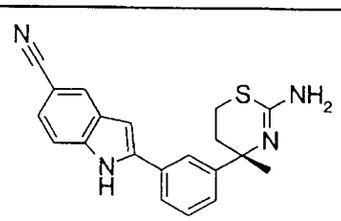
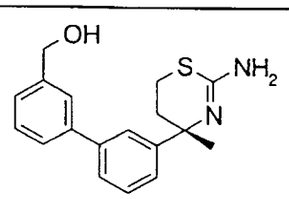
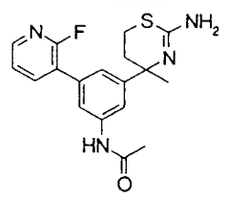
[0169]
[Tabla 17]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
200			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.50 (3H, s), 1.81-1.87 (1H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 5.84 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.54 (2H, t, J = 4.1 Hz), 9.89 (1H, s).
201			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.51 (3H, s), 1.79-1.81 (1H, m), 2.22-2.22 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 5.87 (2H, br s), 7.08 (1H, dd, J = 12.2, 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.79-7.81 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.19 (1H, s).
202		350	
203		377	
204		332	
205		320	
206		338	
207		347	

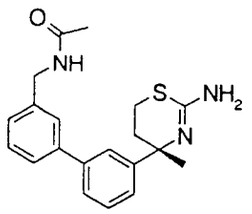
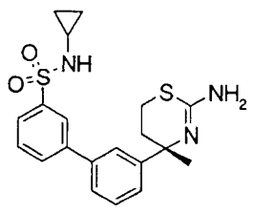
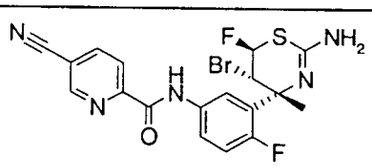
[0170]
[Tabla 18]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
208		359	0.93 (Método A)
209		331	1.33 (Método A)
210		327	0.96 (Método A)
211		308	1.13 (Método A)
212		309.0	0.88 (Método A)
213		320	1.11 (Método A)
214		332	1.06 (Método A)
215		341	0.96 (Método B)

[0171] [Tabla 19]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
216		367	1.4 (Método (A)
217		343	1.37 (Método A)
218		322	1.34 (Método A)
219		367	1.43 (Método A)
220		331	1.32 (Método A)
221		347	1.25 (Método A)
222		313	1.02 (Método A)
223		359	0.87 (Method B)

[0172]
[Tabla 20]

	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente
224		354	0.94 (Método A)
225		402	1.11 (Método A)
226		466	1.51 (Método B)

[0173]

El efecto del presente compuesto se confirmó por los siguientes ejemplos ensayos.

Ejemplos.

Ejemplo de Ensayo 1 Ensayo de inhibición de actividad de β secretasa.

48.5 µl de la solución del péptido sustrato (Biotín-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu: X=ε-ácido amino-n-caprónico, Eu=criptato de europio se añadió a cada pozo de una placa en la mitad del área de 96 pozos (una placa negra: Corning Incorporated), y después de la adición de 0.5µL de la muestra de ensayo disuelta en (N-N'-dimetilformaldehído) y 1µl de BACE-1 humano recombinante (R&D Systems), la mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 3 horas. El péptido sustrato se sintetizó por reacción de Criptato TBPCOOH mono SMP (CIS bio international) con Biotin- XSEVNLDAEFRHDSGC (Peptide Institute, Inc.). Las concentraciones finales del péptido sustrato y de BACE-1 humano recombinante se ajustaron a 18nM y 7.4nM respectivamente y la reacción se llevó a cabo en amortiguador de acetato de sodio (acetato de sodio 50 mM, pH 5.0, 0.008% de Triton X-10).

