(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119677542 A
(43)申请公布日 2025.03.21

(21)申请号 202380057165.X

(22)申请日 2023.06.02

(30)优先权数据
2022-091112 2022.06.03 JP
2023-019436 2023.02.10 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/021638 2023.06.02

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/234427 JA 2023.12.07

(71)申请人 UBE株式会社
地址 日本

(72)发明人 津崎康则 水野玄 柏木隆仁 田中正幸 清水速人 野野内慎平 松下高志 木村富美夫

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
专利代理师 刘新宇 李茂家

(51)Int.Cl.
A61K 47/68(2006.01)
A61K 31/337(2006.01)
A61K 31/357(2006.01)
A61K 31/407(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61K 31/4745(2006.01)
A61K 31/475(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61K 31/537(2006.01)
A61K 31/5513(2006.01)
A61K 31/5517(2006.01)
A61K 31/675(2006.01)
A61K 31/7034(2006.01)
A61K 31/7036(2006.01)
A61K 31/706(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

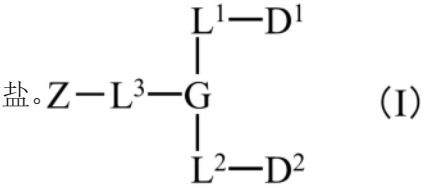
权利要求书21页 说明书360页 附图7页

(54)发明名称

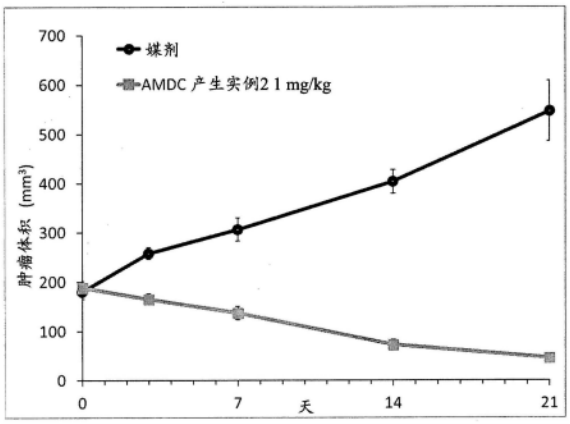
抗体-多药物缀合物前体及其合成中间体

(57)摘要

提供了用于通过进一步改进常规的抗体-药物缀合物来获得更有用的抗肿瘤药物的缀合物前体。抗体-多药物缀合物前体由以下通式(I)表示:[在该式中,符号具有说明书中所描述的含义],或该抗体-多药物缀合物前体的盐,及该抗体-多药物缀合物前体的合成中间体或该合成中间体的盐。



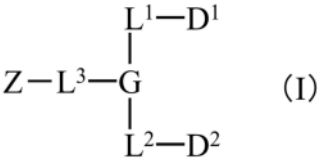
(I)



CN 119677542 A

1.一种由以下通式(I)表示的抗体-多药物缀合物前体、或其盐，

[C1]



(I)

[在该式中，

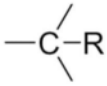
Z是能够与存在于抗体中的官能团(抗体中的官能团)反应的反应性基团，

G是由以下式(i)、(ii)、(iii)或(iv)表示的基团，

[C2]

(i)；

[C3]

(ii)；

[C4]

(iii)；

[C5]

(iv)；

[在该式中，R是氢原子、羟基基团、氨基基团、烷基基团或烷基氧基基团，且Cy是环烷基环、环烯基环、芳基环、杂芳基环或杂环基环]，

L^1是连接G和D^1的接头，

L^2是连接G和D^2的接头，

L^3是连接G和Z的接头，

L^1、L^2和L^3可以彼此相同或不同，

D^1和D^2是其中从抗肿瘤药物分子或其类似物、或其衍生物的任何位置去除一个氢原子或一个羟基基团的抗肿瘤药物残基，并且这些抗肿瘤药物残基可以彼此相同或不同，

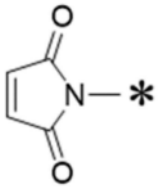
一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或L^1、L^2或L^3的任何位置，所述内酯基基团的总数目为1至10个，当这些内酯基基团的所述数目为两个或更多个时，这些内酯基基团可以彼此相同或不同，并且所述磷酰基基团的总数目为1至10个]。

2.如权利要求1所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐，其中

Z是马来酰亚胺基基团(下式(v))、α-卤代甲基羰基基团(下式(vi))、乙炔基膦酰胺基团(下式(vii))、羧基基团、羧基基团的活性酯、巯基基团、羟基基团、氨基基团、炔基基团、环炔基基团或叠氮基团(-N_3基团)，

式(v)

[C6]



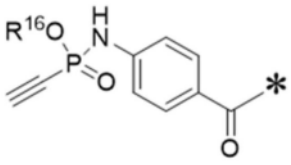
式(vi)

[C7]

Hal-CH_2-C(=O)-*

式(vii)

[C8]



[在该式中,*是与L^3键合的点,Hal是氟原子、氯原子、溴原子或碘原子,并且R^{16}是甲基基团、乙基基团或-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$基团]。

3.如权利要求1或2所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

Z是马来酰亚胺基基团(式(v))、α-卤代甲基羰基基团(式(vi))、乙炔基膦酰胺基团(式(vii))、羧基基团或羧基基团的活性酯。

4.如权利要求1至3中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

Z是马来酰亚胺基基团(式(v))、α-卤代甲基羰基基团(式(vi))、羧基基团或羧基基团的活性酯。

5.如权利要求1至4中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

G是由式(i)、式(ii)或式(iii)表示的基团。

6.如权利要求1至5中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

G是由式(i)表示的基团。

7.如权利要求1至6中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;

该亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团任选地被一个或多个二价基团替代,该一个或多个二价基团独立地选自由以下组成的组:-C(R^1)(R^2)-;-O-;-N(R^3)-;-N(R^3)-N(R^3)-;-S-;-Se-;-Si(R^4)(R^5)-;-S-S-;-Se-Se-;-SOm-;-SeOn-;-C(=C(R^6)(R^7))-;-C(=O)-;-C(=S)-;-C(=N(R^8))-;-C(=N-OR^9)-;-C(=N-N(R^{10})(R^{11}))-;-P(=O)(R^{12})-;-P(=O)(OR^{13})-;-O-P(=O)(R^{12})-O-;-O-P(=O)(OR^{13})-O-;-C(R^{14})=;=C(R^{14})-;-C(R^{14})=C(R^{14})-;-N=;=N-;-C≡C-;-(O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2))$_{1-30}$-;-(C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2)-O)$_{1-30}$-;任选取代的亚烯基基团;任选取代的亚炔基基团;任选取代的亚环烷基基团;任选取代的亚环烯基基团;任选取代的亚芳基基团;任选取代的亚杂芳基基团;和任选取代的亚杂环基基团,

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地是选自由以下组成的组的基团:氢原子、任选取代的烷基基团、任选取代的烯基基团、任选取代的炔基基团、任选取代的环烷基基团、任选取代的环烯基基团、任选取代的芳基基团、任选取代的杂芳基基团、和

任选取代的杂环基基团,并且当R^3是烷基基团时,该烷基基团任选地与相邻亚甲基基团上的烷基基团组合以形成环状结构,并且

m和n各自独立地是0至2的整数。

8.如权利要求7所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;并且

该亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团被一个或多个二价基团替代,该一个或多个二价基团独立地选自以下式组:

式组

-C(R^1)(烷基)-;

-C(R^{14})=;

-O-;

-N(R^3)-;

-N=;

-N(R^3)-C(R^1)(R^2)-(其中,当R^3与R^1或R^2是烷基基团时,R^3与R^1或R^2任选地组合以形成环状结构);

-N(R^3)-C(R^1)(R^2)-C(=O)-(其中,当R^3与R^1或R^2是烷基基团时,R^3与R^1或R^2任选地组合以形成环状结构);

-O-C(R^1)(R^2)-;

-S-C(R^1)(R^2)-;

-N(R^3)-N(R^3)-;

-N(R^3)-O-C(R^1)(R^2)-;

-S-;

-Si(R^4)(R^5)-;

-S-S-;

-SOm-;

-C(=O)-;

-C(R^1)(R^2)-C(=O)-;

-C(=C(R^6)(R^7))-;

-C(=N(R^8))-;

-C(=N-OR^9)-;

-C(=N-N(R^{10})(R^{11}))-;

-P(=O)(R^{12})-;

-P(=O)(R^{12})-O-;

-O-P(=O)(R^{12})-O-;

-P(=O)(OR^{13})-O-;

-P(=O)(OR^{13})-N(R^3)-;

-O-P(=O)(OR^{13})-O-;

-C(R^{14})=C(R^{14})-;

-C(R^{14})=C(R^{14})-P(=O)(OR^{13})-N(R^3)-;-C(R^{14})=N-;

-C(R^{14})=N-N(R^3)-；

-C≡C-；

-O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2)-；

-O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2)-O-；

-(O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2))$_{2-30}$-；

-C(=O)-O-；

-C(=O)-S-；

-C(=O)-N(R^3)-；

-C(=O)-N(R^3)-O-；

-C(=O)-N(R^3)-C(R^1)(R^2)-(其中,当R^3与R^1或R^2是烷基基团时,R^3与R^1或R^2任选地组合以形成环状结构)；

-C(=S)-O-；

-C(=S)-S-；

-O-C(=O)-O-；

-O-C(=O)-N(R^3)-；

-S-C(=O)-N(R^3)-；

-N(R^3)-C(=O)-N(R^3)-；

任选取代的亚芳基基团；

任选取代的亚杂芳基基团;以及

任选取代的亚杂环基基团。

9.如权利要求7所述的抗体-多药缀合物前体、或其盐,其中

L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;并且

该亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团被一个或多个二价基团替代,该一个或多个二价基团独立地选自以下式组:

式组

-C(H或C_1-C_4烷基)=；

-O-；

-N(H或C_1-C_4烷基)=；

-N=；

-S-；

-C(=O)-；

-O-Si(CH_3)(CH_3)-O-；

-CH_2-C(=O)-；

-C(=O)-NH-；

-C(=O)-O-；

-C(=O)-S-；

-O-C(=O)-O-；

-N(H或C_1-C_4烷基)-C(=O)-O-；

-NH-NH-；

-N(H或C_1-C_4烷基)-O-CH_2-;

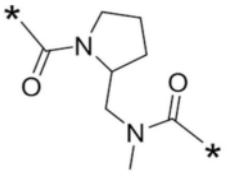
-C(=O)-$(CH_2)_{1-20}$-C(=O)-;

-C(=O)-$(CH_2)_{1-10}$-O-$(CH_2)_{1-10}$-C(=O)-;

-C(=O)-CH_2-$(O-CH_2CH_2)_{1-20}$-O-CH_2-C(=O)-;

-$(O-CH_2CH_2)_{1-20}$-;

-C(=O)-N(H或C_1-C_4烷基)-CH_2CH_2-N(H或C_1-C_4烷基)-C(=O)-;[C9]



[其中*是与相邻基团键合的点];

-C(=O)-N(H或C_1-C_4烷基)-CH_2-;

-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-;

-CH(CH_2-NH_2)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O))-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-CH_3)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2)_{0-20}$-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-CH_2-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2)_{1-20}$-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-CH_2-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-$(CH_2)_{1-20}$-磷酰基)-;

-(顺式)-CH=CH-P(=O)(O-CH_2CH_3或O-CH_2CH_2-OH)-NH-(亚苯基)-C(=O)-;-C(=O)-(亚环己基)-;

-(亚琥珀酰亚胺基)-;

-Gly-;

-Ala-;

-Val-;

-Leu-;

-Ile-;

-Phe-;

-Ser-;

-Cys-;

-Asp-;

-Glu-;

-Orn-;

-Lys-;

-Cit-;

-Arg-;

-His-;

-Pro-;

-GlyGly-;

-PheLys-;

-ValLys-;

-ValCit-;

-ValAla-;

-AspValCit-;

-GluValCit-;

-LysValCit-;

-SerValCit-;

-AspValAla-;

-GluValAla-;

-LysValAla-;

-SerValAla-;

-GlyGlyPheGly-;

-AspGlyGlyPheGly-;

-GluGlyGlyPheGly-;

-LysGlyGlyPheGly-;

-SerGlyGlyPheGly-;

-AspAspAspAspAsp-;

(在这些氨基酸和肽中的氨基酸残基中,Asp和Glu的侧链中的羧基基团任选地形成内酯基酯、内酯基烷基酯或磷酰基烷基酯;或任选地形成未取代的酰胺、单烷基酰胺或二烷基酰胺,并且该酰胺部分的氨基基团任选地具有作为取代基的内酯基基团、内酯基烷基基团或磷酰基烷基基团;

Lys和Orn的侧链中的氨基基团任选地具有作为取代基的内酯基基团、内酯基烷基基团、内酯基羰基基团、内酯基烷基羰基基团、磷酰基基团、磷酰基烷基基团或磷酰基烷基羰基基团;并且

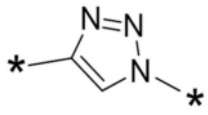
Ser的侧链中的羟基基团和Cys的侧链中的巯基基团任选地具有作为取代基的内酯基基团、内酯基烷基基团、内酯基羰基基团、内酯基烷基羰基基团、磷酰基基团、磷酰基烷基基团或磷酰基烷基羰基基团)

-N(H或C_1-C_4烷基)-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-O-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

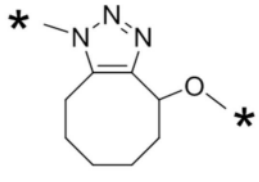
-N(H或C_1-C_4烷基)-(任选取代的亚吡啶基)-CH_2-O-C(=O)-;

[C10]



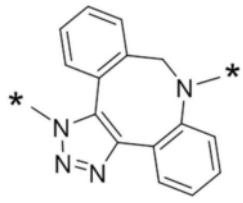
;

[C11]



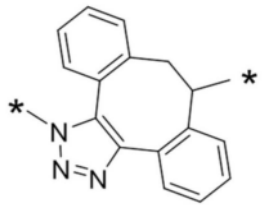
;

[C12]



;

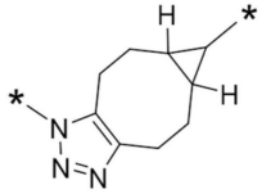
[C13]



;

以及

[C14]



[在该式中,*是与相邻基团键合的点]。

10.如权利要求7所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;并且

所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团被一个或多个二价基团取代,该一个或多个二价基团独立地选自以下式组,

式组

$-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$;

$-CH_2-C(=O)-$;

$-C(=O)-NH-CH_2-$;

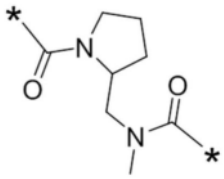
$-C(=O)-(CH_2)_{1-10}-(O-CH_2CH_2)_{1-20}-O-(CH_2)_{1-10}-C(=O)-$;

$-C(=O)-(CH_2)_{1-10}-(O-CH_2CH_2)_{1-20}-O-(CH_2)_{1-10}-CH_2-NH-$;

$-NH-CH_2-(CH_2)_{1-10}-(O-CH_2CH_2)_{1-20}-O-(CH_2)_{1-10}-CH_2-NH-$;

-C(=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-C(=O)-;

[C15]



[在该式中,*是与相邻基团键合的点];

-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-;

-CH(CH_2-NH_2)-;

-CH(CH_2-NH(CH_3))-;

-CH(CH_2-N(CH_3)$_2$)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{0-20}$-CH_3)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2)$_{0-20}$-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-(CH_2)$_{1-10}$-CH_2-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-(CH_2)$_{1-10}$-CH_2-NH-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-(CH_2)$_{1-10}$-CH_2-NH-C(=O)-内酯基)-;-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-(CH_2)$_{1-10}$-C(=O)-NH-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-(CH_2)$_{1-20}$-(O)$_{0-1}$-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2)$_{1-20}$-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2)$_{1-20}$-C(=O)-NH-(CH_2)$_{1-10}$-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-(CH_2)$_{1-10}$-CH_2-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-(CH_2)$_{1-10}$-C(=O)-NH-(CH_2)$_{1-10}$-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-(CH_2)$_{1-10}$-C(=O)-NH-(CH_2)$_{1-10}$-C(H、OH、Cl、NH_2或C_1-C_4烷基)(P(=O)(OH)$_2$)$_2$)-;

-(顺式)-CH=CH-P(=O)(O-CH_2CH_3)-NH-(亚苯基)-C(=O)-;

-C(=O)-(亚环己基)-;

-(亚琥珀酰亚胺基)-;

-Ser-;

-Cys-;

-Asp-;

-Glu-;

-Orn-;

-Lys-;

-ValLys-;

-ValCit-;

-ValAla-;

-GlyGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-PheLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-ValLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-ValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-ValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-AspValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-GluValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-LysValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-SerValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-AspValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-GluValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-LysValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-SerValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-GlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-AspGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-GluGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-LysGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-SerGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-AspAspAspAspAsp-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-GlyGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-PheLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-ValLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-ValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-ValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-AspValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-GluValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-LysValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-SerValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-AspValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-GluValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-LysValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-SerValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-GlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-AspGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;-GluGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;-LysGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;-SerGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;-AspAspAspAspAsp-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;-GlyGlyPheGly-C(=O)-NH-CH_2-;

-AspGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-CH_2-

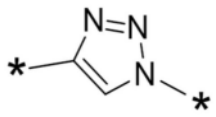
(在所述氨基酸残基和这些肽中的氨基酸残基中,

Asp和Glu的一条或多条侧链中的一个或多个羧基基团被转化为O-(内酯基)酯、O-(内酯基烷基)酯、O-(磷酰基烷基)酯、N-(内酯基)酰胺、N-(内酯基烷基)酰胺或N-(磷酰基烷基)酰胺,

Lys和Orn的一条或多条侧链中的一个或多个氨基基团具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团、一个或多个内酯基羰基基团、一个或多个内酯基烷基羰基基团、一个或多个磷酰基基团、一个或多个磷酰基烷基基团或一个或多个磷酰基烷基羰基基团,并且

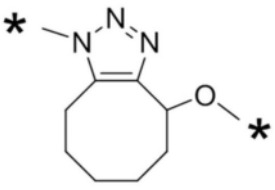
Ser的侧链中的羟基基团和Cys的侧链中的巯基基团任选地具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团、一个或多个内酯基羰基基团、一个或多个内酯基烷基羰基基团、一个或多个磷酰基基团、一个或多个磷酰基烷基基团或一个或多个磷酰基烷基羰基基团);

[C16]



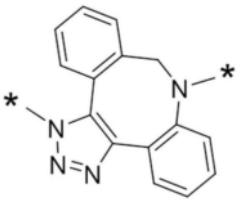
;

[C17]



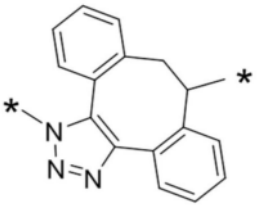
;

[C18]



;

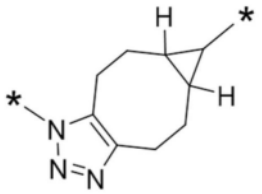
[C19]



;

以及

[C20]



[在该式中,*是与相邻基团键合的点]。

11.如权利要求1至10中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

D^1和D^2是独立地选自由以下组成的组的抗肿瘤药物分子的残基:喜树碱;MMAE;美登素;PBD(对苯并二氮杂䓬)二聚体;艾日布林;5-FU;PD-318088;AS-703026;TAK-733;LY-3023414;卡奇霉素;紫杉醇;多西他赛;丝裂霉素C;博来霉素;环胞苷;长春新碱;长春花碱;道诺霉素;多柔比星;尾海兔素10;superdox;环丙沙星;以及盐酸卡德沙星(CS-940);或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

12.如权利要求1至11中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

D^1和D^2是独立地选自由以下组成的组的抗肿瘤药物分子的残基:喜树碱;MMAE;美登素;PBD(对苯并二氮杂䓬)二聚体;艾日布林;5-FU;PD-318088;AS-703026;TAK-733;LY-3023414;卡奇霉素;紫杉醇;多西他赛;丝裂霉素C;博来霉素;环胞苷;长春新碱;长春花碱;道诺霉素;多柔比星;尾海兔素10;和superdox;或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

13.如权利要求1至12中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

D^1和D^2是独立地选自由以下组成的组的抗肿瘤药物分子的残基:喜树碱;MMAE;美登素;PBD(对苯并二氮杂䓬)二聚体;和艾日布林;或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

14.如权利要求1至13中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

D^1和D^2是以下的残基:相同抗肿瘤药物或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

15.如权利要求1至13中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

D^1和D^2是以下的残基:不同抗肿瘤药物或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

16.如权利要求1至15中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

D^1和D^2中的至少一个是以下的残基:在分子中具有羟基基团并且其中至少一个羟基基团被磷酸化的抗肿瘤药物或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

17.如权利要求1至16中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或L^1、L^2或L^3的任何位置,所述内酯基基团的总数目为1至8个,当这些内酯基基团的所述数目为两个或更多个时,这些内酯基基团可以彼此相同或不同,并且所述磷酰基基团的总数目为1至4个。

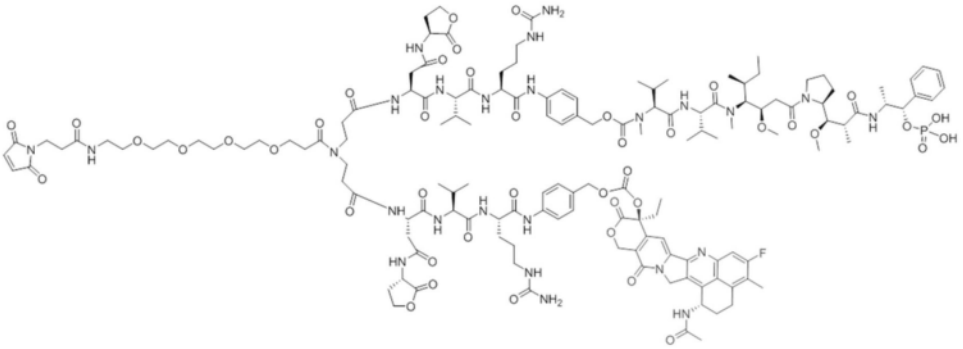
18.如权利要求1至17中任一项所述的抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其中

一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或L^1、L^2或L^3的任何位置,并且

除上述之外,当这些抗肿瘤药物残基和L^1、L^2或L^3中的至少任何一个独立地在任何位置处具有一个或多个选自磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)$(OH)_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团作为取代基或保护基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同。

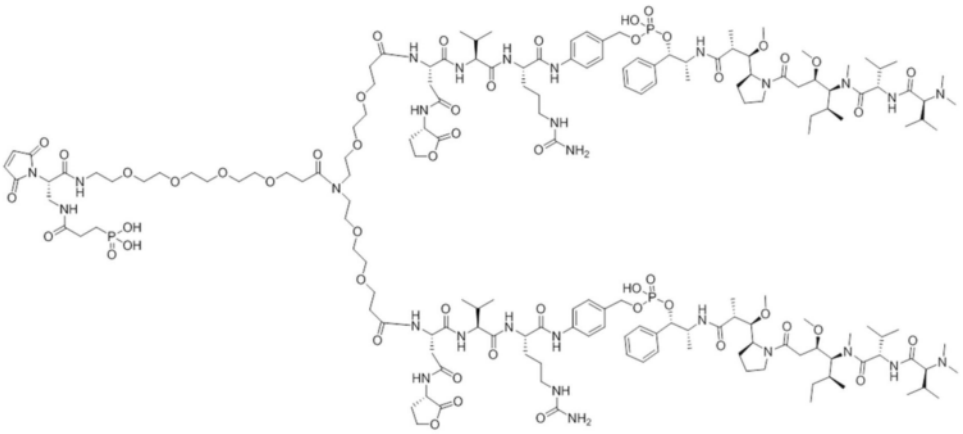
19.一种抗体-多药物缀合物前体、或其盐,其选自由以下组成的组:实例1

[C22]



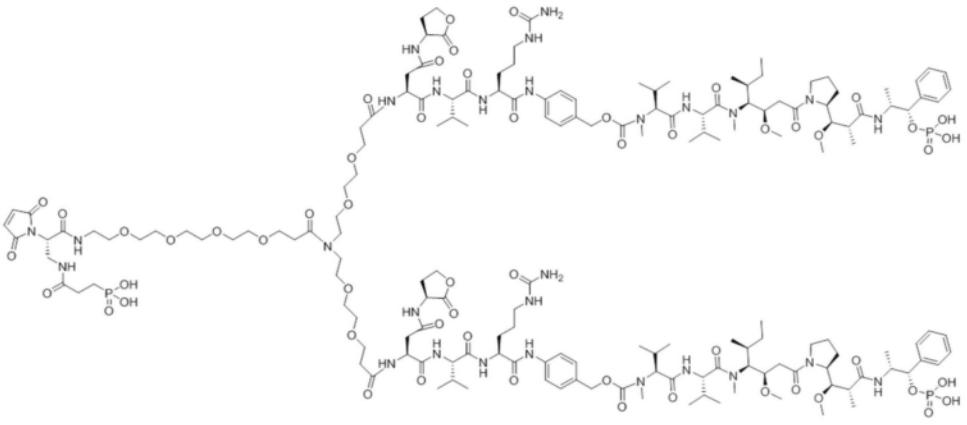
实例2

[C23]

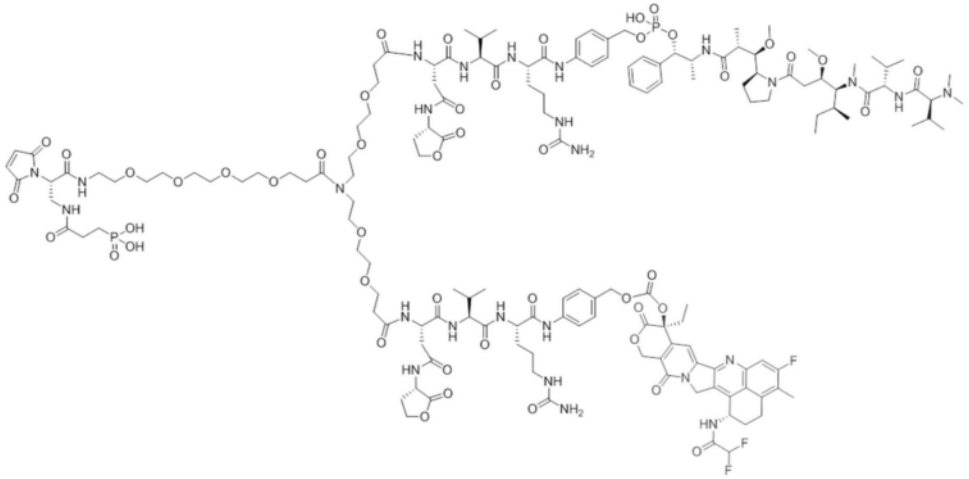


实例3

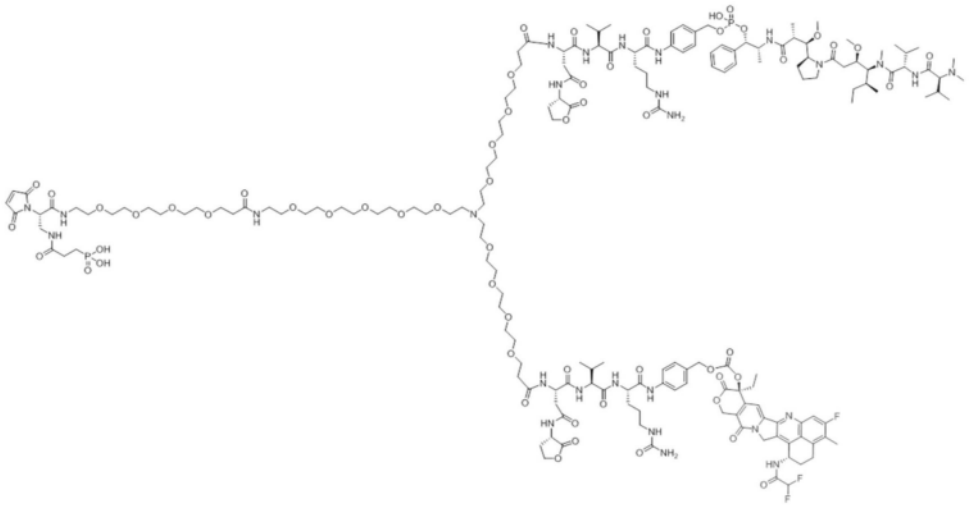
[C24]



实例4[C25]

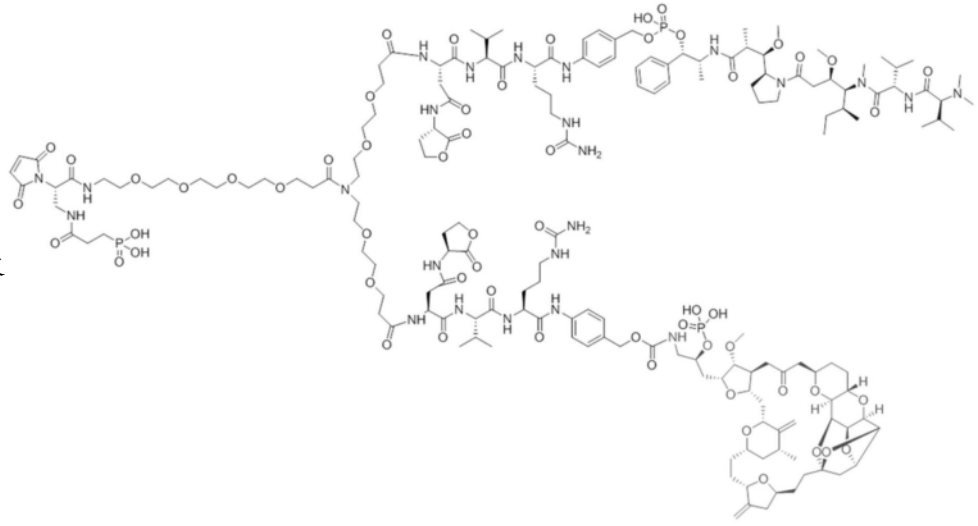


实例5[C26]



