

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO Radicación 09 064 186
 Trámite 11
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio
 Folios 8

12813

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I ☒ Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/GB2008/000061	
Fecha de Presentación Internacional	10/Enero/2008	

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 24 a 492	19/Junio/2009
Reivindicaciones:	Folios 493 a 501	19/Junio/2009
	Folios 524 a 532	20/Octubre/2009
Prioridad:	US 60 884 454	11/Enero/2007
	US 60 941 749	04/Junio/2007
	US 60 952 047	26/Julio/2007

2. Análisis de la Prioridad

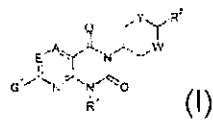
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Compuestos químicos 637: piridopirimidindionas como inhibidores de PDE4".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar inhibidores de PDE4 con efecto emético reducido.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D213/80//401/12//471/04//471/08//519/00, A61K31/519, A61P11/06.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicaciones 14 y 15 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 7, 8, no son claras, ni concisas, por la definición de la invención en términos de radicales "arilo", "heteroarilo", "ariloxi", "heteroariloxi", "ariltio", "heteroariltio", "heterociclilo", "cicloalquilo", entre otros, porque no se definen los átomos de carbono que los conforman, además, para los grupos "hetero" no se define el número de átomos de carbono o de miembros que los conforman, ni los heteroátomos que los conforman. Se sugiere definir los radicales de manera precisa de tal manera que pueda definirse claramente el objeto de la invención, así como restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados.

Las reivindicaciones 12 y 13 no son claras porque indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del alcance del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 16 no es clara, concisa, ni se encuentra soportada en la descripción porque no se encuentran composiciones farmacéuticas que contengan las combinaciones mencionadas, además, utiliza términos como "agonista del adrenoreceptor β2", "modulador de la función del receptor de la quimoquina", "inhibidor de la función de la quinasa", "inhibidor de la proteasa", "agonista del receptor glucocorticoide esteroide", "agente anticolinérgico", "agonista del receptor glucocorticoide no esteroide", entre otros que definen los componentes de la composición por su función pero no por un compuesto como tal, lo que hace que se obtengan un número indefinido de composiciones que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere al solicitante eliminar esta reivindicación del capítulo reivindicatorio.

El capítulo reivindicatorio no está sustentado en la descripción porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se han obtenido los compuestos de formula I. En la descripción se encuentra soporte para los sustituyentes relacionados en la siguiente tabla. Se solicita restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados y probados, es decir, que se encuentran debidamente soportados.

Compuestos de fórmula I	
Radical	Soporte en la descripción
G ¹	H,
E	C-F
A	C-H
R ¹	Fenilo opcionalmente sustituido por el grupo seleccionado de fenilo el cual está opcionalmente sustituido del grupo seleccionado de -OH, -SCH ₂ , -C(O)H, -COOH, -CF ₃ , halógeno, alquilo C ₁₋₄ , O- alquilo C ₁₋₄ , estos dos últimos opcionalmente sustituidos del grupo seleccionado de -OH, NRxRy, donde Rx y Ry son seleccionados del grupo de H, alquilo C ₁₋₄ , o Rx y Ry junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un

	heterociclilo de 5 a 7 miembros con opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo N, O o S, donde el anillo está opcionalmente sustituido por cicloalquilo C3-6, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido por OH, NRxRy, donde Rx y Ry son seleccionados del grupo de H, alquilo C1-4, -COO-alquilo C1-4, O- alquilo C1-4.
R ²	NR ⁵⁰ C(O)R ³ o NR ⁴ R ⁵ donde R ⁵⁰ es H, donde R ³ es seleccionado de alquilo C1-4 opcionalmente sustituido por heteroarilo seleccionado de quinoxalinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, tiazolilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, pirazolilo piridinilo, pirimidinilo, 1H, pirazol opcionalmente sustituido por alquilo C1-4, F; heterociclilo seleccionado de piperazinilo, azolidinilo, oxinanilo, piperidinilo opcionalmente sustituido por alquilo CH ₃ , C(O)alquilo C1-4; cicloalquilo C3-5 opcionalmente sustituido por OH, NH ₂ , NR ⁴³ R ⁴⁴ donde R ⁴³ y R ⁴⁴ son CH ₃ ; donde R ⁴ es H, alquilo C1-4, y R ⁵ es seleccionado de H, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido por OH, cicloalquilo C ₃ , fenilo (opcionalmente sustituido por OH, metilo, metoxi, F, Cl, alquilo C1-4, O-alquilo C1-4), heteroarilo seleccionado de benzofuranilo, pirimidinilo, indolilo o 1H-pirazolilo, (opcionalmente sustituido por bencilo, metilo, o CF ₃).

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere 2 grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Intermediarios de fórmula V (Divulgado en D1).
- 2° Compuesto de fórmula I e intermediarios diferentes a los intermediarios de fórmula V.