Después de la incubación para la reacción se disolvieron 50µl de 8.0 µg/ml de Streptavidina-XL665 (CIS bio international) en amortiguador de fosfato (150mM K_2HPO_4-KH_2PO_4, pH 7.0 0.008% de Triton X-100, 0.8M KF) se adicionó en cada pozo y se dejó en reposo a 30°C x 1 hora. Después, se midió la intensidad de la fluorescencia (longitud de onda de excitación:320nm, longitud de onda de medición:620nm y 665nm) usando un contador Wallac 1420 de multietiqueta (Perkin Elmer Life Sciences). La actividad enzimática se determinó de la razón de conteo de cada longitud de onda (10.000 x conteo 665/conteo 620) y se calculó la concentración inhibitoria de 50% contra la actividad enzimática. Los valores de IC_{50} de los compuestos ensayados se indican en la tabla 21.

[0174]

[Tabla 21]

Compuesto No.	IC_{50} (µM)	Compuesto No.	IC_{50} (µM)
2	0.514	58	0.186
3	0.966	59	0.019
16	0.010	60	0.243
20	0.095	61	0.169

21	0.019	63	0.435
22	0.572	66	0.296
23	5.280	70	0.036
24	0.054	72	0.250
33	0.073	73	0.234
35	0.096	75	0.697
38	0.304	76	0.062
39	0.097	79	0.024
44	2.130	81	0.007
46	0.611	99	0.014
47	0.091	101	0.022
48	0.273	102	0.036
51	0.016	104	0.063
53	0.076	106	0.102
56	0.352		

Los siguientes compuestos mostraron el valor IC_{50} para 1μM o menos por un ensayo similar.

Los compuestos 1, 4, 5, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 45, 49, 50, 52, 54, 55, 57, 74, 77, 78, 80, 84, 85, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 103, 105, 107, y 108.

[0175]

Ejemplo de Ensayo 2. Efecto en descenso sobre β amiloide en cerebro de ratas. El compuesto ensayado se suspendió en metilcelulosa 0.5%, la concentración final se ajustó a 2 mg/mL, y ésta se administró oralmente a ratas machos Srg:SD (de 7 a 9 semanas de edad) a razónde 10 mg/kg. En un grupo de control vehículo, solamente se administró metilcelulosa 0.5%, y se llevó a cabo un ensayo de administración entre 3 a 8 animales por grupo. Se aisló el cerebro 3 horas después de la administración, se aisló un hemisferio cerebral, y se midió el peso de cada éste, el hemisferio fue rápidamente congelado en nitrógeno liquido, y almacenado a -80°C hasta la fecha de la extracción. El hemisferio cerebral congelado se transfirió a un homogenizador manufacturado por Teflon (marca registrada) con enfriamiento por hielo, se añadió 5 veces el volumen del peso de la extracción amortiguadora (que contiene 1% de CHAPS({3-[(3-

cloroamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato}), 20 mM Tris-HCl (pH 8.0), 150 mM de NaCl, inhibidor completo de proteasa (Roche), y el movimiento ascendente y descendente se repitió, y este se homogenizó para solubilizar durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un tubo de centrífuga, y se le permitió reposar en hielo durante 3 horas o más y, después de esto se centrifuga a 100,000 x g y 4°C durante 20 minutos. Después de la centrifugación, el sobrenadante se transfirió a una placa ELISA (producto No. 27730, Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.) para medir β amiloide 1-40. La medida de ELISA se llevó a cabo de acuerdo con la instrucción anexa. El efecto del descenso se calculó como una razón comparada del nivel del β amiloide 1-40 del cerebro con el grupo de vehículo control de cada ensayo.

El presente compuesto mostró efecto extremadamente excelente en el ensayo, y mostró que el compuesto tiene alta actividad inhibitoria para β amiloide intracerebral.

[0176]

Ejemplo de Ensayo 3 Ensayo MBI para CYP3A4 fluorescente

El ensayo MBI para CYP3A4 fluorescente es un ensayo de mejoramiento de la investigación de la inhibición de CYP3A4 de un compuesto por una reacción de metabolismo, y el ensayo se lleva a cabo usando, como la enzima CYP3A4 expresada en *Escherichia coli* y empleando, como un índice, una reacción en la que 7-benziloxitrifluorometilchmarin (7-BFC) se debenciliza por la enzima CYP3A4 para producir el metabolito, 7-hidroxitrifluorometilchmarin (HFC) que emite luz fluorescente.