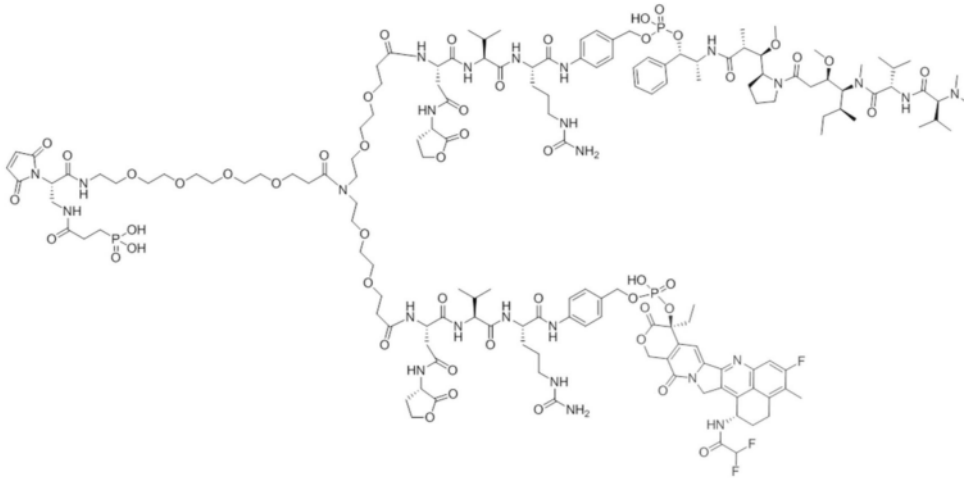
实例6

[C00],以及



实例7

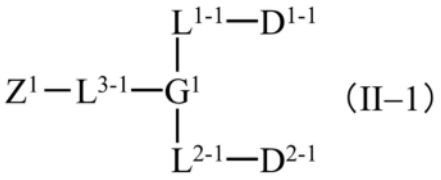
[C00]



[在该式中,接头中氨基酸残基的空间构型均为L型]。

20.一种抗体-多药物缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其由以下通式(II-1)表示:

[C27]



(II-1)

[在该式中,

Z^1是如权利要求1中所定义的反应性基团;或用于将如权利要求1中所定义的所述反应性基团或抗肿瘤药物残基与该接头键合的键合基团,并且该键合基团可以是受保护基团保护的保护体,

G^1是由式(i)、(ii)、(iii)或(iv)表示的基团,

L^{1-1}是连接G^1和D^{1-1}的接头,

L^{2-1}是连接G^1和D^{2-1}的接头,

L^{3-1}是连接G^1和Z^1的接头,

L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}可以彼此相同或不同,

D^{1-1}和D^{2-1}是如权利要求1中所定义的抗肿瘤药物残基或键合基团或其保护体,

D^{1-1}和D^{2-1}可以彼此相同或不同,

当在这些抗肿瘤药物残基或L^{1-1}、L^{2-1}或L^{3-1}的任何一个或多个位置处存在一个或多个独立地选自内酯基基团;磷酰基基团;磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)$(OH)_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同,并且

当Z^1是反应性基团时,D^{1-1}和D^{2-1}中的至少一个是键合基团]。

21.如权利要求20所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

G^1是选自如权利要求5或6所述的式的基团。

22.如权利要求20或21所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}各自独立地是任选取代的亚烷基基团;并且

所述亚烷基基团链中的一个或多个亚甲基基团各自独立地被一个或多个选自如权利

要求7至10中任一项所述的二价基团的基团取代。

23.如权利要求20至22中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

Z^1是键合基团或其保护体,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氰基基团、酰胺基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团、环炔基基团或巯基基团。

24.如权利要求20至23中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

Z^1是键合基团或其保护体,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氰基基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团、环炔基基团或巯基基团。

25.如权利要求20至24中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

Z^1是键合基团或其保护体,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团、环炔基基团或巯基基团。

26.如权利要求20至25中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

Z^1是键合基团或其保护体,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团或环炔基基团。

27.如权利要求20至26中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

Z^1是选自如权利要求23至26中任一项所述的键合基团的基团,并且

D^{1-1}和D^{2-1}之一是选自如权利要求11至16中任一项所述的抗肿瘤药物残基的基团,且另一个是选自如权利要求23至26中任一项所述的键合基团的基团。

28.如权利要求20至26中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

Z^1是选自如权利要求23至26中任一项所述的键合基团的基团,并且

D^{1-1}和D^{2-1}两者各自独立地是选自如权利要求11至16中任一项所述的抗肿瘤药物残基的基团。

29.如权利要求20至26中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

Z^1、D^{1-1}和D^{2-1}全部各自独立地是选自如权利要求23至26中任一项所述的键合基团的基团。

30.如权利要求20至22中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

Z^1是如权利要求1中所定义的反应性基团,并且

D^{1-1}和D^{2-1}之一是选自如权利要求11至16中任一项所述的抗肿瘤药物残基的基团,且另一个是选自如权利要求23至26中任一项所述的键合基团的基团。

31.如权利要求20至22中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

Z^1是如权利要求1中所定义的反应性基团,并且

D^{1-1}和D^{2-1}两者各自独立地是选自如权利要求23至26中任一项所述的键合基团的基团。

32.如权利要求20至31中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基基团独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或L^{1-1}、L^{2-1}或L^{3-1}的任何位置,所述内酯基基团的总数目为1至8个,当这些内酯基基团的所述数目为两个或更多个时,这些内酯基基团可以彼此相同或不同,

并且所述磷酰基基团的总数目为1至4个。

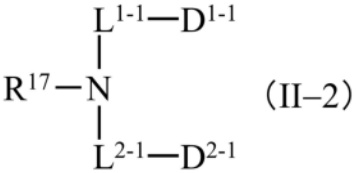
33.如权利要求20至32中任一项所述的缀合物前体的合成中间体(II-1)、或其盐,其中

一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基基团独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或L^{1-1}、L^{2-1}或L^{3-1}的任何位置,并且

除上述之外,当在这些抗肿瘤药物残基或L^{1-1}、L^{2-1}或L^{3-1}的任何一个或多个位置处存在一个或多个各自独立地选自磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)$(OH)_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同。

34.一种缀合物前体的合成中间体(II-2)、或其盐,其由以下通式(II-2)表示:

[C28]



(II-2)

[在该式中,

L^{1-1}和L^{2-1}各自独立地是任选取代的亚烷基基团,并且所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团各自独立地被一个或多个选自如权利要求7至10中任一项所述的二价基团的基团取代,

D^{1-1}和D^{2-1}是选自如权利要求11至16中任一项所述的抗肿瘤药物残基的基团或选自如权利要求23至26中任一项所述的键合基团的基团,并且D^{1-1}和D^{2-1}可以彼此相同或不同,

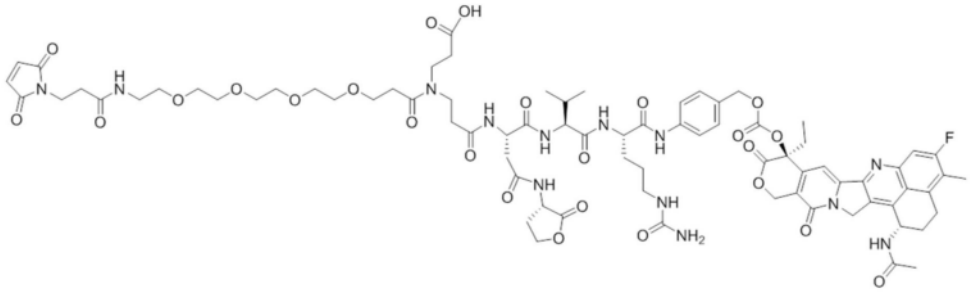
当在所述L^{1-1}和L^{2-1}或抗肿瘤药物残基的任何一个或多个位置处存在一个或多个独立地选自内酯基基团;磷酰基基团;磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)$(OH)_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团作为取代基或保护基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同,并且

R^{17}是氢原子或保护基团]。

35.一种缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)、或其盐,其选自由以下组成的组:

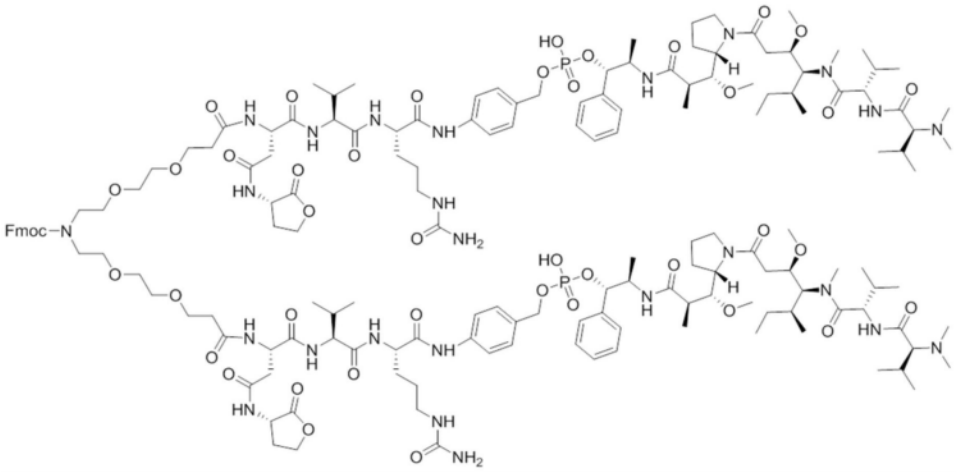
实例1-15

[C41]



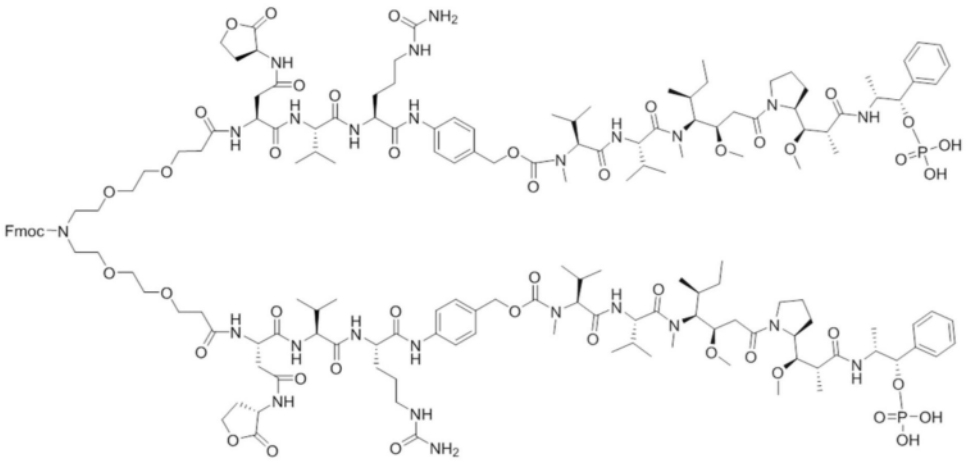
实例2-10

[C46]

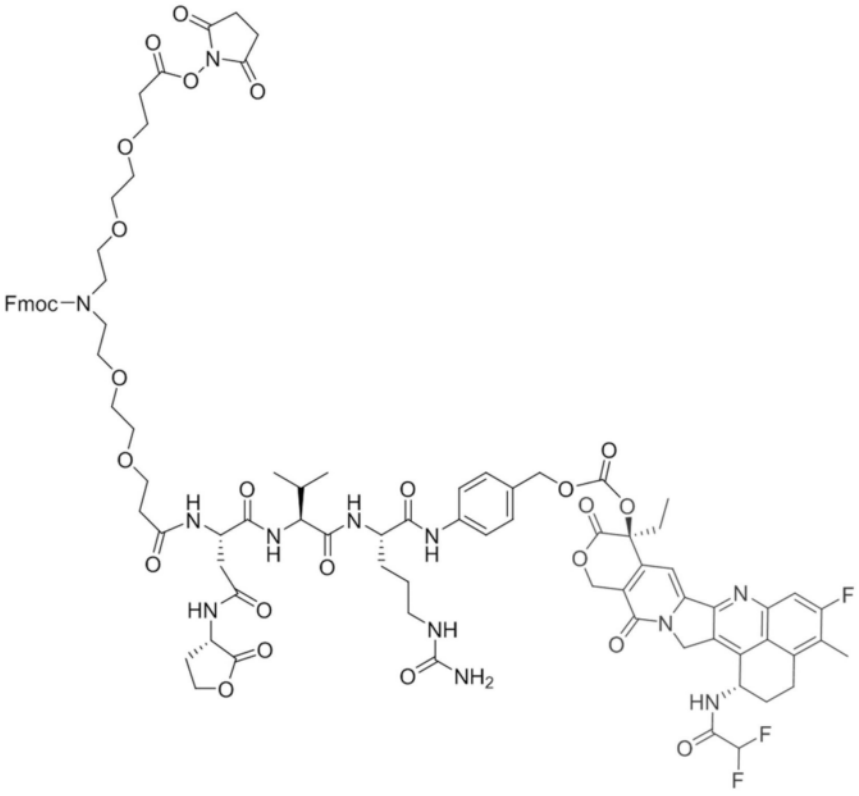


实例3-1

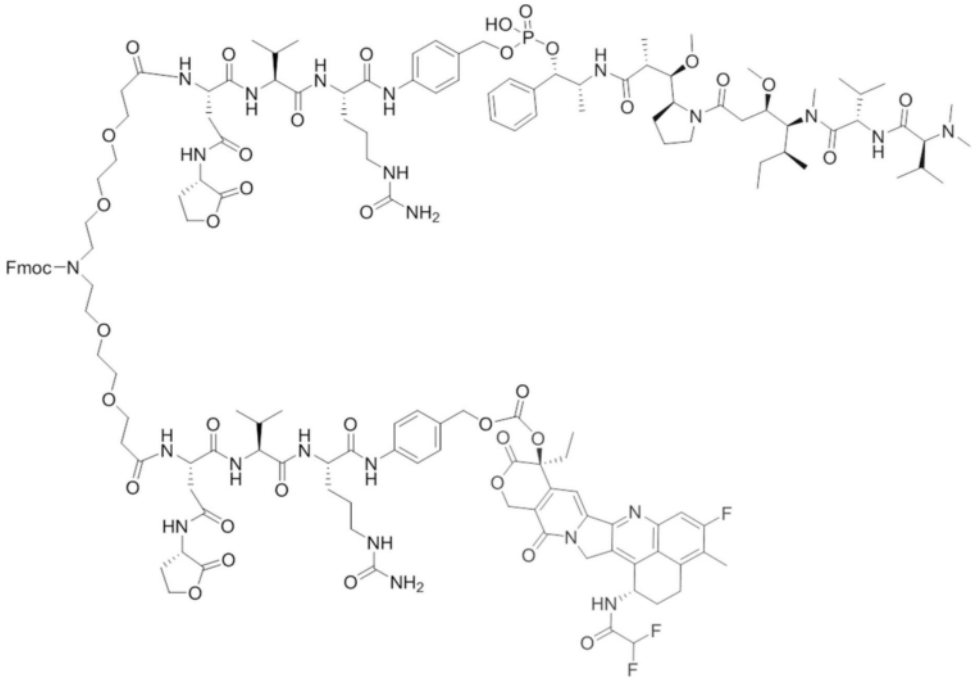
[C47]



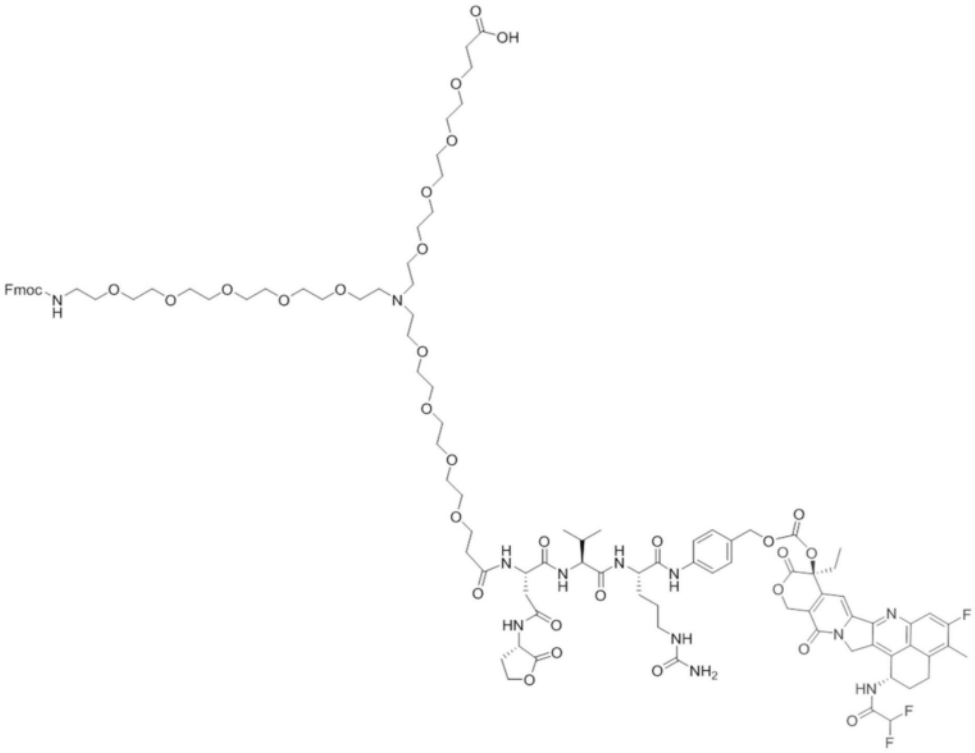
实例4-3[C50]



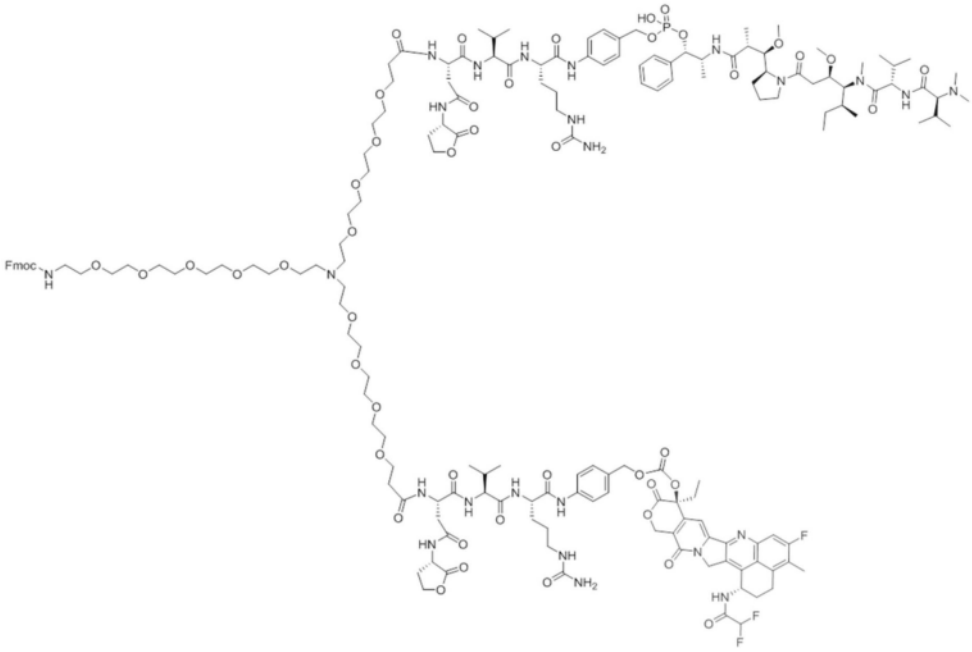
实例4-4[C51]



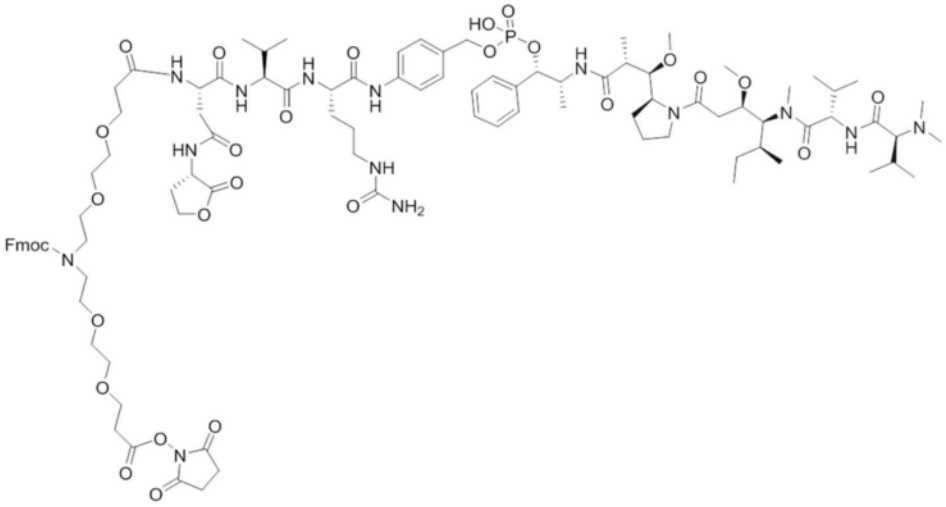
实例5-2[C52]



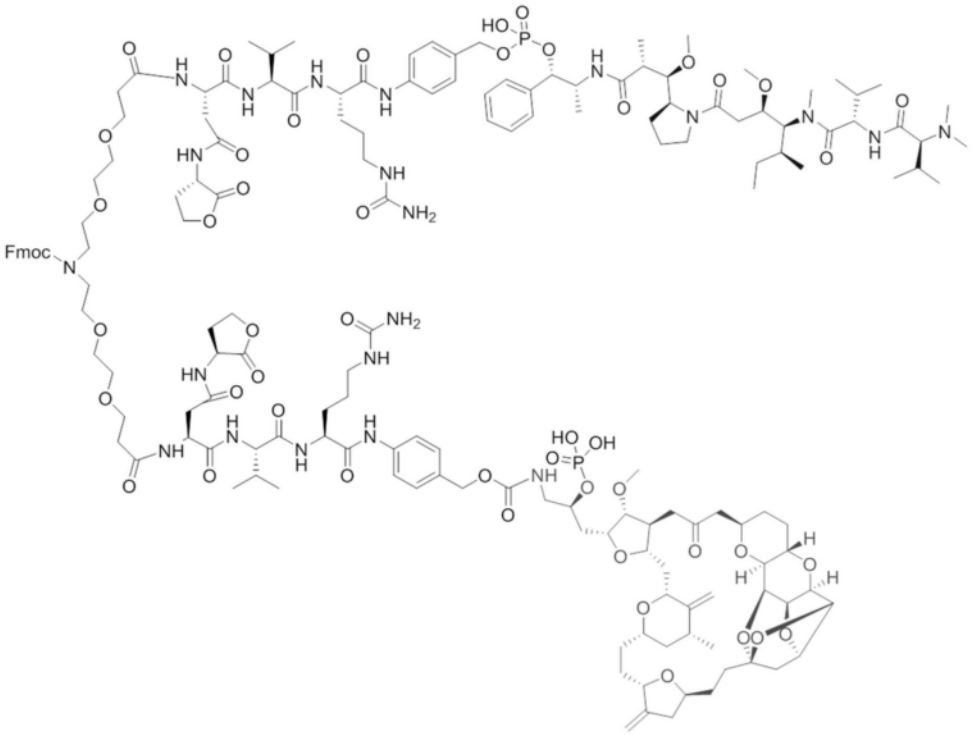
实例5-3[C53]



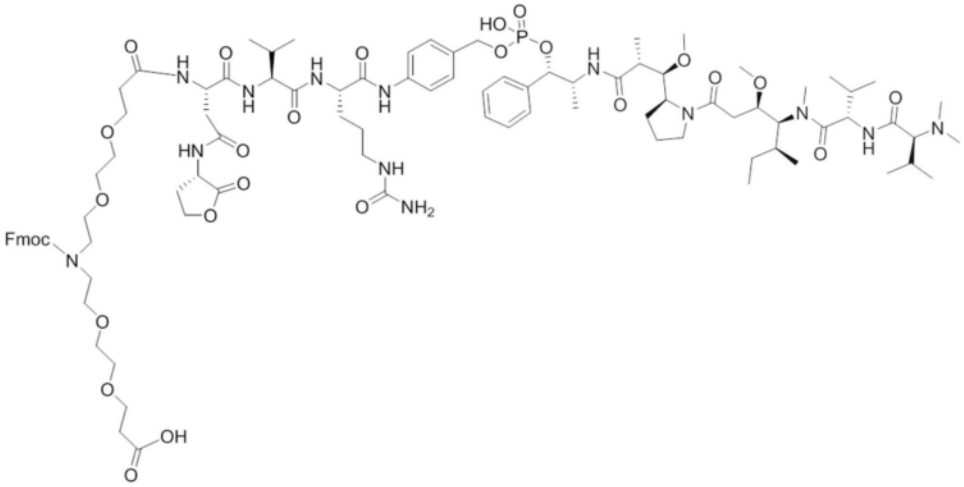
实例6-4[C557]



实例6-5[C558]

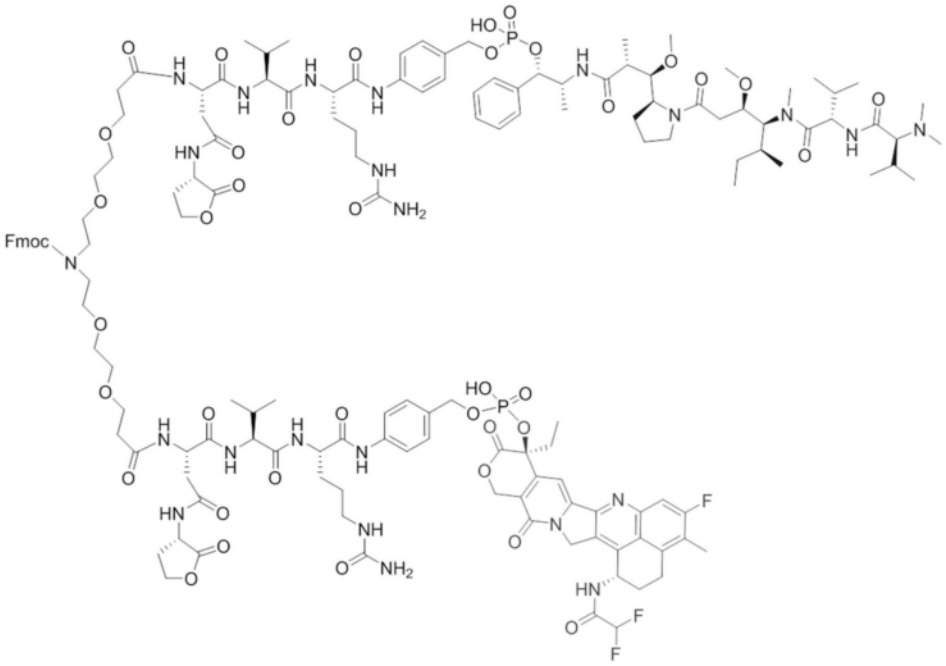


实例7-6[C559]



实例7-7

[C560]



[在该式中,接头中氨基酸残基的空间构型均为L型]。

36.一种含有抗体和药物的抗体-药物缀合物(ADC)的前体、或其盐,其中该ADC是其中抗体直接或经由接头间接地与药物连接的ADC,

该前体具有接头和药物,并且

该接头具有反应性基团(该反应性基团是与抗体的连接部分),该反应性基团可以与抗体中的官能团(例如,硫醇基团)反应,并且被增溶性基团修饰,该增溶性基团是例如选自由以下组成的组的基团:内酯基基团、任选取代的C_1-C_6氨基烷基基团和磷酰基基团(特别是增溶性基团)。

37.一种具有上述式(I)的化合物、或其盐,其中

该式具有分别代替D^1和D^2的R^{18}和R^{19},并且R^{18}和R^{19}独立地是氢原子、保护基团或键合基团。

38.一种具有上述式(II-1)的化合物、或其盐,其中

该式具有分别代替D^{1-1}和D^{2-1}的R^{18}和R^{19},并且R^{18}和R^{19}独立地是氢原子、保护基团或键合基团。

39.一种具有上述式(II-2)的化合物、或其盐,其中

该式具有分别代替D^{1-1}和D^{2-1}的R^{18}和R^{19},并且R^{18}和R^{19}独立地是氢原子、保护基团或键合基团。

40.一种用于产生含有抗体和药物的抗体-药物缀合物(ADC)的方法,该方法包括:

使如权利要求37至39中任一项所述的化合物或其盐与抗体和抗肿瘤药物分子、其类似物或衍生物以及所述类似物的衍生物反应以获得ADC。

41.一种用于产生含有抗体和药物的抗体-药物缀合物(ADC)的方法,该方法包括:

使抗体与如权利要求1至19中任一项所述的前体或其盐反应以获得ADC。

抗体-多药物缀合物前体及其合成中间体

[技术领域]

[0001] 本发明涉及用于合成用作抗肿瘤药物的AMDC的“抗体-多药物缀合物(AMDC)前体(以下也称为缀合物前体)及其合成中间体(以下也称为缀合物前体合成中间体)。

[背景技术]

[0002] 抗体-药物缀合物(Antibody Drug Conjugate;ADC),其中细胞毒性药物(负载)与抗体缀合,该抗体与肿瘤细胞表面表达的抗原结合并可内化于细胞中,可预期“选择性地将药物递送至癌细胞,在癌细胞中释放并累积药物,从而杀伤癌细胞”(NPL 1至3)。作为ADC的实例,其中单甲基奥瑞他汀E与抗CD30抗体缀合的安适利(Adcetri$_s$)(本妥昔单抗贝多汀(brentuximab $_{ve}$doti$_n$))(PTL 1)被批准作为霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤的治疗药物,其中美坦新(emtansine)与抗HER2抗体缀合的赫赛莱(Kadcyla)(曲妥珠单抗美坦新(trastuzumab emtansine))被批准作为HER2阳性转移性乳腺癌的治疗药物,其中德鲁替康与抗HER2抗体缀合的优赫得(Enhertu)(曲妥珠单抗德鲁替康(trastuzumab deruxtecan))被批准作为HER2阳性转移性乳腺癌的治疗药物(PTL 2),其中SN-38与抗TROP-2抗体缀合的拓达维(Trodelvy)(戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan))被批准作为TROP-2阳性转移性乳腺癌的治疗药物,其中MMAF与抗CD269(BCMA)抗体缀合的布伦利(Blenrep)(贝兰妥单抗莫福汀(belantamab $_{ma}$fodoti$_n$))被批准作为多发性骨髓瘤的治疗药物,其中单甲基奥瑞他汀E与抗CD142抗体缀合的提夫达克(Tivdak)(替索珠单抗贝多汀(tisotumab vedotin))被批准作为转移性宫颈癌的治疗药物,以及其中吡咯并苯二氮卓二聚体与抗CD19抗体缀合的辛隆塔(Zynlonta)(朗妥昔单抗(loncastuximab tesirine))被批准作为B细胞淋巴瘤的治疗药物(NPL 4至10)。另外,许多新颖ADC正在作为抗肿瘤药物进行临床开发(NPL 11至14)。