Las anteriores invenciones se refieren a piridopirimidindionas inhibidoras de PDE4 y compuestos que pueden ser usados como intermediarios en la preparación de estos compuestos. El documento D1 enseña que las piridopirimidindionas son inhibidores de PDE4. A la luz de estos documentos el problema a ser solucionado por el grupo inventivo 2 consiste en la necesidad de suministrar piridopirimidindionas inhibidoras de PDE4 y los intermediarios para su obtención. Sin embargo, los compuestos de fórmula V, usados como intermediarios en la preparación de piridopirimidindionas ya son conocidos de acuerdo a lo divulgado en los documentos D1 y D2, por lo tanto el problema a ser solucionado por el grupo inventivo 1 consiste en la necesidad de suministrar compuestos de fórmula (V), que en la presente solicitud son usados como intermediarios en la preparación de piridopirimidindionas. Debido a que los anteriores grupos inventivos no comparten una característica técnica común, la solicitud carece de unidad de invención. Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Debido a la falta de unidad de invención el examen de patentabilidad se limitará al grupo inventivo 1.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 11 de enero de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Artículo ¹	Structure-activity relationship of quinazolinédione inhibitors of	01/Febrero/1991

¹ Lowe J , et al; Structure-activity relationship of quinazolinédione inhibitors of calcium-independent phosphodiesterase; Volume 34; Issue 2; pg. 624-628; Febrero de 1991; fls 539 – 541.

		calcium-independent phosphodiesterase	
D2	US 3.907.879	Cycloalkylaminoarylcarboxylic acid derivatives	23/Septiembre/1975
D3	US 3.838.156	Certain 2-substituted-6-(3 or 4-pyridyl)-nicotinic acid derivatives	24/Septiembre/1974
D4	WO2005/086656	Heteroarylaminopyrazole derivatives useful for the treatment of diabetes	22/Septiembre/2005

D1 (folios 539 - 541) divulga (abstract, pg. 626, col. 1) quinazolidionas inhibidoras de PDE4 e intermediarios para su obtención.

D2
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=19750923&DB=&locale=en_EP&CC=US&NR=3907879A&KC=A&ND=1, divulga (abstract, ejemplos 20 y 23, col 13, ln 55 – col 14, ln 56; col 15, ln 45 – 47) derivados de ácidos cicloalquilaminoarilcarboxílicos con actividad analgésica.

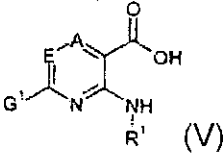
D3
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=3838156A&KC=A&FT=D&ND=&date=19740924&DB=&locale=en_EP, divulga (abstract, ejemplo 2, col 6, ln 16 – 41) derivados de ácido nicotínico e intermediarios para su preparación

D4
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005086656A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20050922&DB=&locale=en_EP, divulga (pg. 1, pár. 002; ejemplos 1, 8, 9, 17, 18, 28 - 36, tabla 1, pgs. 44, 46, 49, 53-55) derivados de heteroaril amino pirazol para el tratamiento de diabetes y desórdenes relacionados.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 17 consiste en un compuesto intermediario de la fórmula (V):



Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
Compuesto intermediario de la fórmula (V): G¹ es H, alquilo C ₁₋₄ E es CH A es CH R¹ es fenilo	Compuesto 1b (pg. 626, col. 1): H	Ácido 2-(2,3-dimetilciclohexil) amino nicotínico (ejemplo 23, col 15, ln 45 – 47) H	Ácido 2-etilamino 6-metilnicotínico (ejemplo 2, col 6, ln 16 – 41) Metilo	 (Ejemplo 1, pg. 29, pár. 111) Metilo
	CH	CH	CH	CH
	CH	CH	CH	CH
	fenilo	Ciclohexilo	Étilo	Pirazolilo

opcionalmente sustituido por -CO ₂ H; o heteroarilo sustituido por alquilo, o sustituido por alquilo C ₁₋₄ ; o cicloalquilo C ₅₋₇ opcionalmente sustituido por alquilo C ₁₋₄ ; o alquilo C ₁₋₁₀	sustituido por -CO ₂ H	sustituido por metilo		sustituido por t-butilo y fenilo sustituido por metilo
--	-----------------------------------	-----------------------	--	--

Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, D2, D3 y D4 los cuales dan a conocer derivado de ácido nicotínico cuya estructura es idéntica a los compuesto de fórmula V de la invención (D1: pg. 626, col. 1; D2: ejemplos 20 y 23, col 13, ln 55 – col 14, ln 56; col 15, ln 45 – 47; D3: ejemplo 2, col 6, ln 16 – 41; D4: ejemplos 1, 8, 9, 17, 18, 28 - 36, tabla 1, pgs. 44, 46, 49, 53-55).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en los documentos D1, D2, D3 y D4.