Las condiciones de reacción son como siguen : sustrato, 5.6 μmol/L de 7-BFC; tiempo de pre-reacción, de 0 o 30 minutos; tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 25°C (temperatura ambiente); contenido de CYP3A4 (expresado en *Escherichia coli*), en pre-reacción 62.5 pmol/mL, en reacción 6.25 pmol/mL (a 10 veces la dilución); concentración de la droga de ensayo, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 μmol/L (seis puntos).

La enzima en un amortiguador K-Pi (pH 7.4) y una solución de ensayo de la droga como una solución de pre-reacción se agregaron a una placa de 96 pozos

a la composición de la pre-reacción, una parte de ella se transfirió a otra placa de 96 pozos de tal manera que se diluyó 1/10 por un sustrato en un amortiguador K-Pi, NADPH se agregó como un co-factor para iniciar una reacción como un índice (sin pre- incubación) y, después de un tiempo predeterminado de la reacción se agregó, acetonitrilo/0.5 mol/L. se agregó Tris (trishidroxiaminometano) = 4/1 para detener la reacción. Además, se agregó NADPH a la solución de pre- incubación restante para iniciar la pre-incubación (con pre-incubación) y, después de un tiempo predeterminado de pre-incubación, una parte se transfirió a otra placa así que se diluyó 1/10 con un sustrato y un amortiguador K-Pi para iniciar una reacción como un índice. Después de un tiempo predeterminado de la reacción, se agregó acetonitrilo /0.5 mol/L, Tris (trishidroxiaminometano) = 4/1 para detener la reacción .Para la placa sobre la cual cada reacción índice se ha llevado a cabo, se midió un valor de fluorescencia de 7-HFC que es un metabolito, con un lector de placa fluorescente. (Ex = 420 nm, Em = 535 nm). La adición de solamente DMSO .que es el solvente que disuelve la droga para el sistema de reacción se adoptó como control (100%), el (%) de actividad residual se calculó para cada concentración de la droga ensayada agregada como la solución, y se calculó el IC_{50} por estimación inversa por un modelo logístico utilizando una concentración y una tasa de inhibición. Cuando hay una diferencia entre los valores IC_{50} de 5 μM o más, ésta se define como (+) y, cuando la diferencia es 3 μM o menos, ésta se definió como (-).

(Resultado)

Compuesto 99: (-)

Compuesto 108 (-)

[0177]

Ejemplo de Ensayo 4. Ensayo de inhibición de CYP

Utilizando un conjunto de microsomas hepáticos humanos disponible comercialmente, y empleando, como marcadores, O-deetilación 7-etoxiresorufin (CYP1A2), metil-hidroxilación tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación mefenitoina (CYP2C19), O-demetilación dextrometorfan (CYP2D6), y hidroxilación terfenedina como reacciones típicas del metabolismo de sustrato de 5 formas principales de enzimas CYP humanas (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evalúo un grado inhibitorio para cada cantidad de producción de metabolito mediante un compuesto de ensayo.

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 0.5 μmol/L de etoxiresorufin (CYP1A2), 100μmol/L de tolbutamida (CYP2C9), 50 μmol/L de S-mefenitoina (CYP2C19), 5 μmol/L de dextrometorfan (CYP2D6), 1 μmol/L de terfenedina (CYP3A4); tiempo de reacción 15 minutos; temperatura de reacción, 37°C; enzima, conjunto de microsomas hepáticos humanos 0.2 mg proteína/mL; concentración de la droga en el ensayo, 1, 5, 10, 20 μmol/L (cuatro puntos).