[0003] 同时,几乎所有有效的癌症化疗都旨在克服异种肿瘤细胞群体内药物敏感性方面的差异,并且广泛进行多种药物的组合治疗(NPL 15)。该策略也已应用于ADC,并且目前,使用已批准的未缀合的抗癌剂和ADC的组合进行临床试验(NPL 16)。因此,预期其中具有不同作用机制的多个抗肿瘤药物经由接头与一种抗体结合的ADC将定性地表现出更好的功效并成为更有用的抗肿瘤药物。另外,当具有相同作用机制的多种抗肿瘤化合物经由接头与一种抗体结合时,预计ADC将强烈地表现出更好的功效并成为更有用的抗肿瘤药物。

[引证文献清单]

[专利文献]

[0004] [PTL 1]WO 2003/043583

[PTL 2]日本专利申请公开号2016-196484

[PTL 3]WO 2022/022649

[PTL 4]CN 113941007

[PTL 5]WO 2021/148500

[PTL 6]WO 2021/209007

[PTL 7]WO 2021/212638
[PTL 8]WO 2022/199429
[非专利文献]
[0005] [NPL 1]Bioconjugate Chem.[生物缀合化学],2010,21,5-13
[NPL 2]Current Opin.Chem.Biol.[化学生物学的当前观点],2010,14,529-537
[NPL 3]Expert Opin.Biol.Ther.[生物治疗的专家意见],2004,4,1445-1452
[NPL 4]Biotechnol Lett.[生物技术通讯],2016,38,1655-1664.
[NPL 5]Chem Pharm Bull.[化学与药物学杂志],2019,67,173-185.
[NPL 6]N Engl J Med.[新英格兰医学杂志],2012,367,1783-1791
[NPL 7]Expert Opin.Biol.Ther.[生物治疗的专家意见],2020,8,871-875
[NPL 8]Drugs Today[今日药物],2021,57,653-663
[NPL 9]Drugs[药物],2021,81,2141-2147
[NPL 10]Drugs[药物],2021,81,1229-1233
[NPL 11]Clin Cancer Res.[临床癌症研究],2019,25,5441-5448.
[NPL 12]Molecules.[分子]2020,25,4764
[NPL 13]Methods Mol Biol.[分子生物学方法],2020,2078,1-22
[NPL 14]Nat.Rev.Drug Discov.[然药物发现综述],2017,16,315
[NPL 15]Nat.Biotecnol.[自然生物技术],2015,33,733-736
[NPL 16]N Engl J Med.[新英格兰医学杂志],2018,378,331-344.
[NPL 17]Bioconjugate Chem.[生物缀合化学]2016,27,1030-1039
[NPL 18]Org.Biomol.Chem.[有机化学与生物分子化学]2016,14,6165-6178
[NPL 19]Nat.Commun.[自然通讯]2015,6,6645
[NPL 20]Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版],2017,56,733-737
[NPL 21]Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机与医药化学通讯],2018,28,3617-3621
[NPL 22]Data in Brief[简要数据],2018,21,2208-2220
[NPL 23]Antib.Ther.[抗体治疗]2019年10月;2(4):71-78
[NPL 24]Nat.Commun.[自然通讯]2018,9,2512

[发明内容]

[技术问题]

[0006] 本发明提供了一种ADC,其具有被至少一个修饰基团(如内酯基基团和磷酰基基团)修饰并且与两个或更多个药物连接的接头。

[问题的解决方案]

[0007] 为了开发有用的抗肿瘤药物,发明人已设计“抗体-多药物缀合物(antibody-multidrug conjugate)(抗体-多药物缀合物(antibody multi-drugs conjugate);AMDC),其中抗体经由支链的(例如,双支链的或Y型)接头与多个抗肿瘤药物结合”,并设计了有用的缀合物前体(与存在于抗体中的官能团反应形成抗体-多药物缀合物的前体化合物),用于获得所述AMDC,并成功合成了该缀合物前体,并且阐明了所述AMDC表现出优异的药代动

力学(尤其是血液保留)的特征。另外,发明人已设计并成功合成在所述Y型AMDC接头中具有内酯基基团或磷酰基基团之一或两者的缀合物前体、或作为缀合物前体的抗肿瘤药物,用于获得“在血液中稳定的高亲水性Y型AMDC”,并阐明了其中所述AMDC表现出优异的药代动力学(与没有所述基团的AMDC的稳定性相比,在血液中的稳定性特别高)的特征。另外,发明人已发现,使用所述前体合成的Y型AMDC在体外和体内测试中均有效,从而证实了本发明的缀合的前体的有用性。本发明还包括用于合成所述缀合物前体的“缀合前体合成中间体”。

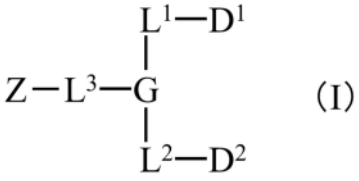
[0008] 在PTL 3至8和NPL 17至24中披露了多个药物经由接头与一个抗体结合的AMDC,其中一些文献披露了Y形接头,但没有一个文献披露了接头或抗肿瘤药物中的内酯基基团和磷酰基基团两者。

[0009] 本发明提供了以下[1]至[35]。

[1]

抗体-多药物缀合物前体(以下也称为缀合物前体(I)),其由以下通式(I)表示:

[C1]



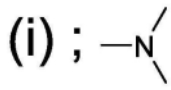
(I)

[在该式中,

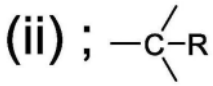
Z是能够与存在于抗体中的官能团(以下也称为“抗体中的官能团”)反应的反应性基团(以下也简称为“反应性基团”),

G是由以下式(i)、(ii)、(iii)或(iv)表示的基团,

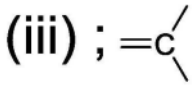
[C2]



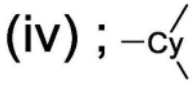
[C3]



[C4]



[C5]



[在该式中,R是氢原子、羟基基团、氨基基团、烷基基团或烷基氧基基团,且Cy是环烷基环、环烯基环、芳基环、杂芳基环或杂环基环],

L^1是连接G和D^1的接头,

L^2是连接G和D^2的接头,

L^3是连接G和Z的接头,

L^1、L^2和L^3可以彼此相同或不同(以下,L^1、L^2和L^3也统称为“接头部分”),

D^1和D^2是其中从抗肿瘤药物分子或其类似物(以下也称为“抗肿瘤药物残基”)、或其衍生物的任何位置去除一个氢原子或一个羟基基团的残基,并且这些残基可以彼此相同或不同,

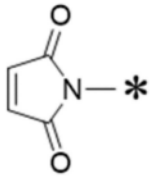
一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基独立地作为取代基或保护基团存在于抗肿瘤药物残基或接头部分的任何位置,所述内酯基基团的总数目为1至10个,当这些内酯基基团的所述数目为两个或更多个时,这些内酯基基团可以彼此相同或不同,并且所述磷酰基基团的总数目为1至10个]或其盐。

[2]

如[1]所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中Z是马来酰亚胺基基团(下式(v))、α-卤代甲基羰基基团(下式(vi))、乙炔基膦酰胺基团(下式(vii))、羧基基团、羧基基团的活性酯、巯基基团、羟基基团、氨基基团、炔基基团、环炔基基团或叠氮基团(-N_3基团),

式(v)

[C6]



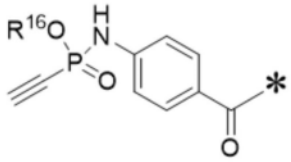
式(vi)

[C7]

Hal-CH_2-C(=O)-*

式(vii)

[C8]



[在该式中,*是与L^3附接的点,Hal是氟原子、氯原子、溴原子或碘原子,并且R^{16}是甲基基团、乙基基团或-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$基团]。

[3]

如[1]或[2]所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中Z是马来酰亚胺基基团(式(v))、α-卤代甲基羰基基团(式(vi))、乙炔基膦酰胺基团(式(vii))、羧基基团或羧基基团的活性酯。

[4]

如[1]至[3]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中Z是马来酰亚胺基基团(式(v))、α-卤代甲基羰基基团(式(vi))、羧基基团或羧基基团的活性酯。

[5]

如[1]至[4]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中G是由式(i)、式(ii)或式(iii)表示的基团。

[6]

如[1]至[5]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中G是由式(i)表示的基团。

[7]

如[1]至[6]中任一项所述的抗体多药物缀合物前体(I)、或其盐,其中

L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;

所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团任选地被一个或多个二价基团替代,该一个或多个二价基团独立地选自由以下组成的组:-C(R^1)(R^2)-;-O-;-N(R^3)-;-N(R^3)-N(R^3)-;-S-;-Se-;-Si(R^4)(R^5)-;-S-S-;-Se-Se-;-SOm-;-SeOn-;-C(=C(R^6)(R^7))-;-C(=O)-;-C(=S)-;-C(=N(R^8))-;-C(=N-OR^9)-;-C(=N-N(R^{10})(R^{11}))-;-P(=O)(R^{12})-;-P(=O)(OR^{13})-;-O-P(=O)(R^{12})-O-;-O-P(=O)(OR^{13})-O-;-C(R^{14})=;=C(R^{14})-;-C(R^{14})=C(R^{14})-;-N=;=N-;-C≡C-;-(O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2))$_{1-30}$-;-(C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2)-O)$_{1-30}$-;任选取代的亚烯基基团、任选取代的亚炔基基团、任选取代的亚环烷基基团;任选取代的亚环烯基基团;亚芳基基团;任选取代的亚杂芳基基团;和任选取代的亚杂环基基团;

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地是选自由以下组成的组的基团:氢原子、任选取代的烷基基团、任选取代的烯基基团、任选取代的炔基基团、任选取代的环烷基基团、任选取代的环烯基基团、芳基基团、任选取代的杂芳基基团、和任选取代的杂环基基团,

当R^3是烷基基团时,所述烷基基团任选地与相邻亚甲基基团中的烷基基团组合以形成环状结构;以及

m和n各自独立地是0至2的整数。

[8]

如[7]所述的抗体多药物缀合物前体(I)、或其盐,

其中L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;以及

该亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团被一个或多个二价基团替代,该一个或多个二价基团独立地选自以下式组:

式组

-C(R^1)(烷基)-;

-C(R^{14})=;

-O-;

-N(R^3)-;

-N=;

-N(R^3)-C(R^1)(R^2)-(其中,当R^3与R^1或R^2是烷基基团时,R^3与R^1或R^2任选地组合以形成环状结构);

-N(R^3)-C(R^1)(R^2)-C(=O)-(其中,当R^3与R^1或R^2是烷基基团时,R^3与R^1或R^2任选地组合以形成环状结构);

-O-C(R^1)(R^2)-;

-S-C(R^1)(R^2)-;

-N(R^3)-N(R^3)-;

-N(R^3)-O-C(R^1)(R^2)-;

-S-；

-Si(R^4)(R^5)-；

-S-S-；

-SOm-；

-C(=O)-；

-C(R^1)(R^2)-C(=O)-；

-C(=C(R^6)(R^7))-；

-C(=N(R^8))-；

-C(=N-OR^9)-；

-C(=N-N(R^{10})(R^{11}))-；

-P(=O)(R^{12})-；

-P(=O)(R^{12})-O-；

-O-P(=O)(R^{12})-O-；

-P(=O)(OR^{13})-O-；

-P(=O)(OR^{13})-N(R^3)-；

-O-P(=O)(OR^{13})-O-；

-C(R^{14})=C(R^{14})-；

-C(R^{14})=C(R^{14})-P(=O)(OR^{13})-N(R^3)-；

-C(R^{14})=N-；

-C(R^{14})=N-N(R^3)-；

-C≡C-；

-O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2)-；

-O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2)-O-；

-(O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2))$_{2-30}$-；

-C(=O)-O-；

-C(=O)-S-；

-C(=O)-N(R^3)-；

-C(=O)-N(R^3)-O-；

-C(=O)-N(R^3)-C(R^1)(R^2)-(其中,当R^3与R^1或R^2是烷基基团时,R^3与R^1或R^2任选地组合以形成环状结构)；

-C(=S)-O-；

-C(=S)-S-；

-O-C(=O)-O-；

-O-C(=O)-N(R^3)-；

-S-C(=O)-N(R^3)-；

-N(R^3)-C(=O)-N(R^3)-；

任选取代的亚芳基基团；

任选取代的亚杂芳基基团;以及

任选取代的亚杂环基基团。

[9]

如[7]所述的抗体多药物缀合物前体(I)、或其盐,其中

L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;以及

该亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团被一个或多个二价基团替代,该一个或多个二价基团独立地选自以下式组:

式组

-C(H或C_1-C_4烷基)=;

-O-;

-N(H或C_1-C_4烷基)=-;

-N=;

-S-;

-C(=O)-;

-O-Si(CH_3)(CH_3)-O-;

-CH_2-C(=O)-;

-C(=O)-NH-;

-C(=O)-O-;

-C(=O)-S-;

-O-C(=O)-O-;

-N(H或H或C_1-C_4烷基)-C(=O)-O-;

-NH-NH-;

-N(H或C_1-C_4烷基)-O-CH_2-;

-C(=O)-$(CH_2)_{1-20}$-C(=O)-;

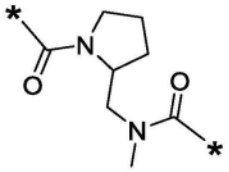
-C(=O)-$(CH_2)_{1-10}$-O-$(CH_2)_{1-10}$-C(=O)-;

-C(=O)-CH_2-$(O-CH_2CH_2)_{1-20}$-O-CH_2-C(=O)-;

-$(O-CH_2CH_2)_{1-20}$-;

-C(=O)-N(H或H或C_1-C_4烷基)-CH_2CH_2-N(H或H或C_1-C_4烷基)-C(=O)-;

[C9]



[其中*是与相邻基团附接的点]

-C(=O)-N(H或C_1-C_4烷基)-CH_2-;

-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-;

-CH(CH_2-NH_2)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O))-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-CH_3)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2)$_{0-20}$-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-CH_2-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2)$_{1-20}$-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-CH_2-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-(CH_2)$_{1-20}$-磷酰基)-;

-(顺式)-CH=CH-P(=O)(O-CH_2CH_3或O-CH_2CH_2-OH)-NH-(亚苯基)-C(=O)-;-C(=O)-(亚环己基)-;

-(亚琥珀酰亚胺基)-;

-Gly-;

-Ala-;

-Val-;

-Leu-;

-Ile-;

-Phe-;

-Ser-;

-Cys-;

-Asp-;

-Glu-;

-Orn-;

-Lys-;

-Cit-;

-Arg-;

-His-;

-Pro-;

-GlyGly-;

-PheLys-;

-ValLys-;

-ValCit-;

-ValAla-;

-AspValCit-;

-GluValCit-;

-LysValCit-;

-SerValCit-;

-AspValAla-;

-GluValAla-;

-LysValAla-;

-SerValAla-;

-GlyGlyPheGly-;

-AspGlyGlyPheGly-;

-GluGlyGlyPheGly-;

-LysGlyGlyPheGly-;

-SerGlyGlyPheGly-;

-AspAspAspAspAsp-

(在所述氨基酸残基和肽中的氨基酸残基中,

Asp和Glu的一条或多条侧链中的一个或多个羧基基团可以转化为内酯基酯、内酯基烷基酯或磷酰基烷基酯,或者可以转化为未取代的酰胺、单烷基酰胺或二烷基酰胺,并且所述酰胺部分中的氨基基团可以具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团或磷酰基烷基基团,

Lys和Orn的一条或多条侧链中的一个或多个氨基基团可以具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团、一个或多个内酯基羰基基团、一个或多个内酯基烷基羰基基团、一个或多个磷酰基基团、一个或多个磷酰基烷基基团或一个或多个磷酰基烷基羰基基团,并且

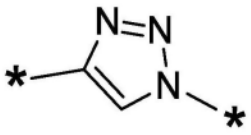
Ser的侧链中的羟基基团和Cys的侧链中的巯基基团任选地可以具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团、一个或多个内酯基羰基基团、一个或多个内酯基烷基羰基基团、一个或多个磷酰基基团、一个或多个磷酰基烷基基团或一个或多个磷酰基烷基羰基基团);

-N(H或C_1-C_4烷基)-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-O-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

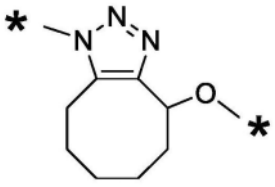
-N(H或C_1-C_4烷基)-(任选取代的亚吡啶基)-CH_2-O-C(=O)-;

[C10]



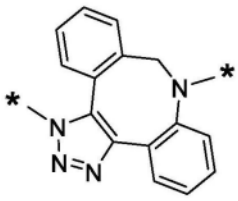
;

[C11]



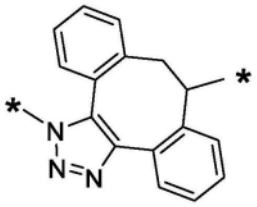
;

[C12]



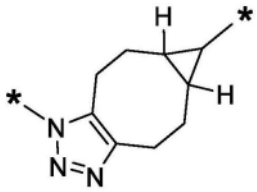
;

[C13]



以及

[C14]



[在该式中,*是与相邻基团附接的点]。

[10]

如[7]所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;以及

所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团被一个或多个二价基团取代,该一个或多个二价基团独立地选自以下式组,

式组

$-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$;

$-CH_2-C(=O)-$;

$-C(=O)-NH-CH_2-$;

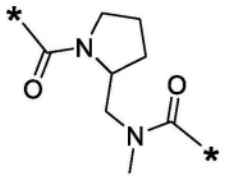
$-C(=O)-(CH_2)_{1-10}-(O-CH_2CH_2)_{1-20}-O-(CH_2)_{1-10}-C(=O)-$;

$-C(=O)-(CH_2)_{1-10}-(O-CH_2CH_2)_{1-20}-O-(CH_2)_{1-10}-CH_2-NH-$;

$-NH-CH_2-(CH_2)_{1-10}-(O-CH_2CH_2)_{1-20}-O-(CH_2)_{1-10}-CH_2-NH-$;

$-C(=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-C(=O)-$;

[C15]



[在该式中,*是与相邻基团附接的点];

$-P(=O)(OH)-O-$;

$-O-P(=O)(OH)-O-$;

$-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-$;

$-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-$;

$-CH(CH_2-NH_2)-$;

$-CH(CH_2-NH(CH_3))-$;

$-CH(CH_2-N(CH_3)_2)-$;

$-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)_{0-20}-CH_3)-$;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2)_{0-20}$-内酯基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-CH_2-内酯基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-CH_2-NH-内酯基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-CH_2-NH-C(=O)-内酯基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-C(=O)-NH-内酯基)-；

-CH(CH_2-NH-$(CH_2)_{1-20}$-$(O)_{0-1}$-磷酰基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2)_{1-20}$-磷酰基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2)_{1-20}$-C(=O)-NH-$(CH_2)_{1-10}$-磷酰基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-CH_2-磷酰基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-C(=O)-NH-$(CH_2)_{1-10}$-磷酰基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-C(=O)-NH-$(CH_2)_{1-10}$-C(H、OH、Cl、NH_2或C_1-C_4烷基)(P(=O)$(OH)_2)_2$)-；

-(顺式)-CH=CH-P(=O)(O-CH_2CH_3)-NH-(亚苯基)-C(=O)-；

-C(=O)-(亚环己基)-；

-(亚琥珀酰亚胺基)-；

-Ser-；

-Cys-；

-Asp-；

-Glu-；

-Orn-；

-Lys-；

-ValLys-；

-ValCit-；

-ValAla-；

-GlyGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-PheLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-ValLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-ValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-ValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-AspValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-GluValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-LysValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-SerValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-AspValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-GluValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-LysValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-SerValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-GlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-AspGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-；

-GluGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-LysGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-SerGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-AspAspAspAspAsp-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;

-GlyGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-PheLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-ValLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-ValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-ValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-AspValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-GluValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-LysValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-SerValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-AspValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-GluValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-LysValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-SerValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-GlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-AspGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-GluGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-LysGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-SerGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-AspAspAspAspAsp-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-GlyGlyPheGly-C(=O)-NH-CH_2-;

-AspGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-CH_2-

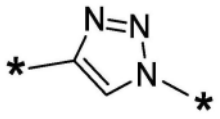
(在所述氨基酸残基和肽中的氨基酸残基中,

Asp和Glu的一条或多条侧链中的一个或多个羧基基团被转化为O-(内酯基)酯、O-(内酯基烷基)酯、O-(磷酰基烷基)酯、N-(内酯基)酰胺、N-(内酯基烷基)酰胺或N-(磷酰基烷基)酰胺,

Lys和Orn的一条或多条侧链中的一个或多个氨基基团具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团、一个或多个内酯基羰基基团、一个或多个内酯基烷基羰基基团、一个或多个磷酰基基团、一个或多个磷酰基烷基基团或一个或多个磷酰基烷基羰基基团,并且

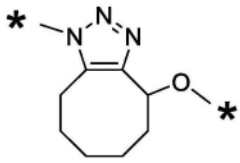
Ser的侧链中的羟基基团和Cys的侧链中的巯基基团任选地具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团、一个或多个内酯基羰基基团、一个或多个内酯基烷基羰基基团、一个或多个磷酰基基团、一个或多个磷酰基烷基基团或一个或多个磷酰基烷基羰基基团);

[C16]



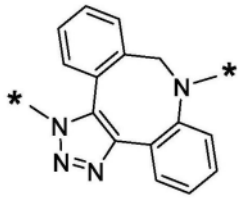
;

[C17]



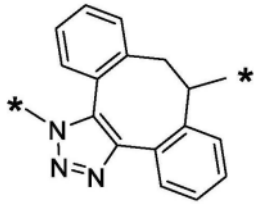
;

[C18]



;

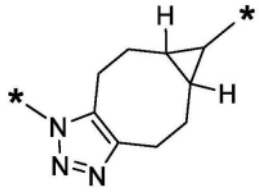
[C19]



;

以及

[C20]



[在该式中,*是与相邻基团附接的点]。

[11]

如[1]至[10]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2是独立地选自由以下组成的组的抗肿瘤药物分子的残基:喜树碱;MMAE;美登素;PBD(对苯并二氮杂䓬)二聚体;艾日布林;5-氟尿嘧啶(5-FU);5-溴-N-(2,3-二羟基丙氧基)-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺(PD-318088);匹马赛替尼(pimasertib)(AS-703026);3-[(2R)-2,3-二羟基丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯胺)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7-二酮(TAK-733);萨莫托利西布(samotolisib)(LY-3023414);卡奇霉素;紫杉醇;多西他赛;丝裂霉素C;博来霉素;环胞苷;长春新碱;长春花碱;道诺霉素;多柔比星;尾海兔素10;superdox;环丙沙星;以及盐酸卡德沙星(CS-940);或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

[12]

如[1]至[11]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2是独立地选自由以下组成的组的抗肿瘤药物分子的残基:喜树碱;MMAE;美登素;PBD(对苯并二氮杂䓬)二聚

体;艾日布林;5-FU;PD-318088;AS-703026;TAK-733;LY-3023414;卡奇霉素;紫杉醇;多西他赛;丝裂霉素C;博来霉素;环胞苷;长春新碱;长春花碱;道诺霉素;多柔比星;尾海兔素10;和superdox;或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

[13]

如[1]至[12]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2是独立地选自由以下组成的组的抗肿瘤药物分子的残基:喜树碱;MMAE;美登素;PBD(对苯并二氮杂䓬)二聚体;和艾日布林;或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

[14]

如[1]至[13]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2是以下的残基:相同抗肿瘤药物或这些抗肿瘤药物的类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

[15]

如[1]至[13]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2是以下的残基:不同抗肿瘤药物或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

[16]

如[1]至[15]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1及D^2中的至少一个是以下的残基:在分子中具有羟基基团并且其中至少一个羟基基团被磷酸化的抗肿瘤药物或该抗肿瘤药物的类似物;或所述类似物的衍生物。

[17]

如[1]至[16]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何位置,所述内酯基基团的总数目为1至8个,当这些内酯基基团的所述数目为两个或更多个时,这些内酯基基团可以彼此相同或不同,并且所述磷酰基基团的总数目为1至4个。

[18]

如[1]至[17]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何位置,并且

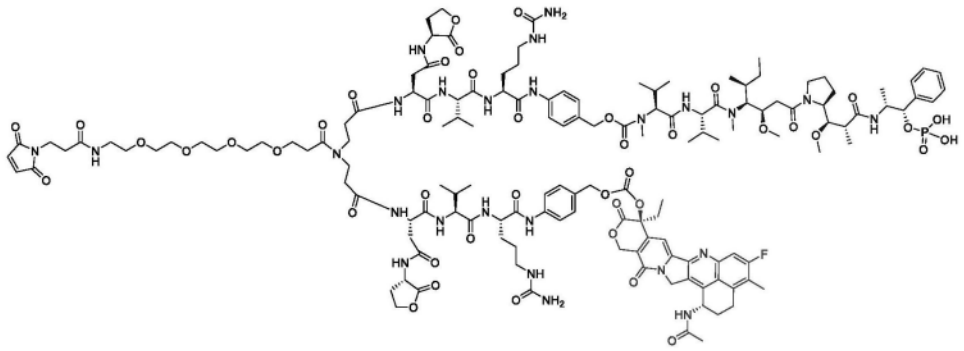
除上述之外,当这些抗肿瘤药物残基和这些接头部分中的至少任何一个独立地在任何位置处具有一个或多个选自磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-$P(=O)(OH)_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团作为取代基或保护基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同。

[19]

一种缀合物前体(I),其选自由以下组成的组:

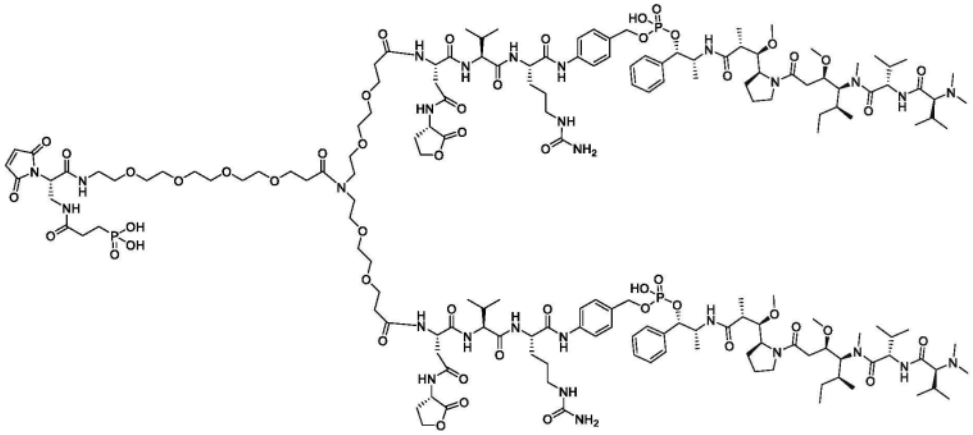
实例1

[C21]



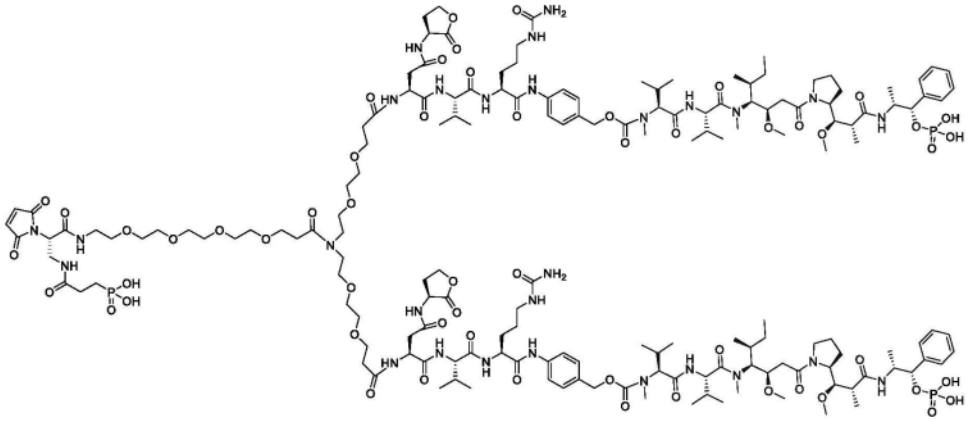
实例2

[C22]



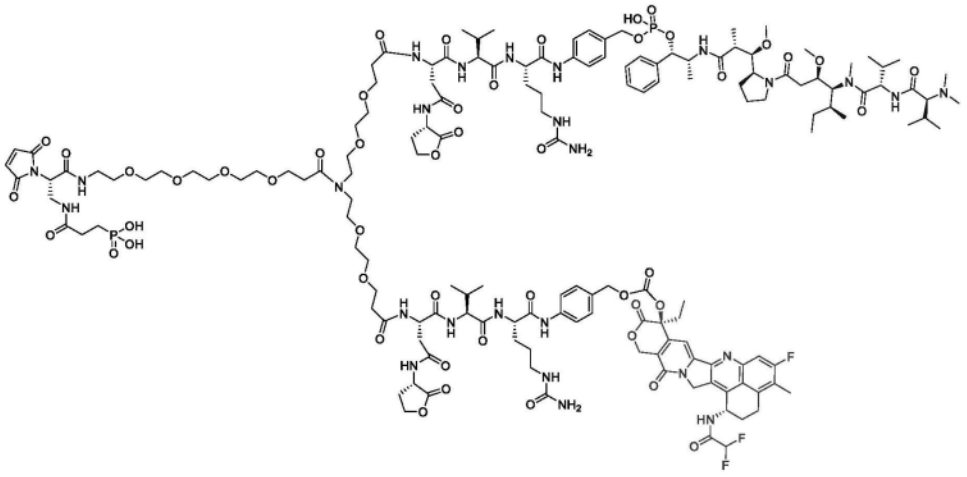
实例3

[C23]