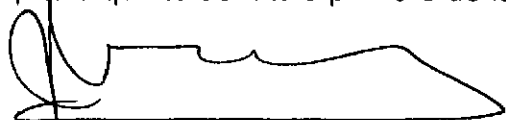
9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Artículo	17	Novedad
D2	US 3.907.879	17	Novedad
D3	US 3.838.156	17	Novedad
D4	WO2005/086656	17	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JESUS FERNEL GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 JUL 2012

Elaborado por: Rubiela Pacanchique Vargas *OKU*
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo

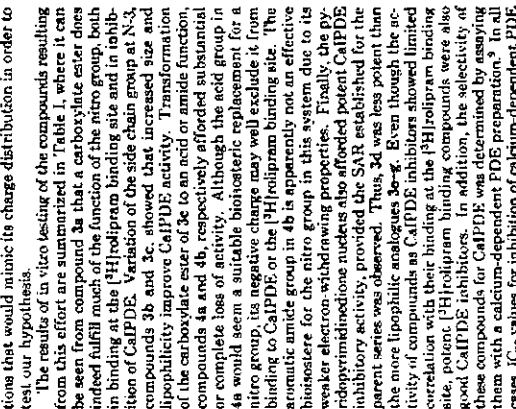
[illegible][illegible]

112830-4800; 3.394 $\times 10^{-4}$, 112830-4600; 3.404, 112830-4400; 3.416, 112830-4200; 3.432, 112830-4000; 3.448, 112830-3800; 3.464, 112830-3600; 3.480, 112830-3400; 3.496, 112830-3200; 3.512, 112830-3000; 3.528, 112830-2800; 3.544, 112830-2600; 3.560, 112830-2400; 3.576, 112830-2200; 3.592, 112830-2000; 3.608, 112830-1800; 3.624, 112830-1600; 3.640, 112830-1400; 3.656, 112830-1200; 3.672, 112830-1000; 3.688, 112830-800; 3.704, 112830-600; 3.720, 112830-400; 3.736, 112830-200; 3.752, 112830-000; 3.768, 112830-1000; 3.784, 112830-2000; 3.800, 112830-3000; 3.816, 112830-4000; 3.832, 112830-5000; 3.848, 112830-6000; 3.864, 112830-7000; 3.880, 112830-8000; 3.896, 112830-9000; 3.912, 112830-10000; 3.928, 112830-11000; 3.944, 112830-12000; 3.960, 112830-13000; 3.976, 112830-14000; 3.992, 112830-15000; 4.008, 112830-16000; 4.024, 112830-17000; 4.040, 112830-18000; 4.056, 112830-19000; 4.072, 112830-20000; 4.088, 112830-21000; 4.104, 112830-22000; 4.120, 112830-23000; 4.136, 112830-24000; 4.152, 112830-25000; 4.168, 112830-26000; 4.184, 112830-27000; 4.200, 112830-28000; 4.216, 112830-29000; 4.232, 112830-30000; 4.248, 112830-31000; 4.264, 112830-32000; 4.280, 112830-33000; 4.296, 112830-34000; 4.312, 112830-35000; 4.328, 112830-36000; 4.344, 112830-37000; 4.360, 112830-38000; 4.376, 112830-39000; 4.392, 112830-40000; 4.408, 112830-41000; 4.424, 112830-42000; 4.440, 112830-43000; 4.456, 112830-44000; 4.472, 112830-45000; 4.488, 112830-46000; 4.504, 112830-47000; 4.520, 112830-48000; 4.536, 112830-49000; 4.552, 112830-50000; 4.568, 112830-51000; 4.584, 112830-52000; 4.600, 112830-53000; 4.616, 112830-54000; 4.632, 112830-55000; 4.648, 112830-56000; 4.664, 112830-57000; 4.680, 112830-58000; 4.696, 112830-59000; 4.712, 112830-60000; 4.728, 112830-61000; 4.744, 112830-62000; 4.760, 112830-63000; 4.776, 112830-64000; 4.792, 112830-65000; 4.808, 112830-66000; 4.824, 112830-67000; 4.840, 112830-68000; 4.856, 112830-69000; 4.872, 112830-70000; 4.888, 112830-71000; 4.904, 112830-72000; 4.920, 112830-73000; 4.936, 112830-74000; 4.952, 112830-75000; 4.968, 112830-76000; 4.984, 112830-77000; 5.000, 112830-78000; 5.016, 112830-79000; 5.032, 112830-80000; 5.048, 112830-81000; 5.064, 112830-82000; 5.080, 112830-83000; 5.096, 112830-84000; 5.112, 112830-85000; 5.128, 112830-86000; 5.144, 112830-87000; 5.160, 112830-88000; 5.176, 112830-89000; 5.192, 112830-90000; 5.208, 112830-91000; 5.224, 112830-92000; 5.240, 112830-93000; 5.256, 112830-94000; 5.272, 112830-95000; 5.288, 112830-96000; 5.304, 112830-97000; 5.320, 112830-98000; 5.336, 112830-99000; 5.352, 112830-100000; 5.368, 112830-101000; 5.384, 112830-102000; 5.400, 112830-103000; 5.416, 112830-104000; 5.432, 112830-105000; 5.448, 112830-106000; 5.464, 112830-107000; 5.480, 112830-108000; 5.496, 112830-109000; 5.512, 112830-110000; 5.528, 112830-111000; 5.544, 112830-112000; 5.560, 112830-113000; 5.576, 112830-114000; 5.592, 112830-115000; 5.608, 112830-116000; 5.624, 112830-117000; 5.640, 112830-118000; 5.656, 112830-119000; 5.672, 112830-120000; 5.688, 112830-121000; 5.704, 112830-122000; 5.720, 112830-123000; 5.736, 112830-124000; 5.752, 112830-125000; 5.768, 112830-126000; 5.784, 112830-127000; 5.800, 112830-128000; 5.816, 112830-129000; 5.832, 112830-130000; 5.848, 112830-131000; 5.864, 112830-132000; 5.880, 112830-133000; 5.896, 112830-134000; 5.912, 112830-135000; 5.928, 112830-136000; 5.944, 112830-137000; 5.960, 112830-138000; 5.976, 112830-139000; 5.992, 112830-140000; 6.008, 112830-141000; 6.024, 112830-142000; 6.040, 112830-143000; 6.056, 112830-144000; 6.072, 112830-145000; 6.088, 112830-146000; 6.104, 112830-147000; 6.120, 112830-148000; 6.136, 112830-149000; 6.152, 112830-150000; 6.168, 112830-151000; 6.184, 112830-152000; 6.200, 112830-153000; 6.216, 112830-154000; 6.232, 112830-155000; 6.248, 112830-156000; 6.264, 112830-157000; 6.280, 112830-158000; 6.296, 112830-159000; 6.312, 112830-160000; 6.328, 112830-161000; 6.344, 112830-162000; 6.360, 112830-163000; 6.376, 112830-164000; 6.392, 112830-165000; 6.408, 112830-166000; 6.424, 112830-167000; 6.440, 112830-168000; 6.456,