Cada cinco clases de sustratos, los microsomas hepáticos humanos, o una droga de ensayo en 50 mM de amortiguador de Hepes se agregó como solución de reacción a una placa de 96 pozos en la composición como se describió anteriormente, se agregaron NADPHs, un cofactor para iniciar las reacciones del metabolismo como marcadores y, después de la incubación a 37°C durante 15 minutos, se agregó una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos, se cuantificó resorufin (metabolito CYP1A2) en el sobrenadante por medio del contador multietiqueta fluorescente, y se cuantificaron por LC/MS/MS hidróxido de tributamida (metabolitoCYP2CP), mefenitoina 4' hidroxido (metabolitoCYP2C19), dextrometorfan (metabolitoCYP2D6), y terfenadina alcohol (metabolitoCYP3A4).

La adición al sistema de reacción de solamente DMSO como solvente de disolución de la droga se adoptó como un control (100%), el % de actividad residual se calculó para cada concentración de la droga de ensayo agregada como la solución y el IC_{50} se calculó por estimación inversa por un modelo logístico usando una concentración y una tasa de inhibición.

(Resultado)

Compuesto No.35: cinco clases > 20 μM

Compuesto No.63: cinco clases > 20 μM

Compuesto No.68: cinco clases> 20 μM

Compuesto No.104: cinco clases > 20 μM

Compuesto No.106: cinco clases > 20 μM

[0178]

Ejemplo de Ensayo 5. Ensayo de Solubilidad.

Una serie de diluciones duplicadas (12 puntos) de una solución 10 mM de

un compuesto de ensayo en DMSO se agregó a un medio (JP-I, JP-II) (2%), y se evalúo la solubilidad en 3 etapas (alta; > 40 μM, Media; 3-40 μM,baja < 3 μM) a partir de la turbidez después de 4 horas (información de la cristalización) .
(Resultado)
Compuesto No.2: alta (JP-I)
Compuesto No.9: alta (JP-I)
Compuesto No.23: alta (JP-I)
Compuesto No.32: alta (JP-I)
Compuesto No.60: alta (JP-I)
Compuesto No.70: alta (JP-I)

[0179]
Ejemplo de Ensayo 6
Ensayo de Estabilidad del Metabolismo.

Utilizando un conjunto de microsomas hepáticos humanos disponible comercialmente, el compuesto a ensayar se hizo reaccionar durante un tiempo constante, la tasa residual se calculó comparando una muestra que reaccionó y una muestra que no reaccionó, por lo tanto, se evalúo el grado de metabolismo en el hígado.

Se llevó a cabo una reacción (reacción oxidativa) a 37°C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de 1 mmol/L de NADPH en 0.2 mL de un amortiguador (50 mmol/L de Tris-HCl pH 7.4, 150 mmol/L de cloruro de potasio, 10 mmol/L de cloruro de magnesio) que contiene 0.5 mg de proteína/mL de microsomas de hígado humano. Después de la reacción, se agregaron, 50 μL de la solución de reacción a 100 μL de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v), se mezcló y centrifugó a 3000 rpm por 15 minutos. El compuesto de ensayo se cuantificó en el sobrenadante por LC/MS/MS, y se calculó la cantidad residual del compuesto de ensayo después de la reacción, dejando una cantidad de compuesto que es 100% en 0 minutos.
(Resultado)
Compuesto No.38: 95%
Compuesto No.70: 94%
Compuesto No.212: 95%
Compuesto No.213: 98%

[0180]

Ejemplo de Ensayo. Ensayo hERG.

Con el propósito de evaluar el riesgo de la prolongación del intervalo QT de un electrocardiograma, los efectos sobre el retardo de la corriente K+ rectificada (I_{Kr}), que juega un papel importante en el proceso de repolarización ventricular, se estudió utilizando células HEK293 que expresan el gen humano éter-a-go-go relacionado con el canal (hERG).