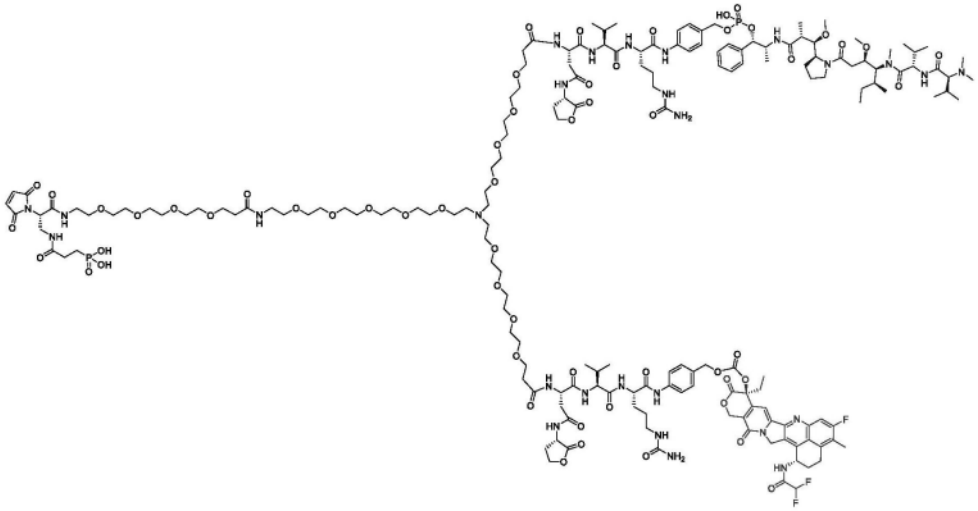
实例4

[C24]



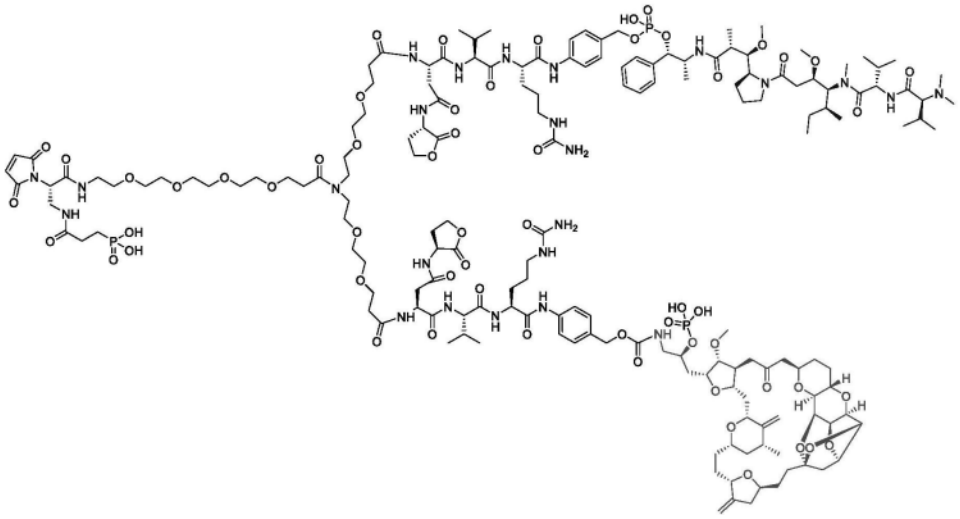
实例5

[C25]



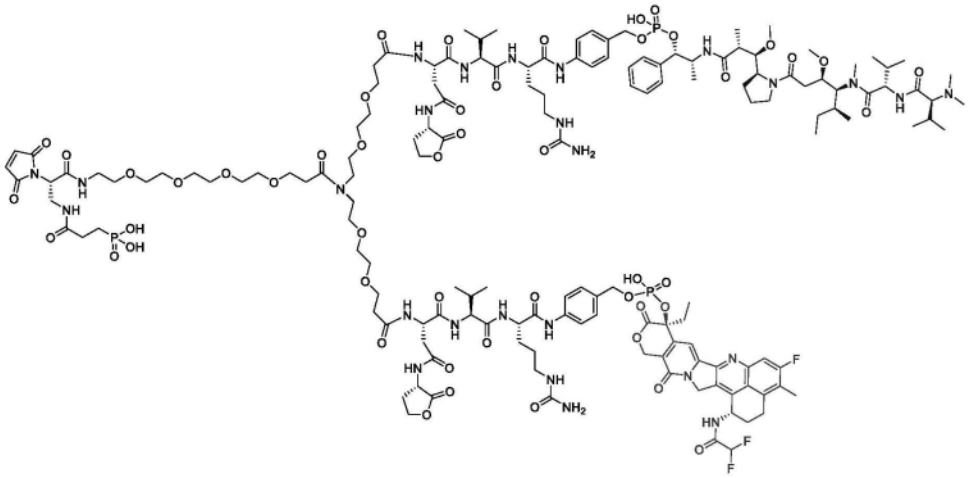
实例6

[C26]



实例7

[C27]

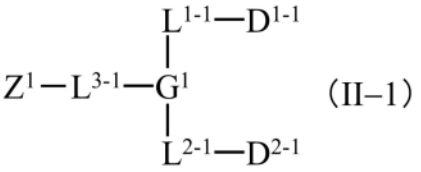


[在该式中,接头中氨基酸残基的空间构型均为L型],或其盐。

[20]

一种缀合物前体(I)的合成中间体(II-1),其由以下通式(II-1)表示(以下也称为缀合物前体合成中间体(II-1)):

[C28]



(II-1)

[在该式中,

Z^1是如上述[1]中所定义的“反应性基团”;或用于将所述“反应性基团”或如上述[1]中所定义的抗肿瘤药物残基与接头键合的基团(以下也简称为“键合基团”),并且所述键合基团可以是受保护基团保护的保护体(以下也简称为“保护体”),

G^1是由式(i)、(ii)、(iii)或(iv)表示的基团,

L^{1-1}是连接G^1和D^{1-1}的接头,

L^{2-1}是连接G^1和D^{2-1}的接头,

L^{3-1}是连接G^1和Z^1的接头,

L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}可以彼此相同或不同(以下,L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}也统称为“接头部分”),

D^{1-1}和D^{2-1}是如上述[1]中所定义的抗肿瘤药物残基或

键合基团或其保护体,

D^{1-1}和D^{2-1}可以彼此相同或不同,

当在这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何一个或多个位置处存在一个或多个独立地选自内酯基基团;磷酰基基团;磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)$(OH)_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同,并且

当Z^1是反应性基团时,D^{1-1}和D^{2-1}中的至少一个是键合基团],或其盐。

[21]

如[20]所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中G^1是选自如上述[5]或[6]所述的式的基团。

[22]

如[20]或[21]所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}各自独立地是任选取代的亚烷基基团;以及

所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团各自独立地被一个或多个选自如上述[7]至[10]中任一项所述的二价基团的基团取代。

[23]

如[20]至[22]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是键合基团,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氰基基团、酰胺基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团、环炔基基团或巯基基团;或其保护体。

[24]

如[20]至[23]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是键合基团,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氰基基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团、环炔基基团或巯基基团;或其保护体。

[25]

如[20]至[24]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是键合基团,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团、环炔基基团或巯基基团;或其保护体。

[26]

如[20]至[25]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是键合基团,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团或环炔基基团;或其保护体。

[27]

如[20]至[26]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是选自如上述[23]至[26]中任一项所述的键合基团的基团,并且

D^{1-1}和D^{2-1}之一是选自如[11]至[16]中任一项所述的抗肿瘤药物残基的基团,且另一个是选自如上述[23]至[26]中任一项所述的键合基团的基团。

[28]

如[20]至[26]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是选自如上述[23]至[26]中任一项所述的键合基团的基团,并且

D^{1-1}和D^{2-1}两者各自独立地是选自如上述[11]至[16]中任一项所述的抗肿瘤药物残基的基团。

[29]

如[20]至[26]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1、D^{1-1}和D^{2-1}全部各自独立地是选自如上述[23]至[26]中任一项所述的键合基团的基团。

[30]

如[20]至[22]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是如上述[1]中所定义的反应性基团,并且

D^{1-1}和D^{2-1}之一是选自如[11]至[16]中任一项所述的抗肿瘤药物残基的基团,且另一个是选自如上述[23]至[26]中任一项所述的键合基团的基团。

[31]

如[20]至[22]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是如上述[1]中所定义的反应性基团,并且

D^{1-1}和D^{2-1}两者各自独立地是选自如上述[23]至[26]中任一项所述的键合基团的基团。

[32]

如[20]至[31]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基基团独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何位置,所述内酯基基团的总数目为1至8个,当这些内酯基基团的所述数目为两个或更多个时,这些内酯基基团可以彼此相同或不同,并且所述磷酰基基团的总数目为1至4个。

[33]

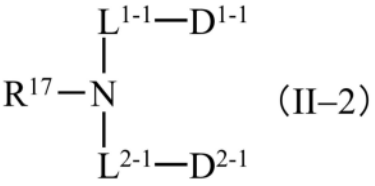
如[20]至[32]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基基团独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何位置,并且

除上述之外,当在这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何一个或多个位置处存在一个或多个各自独立地选自磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)$(OH)_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同。

[34]

一种缀合物前体合成中间体(II-2),其由以下通式(II-2)表示:

[C29]



(II-2)

[在该式中,

L^{1-1}和L^{2-1}各自独立地是任选取代的亚烷基基团,并且所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团各自独立地被一个或多个选自如[7]至[10]中任一项所述的二价基团的基团取代,

D^{1-1}和D^{2-1}是选自如上述[11]至[16]中任一项所述的抗肿瘤药物残基的基团或选自如[23]至[26]中任一项所述的键合基团的基团,并且D^{1-1}和D^{2-1}可以彼此相同或不同,

当在所述L^{1-1}和L^{2-1}或抗肿瘤药物残基的任何一个或多个位置处存在一个或多个独立地选自内酯基基团;磷酰基基团;磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)$(OH)_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团作为作为

取代基或保护基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同,并且

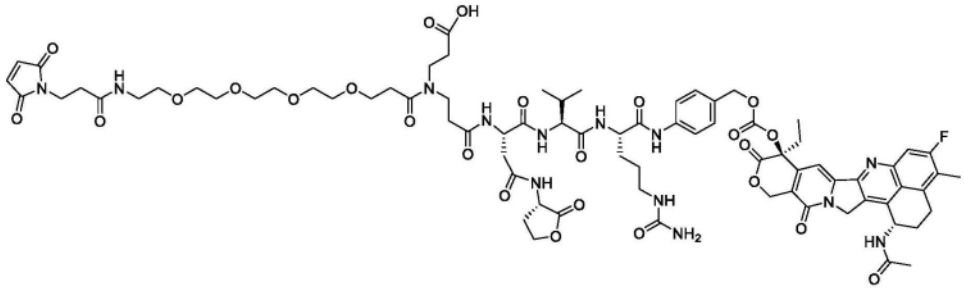
R^{17}是氢原子或保护基团],或其盐。

[35]

一种缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2),其选自由以下组成的组:

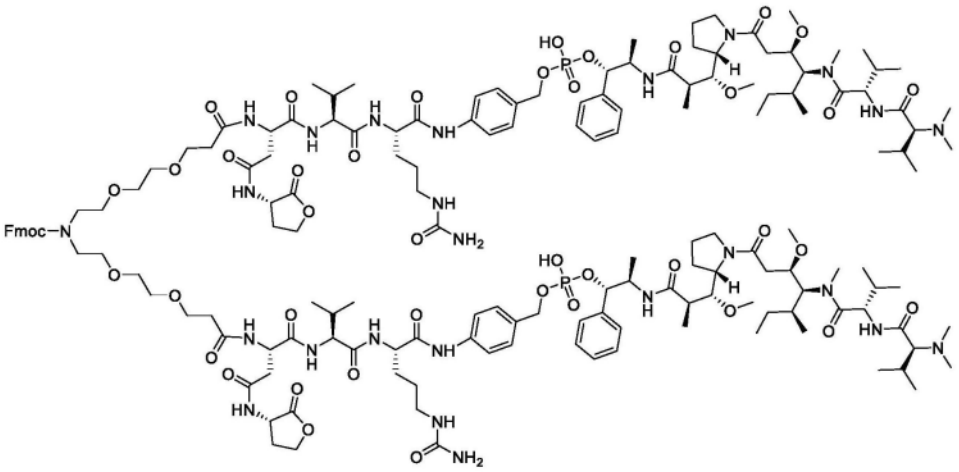
实例1-15

[C30]



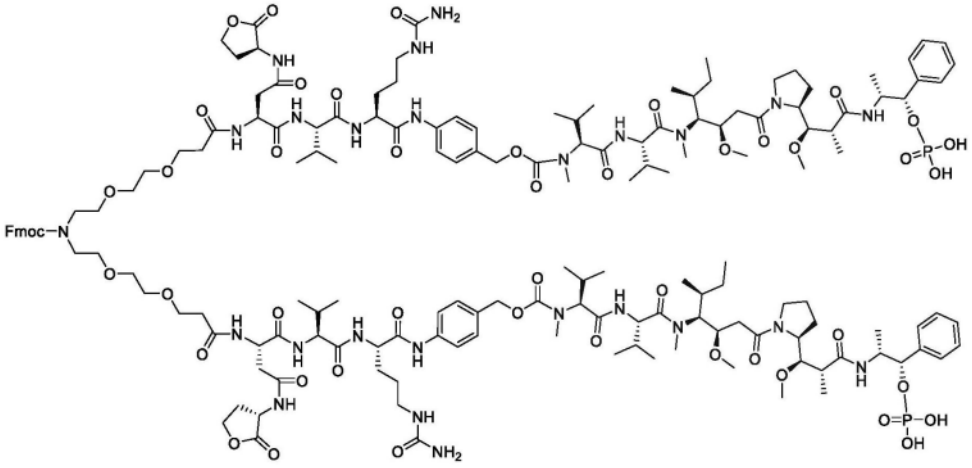
实例2-10

[C31]



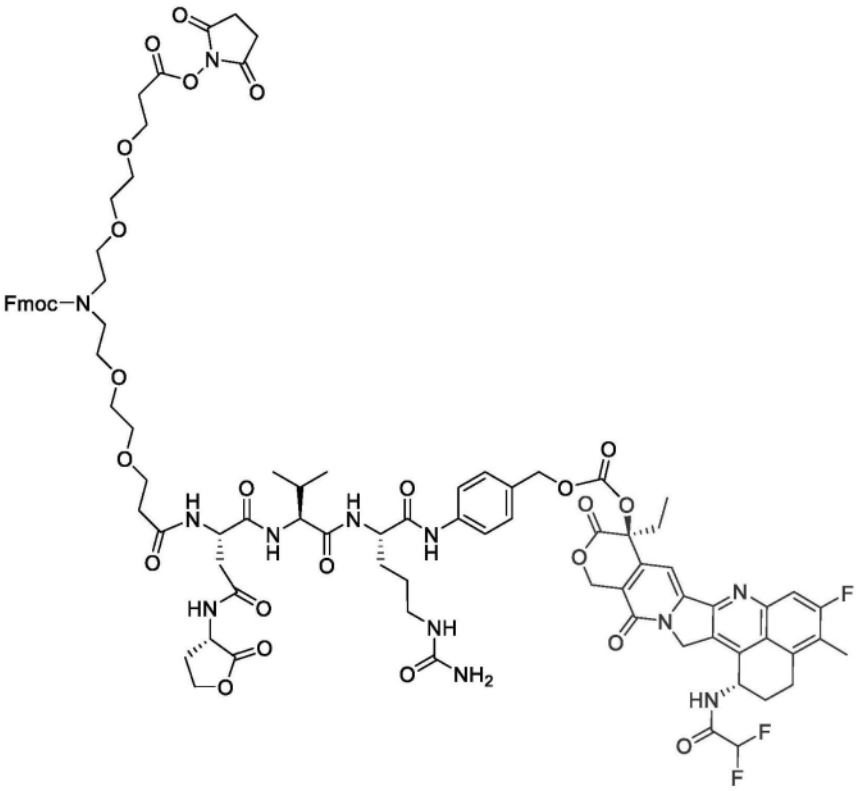
实例3-1

[C32]



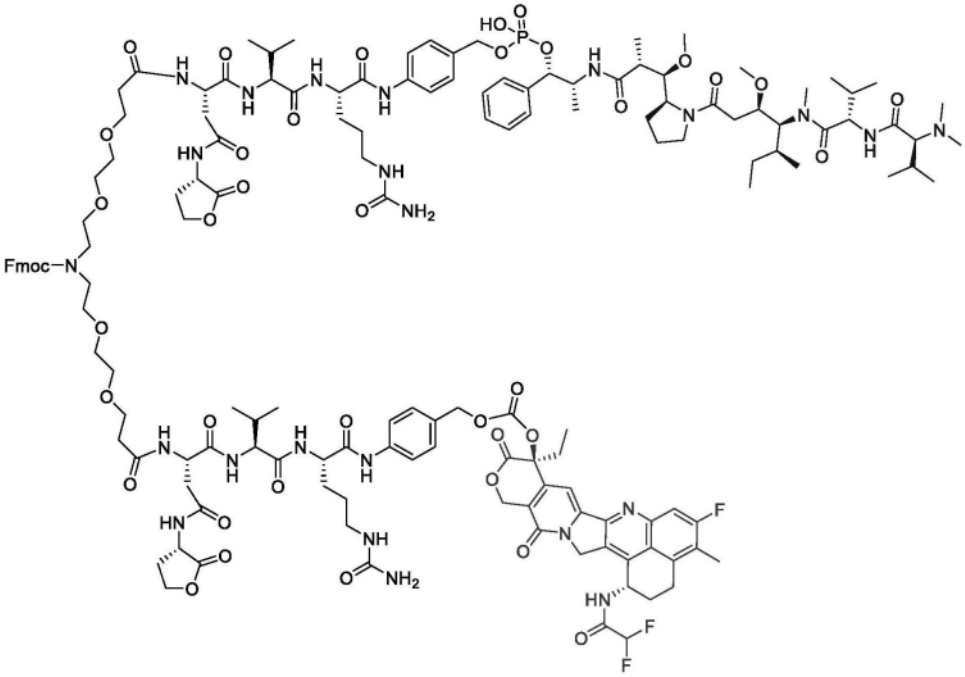
实例4-3

[C33]



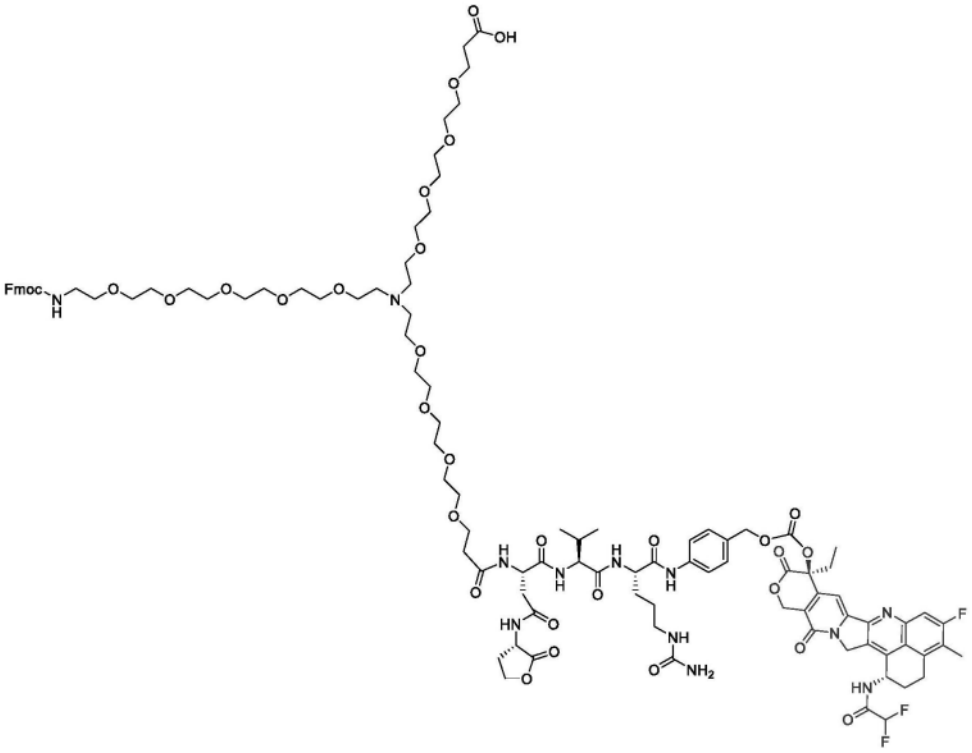
实例4-4

[C34]



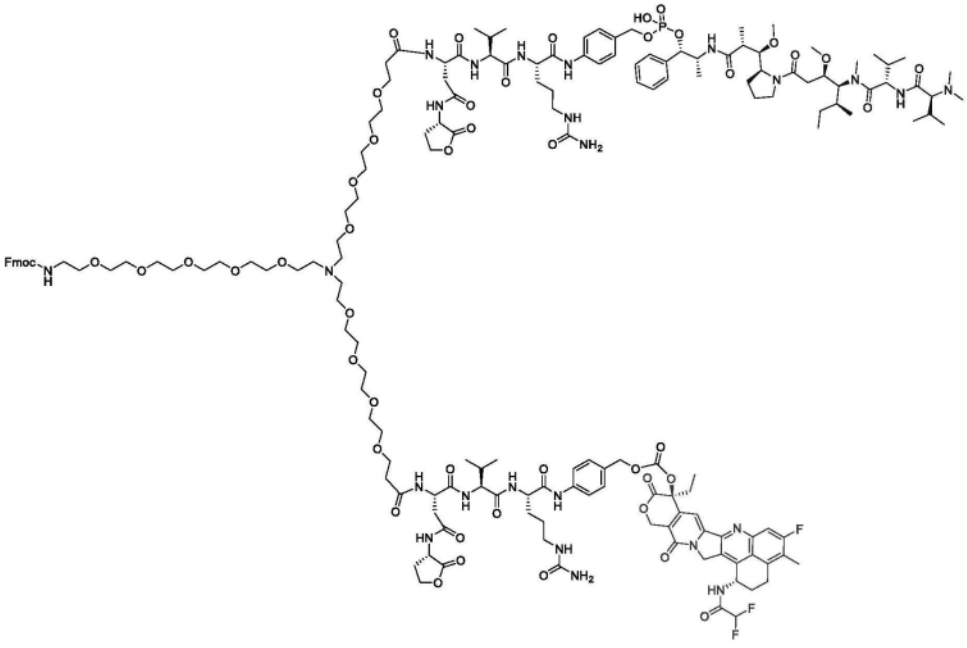
实例5-2

[C35]



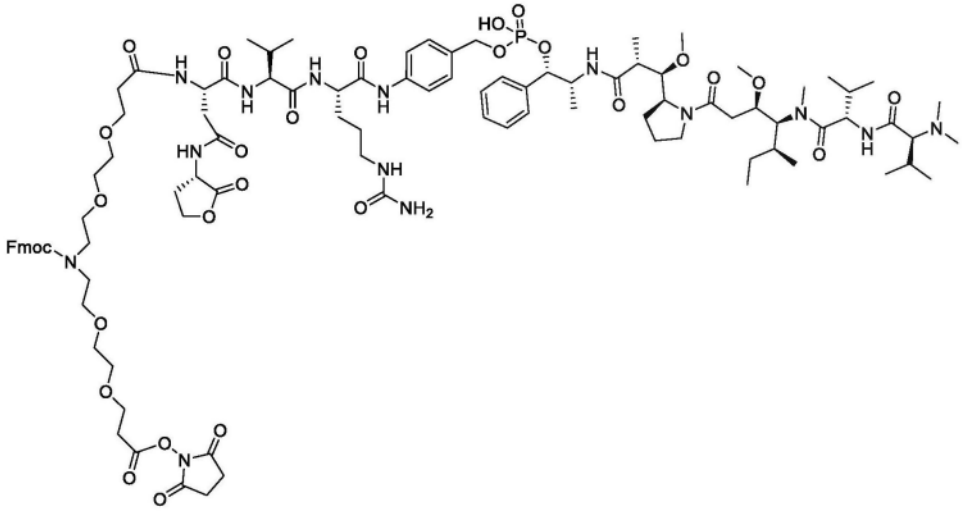
实例5-3

[C36]



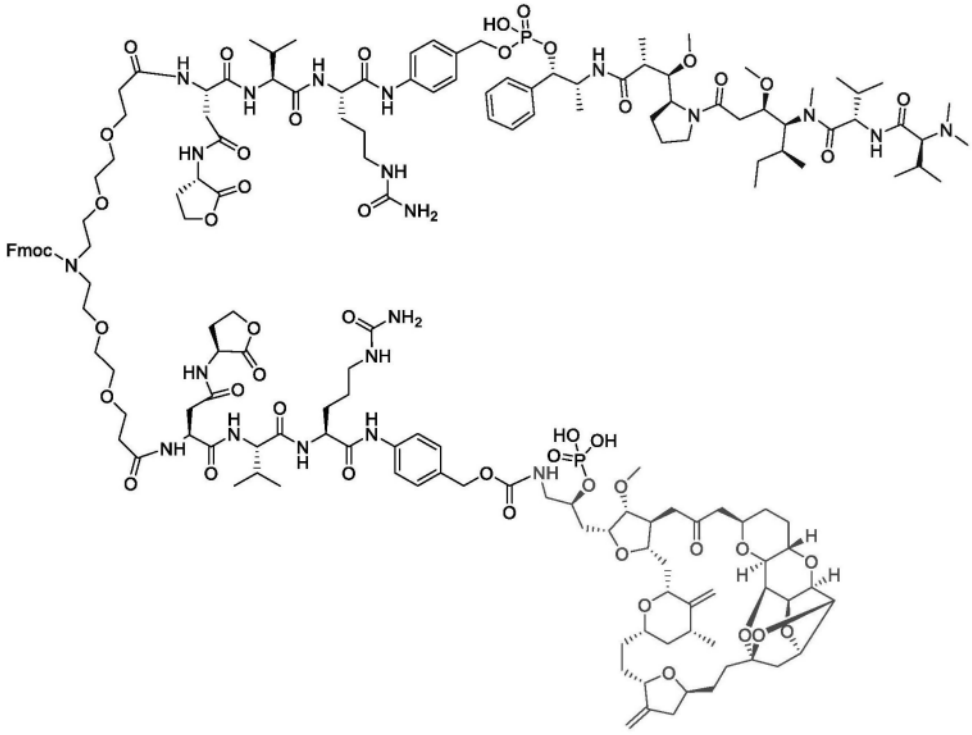
实例6-4

[C37]



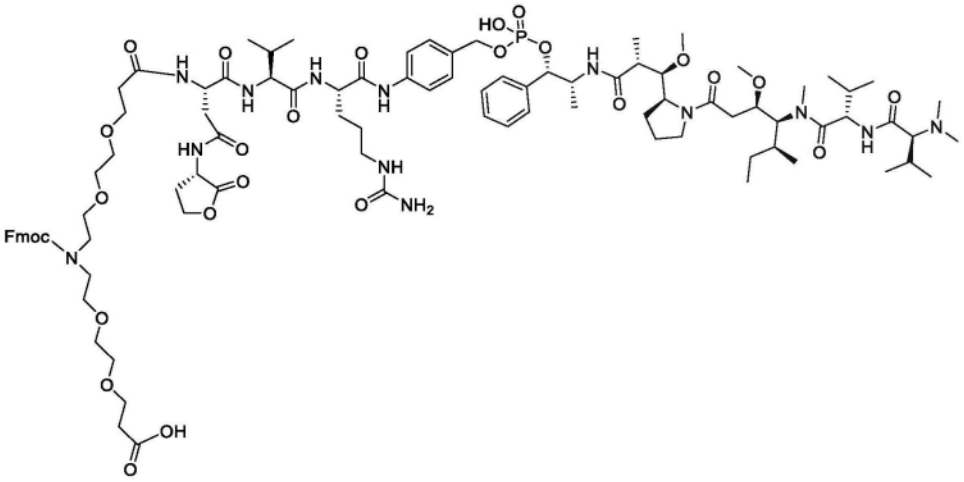
实例6-5

[C38]



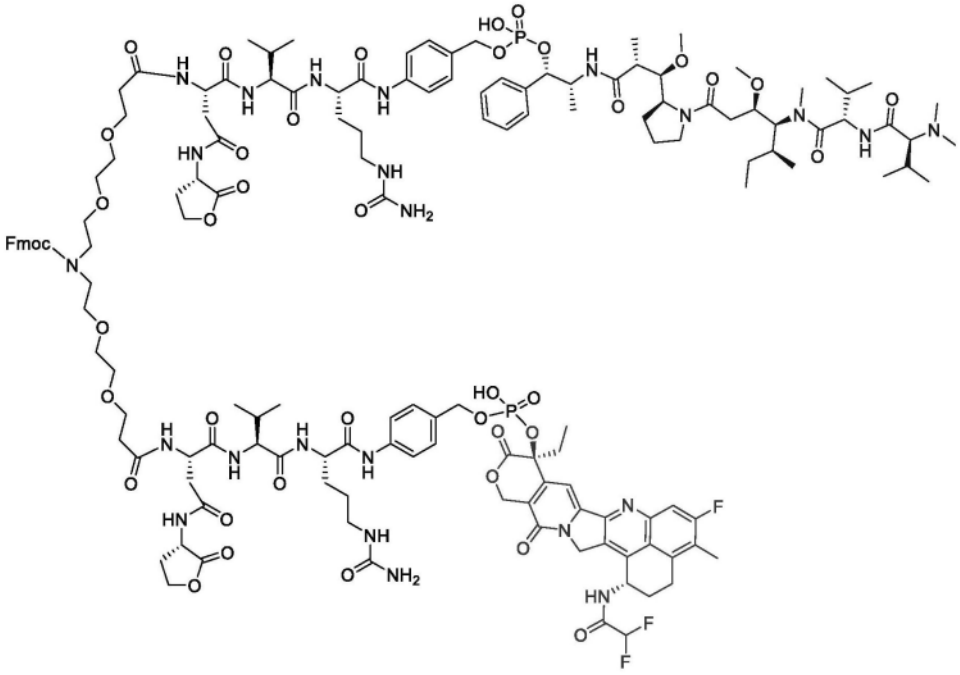
实例7-6

[C39]