These isocyanates which were not commercially available were prepared *in situ* by reaction of the appropriate carboxylic acid with diphenyl phosphorazidate.⁶

oxalic acid with diphenyl phosphorazidate.⁶

binding site are those described previously.³ Standard animal models of depression and inflammation were used to evaluate *in vivo* activity. Thus, depression may be at least partially related to dysfunction of neuroendocrine



Characterization of selected members of this series in animal models of chronic disease afforded the results shown in Table II. Detoxification of the encapsulated wall

10 times (once every 30 s) to determine whether or not they were mobile. Antidepressant drugs reduce the score in this test in a dose-dependent fashion.

Rat Foot Elevation Test. The procedure of Winer¹⁸ was modified as follows: Adult male, fasted, unanesthetized, Charles River CO Sprague-Dawley rats of 170-200 g body weight were numbered and weighed, and an ink mark was placed on the right lateral hindlimb. Each paw was immersed in mercury exactly to the ink mark. The mercury was contained in a plastic cylinder connected to an Omegra pressure transducer. The output from the transducer was fed through a Burzio organ volume monitor. The volume of mercury displaced by the immersed paw was read, then recorded on a Texas Instruments Silent 200. Drugs were given by gavage in a 20 mL/kg volume. One hour after drug administration, edema was induced by injection of 0.05 mL of a 2.

week-old, 1% solution of carrageenan in distilled water into the plantar tissue of the marked paw. Immediately thereafter, the volume of the injected paw was measured. The increase in foot volume 3 h after the injection of carrageenan constitutes the individual response. Compounds were considered active if they inhibited the edema response by 30% or more in a group of six rats.

Acknowledgment. We would like to thank Drs. P. J. Vinitck, N. A. Saccomanno, and J. E. Mayor for their chemical and intellectual support.