Después que una célula se mantuvo en un potencial de membrana de -80 mV por el método patch clamp de célula total usando un sistema automático de patch clamp (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), Se registró el I_{Kr} inducido por la despolarización por la estimulación del pulso a +50 mV por 2 segundos y además, la repolarización por la estimulación del pulso a -50 mV por 2 segundos. Después de que la corriente generada se estabilizó. se aplicó una solución extracelular (NaCl: 137 mmol/L, KCl: 4 mmol/L, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 1.8 mmol/L, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 1 mmol/L, glucosa: 10 mmol/L, HEPES ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico): 10 mmol/L, pH=7.4) en la cual el compuesto de ensayo se ha disuelto en una concentración objetivo a la célula en la condición de temperatura ambiente durante 10 minutos. Del registro de I_{Kr}, se midió un valor absoluto de la cola de la corriente pico basado en el valor de corriente en el potencial de membrana en reposo usando un software de análisis (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Además, se calculó el % de inhibición relativo a la cola de la corriente del pico antes de la aplicación de la sustancia de ensayo, y comparada con el grupo vehículo aplicado (0.1% solución de dimetil sulfóxido) para evaluar la influencia de la sustancia de ensayo sobre el I_{Kr}.

(Resultado)

Compuesto 92: 7.9%

Compuesto 102: 2.3%

[0181]

Ejemplo de Ensayo 8

Ensayo FAT

Se inoculó cada 20 μL de *Salmonella typhimurium* (cepas TA98 y TA100) almacenado en congelación, en 10 mL de medio nutritivo líquido (2.5% caldo nutritivo Oxoid No.2), y los cultivos se inocularon a 37°C con agitación por 10 horas. 9 mL del cultivo TA98 se centrifugaron (2000 × g, 10 minutos) para eliminar el medio, y las bacterias se suspenden en 9 mL de Micro F amortiguador de (K_2HPO_4: 3.5 g/L, KH_2PO_4: 1 g/L, $(NH_4)_2SO_4$: 1 g/L, citrato trisódico dihidratado: 0.25 g/L, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0.1 g/L), y la suspensión se agregó a 110 mL de medio de exposición (Micro F amortiguador que contiene Biotina: 8 μg/mL, histidina: 0.2 μg/mL, glucosa: 8 mg/mL). se adicionaron 3.16 mL del cultivo TA100 a 120 mL de medio de exposición para preparar la solución de ensayo bacterial. Se mezclan 588 μL de la solución bacterial de ensayo (o solución mezclada de 498 μl de solución de ensayo bacterial y 90 μL de la mezcla S9 en el caso con el sistema de activación metabólica) con cada una de 12 μL de la siguiente solución : solución en DMSO de la sustancia de ensayo (8 niveles de dosis desde la máxima dosis 50 mg/mL a razón de dos veces); el DMSO como control negativo; 50 μg/mL de solución de 4-nitroquinolino-1-óxido en DMSO como control positivo para TA98 sin activación del sistema metabólico; 0.25 μg/mL de solución de 2-(furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida en DMSO como control positivo para TA100 sin activación del sistema metabólico ; 40 μg/mL de solución de 2-aminoantraceno en DMSO como control positivo para TA98 con activación del sistema metabólico; o 20 μg/mL de solución de 2-aminoantraceno en DMSO como control positivo para TA100 con activación del sistema metabólico. 12 μL de la solución y 588 μL de la solución de ensayo bacterial (una solución mezcla de 498 μl de la solución de ensayo bacterial y 90 μL de mezcla de S9 con la condición de activación metabólica) se mezclaron e incubaron a 37°C con agitación durante 90 minutos. 460 μL de la solución bacterial expuestos a la sustancia de ensayo se mezclaron con 2300 μL del medio indicador (Micro F amortiguador que contiene biotina: 8 μg/mL, histidina: 0.2 μg/mL, glucosa: 8 mg/mL, púrpura de Bromo Cresol : 37.5 μg/mL), cada 50 μL se dispensaron en los 48 pozos por dosis en las placas de micropozos, y se sometieron a cultivo estacionario a 37°C por 3 días. Un pozo que contiene las bacterias, las cuales obtuvieron la habilidad de proliferación por mutación en el gen que codifica la aminoácido (histidina) sintetasa, cambia el color de púrpura a amarillo debido al cambio de pH. Se contó el número de pozos amarillos entre el total de los 48 pozos por dosis, y se evalúo la mutagenicidad por comparación con

el grupo de control negativo. (-) significa que la mutagenicidad es negativa y (+) significa positiva.