实例7-7

[C40]



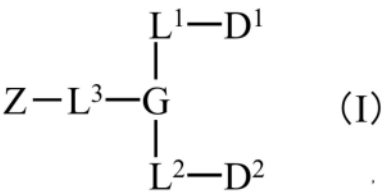
[在该式中,接头中氨基酸残基的空间构型均为L型],或其盐]。

[0010] 在下文中,将描述本发明的各方面。通过任选地选择并组合以下各个方面而创建的方面以及通过任选地将以下各个方面与本文描述的任何一个或多个方面、一个或多个实施例等组合而创建的方面也涵盖在本发明中。

[方面A1]

一种缀合物前体(I)、或其盐,其中,在通式(I)中:

[C41]



(I)

Z是能够与抗体反应的反应性基团(以下也简称为“反应性基团”)。

[方面A2]

如[方面A1]所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中Z是马来酰亚胺基基团(下式(v))、α-卤代甲基羰基基团(下式(vi))、乙炔基膦酰胺基团(下式(vii))、羧基基团、羧基基团的活性酯、巯基基团、羟基基团、氨基基团、炔基基团、环炔基基团或叠氮基团(-N_3基团)。

[方面A3]

如[方面A1]或[方面A2]所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中Z是马来酰亚胺基基团(上式(v))、α-卤代甲基羰基基团(上式(vi))、乙炔基膦酰胺基团(上式(vii))、羧基基团或羧基基团的活性酯。

[方面A4]

如[方面A1]至[方面A3]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中Z是马来酰亚胺基基团(式(v))、α-卤代甲基羰基基团(式(vi))、羧基基团或羧基基团的活性酯。

[方面B1]

如[方面A1]至[方面A4]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中G是由式(i)、式(ii)或式(iii)表示的基团。

[方面B2]

如[方面A1]至[方面A4]和[方面B1]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中G是由式(i)表示的基团。

[方面C1]

如[方面A1]至[方面A4]、[方面B1]和[方面B2]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,

其中L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;

该亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团任选地被一个或多个二价基团替代,该一个或多个二价基团独立地选自由以下组成的组:-C(R^1)(R^2)-;-O-;-N(R^3)-;-N(R^3)-N(R^3)-;-S-;-Se-;-Si(R^4)(R^5)-;-S-S-;-Se-Se-;-SOm-;-SeOn-;-C(=C(R^6)(R^7))-;-C(=O)-;-C(=S)-;-C(=N(R^8))-;-C(=N-OR^9)-;-C(=N-N(R^{10})(R^{11}))-;-P(=O)(R^{12})-;-P(=O)(OR^{13})-;-O-P(=O)(R^{12})-O-;-O-P(=O)(OR^{13})-O-;-C(R^{14})=;=C(R^{14})-;-C(R^{14})=C(R^{14})-;-N=;=N-;-C≡C-;-(O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2))$_{1-30}$-;-(C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2)-O)$_{1-30}$-;任选取代的亚烯基基团、任选取代的亚炔基基团和任选取代的亚环烷基基团;任选取代的亚环烯基基团;任选取代的亚芳基基团;任选取代的亚杂芳基基团;和任选取代的亚杂环基基团,

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地是选自由以下组成的组的基团:氢原子、任选取代的烷基基团、任选取代的烯基基团、任选取代的炔基基团、任选取代的环烷基基团、任选取代的环烯基基团、任选取代的芳基基团、任选取代的杂芳基基团、和任选取代的杂环基基团,并且当R^3是烷基基团时,该烷基基团任选地与相邻亚甲基基团中的烷基基团组合以形成环状结构,并且

m和n各自独立地是0至2的整数。

[方面C2]

如[方面C1]所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;以及

所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团被一个或多个二价基团取代,该一个或多个二价基团独立地选自以下式组,

式组

-C(R^1)(烷基)-;

-C(R^{14})=;

-O-;

-N(R^3)-;

-N=;

-N(R^3)-C(R^1)(R^2)-(其中,当R^3与R^1或R^2是烷基基团时,R^3与R^1或R^2任选地组合以形成环状结构);

-N(R^3)-C(R^1)(R^2)-C(=O)-(其中,当R^3与R^1或R^2是烷基基团时,R^3与R^1或R^2任选地组合以形成环状结构);

-O-C(R^1)(R^2)-;

-S-C(R^1)(R^2)-;

-N(R^3)-N(R^3)-;

-N(R^3)-O-C(R^1)(R^2)-;

-S-;

-Si(R^4)(R^5)-;

-S-S-;

-SOm-;

-C(=O)-;

-C(R^1)(R^2)-C(=O)-;

-C(=C(R^6)(R^7))-;

-C(=N(R^8))-;

-C(=N-OR^9)-;

-C(=N-N(R^{10})(R^{11}))-;

-P(=O)(R^{12})-;

-P(=O)(R^{12})-O-;

-O-P(=O)(R^{12})-O-;

-P(=O)(OR^{13})-O-;

-P(=O)(OR^{13})-N(R^3)-;

-O-P(=O)(OR^{13})-O-;

-C(R^{14})=C(R^{14})-;

-C(R^{14})=C(R^{14})-P(=O)(OR^{13})-N(R^3)-;

-C(R^{14})=N-;

-C(R^{14})=N-N(R^3)-;

-C≡C-;

-O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2)-;

-O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2)-O-;

-(O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2))$_{2-30}$-;

-C(=O)-O-;

-C(=O)-S-;

-C(=O)-N(R^3)-;

-C(=O)-N(R^3)-O-;

-C(=O)-N(R^3)-C(R^1)(R^2)-(其中,当R^3与R^1或R^2是烷基基团时,R^3与R^1或R^2任选地组合以形成环状结构);

-C(=S)-O-;

-C(=S)-S-;

-O-C(=O)-O-;

-O-C(=O)-N(R^3)-;

-S-C(=O)-N(R^3)-;

-N(R^3)-C(=O)-N(R^3)-;

任选取代的亚芳基基团;

任选取代的亚杂芳基基团;以及

任选取代的亚杂环基基团。

[方面C3]

如[方面C1]所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;以及

所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团被一个或多个二价基团取代,该一个或多个二价基团独立地选自以下式组,

式组

-C(H或C_1-C_4烷基)=;

-O-;

N(H或C_1-C_4烷基)-;

-N=;

-S-;

-C(=O)-;

-O-Si(CH_3)(CH_3)-O-;

-CH_2-C(=O)-;

-C(=O)-NH-;

-C(=O)-O-;

-C(=O)-S-;

-O-C(=O)-O-;

-N(H或C_1-C_4烷基)-C(=O)-O-;

-NH-NH-;

-N(H或C_1-C_4烷基)-O-CH_2-;

-C(=O)-(CH_2)$_{1-20}$-C(=O)-;

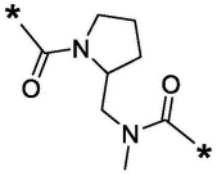
-C(=O)-(CH_2)$_{1-10}$-O-(CH_2)$_{1-10}$-C(=O)-;

-C(=O)-CH_2-(O-CH_2CH_2)$_{1-20}$-O-CH_2-C(=O)-；

-(O-CH_2CH_2)$_{1-20}$-；

-C(=O)-N(H或C_1-C_4烷基)-CH_2CH_2-N(H或H或C_1-C_4烷基)-C(=O)-；

[C42]



[其中*是与相邻基团附接的点]；

-C(=O)-N(H或H或C_1-C_4烷基)-CH_2-；

-P(=O)(OH)-O-；

-O-P(=O)(OH)-O-；

-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-；

-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-；

-CH(CH_2-NH_2)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-CH_3)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2)$_{0-20}$-内酯基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-CH_2-内酯基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2)$_{1-20}$-磷酰基)-；

-CH(CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2-O-)$_{1-20}$-CH_2-磷酰基)-；

-CH(CH_2-NH-(CH_2)$_{1-20}$-磷酰基)-；

-(顺式)-CH=CH-P(=O)(O-CH_2CH_3或O-CH_2CH_2-OH)-NH-(亚苯基)-C(=O)-；

-C(=O)-(亚环己基)-；

-(亚琥珀酰亚胺基)-；

-Gly-；

-Ala-；

-Val-；

-Leu-；

-Ile-；

-Phe-；

-Ser-；

-Cys-；

-Asp-；

-Glu-；

-Orn-；

-Lys-；

-Cit-；

-Arg-；

-His-;

-Pro-;

-GlyGly-;

-PheLys-;

-ValLys-;

-ValCit-;

-ValAla-;

-AspValCit-;

-GluValCit-;

-LysValCit-;

-SerValCit-;

-AspValAla-;

-GluValAla-;

-LysValAla-;

-SerValAla-;

-GlyGlyPheGly-;

-AspGlyGlyPheGly-;

-GluGlyGlyPheGly-;

-LysGlyGlyPheGly-;

-SerGlyGlyPheGly-;

-AspAspAspAspAsp-

(在所述氨基酸残基和肽中的氨基酸残基中,

Asp和Glu的一条或多条侧链中的一个或多个羧基基团可以转化为内酯基酯、内酯基烷基酯或磷酰基烷基酯,或者可以转化为未取代的酰胺、单烷基酰胺或二烷基酰胺,并且所述酰胺部分中的氨基基团可以具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团或磷酰基烷基基团,

Lys和Orn的一条或多条侧链中的一个或多个氨基基团可以具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团、一个或多个内酯基羰基基团、一个或多个内酯基烷基羰基基团、一个或多个磷酰基基团、一个或多个磷酰基烷基基团或一个或多个磷酰基烷基羰基基团,并且

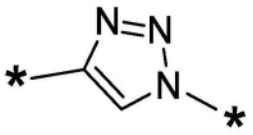
Ser的侧链中的羟基基团和Cys的侧链中的巯基基团任选地可以具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团、一个或多个内酯基羰基基团、一个或多个内酯基烷基羰基基团、一个或多个磷酰基基团、一个或多个磷酰基烷基基团或一个或多个磷酰基烷基羰基基团);

-N(H或C_1-C_4烷基)-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-O-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

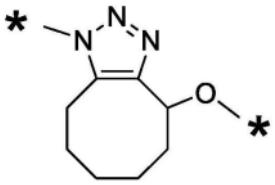
-N(H或C1-C4烷基)-(任选取代的亚吡啶基)-CH_2-O-C(=O)-;

[C43]



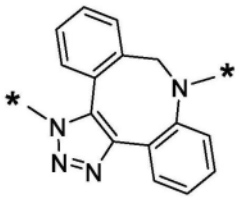
;

[C44]



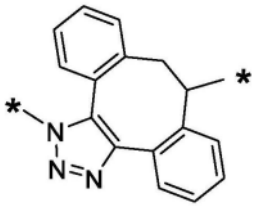
;

[C45]



;

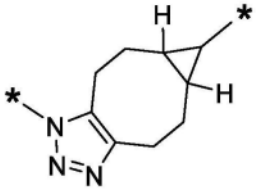
[C46]



;

以及

[C47]



;

[在该式中,*是与相邻基团附接的点]。

[方面C4]

如[方面C1]所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中L^1、L^2和L^3各自独立地是任选取代的亚烷基基团;以及

所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团被一个或多个二价基团取代,该一个或多个二价基团独立地选自以下式组,

式组

$-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$;

$-CH_2-C(=O)-$;

$-C(=O)-NH-CH_2-$;

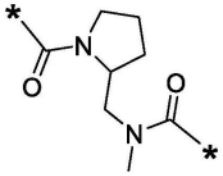
$-C(=O)-(CH_2)_{1-10}-(O-CH_2CH_2)_{1-20}-O-(CH_2)_{1-10}-C(=O)-$;

-C(=O)-$(CH_2)_{1-10}$-$(O-CH_2CH_2)_{1-20}$-O-$(CH_2)_{1-10}$-CH_2-NH-;

-NH-CH_2-$(CH_2)_{1-10}$-$(O-CH_2CH_2)_{1-20}$-O-$(CH_2)_{1-10}$-CH_2-NH-;

-C(=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-C(=O)-;

[C48]



[在该式中,*是与相邻基团附接的点];

-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-;

-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-;

-CH(CH_2-NH_2)-;

-CH(CH_2-NH(CH_3))-;

-CH(CH_2-N$(CH_3)_2$)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{0-20}$-CH_3)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2)_{0-20}$-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-CH_2-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-CH_2-NH-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-CH_2-NH-C(=O)-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-C(=O)-NH-内酯基)-;

-CH(CH_2-NH-$(CH_2)_{1-20}$-$(O)_{0-1}$-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2)_{1-20}$-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2)_{1-20}$-C(=O)-NH-$(CH_2)_{1-10}$-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-CH_2-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-C(=O)-NH-$(CH_2)_{1-10}$-磷酰基)-;

-CH(CH_2-NH-C(=O)-$(CH_2CH_2$-O-$)_{1-20}$-$(CH_2)_{1-10}$-C(=O)-NH-$(CH_2)_{1-10}$-C(H、OH、Cl、NH_2或C_1-C_4烷基)$(P(=O)(OH)_2)_2$)-;

-(顺式)-CH=CH-P(=O)(O-CH_2CH_3)-NH-(亚苯基)-C(=O)-;

-C(=O)-(亚环己基)-;

-(亚琥珀酰亚胺基)-;

-Ser-;

-Cys-;

-Asp-;

-Glu-;

-Orn-;

-Lys-;

-ValLys-;

-ValCit-;
-ValAla-;
-GlyGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-PheLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-ValLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-ValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-ValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-AspValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-GluValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-LysValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-SerValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-AspValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-GluValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-LysValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-SerValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-GlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-AspGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-GluGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-LysGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-SerGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-AspAspAspAspAsp-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-;
-GlyGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-PheLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-ValLys-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-ValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-ValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-AspValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-GluValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-LysValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-SerValCit-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-AspValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-GluValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-LysValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-SerValAla-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-GlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-AspGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-GluGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-LysGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;
-SerGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-;

-AspAspAspAspAsp-C(=O)-NH-(任选取代的亚苯基)-CH_2-O-C(=O)-；

-GlyGlyPheGly-C(=O)-NH-CH_2-；

-AspGlyGlyPheGly-C(=O)-NH-CH_2-

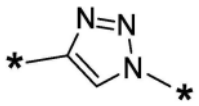
(在所述氨基酸残基和肽中的氨基酸残基中，

Asp和Glu的一条或多条侧链中的一个或多个羧基基团被转化为O-(内酯基)酯、O-(内酯基烷基)酯、O-(磷酰基烷基)酯、N-(内酯基)酰胺、N-(内酯基烷基)酰胺或N-(磷酰基烷基)酰胺，

Lys和Orn的一条或多条侧链中的一个或多个氨基基团具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团、一个或多个内酯基羰基基团、一个或多个内酯基烷基羰基基团、一个或多个磷酰基基团、一个或多个磷酰基烷基基团或一个或多个磷酰基烷基羰基基团,并且

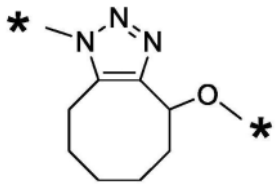
Ser的侧链中的羟基基团和Cys的侧链中的巯基基团任选地具有作为一个或多个取代基的一个或多个内酯基基团、一个或多个内酯基烷基基团、一个或多个内酯基羰基基团、一个或多个内酯基烷基羰基基团、一个或多个磷酰基基团、一个或多个磷酰基烷基基团或一个或多个磷酰基烷基羰基基团)；

[C49]



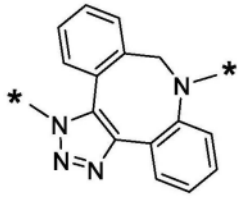
；

[C50]



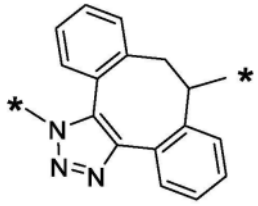
；

[C51]



；

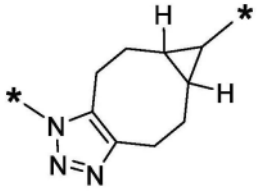
[C52]



；

以及

[C53]



[在该式中,*是与相邻基团附接的点]。

[方面D1]

如[方面A1]至[方面A4]、[方面B1]、[方面B2]和[方面C1]至[方面C4]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2是独立地选自由以下组成的组的抗肿瘤药物分子的残基:喜树碱;MMAE;美登素;PBD(对苯并二氮杂䓬)二聚体;艾日布林;5-FU;PD-318088;AS-703026;TAK-733;LY-3023414;卡奇霉素;紫杉醇;多西他赛;丝裂霉素C;博来霉素;环胞苷;长春新碱;长春花碱;道诺霉素;多柔比星;尾海兔素10;superdox;环丙沙星;以及盐酸卡德沙星(CS-940);或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

[方面D2]

如[方面A1]至[方面A4]、[方面B1]、[方面B2]、[方面C1]至[方面C4]和[方面D1]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2是独立地选自由以下组成的组的抗肿瘤药物分子的残基:喜树碱;MMAE;美登素;PBD(对苯并二氮杂䓬)二聚体;艾日布林;5-FU;PD-318088;AS-703026;TAK-733;LY-3023414;卡奇霉素;紫杉醇;多西他赛;丝裂霉素C;博来霉素;环胞苷;长春新碱;长春花碱;道诺霉素;多柔比星;尾海兔素10;和superdox;或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

[方面D3]

如[方面A1]至[方面A4]、[方面B1]、[方面B2]、[方面C1]至[方面C4]、[方面D1]和[方面D2]中任一项的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2是独立地选自由以下组成的组的抗肿瘤药物分子的残基:喜树碱;MMAE;美登素;PBD(对苯并二氮杂䓬)二聚体;和艾日布林;或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

[方面D4]

如[方面A1]至[方面A4]、[方面B1]、[方面B2]、[方面C1]至[方面C4]和[方面D1]至[方面D3]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2是以下的残基:相同抗肿瘤药物或这些抗肿瘤药物的类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

[方面D5]

如[方面A1]至[方面A4]、[方面B1]、[方面B2]、[方面C1]至[方面C4]和[方面D1]至[方面D3]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2是以下的残基:不同抗肿瘤药物或其类似物或衍生物;或所述类似物的衍生物。

[方面D6]

如[方面A1]至[方面A4]、[方面B1]、[方面B2]、[方面C1]至[方面C4]和[方面D1]至[方面D3]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中D^1和D^2中的至少一个是“抗肿瘤药物或该抗肿瘤药物的类似物,该抗肿瘤药物在分子中具有羟基基团并且其中至少一个羟基基团被磷酸化;或所述类似物的衍生物”的残基。

[方面E1]

如[方面A1]至[方面A4]、[方面B1]、[方面B2]、[方面C1]至[方面C4]和[方面D1]至

[方面D6]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基基团独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何位置,所述内酯基基团的总数目为1至10个,当这些内酯基基团的所述数目为两个或更多个时,这些内酯基基团可以彼此相同或不同,并且所述磷酰基基团的总数目为1至10个。

[方面E2]

如[方面A1]至[方面A4]、[方面B1]、[方面B2]、[方面C1]至[方面C4]和[方面D1]至[方面D6]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基基团独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何位置,所述内酯基基团的总数目为1至8个,当这些内酯基基团的所述数目为两个或更多个时,这些内酯基基团可以彼此相同或不同,并且所述磷酰基基团的总数目为1至4个。

[方面E3]

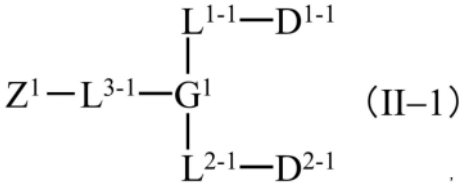
如[方面A1]至[方面A4]、[方面B1]、[方面B2]、[方面C1]至[方面C4]、[方面D1]至[方面D6]、[方面E1]和[方面E2]中任一项所述的缀合物前体(I)、或其盐,其中一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基基团独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何位置,并且

除上述之外,当在这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何一个或多个位置处存在一个或多个独立地选自内酯基基团;磷酰基基团;磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)$(OH)_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同。

[方面F1]

一种缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中,在以下通式(II-1)中:

[C54]



(II-1)

G^1是选自如上述[方面B1]或[方面B2]所述的式的基团。

[方面F2]

如[方面F1]所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中

L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}各自独立地是任选取代的亚烷基基团;以及

所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团各自独立地被一个或多个选自如上述[方面C1]至[方面C4]所述的二价基团的基团取代。

[方面G1]

如[方面F1]或[方面F2]所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是键合基团,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氰基基团、酰胺基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团、环炔基基团或巯基基团;或其保护体。

[方面G2]

如[方面F1]、[方面F2]和[方面G1]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是键合基团,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氰基基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团、环炔基基团或巯基基团;或其保护体。

[方面G3]

如[方面F1]、[方面F2]、[方面G1]和[方面G2]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是键合基团,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团、环炔基基团或巯基基团;或其保护体。

[方面G4]

如[方面F1]、[方面F2]和[方面G1]至[方面G3]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是键合基团,该键合基团是羟基基团、硝基基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团或环炔基基团;或其保护体。

[方面H1]

如[方面F1]、[方面F2]和[方面G1]至[方面G4]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是选自如上述[方面G1]至[方面G4]所述的键合基团的基团,并且

D^{1-1}或D^{2-1}中的任一个是选自如上述[方面D1]至[方面D6]所述的抗肿瘤药物残基的基团,且另一个是选自如上述[方面G1]至[方面G4]所述的键合基团的基团。

[方面H2]

如[方面F1]、[方面F2]和[方面G1]至[方面G4]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是选自如上述[方面G1]至[方面G4]所述的键合基团的基团,并且

D^{1-1}和D^{2-1}两者各自独立地是选自如上述[方面D1]至[方面D6]所述的抗肿瘤药物残基的基团。

[方面H3]

如[方面F1]、[方面F2]和[方面G1]至[方面G4]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1、D^{1-1}和D^{2-1}全部各自独立地是选自如上述[方面G1]至[方面G4]所述的键合基团的基团。

[方面H4]

如[方面F1]、[方面F2]和[方面G1]至[方面G4]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是如上述[方面A1]中所定义的反应性基团,并且

D^{1-1}或D^{2-1}中的任一个是选自如上述[方面D1]至[方面D6]所述的抗肿瘤药物残基的基团,且另一个是选自如上述[方面G1]至[方面G4]所述的键合基团的基团。

[方面H5]

如[方面F1]、[方面F2]和[方面G1]至[方面G4]中任一项所述的缀合物前体合成中间体(II-1)、或其盐,其中Z^1是如上述[方面A1]中所定义的反应性基团,并且

D^{1-1}和D^{2-1}两者各自独立地是选自如上述[方面G1]至[方面G4]所述的键合基团的

基团。

[方面I1]

如[方面F1]、[方面F2]、[方面G1]至[方面G4]和[方面H1]至[方面H5]中任一项所述的缀合物前体中间体(II-1)、或其盐,其中当在这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何一个或多个位置处存在一个或多个独立地选自内酯基基团;磷酰基基团;磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)(OH)$_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同。

[方面I2]

如[方面F1]、[方面F2]、[方面G1]至[方面G4]、[方面H1]至[方面H5]和[方面I1]中任一项所述的缀合物前体中间体(II-1)、或其盐,其中一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基基团独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何位置,所述内酯基基团的总数目为1至8个,当这些内酯基基团的所述数目为两个或更多个时,这些内酯基基团可以彼此相同或不同,并且所述磷酰基基团的总数目为1至4个。

[方面I3]

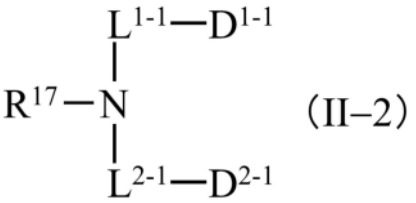
如[方面F1]、[方面F2]、[方面G1]至[方面G4]、[方面H1]至[方面H5]、[方面I1]和[方面I2]中任一项所述的缀合物前体中间体(II-1)、或其盐,其中一个或多个内酯基基团和一个或多个磷酰基基团独立地作为取代基或保护基团存在于这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何位置,并且

除上述之外,当在这些抗肿瘤药物残基或这些接头部分的任何一个或多个位置处存在一个或多个独立地选自内酯基基团;磷酰基基团;磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)(OH)$_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同。

[方面J1]

一种缀合物前体中间体(II-2),其由以下通式(II-2)表示:

[C55]



(II-2)

[在该式中,

L^{1-1}和L^{2-1}各自独立地是任选取代的亚烷基基团,并且所述亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团各自独立地被一个或多个选自如[方面C1]至[方面C4]中任一项所述的二价基团的基团取代,

D^{1-1}和D^{2-1}是选自如上述[方面D1]至[方面D6]所述的抗肿瘤药物残基的基团或选自如[方面G1]至[方面G4]所述的键合基团的基团,并且这些D^{1-1}和D^{2-1}可以彼此相同或不同,当在所述L^{1-1}和L^{2-1}或抗肿瘤药物残基的任何一个或多个位置处存在一个或多个独立地选自内酯基基团;磷酰基基团(-P(=O)(OH)$_2$);磷酰基烷基羰基基团(-C(=O)-亚烷基-P(=O)(OH)$_2$);二烷基氨基基团;以及与二烷基基团一起形成环的环状氨基基团的基团并且总共存在多个所述基团时,这些基团可以彼此相同或不同,并且R^{17}是氢原子或保护基团],

或其盐。

[0011] 在上述二价基团中,如果通式(I)的和(II)的L^1、L^2、L^3、L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}的一部分为左右不对称或可以为左右不对称,则所述二价基团可面向纸表面的左、右、上或下方向。例如,当-N(R^3)-C(R^1)(R^2)-作为L^1的一部分存在时,-N(R^3)-可以位于B侧,并且-C(R^1)(R^2)-可以位于D侧,或-C(R^1)(R^2)-可以位于B侧并且-N(R^3)-可以位于D侧。

[0012] 此外,“三字母字母表”是表示以下氨基酸的符号,特别是在本说明书中,它表示各氨基酸的二价残基(-NH-CH(R^{15})-C(=O)-)。在所述式中,R^{15}是氢原子(Gly)、甲基基团(Ala)、异丙基基团(Val)、异丁基基团(Leu)、(丁-2-基)基团(Ile)、苯基甲基基团(Phe)、羟基甲基基团(Ser)、巯基甲基基团(Cys)、羧基甲基基团(Asp)、2-羧基乙基基团(Glu)、3-氨基丙基基团(Orn)、4-氨基丁基基团(Lys)、3-(脲基)丙基基团(Cit)、3-胍基丙基基团(Arg)、或(1H-咪唑-4-基)甲基基团(His)(其中括号中的每个氨基酸表示相应的氨基酸)。另外,在上式(-NH-CH(R^{15})-C(=O)-)中,当R^{15}是丙基基团且所述丙基基团与式中“-NH-”的氮原子组合以形成5元环时,形成环状氨基酸(Pro;脯氨酸)。

Gly;甘氨酸
Ala;丙氨酸
Val;缬氨酸
Leu;亮氨酸
Ile;异亮氨酸
Phe;苯丙氨酸
Ser;丝氨酸
Cys:半胱氨酸
Asp;天冬氨酸
Glu;谷氨酸
Orn;鸟氨酸
Lys;赖氨酸
Cit;瓜氨酸
Arg;精氨酸
His;组氨酸
Pro;脯氨酸

当由本发明的通式(I)表示的缀合物前体和由本发明的通式(II-1)和(II-2)表示的缀合物前体合成中间体的“接头部分”或“抗肿瘤药物残基”包括具有一个或多个不对称中心的一个或多个氨基酸残基并且可以产生一个或多个旋光异构体时,D型和L型旋光异构体两者均涵盖在本发明中。

[0013] [方面K1]

一种含有抗体和药物的抗体-药物缀合物(ADC)的前体、或其盐,其中

该ADC是其中抗体直接或经由接头间接地与药物连接的ADC,

该前体具有接头和药物(例如,抗肿瘤药物分子、其类似物或衍生物,以及该类似物的衍生物),并且

该接头具有反应性基团(该反应性基团是与抗体的连接部分),该反应性基团可以

与抗体中的官能团(例如,硫醇基团)反应,并且被增溶性基团修饰,该增溶性基团是例如选自由以下组成的组的基团:内酯基基团、任选取代的C_1-C_6氨基烷基基团和磷酰基基团(特别是增溶性基团)。

[方面K2]

如[方面K1]所述的前体或其盐,

其中该接头被内酯基基团和磷酰基基团修饰。

[方面K3]

如[方面K1]或[方面K2]所述的前体或其盐,

其中,该接头是分支接头,并且

该支链接头具有至少一个分支、至少第一接头部分(L^1)、第二接头部分(L^2)和第三接头部分L^3),

该第三接头插在该抗体和该分支之间,

该第一接头部分和该第二接头部分各自经由共价键在一个末端与该分支连接,并且各自经由共价键在另一个末端与第一抗肿瘤药物分子或其类似物或衍生物;该类似物的衍生物和第二抗肿瘤药物分子或其类似物或其衍生物;或该类似物的衍生物连接,

{这里,该第一接头部分和该第二接头部分彼此相同或不同,并且该第一抗肿瘤药物分子和该第二抗肿瘤药物分子彼此相同或不同}。

[方面K4]

如[方面K1]至[方面K3]中任一项所述的前体或其盐,

其中该第一接头部分、该第二接头部分和该第三接头部分各自含有聚亚烷基二醇(优选地,聚乙二醇)嵌段。

[方面K5]

如[方面K1]至[方面K4]中任一项所述的前体或其盐

其中该第三接头部分被内酯基基团和/或磷酰基基团修饰。

[方面K6]

如[方面K1]至[方面K5]中任一项所述的前体或其盐,

其中该第一接头部分和该第二接头部分之一或两者被内酯基基团和/或磷酰基基团修饰。

[方面K7]

如[方面K1]至[方面K5]中任一项所述的前体或其盐,

其中该第一接头部分和该第二接头部分被内酯基基团和磷酰基基团修饰。

[方面K8]

如[方面K1]至[方面K7]中任一项所述的前体或其盐,

其中该第一接头部分或该第二接头部分以及抗肿瘤药物分子或其类似物或其衍生物;或该类似物的衍生物通过-O-P(=O)(OH)-O-共价连接。

[方面K9]