Registry No. 1a, 26890-67-0; 1b, 114918-38-7; 2a, 114918-37-5; 2b, 114918-35-3; 3a, 114988-16-8; 3b, 114988-16-9; 3c, 114918-37-3; 3d, 114988-17-0; 3e, 114918-39-0; 3f, 114918-39-1; 3g, 114918-39-2; 3h, 114918-40-4; 3i, 114918-40-5; 3j, 114918-40-6; 3k, 114918-40-7; 3l, 114918-40-8; 3m, 114918-40-9; 3n, 114918-41-0; 3o, 114918-41-1; 3p, 114918-41-2; 3q, 114918-41-3; 3r, 114918-41-4; 3s, 114918-41-5; 3t, 114918-41-6; 3u, 114918-41-7; 3v, 114918-41-8; 3w, 114918-41-9; 3x, 114918-42-0; 3y, 114918-42-1; 3z, 114918-42-2; 4a, 114918-42-3; 4b, 114918-42-4; 4c, 114918-42-5; 4d, 114918-42-6; 4e, 114918-42-7; 4f, 114918-42-8; 4g, 114918-42-9; 4h, 114918-43-0; 4i, 114918-43-1; 4j, 114918-43-2; 4k, 114918-43-3; 4l, 114918-43-4; 4m, 114918-43-5; 4n, 114918-43-6; 4o, 114918-43-7; 4p, 114918-43-8; 4q, 114918-43-9; 4r, 114918-44-0; 4s, 114918-44-1; 4t, 114918-44-2; 4u, 114918-44-3; 4v, 114918-44-4; 4w, 114918-44-5; 4x, 114918-44-6; 4y, 114918-44-7; 4z, 114918-44-8; 5a, 114918-44-9; 5b, 114918-45-0; 5c, 114918-45-1; 5d, 114918-45-2; 5e, 114918-45-3; 5f, 114918-45-4; 5g, 114918-45-5; 5h, 114918-45-6; 5i, 114918-45-7; 5j, 114918-45-8; 5k, 114918-45-9; 5l, 114918-46-0; 5m, 114918-46-1; 5n, 114918-46-2; 5o, 114918-46-3; 5p, 114918-46-4; 5q, 114918-46-5; 5r, 114918-46-6; 5s, 114918-46-7; 5t, 114918-46-8; 5u, 114918-46-9; 5v, 114918-47-0; 5w, 114918-47-1; 5x, 114918-47-2; 5y, 114918-47-3; 5z, 114918-47-4; 6a, 114918-47-5; 6b, 114918-47-6; 6c, 114918-47-7; 6d, 114918-47-8; 6e, 114918-47-9; 6f, 114918-48-0; 6g, 114918-48-1; 6h, 114918-48-2; 6i, 114918-48-3; 6j, 114918-48-4; 6k, 114918-48-5; 6l, 114918-48-6; 6m, 114918-48-7; 6n, 114918-48-8; 6o, 114918-48-9; 6p, 114918-49-0; 6q, 114918-49-1; 6r, 114918-49-2; 6s, 114918-49-3; 6t, 114918-49-4; 6u, 114918-49-5; 6v, 114918-49-6; 6w, 114918-49-7; 6x, 114918-49-8; 6y, 114918-49-9; 6z, 114918-50-0; 7a, 114918-50-1; 7b, 114918-50-2; 7c, 114918-50-3; 7d, 114918-50-4; 7e, 114918-50-5; 7f, 114918-50-6; 7g, 114918-50-7; 7h, 114918-50-8; 7i, 114918-50-9; 7j, 114918-51-0; 7k, 114918-51-1; 7l, 114918-51-2; 7m, 114918-51-3; 7n, 114918-51-4; 7o, 114918-51-5; 7p, 114918-51-6; 7q, 114918-51-7; 7r, 114918-51-8; 7s, 114918-51-9; 7t, 114918-52-0; 7u, 114918-52-1; 7v, 114918-52-2; 7w, 114918-52-3; 7x, 114918-52-4; 7y, 114918-52-5; 7z, 114918-52-6; 8a, 114918-52-7; 8b, 114918-52-8; 8c, 114918-52-9; 8d, 114918-53-0; 8e, 114918-53-1; 8f, 114918-53-2; 8g, 114918-53-3; 8h, 114918-53-4; 8i, 114918-53-5; 8j, 114918-53-6; 8k, 114918-53-7; 8l, 114918-53-8; 8m, 114918-53-9; 8n, 114918-54-0; 8o, 114918-54-1; 8p, 114918-54-2; 8q, 114918-54-3; 8r, 114918-54-4; 8s, 114918-54-5; 8t, 114918-54-6; 8u, 114918-54-7; 8v, 114918-54-8; 8w, 114918-54-9; 8x, 114918-55-0; 8y, 114918-55-1; 8z, 114918-55-2; 9a, 114918-55-3; 9b, 114918-55-4; 9c, 114918-55-5; 9d, 114918-55-6; 9e, 114918-55-7; 9f, 114918-55-8; 9g, 114918-55-9; 9h, 114918-56-0; 9i, 114918-56-1; 9j, 114918-56-2; 9k, 114918-56-3; 9l, 114918-56-4; 