[0182]

Ejemplo de Preparación 1

Un gránulo que contiene los siguientes ingredientes se produce.

Ingrediente	Compuesto representado por la formula (I)	10 mg
	Lactosa	700 mg
	Almidón de maíz	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

El compuesto representado por la fórmula (1), y la lactosa se pasan através de un tamiz de 60 mesh. El almidón de maíz se pasa a través de un tamiz de 120 mesh. Esto se mezcla con un mezclador tipo V. Al polvo mezclado se le agrega una solución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad), Esta se amasa, se granula (granulación por extrusión, diámetro del poro de 0.5 a 1 mm), y se seca. El resultado es un gránulo seco que pasa a través de un tamiz de vibración (12/60 mesh) para obtener un gránulo.

[0183]

Ejemplo de Preparación 2

Un gránulo para llenar una cápsula que contiene los siguientes ingredientes se produce.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	15 mg
	Lactosa	90 mg
	Almidón de maíz	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

El compuesto representado por la fórmula (I), y lactosa se pasaron a través de un tamiz de 60 mesh. El almidón de maíz se pasó a través de un tamiz de 120 mesh. Estos de mezclaron y se agregó solución de HPC-L al polvo mezclado, éste se amasa, se granula y se seca. El gránulo seco resultante se ajusta en el tamaño, y 150 mg de éste relleno se ponen en una cápsula dura de gelatina No.4

[0184]

Ejemplo de Preparación 3

Una tableta que contiene los siguientes ingredientes se produce.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	90 mg
	Celulosa microcristalina	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		150 mg

El compuesto representado por la fórmula (I), lactosa, celulosa microcristalina y CMC-Na (sal sódica de carboximetilcelulosa) se pasa a través de un tamiz de 60 mesh, y se mezcla. Se mezcla estearato de magnesio con el polvo mezclado para obtener una mezcla de polvo para tabletear. La mezcla de polvo presente se comprime directamente para obtener una tableta de 150 mg.

[0185]

Ejemplo de Preparación 4

Los siguientes ingredientes se calentaron, se mezclaron, y se esterilizaron para obtener un inyectable.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	3 mg
	Surfactante no-iónico	15 mg
	Agua purificada para Inyección	1 ml

[Aplicabilidad Industrial]

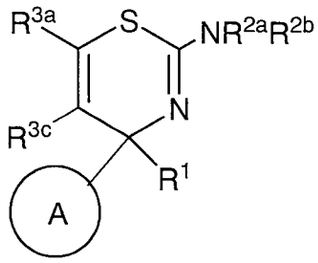
[0186]

El presente compuesto puede ser un medicamento útil como agente para tratar enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depositación de la proteína β amiloide.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula química 1]



(I)

En donde el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^1 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, ciano, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

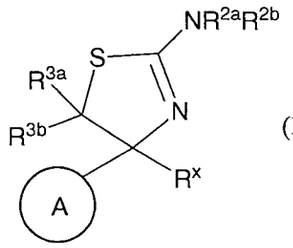
R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, alcoxicarbonilo mas bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^{3a} y R^{3c} tomados juntos pueden forma un anillo;

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (II):

[Fórmula química 2]



(II)

En donde R^x es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

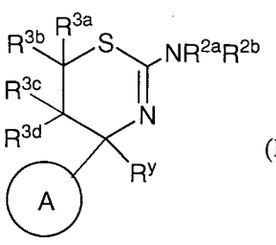
R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, alcóxicaebonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoil opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y

el anillo A, R^{2a} y R^{2b} son como se definieron en la reivindicación 1,

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

3. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (III):

[Fórmula química 3]



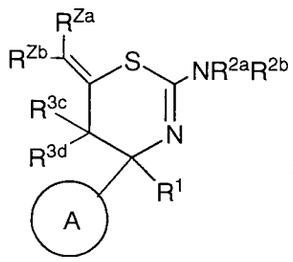
(III)

En donde R^y es halógeno alquilo más bajo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo más bajo opcionalmente

sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcoxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano. alcoxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y
El anillo A, R^{2a}, y R^{2b} son como se definieron en la reivindicación 1,
O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este