如[方面K1]至[方面K8]中任一项所述的前体或其盐

其中该第一接头部分和该第二接头部分以及与其结合的抗肿瘤药物分子、其类似物或其衍生物;或该类似物的衍生物通过-O-P(=O)(OH)-O-共价连接。

[方面K10]

如[方面K8]或[方面K9]所述的前体或其盐，

其中该抗肿瘤药物分子或其类似物或其衍生物;或该类似物的衍生物具有仲胺，并且该仲胺经由-O-P(=O)(OH)-O-与第二接头部分共价连接。

[方面K11]

如[方面K1]至[方面K10]中任一项所述的前体或其盐，

其中该第二接头部分和该第三接头部分具有在该肿瘤组织中切割的寡肽部分。

[方面K12]

如[方面K11]所述的前体或其盐，

其中该寡肽部分含有缬氨酸-瓜氨酸(Val-Cit)二肽。

[方面K13]

如[方面K1]至[方面K12]中任一项所述的前体或其盐，

其中选自由该第一接头部分、该第二接头部分和该第三接头部分组成的组中的一个、两个或全部含有聚亚烷基二醇嵌段(优选聚乙二醇嵌段)，

该第二接头部分和该第三接头部分含有缬氨酸-瓜氨酸(Val-Cit)二肽,并且

选自由该第一接头部分、该第二接头部分和该第三接头部分组成的组中的一个、两个或全部被磷酰基基团和/或内酯基基团修饰。

[方面K14]

如[方面K1]至[方面K13]中任一项所述的前体或其盐，

其中该抗肿瘤药物分子被磷酰基基团或磷酸酯基团修饰,或者具有磷酰基基团或磷酸酯基团。

[方面K15]

如[方面K1]至[方面K14]中任一项所述的前体或其盐,当与相同抗体连接时,该前体或其盐与具有MC-Val-Cit-PAB-MMAE的前体相比表现出优越的长期血液保留。

[方面K16]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中,当与该抗体连接时,施用3天后的血液中浓度比施用5分钟后的血液中浓度高10％或更高。

[方面K17]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中,当与该抗体连接时,施用3天后的血液中浓度比施用5分钟后的血液中浓度高20％或更高。

[方面K18]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中,当与该抗体连接时,施用3天后的血液中浓度比施用5分钟后的血液中浓度高25％或更高。

[方面K19]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中,当与该抗体连接时,施用3天后的血液中浓度比施用5分钟后的血液中浓度高30％或更高。

[方面K20]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中,当与该抗体连接时,施用3天后的血液中浓度比施用5分钟后的血液中浓度高14％或更高。

[方面K21]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中该接头包括与抗体的连接部分、聚乙二醇部分、可切割部分、将该可切割部分与药物部分连接的部分、以及药物。

[方面K22]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中该与抗体的连接部分含有马来酰亚胺基基团。

[方面K23]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中该聚乙二醇部分含有3至20个(优选3至10个,例如3至6个)乙二醇单元。

[方面K24]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中该可切割部分含有缬氨酸-瓜氨酸二肽。

[方面K25]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中该与抗体的连接部分含有马来酰亚胺基基团,

该聚乙二醇嵌段含有3至20个(优选地,3至10个,例如3至6个)乙二醇单元,并且

该可切割部分含有缬氨酸-瓜氨酸二肽。

[方面K26]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中该与抗体的连接部分具有另外的增溶性基团。

[方面K27]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中该可切割部分在侧链中具有增溶性基团。

[方面K28]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中将该可切割部分与药物连接的部分具有另外的增溶性基团。

[方面K29]

如上述任一项所述的前体或其盐,其中该药物部分具有另外的增溶性基团。

[方面K30]

如上述[方面K26]所述的前体或其盐,其中该另外的增溶性基团是在侧链中具有膦酸的基团。

[方面K31]

如上述[方面K27]所述的前体或其盐,其中该增溶性基团是氨基基团、膦酸或内酯基基团。

[方面K32]

如上述[方面K28]所述的前体或其盐,其中该另外的增溶性基团是磷酸酯(包括磷酸二酯)。

[方面K33]

上述[方面K21]至[方面K32]中指定的各个部分(特别是具有增溶性基团的部分)在如上述任一项中所述的前体或其盐的产生中的用途。

[0014] [方面L1]

一种具有上述式(I)的化合物、或其盐,其中该式具有分别代替D^1和D^2的R^{18}和R^{19},且R^{18}和R^{19}独立地是氢原子、保护基团或键合基团{该式中各基团的定义如上所述}。

[方面L2]

一种具有上述式(II-1)的化合物、或其盐,其中该式具有分别代替D^{1-1}和D^{2-1}的R^{18}和R^{19},且R^{18}和R^{19}独立地是氢原子、保护基团或键合基团{该式中各基团的定义如上所述}。

[方面L3]

一种具有上述式(II-2)的化合物、或其盐,其中该式具有分别代替D^{1-1}和D^{2-1}的R^{18}和R^{19},且R^{18}和R^{19}独立地是氢原子、保护基团或键合基团{该式中各基团的定义如上所述}。

[方面L4]

一种用于产生含有抗体和药物的抗体-药物缀合物(ADC)的方法,该方法包括:

使如[方面L1]至[方面L3]中任一项所述的化合物或其盐与抗体和抗肿瘤药物分子、其类似物或衍生物,以及所述类似物的衍生物反应以获得ADC。

[本发明的有益效果]

[0015] 通过使本发明的缀合物前体(例如,前体(I))或其盐与抗体反应获得的抗体-多药物缀合物与没有所述修饰的抗体-多药物缀合物相比,在血液中具有高稳定性,并因此预期表现出持续的抗肿瘤作用,这是优选的。通过将本发明的缀合物(例如,前体(I))或其盐与抗体反应获得的抗体-多药物缀合物可以用作癌症治疗剂,该癌症治疗剂通过在施用于活体后被选择性地递送至靶肿瘤细胞以在所述细胞中释放抗肿瘤药物而具有优越的抗肿瘤效果和安全性。

[附图说明]

[0016] [图1]图1显示了AMDC产生实例2的AMDC(1mg/kg体重)的抗肿瘤效果。

[图2]图2显示了AMDC产生实例3的AMDC(1mg/kg体重)的抗肿瘤效果。

[图3]图3显示了AMDC产生实例4的AMDC(1mg/kg体重)的抗肿瘤效果。

[图4]图4显示了AMDC产生实例5的AMDC(1mg/kg体重)的抗肿瘤效果。

[图5]图5显示了AMDC产生实例6的AMDC(1mg/kg体重)的抗肿瘤效果。

[图6]图6显示了AMDC产生实例4的AMDC(3mg/kg体重)的抗肿瘤效果。

[图7]图7显示了AMDC产生实例5的AMDC(3mg/kg体重)的抗肿瘤效果。

[图8]图8显示了AMDC产生实例2的AMDC的SEC分析HPLC图。

[具体实施方式]

[0017] 在下文中,描述本文所使用的术语的定义并具体说明它们中的每一个,但本发明不限于此。另外,任选地选择并组合在下文中定义或说明的各种化合物(抗体和中间体)、药物分子、取代基、保护基团等,以制备本发明的缀合物前体(I)和缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)、或其盐。

[0018] 除非另有说明,本文所述的下列术语和短语具有以下含义。另外,当本文使用商品名称时,除非另有说明,否则这些商品名称包括产品配制品、仿制药和这些商品名称产品的活性药物组分。另外,以单数形式提及的术语不排除复数形式。另外,术语“包括”具有“由.....组成”和“含有”两者的含义。

[0019] 如本文所述,术语“抗体”是指完整的单克隆抗体、多克隆抗体、单特异性抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、经修饰的抗体、未经修饰的抗体、未改变的抗体、全长抗体、完整抗体和表现出期望的生物学活性的抗体片段(例如,抗体的抗原结合片段,特别是其表现出与抗体相同的结合特征的片段;然而,抗体片段对于连接药物的接头而言具有所需数量的结合位点)。抗体可以与在肿瘤细胞表面表达的抗原结合并在细胞中内化,换句话说,该抗体可以靶向肿瘤细胞。在通过本发明的缀合物前体(I)与抗体反应产生的抗体-多药物缀合物(AMDC)中,由于抗体经由接头与细胞毒性剂(例如,抗肿瘤活性药物)结合且机制是使得抗肿瘤药物在作为AMDC递送至肿瘤细胞后从细胞中的AMDC释放,优选地,所述抗体具有一种或多种特性,包括能够识别肿瘤细胞的特性,能够与肿瘤细胞特异性结合的特性,能够掺入并内化到肿瘤细胞中的特性,以及能够损害肿瘤细胞的特性。

天然抗体是由两对相同的免疫球蛋白链构成的四聚体,每对具有一条轻链和一条重链。在每一对中,轻链和重链可变区(VL和VH)一起主要负责抗原结合。轻链和重链可变结构域由三个称为“互补决定区”或“CDR”的高变区和被四个高变区中断的框架区构成。恒定区可被免疫系统识别并可与免疫系统相互作用。抗体可以属于任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgY和IgA)、类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类,并且特别是IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。抗体可以来自任何合适的物种。在一些方面,抗体衍生自人或小鼠。抗体可以是例如人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

[0020] 本文说明书中的术语“单克隆抗体”是指从基本上均质的抗体群体获得的抗体。也就是说,除了少数自然发生的突变之外,群体中包含的个体抗体是相同的。单克隆抗体具有高度特异性并针对单一抗原部分。术语“单克隆”表示“从基本上均质的抗体群体获得”的抗体特性,并不意味着抗体应当通过任何特定的方法产生。

[0021] “完整抗体”包括抗原结合可变区、以及适合抗体类别的轻链恒定结构域(CL)和重链恒定结构域CH1、CH2、CH3和CH4。恒定结构域可以是天然序列恒定结构域(例如,人天然序列恒定结构域)或其氨基酸序列变体。

[0022] “抗体片段”包括完整抗体的一部分,包括其抗原结合区或可变区。抗体片段可以是抗体的任何抗原结合片段,尽管没有特别限制,并且其实例包括Fab、Fab’、F(ab’)$_2$和scFv。为了用于本发明,该抗体片段必须具有官能团(例如,巯基基团和氨基基团)或可通过还原产生巯基基团的二硫键,从而它可以经由接头与药物部分结合。

“抗原”是抗体结合或特异性地结合的物质(例如,细胞表面抗原,特别是细胞表面蛋白、细胞表面糖蛋白或细胞表面聚糖)。

[0023] “特异性结合”和“特异性地结合”意指抗体或抗体衍生物以高度选择性的方式与相应的靶抗原结合,并且不与其他丰富的抗原结合。典型地,抗体和抗体衍生物以至少约1×10^{-7}M,并优选10^{-8}至10^{-9}M、10^{-10}M、10^{-11}M或10^{-12}M的亲和力结合,并且与预定的抗原结合,其亲和力是对除预定抗原或密切相关的抗原以外的非特异性抗原(例如,牛血清白蛋白(BSA)、酪蛋白)的亲和力的至少两倍。

[0024] 在特别实施例中,可以使用用于癌症治疗的已知抗体。针对癌细胞抗原的免疫特异性抗体是市售的或者可以通过本领域技术人员已知的任何方法(例如,重组表达技术)产生。编码针对癌细胞抗原的免疫特异性抗体的核苷酸序列可以例如从GenBank数据库或类似数据库、或从文献、或通过常规克隆和序列测定获得。

[0025] 可用于治疗癌症的抗体的实例包括但不限于人源化抗HER2单克隆抗体赫赛汀(Herceptin)(注册商标)(曲妥珠单抗;基因泰克公司(Genentech))(用于治疗转移性乳腺癌患者的抗体);美罗华(Rituxan)(注册商标)(利妥昔单抗;基因泰克公司)(用于治疗非霍奇金淋巴瘤患者的嵌合抗CD20单克隆抗体);欧瓦锐思(OvaRex)(阿尔塔雷克斯公司(AltaRex Corporation),马萨诸塞州)(用于治疗卵巢癌的小鼠抗体/抗MUC16(CA125)抗体);帕诺锐思(Panorex)(葛兰素威康公司(Glaxo Wellcome Inc.),北卡罗来纳州)(用于治疗结直肠癌的小鼠抗体/抗EPCAM抗体);西妥昔单抗爱必妥(Cetuximab Erbitux)(伊姆克隆系统公司(Imclone Systems Inc.),纽约州))(用于治疗表皮生长因子阳性癌症(如头颈癌)的IgG嵌合抗体/抗EGFR抗体);维他信(Vitaxin)(英商梅迪缪思有限公司(MedImmune,Inc.),马里兰州)(用于治疗乳腺癌、肺癌等的抗整联蛋白αvβ3抗体);坎帕斯(Campath)(白细胞科技公司(Leukosite),马萨诸塞州))(用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的抗CD52抗体);Smart M195(蛋白质设计实验室公司(Protein Design Labs,Inc.),加利福尼亚州))(用于治疗急性髓系白血病(AML)的人源化抗CD33 IgG抗体);林福赛(LymphoCide)(免疫医疗公司(Immunomedics,Inc.),新泽西州)(用于治疗非霍奇金淋巴瘤的人源化抗CD22 IgG抗体);Smart ID10(蛋白质设计实验室公司(Protein Design Labs,Inc.),加利福尼亚州)(用于治疗非霍奇金淋巴瘤的人源化抗HLA-DR抗体);恩可立(Oncolym)(泰克尼克隆公司(Techniclone,Inc.),加利福尼亚州))(用于治疗非霍奇金淋巴瘤的放射性标记的鼠抗HLA-Dr10抗体);阿罗穆(Allomune)(生物移植公司(BioTransplant),加利福尼亚州))(用于治疗霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤的人源化抗CD2 mAb);阿瓦斯汀(Avastin)(基因泰克公司,加利福尼亚州)(用于治疗肺癌和结直肠癌的抗VEGF人源化抗体);埃皮托珠单抗(Epratuzamab)(免疫医疗公司,新泽西州和美商安进公司(Amgen),加利福尼亚州)(用于治疗非霍奇金淋巴瘤的人源化抗CD22抗体);帕曲妥单抗(Patritumab)(第一三共株式会社(Daiichi Sankyo Co.,Ltd.))(用于治疗肺癌和乳腺癌的抗HER3人源化抗体);和CEA-Cide(拉贝妥珠单抗(Labetuzumab)免疫医疗公司,新泽西州)(用于治疗结直肠癌的人源化抗CEA抗体)。

[0026] 可用于治疗癌症的其他抗体的实例包括但不限于针对以下抗原的抗体。其实例包括睾丸癌抗原,例如MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、NY-ESO-1、PRAME、CT83、BAGE、XAGE、GAGE-1和SSX2,分化抗原,例如gp100、Melan A、酪氨酸酶、CD20、CD22、CD33、CD79b、PSA和PAP,过度表达的抗原,例如HER2、MUC-1、PSMA、CEA、生存素和WT-1,病毒抗原,例如HPV病毒蛋白(E6、E7、等)和爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)蛋白(EBV-LMP2、等),突变的基因产物抗原(新抗原),例如p53、K-ras和BCR-ABL、以及CEA和甲胎蛋白(AFP)癌胚抗原。

[0027] 以下给出了用于在与本发明的缀合物前体(I)的反应中使用的抗体的特别实例,但本发明不限于此。

[0028] 这些抗体包括抗HER2抗体、抗EGFR抗体、抗淋巴细胞抗原6E(Ly-6E)抗体、抗肝细胞生长因子受体(HGFR)抗体、抗CD22抗体、抗叶酸受体α(FRα)抗体、抗PSMA(FOLH1)抗体、抗CD30(TNFRSF8)抗体、抗TROP-2抗体、抗CD19抗体、抗5T4抗体、抗间皮素抗体、抗CD20抗体、抗CD33抗体、抗CDB7-H3抗体、抗CD269(BCMA)抗体、抗CD142抗体、抗CD70抗体、抗CD123抗体、抗TAG-72抗体、抗TFRC抗体、抗EPHA2抗体、抗EPHA3抗体、抗c-KIT抗体、抗PD-L1抗体、抗上皮细胞粘附分子(EPCAM)抗体、抗AXL抗体、抗白介素-1受体辅助蛋白抗体、抗粘蛋白-16

(CA125)抗体、抗MUC1抗体、抗GPC3抗体、抗CLEC12A(CLL1)抗体、抗LRRC15抗体、抗ADAM9抗体、抗钠依赖性磷酸盐转运蛋白2B(SLC34A2)抗体、抗CD25抗体、抗ROR1抗体、抗TweakR抗体、抗CD74抗体、抗CEACAM5抗体、抗CD105抗体、抗CD79b抗体、抗CD147抗体、抗唾液酸基-Tn抗体、抗GCC抗体、抗HER3抗体、抗整合素抗体、抗EGFR变体III抗体、抗密封蛋白6抗体、抗含富亮氨酸重复的G蛋白偶联受体5抗体、抗PTK7抗体、抗LYPD3抗体、抗ASCT2抗体、抗ASPH抗体、抗GPC1抗体、抗CD174抗体、抗CD38抗体、抗ANGPT2抗体、抗CD44抗体、抗DDL3抗体、抗FGFR2抗体、抗KAAG1抗体、抗CD73抗体、抗CLDN18.2抗体、抗PRLR抗体、抗SEZ6抗体、抗脑啡肽酶抗体、抗神经细胞粘附分子1抗体、抗CD166(ALCAM)抗体、抗CD24抗体、抗CD27抗体、抗CDH3抗体、抗EPHA4抗体、抗FGFR3抗体、抗GFRAL抗体、抗Globo H抗体、抗IL-13Ra2抗体、抗STEAP-1抗体、抗TMCC3抗体、抗CD209抗体、抗CD37抗体、抗CD48抗体、抗CDCP1抗体、抗CD46抗体、抗CD200抗体、抗CTLA4抗体、抗CXCR5抗体、抗FLT3抗体、抗SDC1(CD138)抗体、抗CLDN6/9抗体、抗CEACAM6抗体、抗CA9抗体、抗EDNRB抗体、抗GD3神经节苷脂抗体、抗MICA/B抗体、抗JAG1/2抗体、抗TM4SF1抗体、抗uPAR抗体、抗碳酸酐酶IX抗体、抗ALK1抗体、抗IGF-1R抗体、抗KDR抗体、抗CEACAM8抗体、抗IL5R抗体、抗CD205(Ly75)抗体、抗MSR1抗体、抗KREMEN2抗体、抗SSEA-4抗体、抗CD228抗体、抗CD5抗体、抗DLL4抗体、抗FAP抗体、抗Notch3抗体、抗AG7抗体、抗鸟苷酸环化酶抗体、抗连接素-4抗体、抗CD226(DNAM-1)抗体、抗FcRL5抗体、抗HLA-DR抗体、抗ITGB3抗体、抗DLK1抗体、抗CD157(BST1)抗体、抗CD56(NCAM1)抗体、抗MICA(MHC I类多肽相关序列A)抗体、抗SSEA-1抗体、抗TRAIL-R2(DR5)抗体、抗GPNMB抗体、抗CCR5抗体、抗LAMP1抗体、抗LGALS3BP抗体、抗ROR2抗体、抗DLL3抗体、抗ETBR抗体、抗LIV-1抗体、抗整合素αvβ6抗体、抗TIM-1抗体、抗AGS-16(ENPP3)抗体、抗SLITRK6抗体、抗GD2抗体、抗CD52抗体、抗CCR4抗体、抗VEGFR2抗体、抗PDGFR抗体、抗FGFR抗体、抗SLAMF7抗体、抗GD2神经节苷脂抗体、抗EPHA3抗体、抗整合素αvβ3抗体、抗AGS-5抗体、抗CA19-9抗体、抗PSA抗体、抗MAGE3抗体、抗转铁蛋白受体1(CD71)抗体、抗CEACAM1抗体、抗SLC3A2(CD98)抗体、抗ACVR1抗体、抗AG-7抗体、抗AMHR2抗体、抗ABCB1抗体、抗C16orf54抗体、抗组织蛋白酶D抗体、抗CCR7抗体、抗SLC44A4抗体、抗CD300LF抗体、抗DPEP3抗体、抗FucGM1抗体、抗GPR20抗体、抗ITGB6抗体、抗Lewis-A样碳水化合物抗体、抗催乳素受体抗体、抗唾液酸基Tn抗体、抗SLAMF6抗体、抗SLAMF7抗体、抗TRA-1-60抗体、抗膜型丝氨酸蛋白酶抗体、抗B7-H4抗体、抗Cripto抗体、抗CD99抗体、抗CanAg抗体、抗A33抗体、抗α10β1整合素抗体、抗ALPP抗体、抗CD248抗体、和抗GPRC5D抗体。

[0029] 另外,以通用名称表示的抗体的实例包括曲妥珠单抗、利妥昔单抗、帕利珠单抗、英夫利昔单抗、巴利昔单抗、托珠单抗、贝伐珠单抗、阿达木单抗、西妥昔单抗、雷珠单抗、奥马珠单抗、依库丽单抗、优特吉努单抗、戈利木单抗、卡那吉努单抗、地诺单抗、莫加利珠单抗、那他利珠单抗、纳武单抗、苏金单抗、伊匹单抗、依洛尤单抗、美泊利单抗、阿莫罗布单抗、艾塞吉珠单抗、布洛鲁单抗、艾达赛珠单抗、派姆单抗、萨玛利珠单抗、贝洛托舒单抗、贝利木单抗、阿维鲁单抗、度匹鲁单抗、阿特利珠单抗、本雷利珠单抗、艾美赛珠单抗、谷瑟库单抗、度伐鲁单抗、维多利珠单抗、洛莫索珠单抗、瑞莎珠单抗、依库珠单抗、布洛舒单抗、布洛赛珠单抗、替曲吉珠单抗、萨特利珠单抗、伽奈珠单抗、瑞玛奈珠单抗、依瑞奈尤单抗、达妥昔单抗、阿尼鲁单抗、索托维单抗、比美吉珠单抗、法瑞西单抗、奈莫利珠单抗、拉那利尤单抗、替伊莫单抗、布伦图昔单抗、伊妥珠单抗、泊洛妥珠单抗、恩诺单抗、帕尼单抗、奥法木

单抗、帕妥珠单抗、阿仑单抗、雷莫芦单抗、依洛图珠单抗、达雷妥尤单抗、奥妥珠单抗、博纳吐单抗、耐昔妥珠单抗、艾萨妥昔单抗、伊奈利珠单抗、达妥昔单抗、吉妥珠单抗、洛沃妥珠单抗、普罗米昔单抗(promiximab)、他林妥单抗、塔奎托单抗、考非妥珠单抗、贝兰妥单抗、塔奎托单抗、埃纳妥单抗、菲泽妥单抗、迈泽妥单抗、纳拉图昔单抗(naratuximab)、奥乐妥珠单抗、利洛托单抗、替妥木单抗、盖尼塔单抗、达洛妥珠单抗、西妥木单抗、罗妥木单抗、艾司妥单抗、芬妥木单抗、西伯妥珠单抗、美克博塔单抗(mecbotamab)、替卫妥单抗、米帕妥单抗、恩帕托单抗(enapotamab)、奥戈伏单抗、阿巴伏单抗、乌巴妥单抗、索菲妥珠单抗、尤匹菲妥单抗、利法妥珠单抗、达昔单抗、达克利珠单抗、伊匹单抗、卡米丹鲁单抗(camidanlumab)、阿西莫单抗、阿妥莫单抗、特赛妥单抗、拉贝珠单抗、赛必妥单抗、帕曲妥单抗、杜利他单抗(duligotumab)、泽诺库珠单抗、瑟瑞妥单抗(seribantumab)、巴瑞赛妥单抗、鲁妥珠单抗(lumretuzumab)、依更妥单抗、维迪西妥单抗、马吉妥昔单抗、泽尼达妥单抗、库洛妥单抗、伊尼妥单抗、甘妥单抗、安尼妥单抗、泽诺库珠单抗、厄妥索单抗、芦莫妥单抗、埃万妥单抗、尼妥珠单抗、扎鲁木单抗、伏妥昔单抗、扎妥昔单抗、德帕妥珠单抗(depatuxizumab)、杜利他单抗(duligotumab)、托木妥昔单抗、伊加妥珠单抗(imgatuzumab)、马妥珠单抗、托思诺妥单抗、派森妥单抗、艾萨妥昔单抗、艾替瑞妥单抗、舒西利单抗、依帕珠单抗、贝妥莫单抗、匹那妥珠单抗、索米妥昔单抗、法雷妥珠单抗(farletuzumab)、罗索帕妥单抗、卡罗单抗、伊妥木单抗、戈沙妥珠单抗、德达博妥单抗、考妥昔单抗、地宁妥珠单抗、杜沃妥昔珠单抗、朗妥昔单抗、奥贝利单抗、坦昔妥单抗、他利妥莫单抗、乌利妥昔单抗、托西莫单抗、奥克莱珠单抗、奥卡妥珠单抗(ocaratuzumab)、泽贝妥单抗、迪沃利单抗、英沃他单抗、艾可瑞妥单抗、格菲妥单抗、奥尼妥单抗、帕拉莫妥单抗、莫妥珠单抗、阿麦妥单抗、阿奈妥单抗(anetumab)、贝兰妥单抗、阿奴卡妥单抗、埃纳妥单抗、利伏赛坦单抗、帕卡那妥单抗、帕沃瑞妥单抗、特立妥单抗、维克妥单抗、塔妥珠单抗、皮维克单抗(pivekimab)、伏妥珠单抗、图考妥珠单抗(tucotuzumab)、卡妥索单抗、索利托单抗、莫奥珠单抗、依决洛单抗、西他土珠单抗、和阿德木单抗、以及具有任何这些抗体的一至六个(优选六个)互补决定区(CDR)的抗体。

[0030] 本文所述的抗体还包括经修饰的抗体。经修饰的抗体是指经过化学或生物修饰的抗体。化学修饰包括化学部分与氨基酸框架的结合、N-连接的或O-连接的碳水化合物链的化学修饰等。生物修饰的实例包括经过翻译后修饰(例如,糖基化为N-连接或O-连接、N-末端或C-末端加工、脱酰胺、天冬氨酸异构化和甲硫氨酸氧化)的修饰以及通过使用原核宿主细胞表达在N末端添加甲硫氨酸残基。另外,此类修饰还包括允许检测或分离抗体或抗原的标记,例如酶标记、荧光标记和亲和标记。本发明的此类经修饰的抗体可用于改善原始抗体的稳定性和血液保留、降低抗原性以及检测或分离此类抗体或抗原。

如本文所述,术语“经修饰的抗体”是指化学或生物学上经修饰的抗体,其中接头是从存在于原始抗体中的官能团(例如羟基基团、巯基基团、氨基基团或羧基基团)延伸的,并且将“巯基基团、羟基基团、氨基基团、马来酰亚胺基基团(上式(v))、α-卤代甲基羰基基团(上式(vi))、乙炔基膦酰胺基团(上式(vii))、羧基基团、羧基基团的活性酯、叠氮基团(-N_3基团)、炔基基团、环炔基基团等”添加至接头的末端。在本说明书中,上述定义的“抗体”和上述定义的“经修饰的抗体”任选地统称为“抗体”。

[0031] 另外,可以通过调节(糖基化、去岩藻糖基化等)与本文所述的抗体结合的聚糖修

饰来增强抗体依赖性细胞毒性活性。用于调节抗体的聚糖修饰的已知技术包括但不限于WO 99/54342、WO 00/61739和WO 02/31140中的那些。用于在与本发明的缀合物前体(I)的反应中使用的抗体还包括已经过糖基化修饰的抗体。

如本文所述,术语“抗体中的官能团”是指存在于上述定义的“抗体”和“经修饰的抗体”中的基团,其与存在于本发明的缀合物前体(I)和缀合物前体合成中间体(II-1)中的反应性基团反应形成抗体-多药物缀合物。其特别实例包括巯基基团、羟基基团、氨基基团、马来酰亚胺基基团(上式(v))、α-卤代甲基羰基基团(上式(vi))、乙炔基膦酰胺基团(上式(vii))、羧基基团、羧基基团的活性酯、叠氮基团(-N_3基团)、炔基基团和环炔基基团。

如本文所述,术语“反应性基团”是指存在于本发明的缀合物前体(I)和本发明的缀合物前体中间体(II-1)中的基团,其与上述定义的“抗体中的官能团”反应形成抗体-多药物缀合物。其特别实例包括马来酰亚胺基基团(上式(v))、α-卤代甲基羰基基团(上式(vi))、乙炔基膦酰胺基团(上式(vii))、羧基基团、羧基基团的活性酯、巯基基团、羟基基团、氨基基团、炔基基团、环炔基基团和叠氮基团(-N_3基团)。

如本文所述,术语“键合基团”是指存在于本发明的缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)的接头组分的末端的基团,该键合基团用于将所述“反应性基团”或下文所述的“抗肿瘤药物残基”通过以下与“接头部分”键合:醚化反应、硫醚化反应、羧基酯化反应、磷酸酯(单或二)酯化反应、酰胺化反应、还原胺化反应、二硫化反应、点击反应等。其特别实例包括羟基基团、硝基基团、氰基基团、酰胺基团、氧代基团、叠氮基团、氨基基团、可以具有取代基的单烷基氨基基团、亚氨基基团(还包括-N=和环胺的亚氨基基团)、羧基基团、磷酰基基团、炔基基团、环炔基基团或巯基基团;及其保护体。在这些基团的所述基团中,硝基基团可以是氨基基团的前体,氰基基团可以是氨基基团和酰胺基团的前体,以及酰胺基团可以是氨基基团和羧基基团的前体,并因此,它们也在此被视为“键合基团”。

如本文所述,术语“抗肿瘤药物分子”只要是无论其作用机制如何均具有抗肿瘤作用或细胞毒性并且具有可与接头(缀合物前体(I)中的L^1和L^2以及缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)中的L^{1-1}和L^{2-1})结合的取代基或部分结构的药物分子即可,不受特别限制。抗肿瘤药物分子优选地通过肿瘤细胞中的一些或全部接头的切割而被释放,发挥其抗肿瘤作用。

如本文所述,术语“抗肿瘤药物残基”是指其中从所述“抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物”的任何位置去除一个氢原子或一个羟基基团的残基。本领域技术人员可以适当选择要去除的原子或残基。