9m, 114918-56-5; 9n, 114918-56-6; 9o, 114918-56-7; 9p, 114918-56-8; 9q, 114918-56-9; 9r, 114918-57-0; 9s, 114918-57-1; 9t, 114918-57-2; 9u, 114918-57-3; 9v, 114918-57-4; 9w, 114918-57-5; 9x, 114918-57-6; 9y, 114918-57-7; 9z, 114918-57-8; 10a, 114918-57-9; 10b, 114918-58-0; 10c, 114918-58-1; 10d, 114918-58-2; 10e, 114918-58-3; 10f, 114918-58-4; 10g, 114918-58-5; 10h, 114918-58-6; 10i, 114918-58-7; 10j, 114918-58-8; 10k, 114918-58-9; 10l, 114918-59-0; 10m, 114918-59-1; 10n, 114918-59-2; 10o, 114918-59-3; 10p, 114918-59-4; 10q, 114918-59-5; 10r, 114918-59-6; 10s, 114918-59-7; 10t, 114918-59-8; 10u, 114918-59-9; 10v, 114918-60-0; 10w, 114918-60-1; 10x, 114918-60-2; 10y, 114918-60-3; 10z, 114918-60-4; 11a, 114918-60-5; 11b, 114918-60-6; 11c, 114918-60-7; 11d, 114918-60-8; 11e, 114918-60-9; 11f, 114918-61-0; 11g, 114918-61-1; 11h, 114918-61-2; 11i, 114918-61-3; 11j, 114918-61-4; 11k, 114918-61-5; 11l, 114918-61-6; 11m, 114918-61-7; 11n, 114918-61-8; 11o, 114918-61-9; 11p, 114918-62-0; 11q, 114918-62-1; 11r, 114918-62-2; 11s, 114918-62-3; 11t, 114918-62-4; 11u, 114918-62-5; 11v, 114918-62-6; 11w, 114918-62-7; 11x, 114918-62-8; 11y, 114918-62-9; 11z, 114918-63-0; 12a, 114918-63-1; 12b, 114918-63-2; 12c, 114918-63-3; 12d, 114918-63-4; 12e, 114918-63-5; 12f, 114918-63-6; 12g, 114918-63-7; 12h, 114918-63-8; 12i, 114918-63-9; 12j, 114918-64-0; 12k, 114918-64-1; 12l, 114918-64-2; 12m, 114918-64-3; 12n, 114918-64-4; 12o, 114918-64-5; 12p, 114918-64-6; 12q, 114918-64-7; 12r, 114918-64-8; 12s, 114918-64-9; 12t, 114918-65-0; 12u, 114918-65-1; 12v, 114918-65-2; 12w, 114918-65-3; 12x, 114918-65-4; 12y, 114918-65-5; 12z, 114918-65-6; 13a, 114918-65-7; 13b, 114918-65-8; 13c, 114918-65-9; 13d, 114918-66-0; 13e, 114918-66-1; 13f, 114918-66-2; 13g, 114918-66-3; 13h, 114918-66-4; 13i, 114918-66-5; 13j, 114918-66-6; 13k, 114918-66-7; 13l, 114918-66-8; 13m, 114918-66-9; 13n, 114918-67-0; 13o, 114918-67-1; 13p, 114918-67-2; 13q, 114918-67-3; 13r, 114918-67-4; 13s, 114918-67-5; 13t, 114918-67-6; 13u, 114918-67-7; 13v, 114918-67-8; 13w, 114918-67-9; 13x, 114918-68-0; 13y, 114918-68-1; 13z, 114918-68-2; 14a, 114918-68-3; 14b, 114918-68-4; 14c, 114918-68-5; 14d, 114918-68-6; 14e, 114918-68-7; 14f, 114918-68-8; 14g, 114918-68-9; 14h, 114918-69-0; 14i, 114918-69-1; 14j, 114918-69-2; 14k, 114918-69-3; 14l, 114918-69-4; 14m, 114918-69-5; 14n, 114918-69-6; 14o, 114918-69-7; 14p, 114918-69-8; 14q, 114918-69-9; 14r, 114918-70-0; 14s, 114918-70-1; 14t, 114918-70-2; 14u, 114918-70-3; 14v, 114918-70-4; 14w, 114918-70-5; 14x, 114918-70-6; 14y, 114918-70-7; 14z, 114918-70-8; 15a, 114918-70-9; 15b, 114918-71-0; 15c, 114918-71-1; 15d, 114918-71-2; 15e, 114918-71-3; 15f, 114918-71-4; 15g, 114918-71-5; 15h, 114918-71-6; 15i, 114918-71-7; 15j, 114918-71-8; 15k, 114918-71-9; 15l, 114918-72-0; 15m, 114918-72-1; 15n, 114918-72-2; 15o, 114918-72-3; 15p, 114918-72-4; 15q, 114918-72-5; 15r, 114918-72-6; 15s, 114918-72-7; 15t, 114918-72-8; 