4. Un compuesto representado por la fórmula (IV):
[Fórmula química 4]



(IV)

En donde R^{Za} y R^{Zb} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o tomados juntos con un átomo de carbono al cual ellos se unen para formar un carbociclo; y
El anillo A, R^1, R^{2a}, y R^{2b} son como se definieron en la reivindicación 1, y R^{3c} yR^{3d} son como se definieron en la reivindicación 3,
O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{3a} y R^{3c} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 5, en donde R^1 es alquilo de un número de carbonos de 1 a 3, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^X cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenil opcionalmente sustituido un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

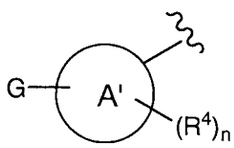
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o 7, en donde R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} yR^{3d} sontodos hidrógeno, su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^{2a} yR^{2b} son ambos hidrógeno, os u sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el anillo A es

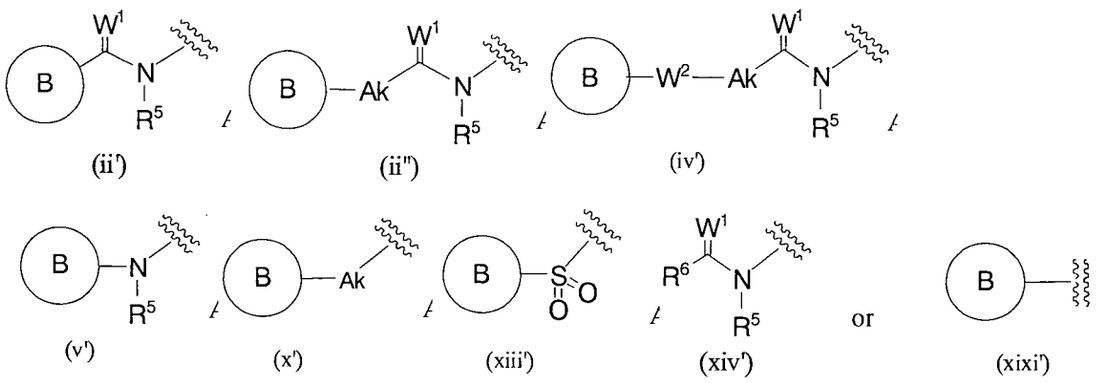
[Fórmula química 5]



En donde el anillo A' es un grupo carbocíclico o un grupo hetrocíclico;

G es

[Fórmula química 6]



En done R^5 es hidrógeno, alquilo o acilo más bajo;

R^6 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, o alquinilo más bajo opcionalmente sustituido;

W^1 es O o S;

W^2 es O, S o NR^5;

Ak es alquileno más bajo opcionalmente sustituido, alquenileno más bajo opcionalmente sustituido, o alquinileno más bajo opcionalmente sustituido; el anillo

B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;
R^4 es cada uno independientemente halógeno, hidróxi, mercapto, halógeno alquilo más bajo, alquilo más bajo, alcóxi más bajo, amino opcionalmente sustituido, o alquiltio más bajo, y n es un entero de 0 a 2;
O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación11, en donde el anillo ring A' es fenil o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación11, en donde el anillo A' es un grupo heteromonocíclico aromático que contiene nitrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el anillo B es un grupo heteromonocíclico aromático que contiene nitrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

15. Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones1 a 14, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

16. Una composición farmacéutica que tiene actividad inhibitoria para la β secretasa, que comprende como un ingrediente activo, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones1 a 14, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

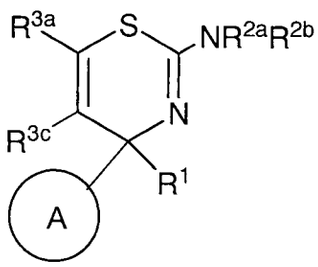
17. Un método para inhibir la actividad de la β secretasa, que comprende administrar, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones1 a 14, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

18. E uso, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones1 a 14, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la β secretasa

RESUMEN

El siguiente compuesto se proporciona como un agente para tratar una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o depositación de proteína amiloide β amiloide, por ejemplo.

Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

En donde el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

R^1 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido o similares,

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o los similares,

R^{3a} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o similares,

O una sal aceptable farmacéuticamente de estos, o un solvato de éstos.

000371

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **SHIONOGI & CO., LTD.**

(72) Inventor(es) **AKIHIRO HORI, SHUJI YONEZAWA, CHIAKI FUJIKOSHI, SAE MATSUMOTO, YUUJI KOORIYAMA, TATSUHIKO UENO, TERUKAZU KATO**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
		2008-154990		13/06/2008		JP
		2008-271689		22/10/2008		JP
		2009-103616		22/04/2009		JP

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **11/06/2009**
No. de solicitud **PCT/JP2009/060696**

(87) Publicación internacional
Fecha: **17/12/2009**
N° publicación: **WO 2009/151098 A1**

(54) Titulo: **DERIVADOS HETEROCICLICOS QUE CONTIENEN AZUFRE QUE TIENEN ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA BETA SECRETASA**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

000372

(21) Nº de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad	(31) Nº Prioridad	32) Fecha	(33) País
	2008-154990	13/06/2008	JP
	2008-271689	22/10/2008	JP
	2009-103616	22/04/2009	JP

(51) Int. Cl.:

(71)Solicitante(s) **SHIONOGI & CO., LTD.**

(72) Inventor(es) **AKIHIRO HORI**
SHUJI YONEZAWA
CHIAKI FUJIKOSHI
Y OTROS

(74) Apoderado: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

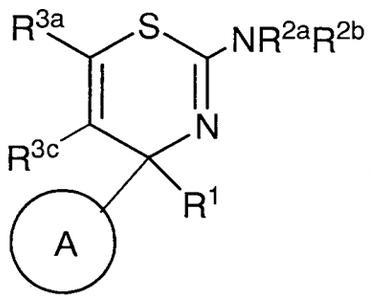
(85) Fecha limite inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **11/06/2009**
Nº de solicitud **PCT/JP2006/060696**

(87) Publicación internacional
Fecha: **17/12/2009**
Nº publicación: **WO2009/151098 A1**

(54) Titulo: **DERIVADOS HETERICICLICOS QUE CONTIENEN AZUFRE QUE TIENEN ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA BETA SECRETASA**

Reivindicación(es):

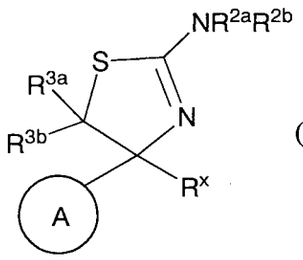
1. Un compuesto representado por la fórmula (I):
[Fórmula química 1]



(I)

En donde el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;
R^1 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, ciano, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;
R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido;
R^{3a} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, alcoxicarbonilo mas bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^{3a} y R^{3c} tomados juntos pueden forma un anillo;
O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

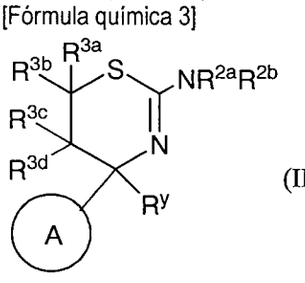
2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (II):
[Fórmula química 2]



(II)

En donde R^x es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;
R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, alcóxicaebonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoil opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y
el anillo A, R^{2a} y R^{2b} son como se definieron en la reivindicación 1,
O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

3. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (III):
[Fórmula química 3]



(III)

...

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-154098- -00000-0000

Fecha: 2010-12-07 14:29:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [ ] **MODELO DE UTILIDAD** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00**

- [ ] Indicación que se solicita una patente
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Descripción de la invención
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCION PCT [X] **MODELO DE UTILIDAD PCT** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única**

- [X] Indicación que se solicita una PCT
- [X] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [X] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [X] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- [ ] Indicación que se solicita diseño industrial
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ] **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]