[0032] 抗肿瘤药物分子的实例包括独立地选自由以下组成的组的抗肿瘤药物分子:喜树碱;MMAE;美登素;对苯并二氮杂䓬(PBD)二聚体;艾日布林;5-FU;PD-318088;AS-703026;TAK-733;LY-3023414;卡奇霉素;紫杉醇;多西他赛;丝裂霉素C;博来霉素;环胞苷;长春新碱;长春花碱;道诺霉素;多柔比星;尾海兔素10;superdox;环丙沙星;盐酸卡德沙星(CS-940);及其类似物或衍生物,或这些类似物的衍生物。

[0033] 本文说明书中的术语“抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物”的“类似物”是指具有与各抗肿瘤药物分子相似的化学结构和活性(即抗肿瘤药物分子的抗肿瘤活性)的化合物,以及例如“喜树碱的类似物”是指具有与喜树碱相似的化学结构,且具有与喜树碱相同的I型拓扑异构酶抑制作用的化合物。类似物的实例包括用增溶性基团修饰的抗肿瘤药

物分子。

[0034] 在本说明书中,“增溶性基团”是指离子化或与水分子形成氢键并改善化合物的水溶性的基团(即,相对于不具有增溶性基团的化合物改善化合物的水溶性)。增溶性基团的实例包括内酯基基团(其可以是例如β-丙内酯、γ-丁内酯或δ-戊内酯,并且优选γ-丁内酯)、磷酰基基团(-OPO_3H_2)、膦酸基团(-PO_3H_2)、羧基基团、磺酸基团(-SO_3H)、硝酸基团(-OSO_3H)和具有一个或多个任选取代的杂原子(例如,O、S或N)的C_1-C_6烷基基团。具有一个或多个杂原子(例如,O、S或N)的C_1-C_6烷基基团的实例包括氨基己基基团、氨基戊基基团、氨基丁基基团、氨基丙基基团、氨基乙基基团、和氨基甲基基团。另外,具有一个或多个杂原子(例如,O、S或N)的C_1-C_6烷基基团可以被取代,并且特定地,任选地被一个、两个、三个或更多个任选取代的甲基基团取代。具有一个或多个任选取代的杂原子(例如,O、S或N)的C_1-C_6烷基基团的实例包括氨基己基基团、氨基戊基基团、氨基丁基基团、氨基丙基基团、氨基乙基基团、和氨基甲基基团,这些基团被一个、两个、三个或更多个甲基基团取代,并且例如,可以举例说明二甲基氨基丁基基团。甲基基团的取代的实例包括羟基基团和卤素(例如,Cr、F和Br)。在优选的方面,增溶性基团是磷酰基基团(-OPO_3H_2)或膦酸基团(-PO_3H_2)。

[0035] 如本文所述,术语“抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物”中的“衍生物”是指其中存在于所述抗肿瘤药物分子中的官能团(如羟基基团、巯基基团(-SH)、氨基基团(-NH_2和-NH-(还包括酰胺基团中的-NH-和杂芳基基团或杂环基基团环中的-NH-)和羧基基团)受“保护基团”保护的衍生物,或所述官能团与糖类反应生成的糖苷衍生物。所述衍生物的保护基团可通过各种化学反应、生化反应或代谢反应(例如,pH波动、水解反应和氧化还原反应)在体内脱保护,转化为母体化合物(原始抗肿瘤药物分子),并在某些情况下展现出抗肿瘤活性,或者在其他情况下未脱保护并且以完整形式展现出抗肿瘤活性。

[0036] 所述“保护基团”任选地选自例如Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis 5th Edition[格林有机合成中的保护基团第5版],P.G.M.Wuts,约翰·威利父子出版公司(JohnWiley&Sons Inc.)(2014)等中披露的保护基团。

[0037] 作为官能团的羟基基团的保护基团的实例包括烷基氧基烷基基团,如甲氧基甲基基团、甲氧基乙氧基甲基基团以及乙氧基-2-乙基基团;芳基烷基氧基甲基基团,例如苄基氧基甲基基团;芳基氧基甲基基团,例如苯基氧基甲基基团;烷基硫代甲基基团,例如甲基硫代甲基基团;芳基烷基硫代甲基基团,例如苄基硫代甲基基团;芳基硫代甲基基团,例如苯基硫代甲基基团;氨基甲基基团,其中N原子任选地被烷基基团或下述“氨基基团的保护基团”保护;芳基甲基基团,例如苄基基团、4-甲氧基苄基基团和三苯基甲基基团;烷基羰基基团,例如甲基羰基基团和乙基羰基基团;烯基羰基基团,例如烯丙基羰基基团;炔基羰基基团,例如炔丙基羰基基团;芳基羰基基团,例如苯基羰基基团;杂芳基羰基基团,例如吡啶-2,3或4-基羰基基团;杂环基羰基基团,例如四氢呋喃-2或3-基羰基基团、和5-氧代四氢呋喃-2-基羰基基团;烷基氧基羰基基团,例如叔丁基氧基羰基基团、甲基氧基羰基基团、和乙基氧基羰基基团;烯丙基氧基羰基基团;烯丙基氧基羰基基团,例如苯基氧基羰基基团、4-硝基苯基氧基羰基基团和4-甲氧基苯基氧基羰基基团;芳基甲基氧基羰基基团,例如9-芴基甲基氧基羰基基团、苄基氧基羰基基团、4-甲氧基苄基氧基羰基基团、4(或2)-硝基苄基氧基羰基基团、4(或2)-氨基苄基氧基羰基基团或其N-烷基羰基化或N-芳基羰基化衍生物,以及4(或2)-羟基苄基氧基羰基基团或其O-烷基羰基化或O-芳基羰基化衍生物;烷基氨

基羰基基团,例如叔丁基氨基羰基基团、甲基氨基羰基基团、乙基氨基羰基基团;甲硅烷基基团,例如三甲基甲硅烷基基团、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基基团、三异丙基甲硅烷基基团、三异丙基甲硅烷基基团、叔丁基二甲基甲硅烷基基团和叔丁基二苯基甲硅烷基基团;四氢吡喃基基团,例如四氢吡喃基基团和2(或4)-甲氧基四氢吡喃基基团。另外,所述羟基基团任选地用以下作为酯受保护:甲酸、硼酸、磷酸、膦酸、次膦酸、硫酸、磺酸、亚磺酸、次磺酸、氨基酸或肽。

在一个实施例中,羟基基团的保护基团是烷基氧基烷基基团;芳基烷基氧基甲基基团;其中N原子任选被烷基基团或后述的"氨基基团的保护基团"保护的氨基甲基基团;烷基羰基基团;烯基羰基基团;炔基羰基基团:芳基羰基基团;烷基氧基羰基基团;烯丙基氧基羰基基团;烯丙基氧基羰基基团;芳基甲基氧基羰基基团;烷基氨基羰基基团;四氢吡喃基基团;四氢呋喃基基团;甲硅烷基基团、内酯基基团;内酯基烷基基团;内酯基羰基基团;内酯基烷基羰基基团;磷酰基基团;磷酰基烷基基团;或磷酰基烷基羰基基团。

[0038] 作为官能团的巯基基团的保护基团的实例包括描述为羟基基团的保护基团的保护基团,但另外,二硫键(-S-S-)也可以是保护基团。

[0039] 作为官能团的羧基基团的保护基团的实例包括烷基基团,例如甲基基团、乙基基团和叔丁基基团;烯丙基基团;芳基甲基基团,例如苄基基团;内酯基基团;以及甲硅烷基基团,例如,三甲基甲硅烷基基团、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基基团、叔丁基二甲基甲硅烷基基团、叔丁基二苯基甲硅烷基基团。另外,羧基基团也可以作为酰胺组分(例如,具有氨、烷基胺、二烷基胺、内酯基胺、氨基酸酯、氨基酸酰胺等的酰胺组分)受保护,并且酰胺部分的氨基基团可以具有作为取代基的内酯基基团、内酯基烷基基团或磷酰基烷基基团。

在一个实施例中,羧基基团的保护基团是烷基基团;烯丙基基团;芳基甲基基团;内酯基基团;内酯基烷基基团;或磷酰基烷基基团。

[0040] 官能团,次磺酸基团、亚磺酸基团、磺酸基团、次膦酸基团、膦酸基团、硼酸基团也可以使用与上述羧基基团相同的保护基团。

[0041] 作为官能团的氨基基团的保护基团的实例包括烷基氧基羰基基团,例如叔丁基氧基羰基基团、甲基氧基羰基基团和乙基氧基羰基基团;烯丙基氧基羰基基团;烯丙基氧基羰基基团,例如苯基氧基羰基基团、4-硝基苯基氧基羰基基团和4-甲氧基苯基氧基羰基基团、芳基氧基羰基基团,例如苯基氧基羰基基团、4-硝基苯基氧基羰基基团、4-甲氧基苯基氧基羰基基团;芳基甲基氧基羰基基团,例如9-芴基甲基氧基羰基基团、苄基氧基羰基基团、4-甲氧基苄基氧基羰基基团、4(或2)-硝基苄基氧基羰基基团、4(或2)-氨基苄基氧基羰基基团或其N-烷基羰基化或N-芳基羰基化衍生物、4(或2)-羟基苄基氧基羰基基团或其O-烷基羰基化或O-芳基羰基化衍生物;芳基甲基基团,例如苄基基团和三苯基甲基基团;烷基氧基烷基基团,例如甲基氧基甲基基团、甲氧基乙氧基甲基基团和乙氧基-2-乙基基团;芳基烷基氧基甲基基团,例如苄基氧基甲基基团;芳基氧基甲基基团,例如苯基氧基甲基基团;烷基硫代甲基基团,例如甲基硫代甲基基团;芳基烷基硫代甲基基团,例如苄基硫代甲基基团;芳基硫代甲基基团,例如苯基氧基甲基基团;其中N原子任选被烷基基团保护或被氨基基团的保护基团保护的氨基甲基基团;烷基羰基基团,例如甲基羰基基团和乙基羰基基团;烯基羰基基团,例如烯丙基羰基基团;炔基羰基基团,例如炔丙基羰基基团;芳基羰基基团,例如苯基羰基基团;杂芳基羰基基团,例如吡啶-2,3或4-基羰基基团;杂环基羰基基团,例

如四氢呋喃-2或3-基羰基基团、和5-氧代四氢呋喃-2-基羰基基团;甲硅烷基基团,例如三甲基甲硅烷基基团、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基基团、三异丙基甲硅烷基基团、叔丁基二甲基甲硅烷基基团和叔丁基二苯基甲硅烷基基团;或芳基磺酰基基团,例如2,4-二硝基苯磺酰基基团和4-硝基苯磺酰基基团;以及肽合成中常用的氨基基团的保护基团。另外,所述氨基基团任选地用以下作为酰胺受保护:甲酸、磷酸、膦酸、次膦酸、硫酸、磺酸、亚磺酸、次磺酸、氨基酸或肽。

在一个实施例中,氨基基团的保护基团是烷基氧基羰基基团;烯丙基氧基羰基基团;芳基甲基氧基羰基基团;烷基羰基基团;烯基羰基基团;芳基羰基基团;甲硅烷基基团、内酯基基团;内酯基烷基基团;内酯基羰基基团;内酯基烷基羰基基团;磷酰基基团;磷酰基烷基基团;磷酰基烷基羰基基团;双磷酰基甲基基团(-C(H、OH、NH_2、Cl或烷基)(P(=O)$(OH)_2)_2$);氨基烷基羰基基团;烷基氨基烷基羰基基团;二烷基氨基烷基羰基基团;由所述二烷基基团组合形成的环状氨基烷基羰基基团;或三烷基铵烷基羰基基团。

[0042] 这些保护基团的保护或去除按照通常使用的方法(例如,参见Greene'sProtective Groups in Organic Synthesis 5th Edition[格林有机合成中的保护基团第5版],P.G.M.Wuts,约翰·威利父子出版公司(JohnWiley&Sons Inc.)(2014))进行。

[0043] 如上所述,官能团可以通过与各种糖反应而作为糖苷被保护。即,它们可以被糖基基团保护。糖基基团的特别实例包括D-葡萄糖基基团、D-半乳糖基基团、D-甘露糖基基团和D-葡萄糖醛酸基基团,并且这些糖部分的官能团(-OH、-SH、-NH_2、-NH-和-COOH基团等)也可以如上所述被保护。这些糖苷及其受保护形式可以按照糖化学领域常用的常规方法(例如,Comprehensive Glycoscience From Chemistry to Systems Biology[综合糖科学:从化学到系统生物学],Hans Kamerling(2007))进行产生。

[0044] 另外,在所述官能团中,羟基基团、巯基基团(-SH)和氨基基团(-NH_2、-NH-(还包括酰胺基团中的-NH-和杂芳基基团或杂环基基团环中的-NH-))还任选地用各种糖酸(例如,葡萄糖酸、葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸)分别作为酯、硫酯、酰胺或酰亚胺受保护。

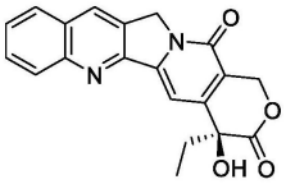
如本文所述,“抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物”中的“衍生物”中的各种官能团的“保护基团”已在上文描述,并且它们也可以应用于接头部分、键合基团、保护基团或取代基。

[0045] 用于选择、附接和脱离所述保护基团的方法也适用于以下具有通式(I)、(II-1)和(II-2)的化合物(即,缀合物前体和缀合物前体合成中间体)的产生。

[0046] 如本文所述,“抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物”的具体实示例于以下示例1中,但本发明不限于此。

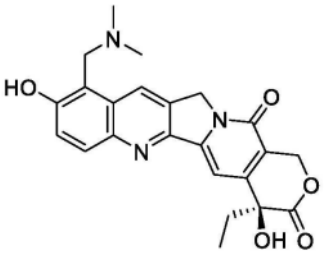
[0047] 示例1.“抗肿瘤药物分子或其类似物、或其衍生物”的示例

[C56]



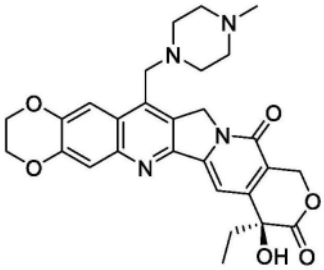
喜树碱

[C57]



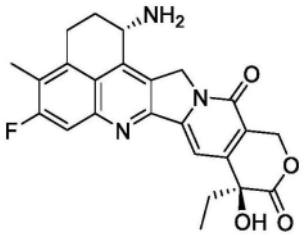
拓扑替康

[C58]



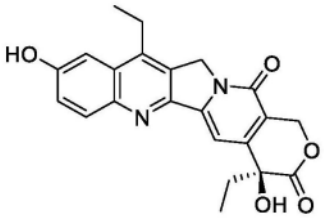
勒托替康

[C59]



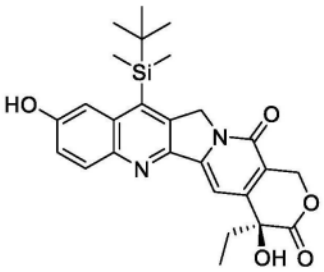
依喜替康

[C60]



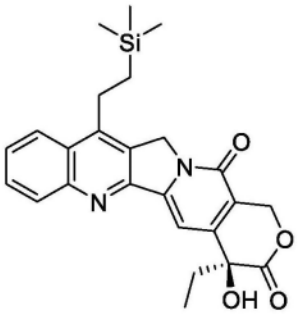
SN-38

[C61]



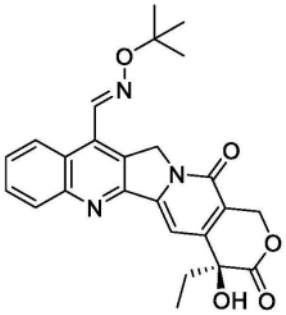
DB-67

[C62]



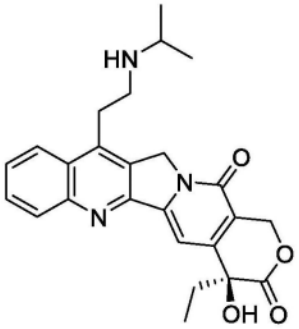
BNP-1350

[C63]



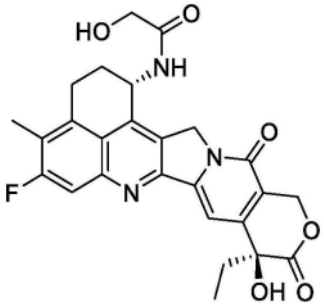
ST-1481

[C64]



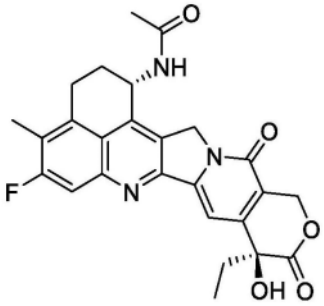
CKD-602

[C65]



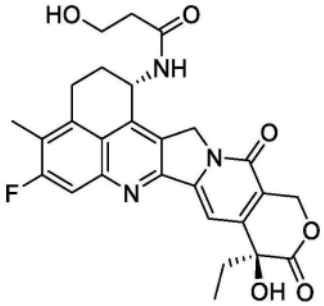
Dxd(N-(2-羟基乙酰基)依喜替康)

[C66]



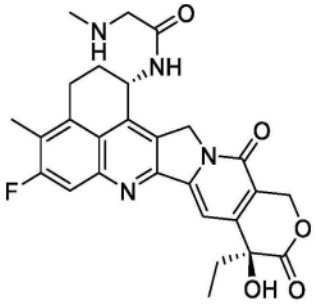
U-001

[C67]



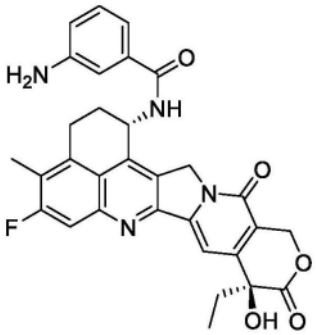
U-002

[C68]



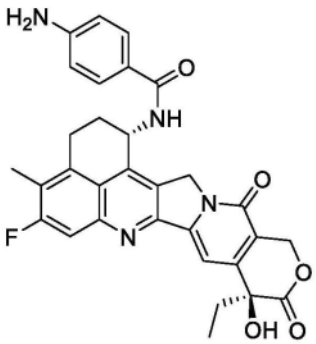
U-003

[C69]



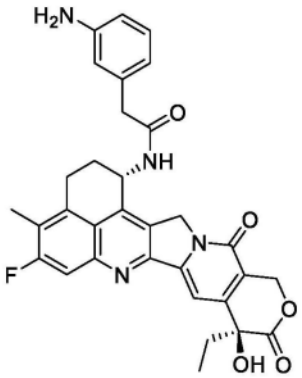
U-004

[C70]



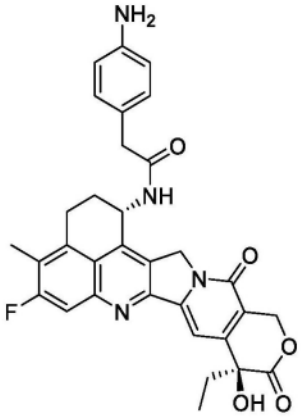
U-005

[C71]



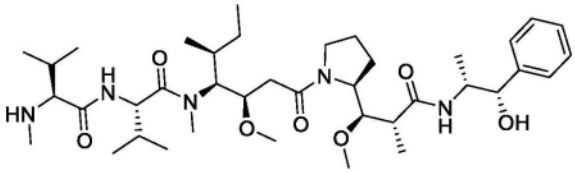
U-006

[C72]



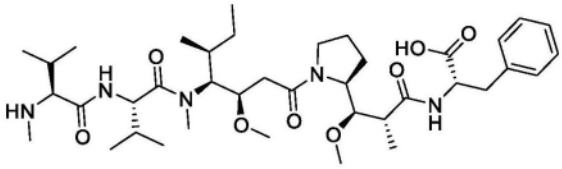
U-007

[C73]



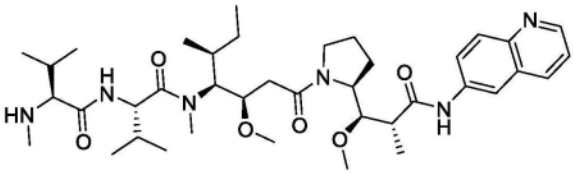
MMAE(单甲基奥瑞他汀E)

[C74]



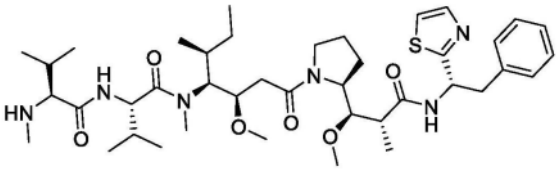
MMAF(单甲基奥瑞他汀F)

[C75]



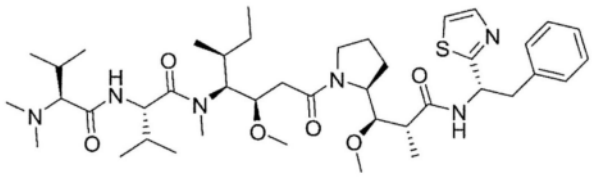
MMAQ(单甲基奥瑞他汀Q)

[C76]



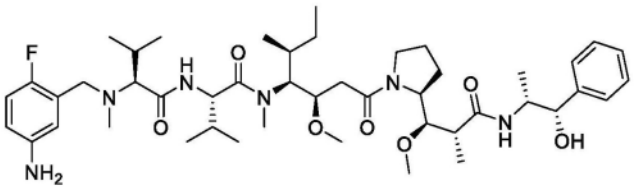
MMAD(单甲基尾海兔素10)

[C77]



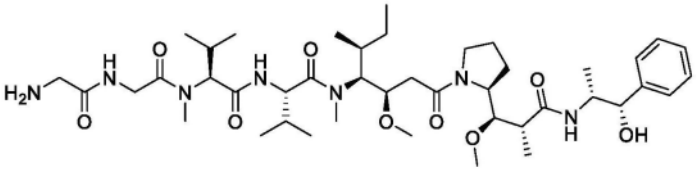
尾海兔素10

[C78]



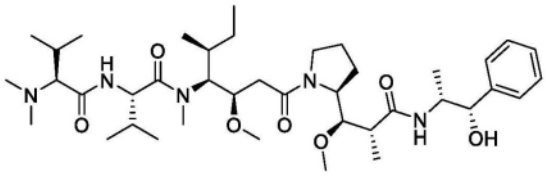
U-008

[C79]



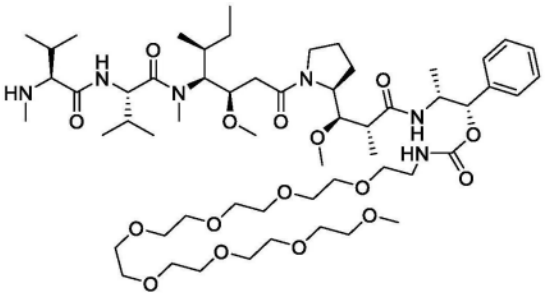
U-009

[C80]



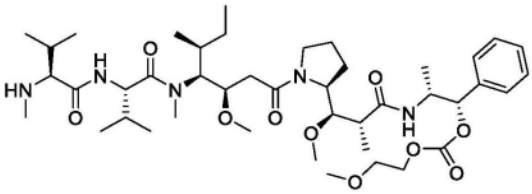
U-010

[C81]



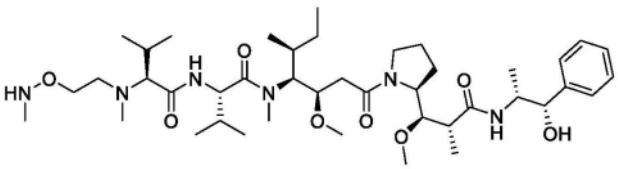
U-011

[C82]



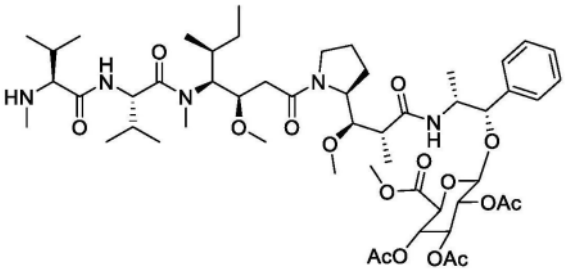
U-012

[C83]



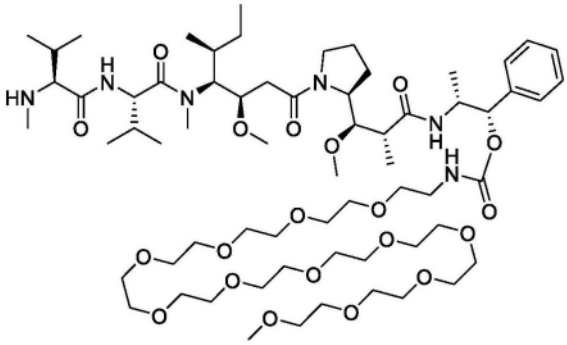
U-013

[C84]



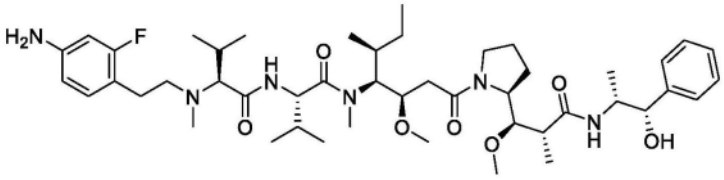
U-014

[C85]



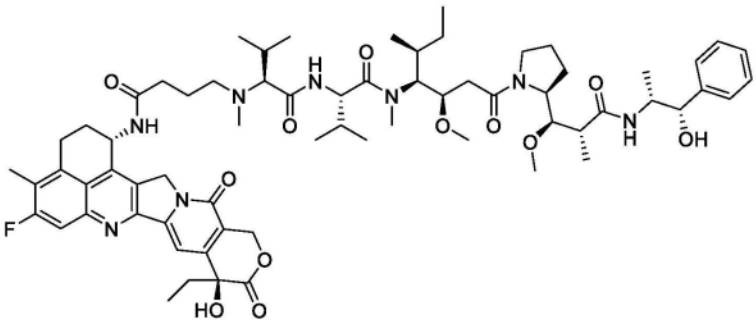
U-015

[C86]



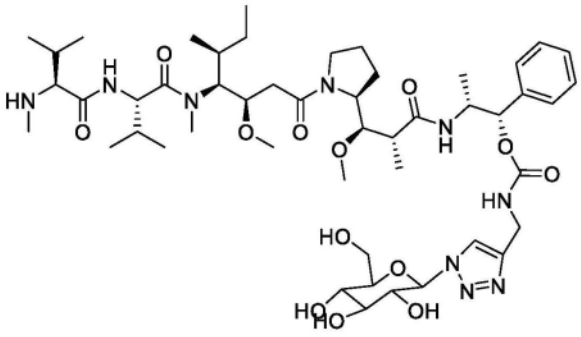
U-016

[C87]



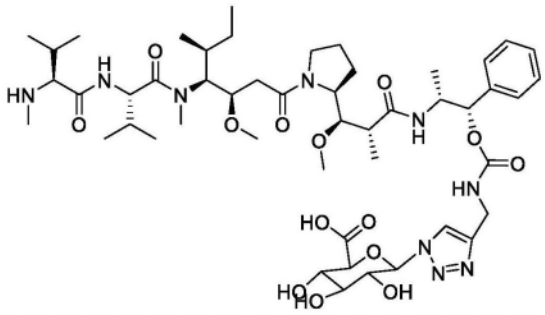
U-017

[C88]



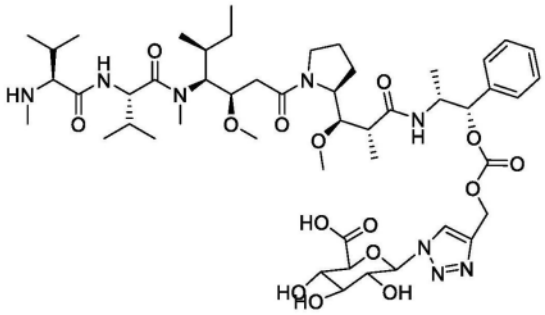
U-018

[C89]



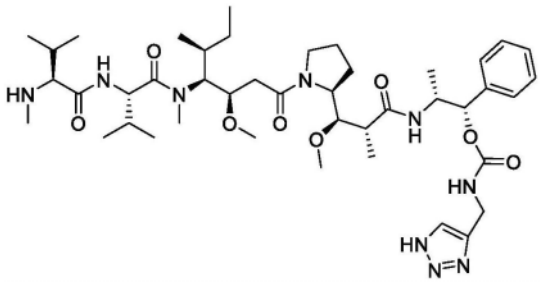
U-019

[C90]



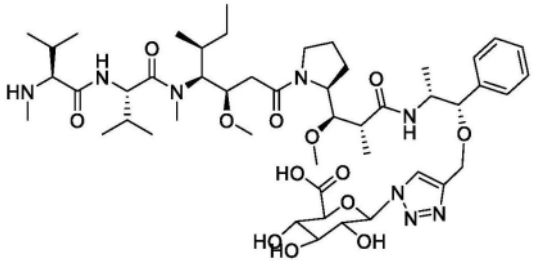
U-020

[C91]



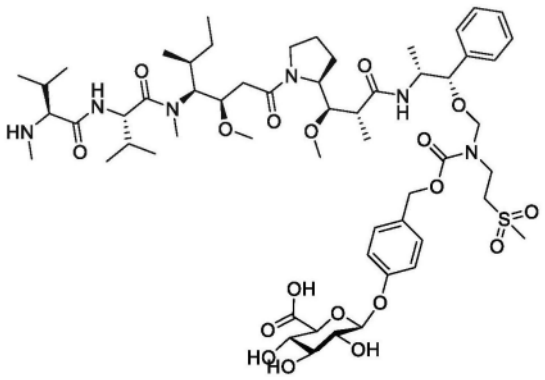
U-021

[C92]



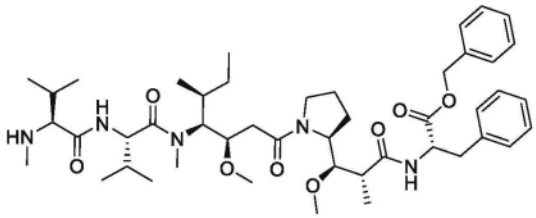
U-022

[93]