15u, 114918-72-9; 15v, 114918-73-0; 15w, 114918-73-1; 15x, 114918-73-2; 15y, 114918-73-3; 15z, 114918-73-4; 16a, 114918-73-5; 16b, 114918-73-6; 16c, 114918-73-7; 16d, 114918-73-8; 16e, 114918-73-9; 16f, 114918-74-0; 16g, 114918-74-1; 16h, 114918-74-2; 16i, 114918-74-3; 16j, 114918-74-4; 16k, 114918-74-5; 16l, 114918-74-6; 16m, 114918-74-7; 16n, 114918-74-8; 16o, 114918-74-9; 16p, 114918-75-0; 16q, 114918-75-1; 16r, 114918-75-2; 16s, 114918-75-3; 16t, 114918-75-4; 16u, 114918-75-5; 16v, 114918-75-6; 16w, 114918-75-7; 16x, 114918-75-8; 16y, 114918-75-9; 16z, 114918-76-0; 17a, 114918-76-1; 17b, 114918-76-2; 17c, 114918-76-3; 17d, 114918-76-4; 17e, 114918-76-5; 17f, 114918-76-6; 17g, 114918-76-7; 17h, 114918-76-8; 17i, 114918-76-9; 17j, 114918-77-0; 17k, 114918-77-1; 17l, 114918-77-2; 17m, 114918-77-3; 17n, 114918-77-4; 17o, 114918-77-5; 17p, 114918-77-6; 17q, 114918-77-7; 17r, 114918-77-8; 17s, 114918-77-9; 17t, 114918-78-0; 17u, 114918-78-1; 17v, 114918-78-2; 17w, 114918-78-3; 17x, 114918-78-4; 17y, 114918-78-5; 17z, 114918-78-6; 18a, 114918-78-7; 18b, 114918-78-8; 18c, 114918-78-9; 18d, 114918-79-0; 18e, 114918-79-1; 18f, 114918-79-2; 18g, 114918-79-3; 18h, 114918-79-4; 18i, 114918-79-5; 18j, 114918-79-6; 18k, 114918-79-7; 18l, 114918-79-8; 18m, 114918-79-9; 18n, 114918-80-0; 18o, 114918-80-1; 18p, 114918-80-2; 18q, 114918-80-3; 18r, 114918-80-4; 18s, 114918-80-5; 18t, 114918-80-6; 18u, 114918-80-7; 18v, 114918-80-8; 18w, 114918-80-9; 18x, 114918-81-0; 18y, 114918-81-1; 18z, 114918-81-2; 19a, 114918-81-3; 19b, 114918-81-4; 19c, 114918-81-5; 19d, 114918-81-6; 19e, 114918-81-7; 19f, 114918-81-8; 19g, 114918-81-9; 19h, 114918-82-0; 19i, 114918-82-1; 19j, 114918-82-2; 19k, 114918-82-3; 19l, 114918-82-4; 19m, 114918-82-5; 19n, 114918-82-6; 19o, 114918-82-7; 19p, 114918-82-8; 19q, 114918-82-9; 19r, 114918-83-0; 19s, 114918-83-1; 19t, 114918-83-2; 19u, 114918-83-3; 19v, 114918-83-4; 19w, 114918-83-5; 19x, 114918-83-6; 19y, 114918-83-7; 19z, 114918-83-8; 20a, 114918-83-9; 20b, 114918-84-0; 20c, 114918-84-1; 20d, 114918-84-2; 20e, 114918-84-3; 20f, 114918-84-4; 20g, 114918-84-5; 20h, 114918-84-6; 20i, 114918-84-7; 20j, 114918-84-8; 20k, 114918-84-9; 20l, 114918-85-0; 20m, 114918-85-1; 20n, 114918-85-2; 20o, 114918-85-3; 20p, 114918-85-4; 20q, 114918-85-5; 20r, 114918-85-6; 20s, 114918-85-7; 20t, 114918-85-8; 20u, 114918-85-9; 20v, 114918-86-0; 20w, 114918-86-1; 20x, 114918-86-2; 20y, 114918-86-3; 20z, 114918-86-4; 21a, 114918-86-5; 21b, 114918-86-6; 21c, 114918-86-7; 21d, 114918-86-8; 21e, 114918-86-9; 21f, 114918-87-0; 21g, 114918-87-1; 21h, 114918-87-2; 21i, 114918-87-3; 21j, 114918-87-4; 21k, 114918-87-5; 21l, 114918-87-6; 21m, 114918-87-7; 21n, 114918-87-8; 21o, 114918-87-9; 21p, 114918-88-0; 21q, 114918-88-1; 21r, 114918-88-2; 21s, 114918-88-3; 21t, 114918-88-4; 21u, 114918-88-5; 21v, 114918-88-6; 21w, 114918-88-7; 21x, 114918-88-8; 21y, 114918-88-9; 21z, 114918-89-0; 22a, 114918-89-1; 22b, 114918-89-2; 22c, 114918-89-3; 22d, 114918-89-4; 22e, 114918-89-5; 22f, 114918-89-6; 22g, 114918-89-7; 22h, 114918-89-8; 22i, 114918-89-9; 22j, 114918-90-0; 22k, 114918-90-1; 22l, 114918-90-2; 22m, 114918-90-3; 22n, 114918-90-4; 22o, 114918-90-5; 22p, 114918-90-6; 22q, 114918-90-7; 22r, 114918-90-8; 22s, 114918-90-9; 22t, 114918-91-0; 22u, 114918-91-1; 22v, 114918-91-2; 22w, 114918-91-3; 22x, 114918-91-4; 22y, 114918-91-5; 22z, 114918-91-6; 23a, 114918-91-7; 23b, 114918-91-8; 23c, 114918-91-9; 23d, 114918-92-0; 23e, 114918-92-1; 23f, 114918-92-2; 23g, 114918-92-3; 23h, 114918-92-4; 23i, 114918-92-5; 23j, 114918-92-6; 23k, 114918-92-7; 23l, 114918-92-8; 23m, 114918-92-9; 23n, 114918-93-0; 23o, 114918-93-1; 23p, 114918-93-2; 23q, 114918-93-3; 23r, 114918-93-4; 23s, 114918-93-5; 23t, 114918-93-6; 23u, 114918-93-7; 23v, 114918-93-8; 23w, 114918-93-9; 23x, 114918-94-0; 23y, 114918-94-1; 23z, 114918-94-2; 24a, 114918-94-3; 24b, 114918-94-4; 24c, 114918-94-5; 24d, 114918-94-6; 24e, 114918-94-7; 24f, 114918-94-8; 24g, 114918-94-9; 24h, 114918-95-0; 24i, 114918-95-1; 24j, 114918-95-2; 24k, 114918-95-3; 24l, 114918-95-4; 24m, 114918-95-5; 24n, 114918-95-6; 24o, 114918-95-7; 24p, 114918-95-8; 24q, 114918-95-9; 24r, 114918-96-0; 24s, 114918-96-1; 24t, 114918-96-2; 24u, 114918-96-3; 24v, 114918-96-4; 24w, 114918-96-5; 24x, 114918-96-6; 24y, 114918-96-7; 24z, 114918-96-8; 25a, 114918-96-9; 25b, 114918-97-0; 25c, 114918-97-1; 25d, 114918-97-2; 25e, 114918-97-3; 25f, 114918-97-4; 25g, 114918-97-5; 25h, 114918-97-6; 25i, 114918-97-7; 25j, 114918-97-8; 25k, 114918-97-9; 25l, 114918-98-0; 25m, 114918-98-1; 25n, 114918-98-2; 25o, 114918-98-3; 25p, 114918-98-4; 25q, 114918-98-5; 25r, 114918-98-6; 25s, 114918-98-7; 25t, 114918-98-8; 25u, 114918-98-9; 25v, 114918-99-0; 25w, 114918-99-1; 25x, 114918-99-2; 25y, 114918-99-3; 25z, 114918-99-4; 26a, 114918-99-5; 26b, 114918-99-6; 26c, 114918-99-7; 26d, 114918-99-8; 26e, 114918-99-9; 26f, 114919-00-0; 26g, 114919-00-1; 26h, 114919-00-2; 26i, 114919-00-3; 26j, 114919-00-4; 26k, 114919-00-5; 26l, 114919-00-6; 26m, 114919-00-7; 26n, 114919-00-8; 26o, 114919-00-9; 26p, 114919-01-0; 26q, 114919-01-1; 26r, 114919-01-2; 26s, 114919-01-3; 26t, 114919-01-4; 26u, 114919-01-5; 26v, 114919-01-6; 26w, 114919-01-7; 26x, 114919-01-8; 26y, 114919-01-9; 26z, 114919-02-0; 27a, 114919-02-1; 27b, 114919-02-2; 27c, 114919-02-3; 27d, 114919-02-4; 27e, 114919-02-5; 27f, 114919-02-6; 27g, 114919-02-7; 27h, 114919-02-8; 27i, 114919-02-9; 27j, 114919-03-0; 27k, 114919-03-1; 27l, 114919-03-2; 27m, 114919-03-3; 27n, 114919-03-4; 27o, 114919-03-5; 27p, 114919-03-6; 27q, 114919-03-7; 27r, 114919-03-8; 27s, 114919-03-9; 27t, 114919-04-0; 27u, 114919-04-1; 27v, 114919-04-2; 27w, 114919-04-3; 27x, 114919-04-4; 27y, 114919-04-5; 27z, 114919-04-6; 28a, 114919-04-7; 28b, 114919-04-8; 28c, 114919-04-9; 28d, 114919-05-0; 28e, 114919-05-1; 28f, 114919-05-2; 28g, 114919-05-3; 28h, 114919-05-4; 28i, 114