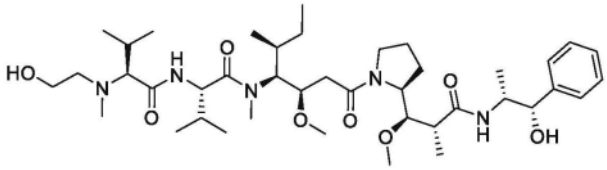
U-023

[C94]



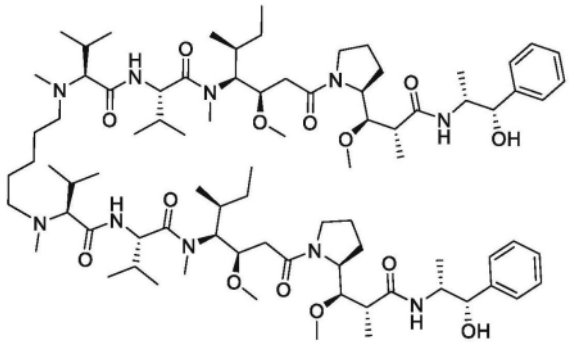
U-024

[C95]



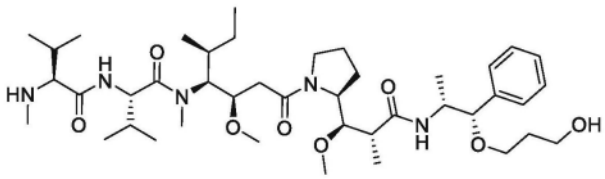
U-025

[C96]



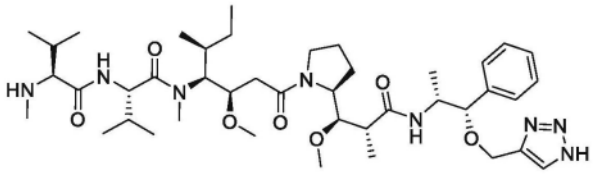
U-026

[C97]



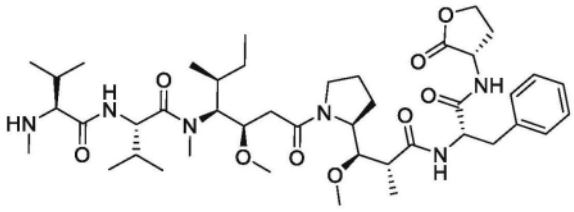
U-027

[C98]



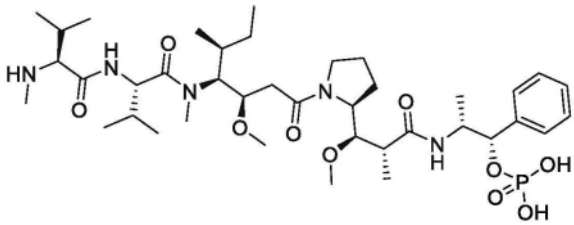
U-028

[C99]



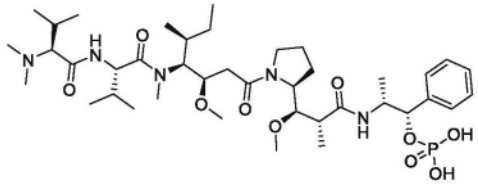
U-029

[C100]



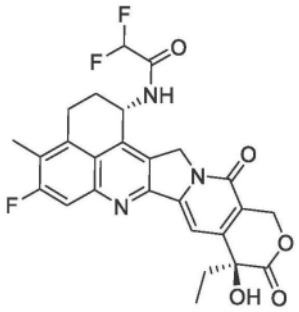
U-030

[C101]



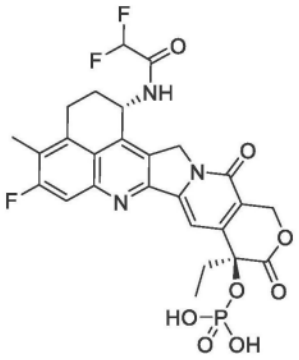
U-031

[C102]



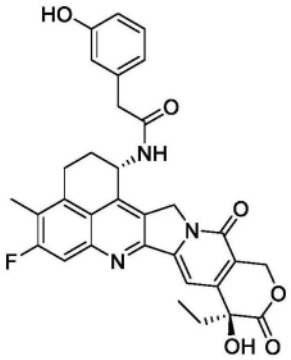
U-032

[C103]



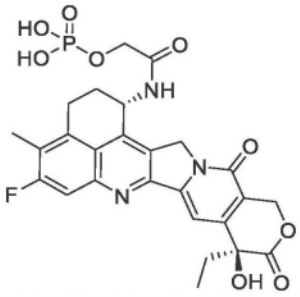
U-033

[C104]



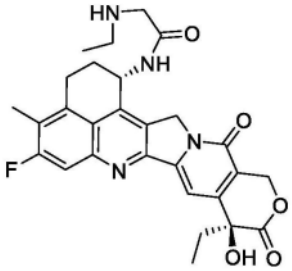
U-034

[C105]



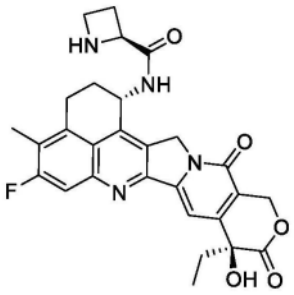
U-035

[C106]



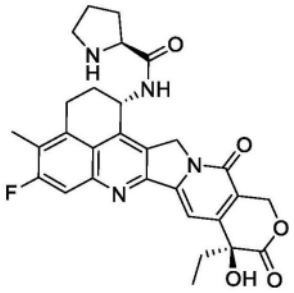
U-036

[C107]



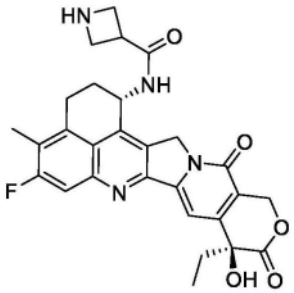
U-037

[C108]



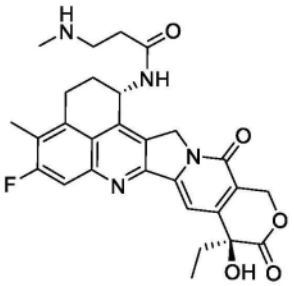
U-038

[C109]



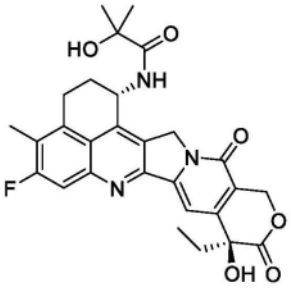
U-039

[C110]



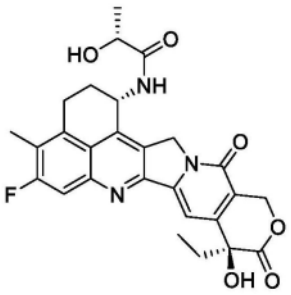
U-040

[C111]



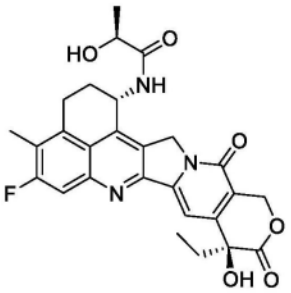
U-041

[C112]



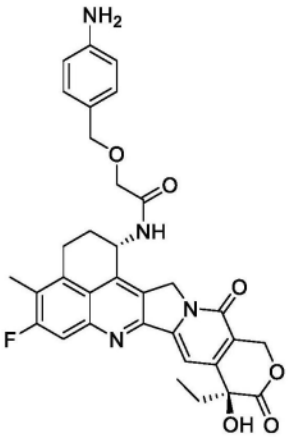
U-042

[C113]



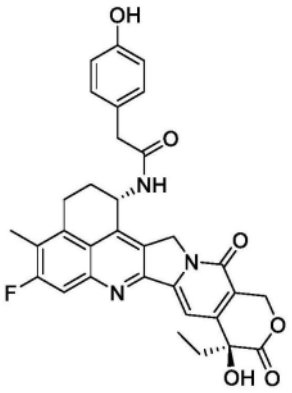
U-043

[C114]



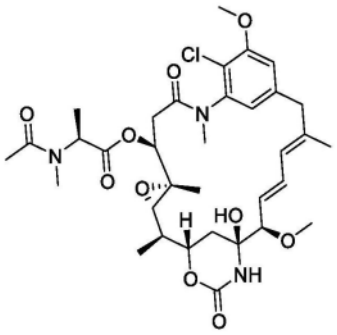
U-044

[C115]



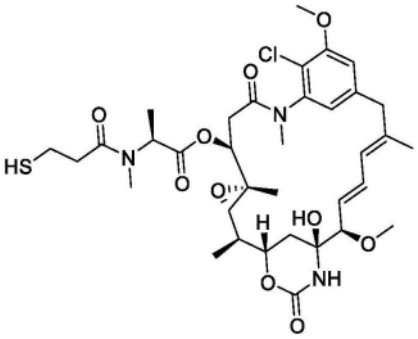
U-045

[C116]



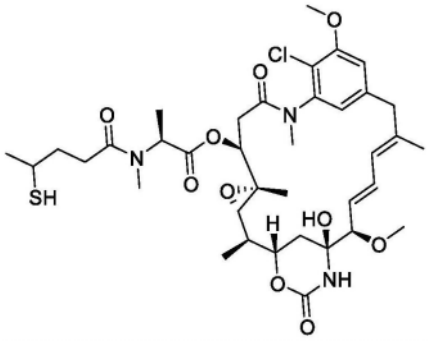
美登素

[C117]



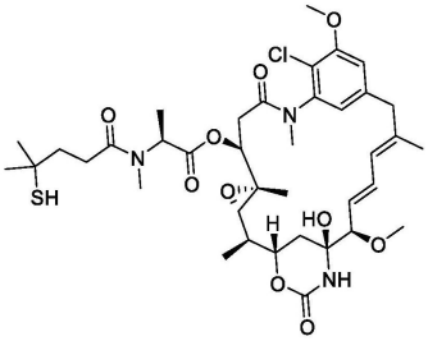
DM-1(美登素)

[C118]



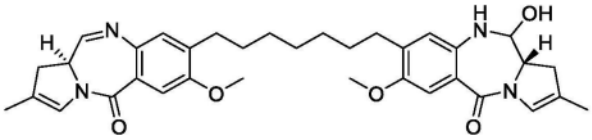
DM-3

[C119]



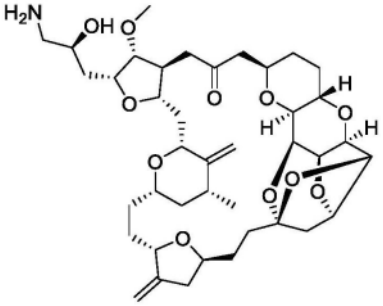
DM-4

[C120]



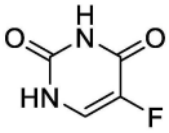
PBD二聚体

[C121]



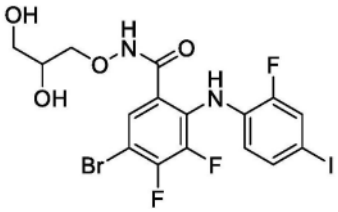
艾日布林

[C122]



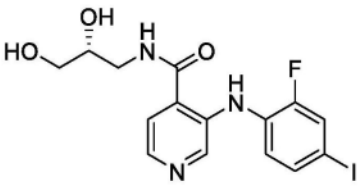
5-FU

[C123]



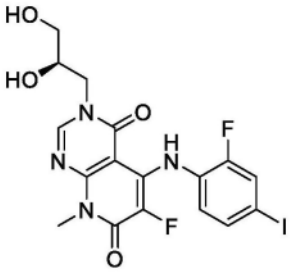
PD-318088

[C124]



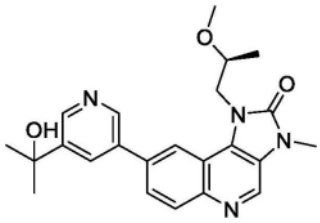
AS-703026

[C125]



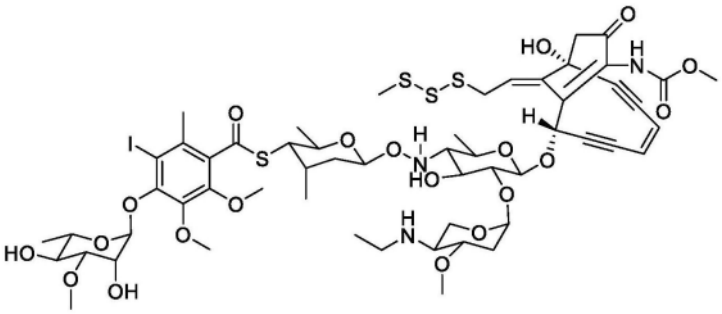
TAK-733

[C126]



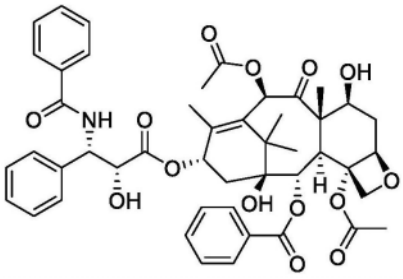
LY-3023414

[C127]



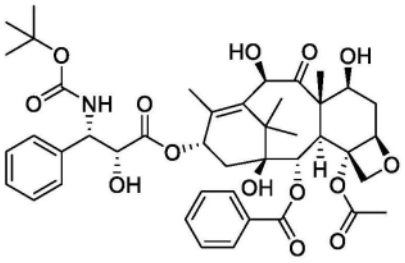
卡奇霉素γ1

[C128]



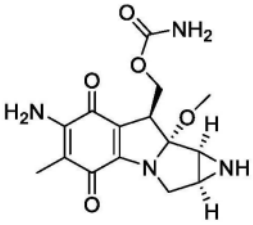
紫杉醇

[C129]



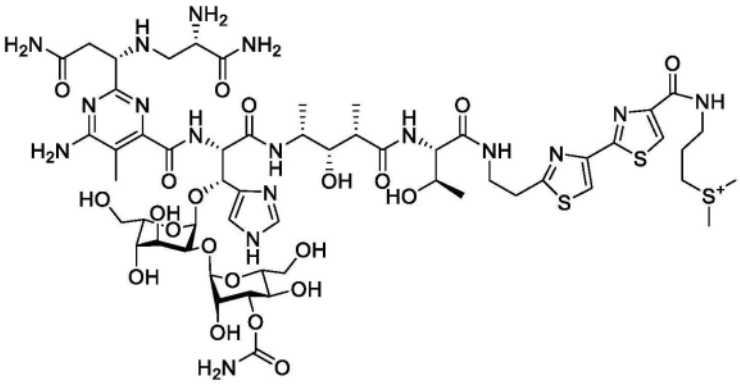
多西他赛

[C130]



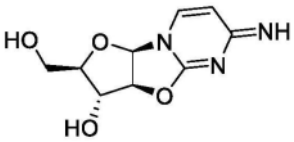
丝裂霉素C

[C131]



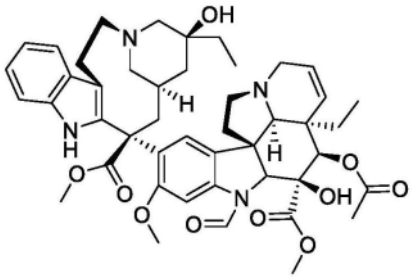
博来霉素A2

[C132]



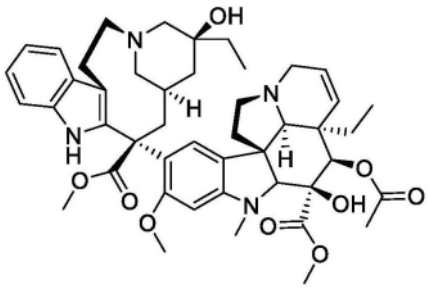
环胞苷

[C133]



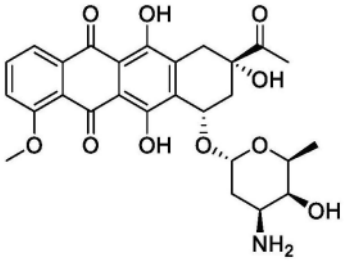
长春新碱

[C134]



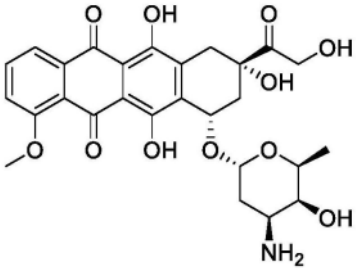
长春花碱

[C135]



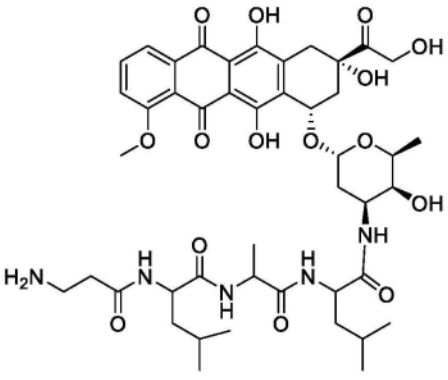
道诺霉素

[C136]



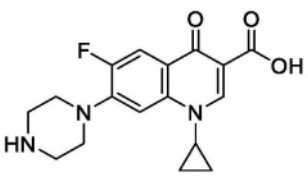
多柔比星

[C137]



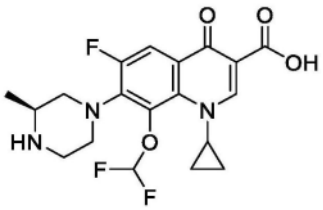
superdox

[C138]



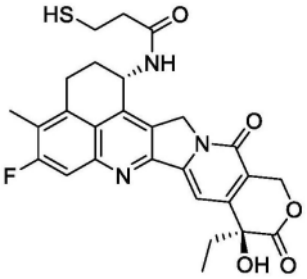
环丙沙星

[C139]



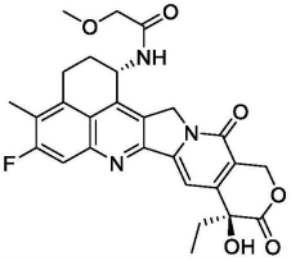
盐酸卡德沙星(CS-940)

[C140]



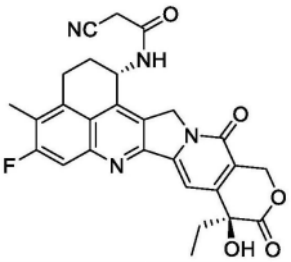
U-046

[C141]



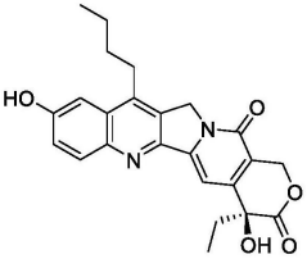
U-047

[C142]



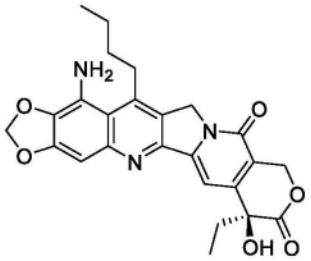
U-048

[C143]



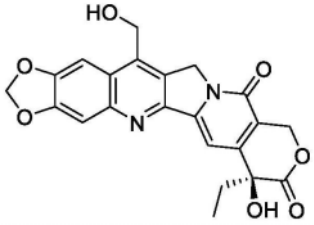
U-049

[C144]



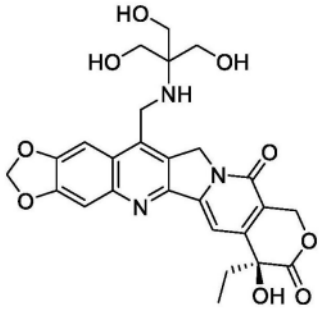
U-050

[C145]



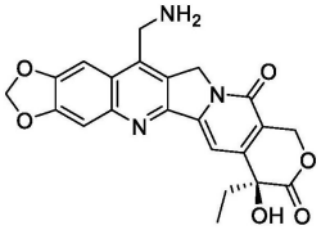
U-051

[C146]



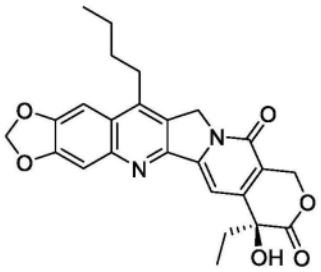
U-052

[C147]



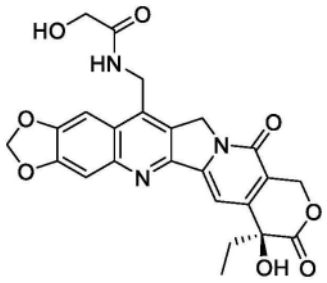
U-053

[C148]



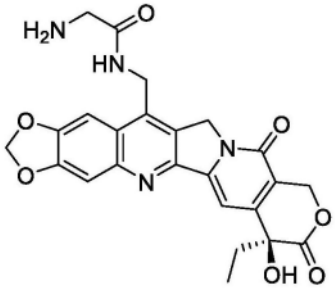
U-054

[C149]



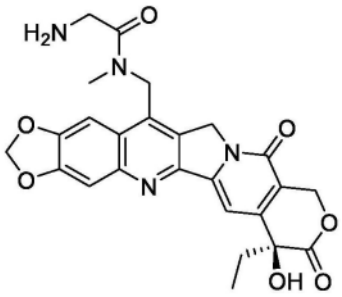
U-055

[C150]



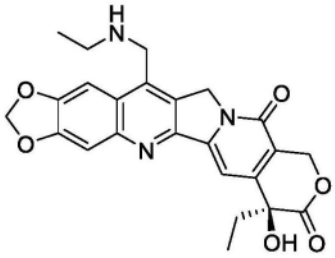
U-056

[C151]



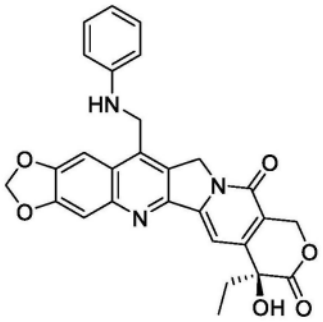
U-057

[C152]



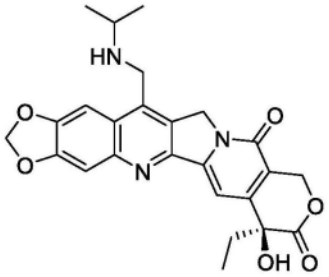
U-058

[C153]



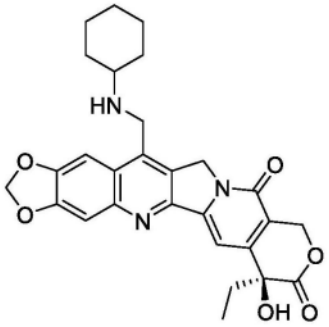
U-059

[C154]



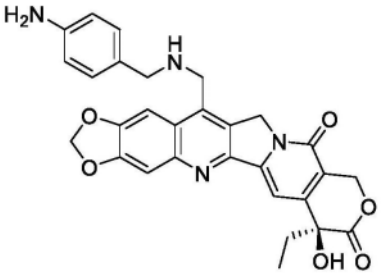
U-060

[C155]



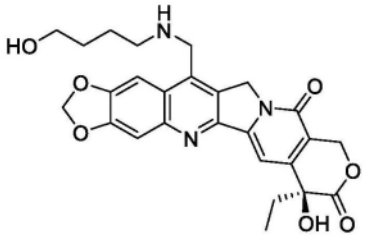
U-061

[C156]



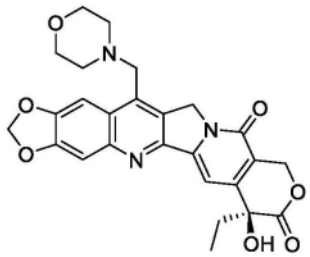
U-062

[C157]



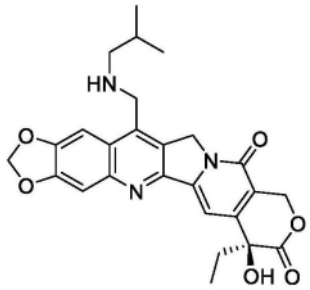
U-063

[C158]



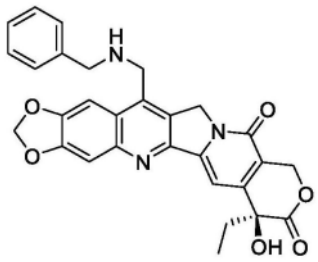
U-064

[C159]



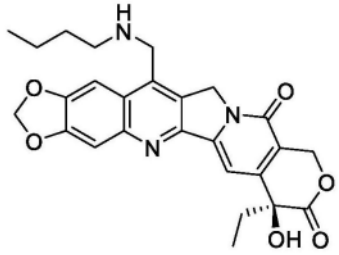
U-065

[C160]



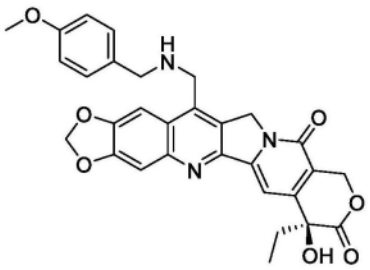
U-066

[C161]



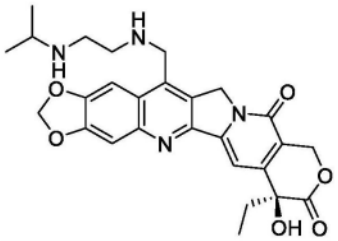
U-067

[C162]



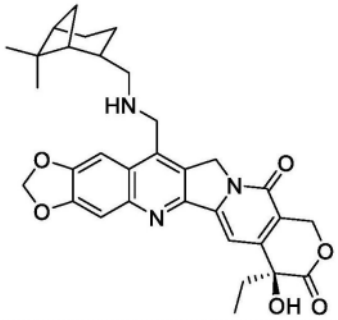
U-068

[C163]



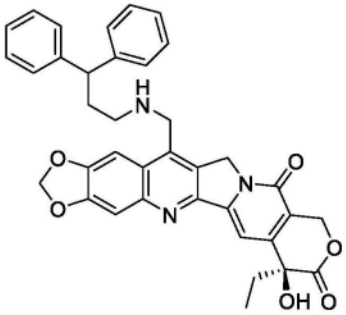
U-069

[C164]



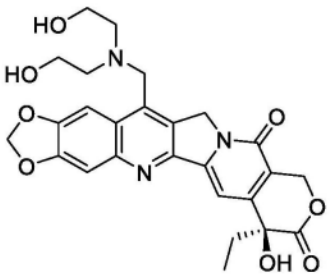
U-070

[C165]



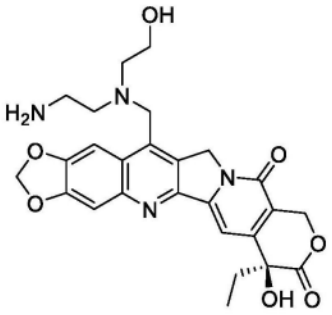
U-071

[C166]



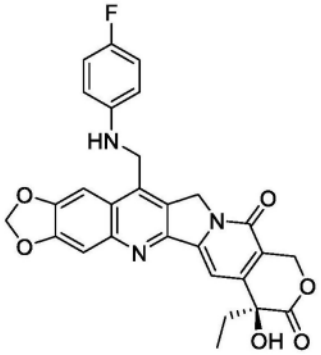
U-072

[C167]



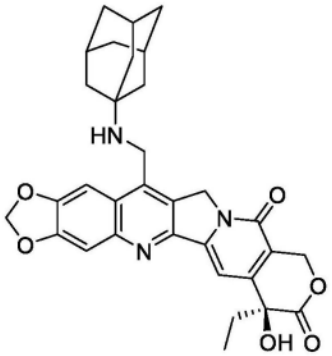
U-073

[C168]



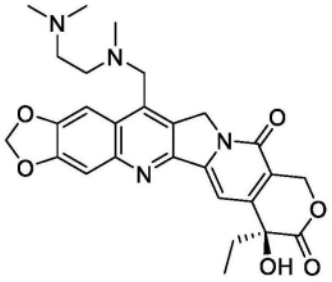
U-074

[C169]



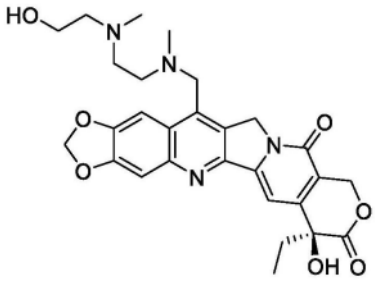
U-075

[C170]



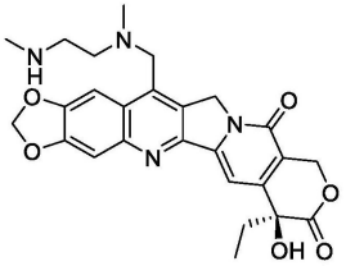
U-076

[C171]



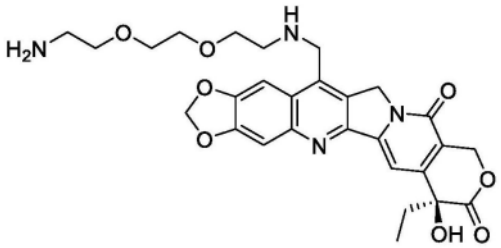
U-077

[C172]



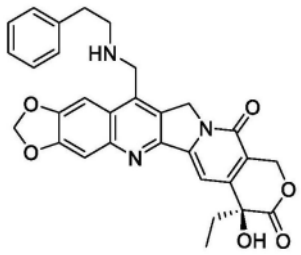
U-078

[C173]



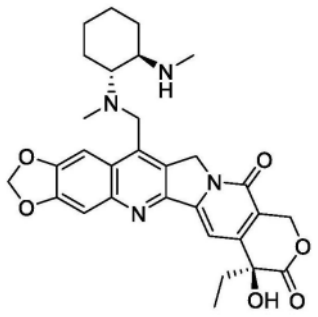
U-079

[C174]



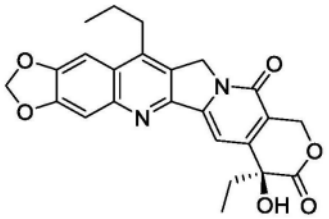
U-080

[C175]



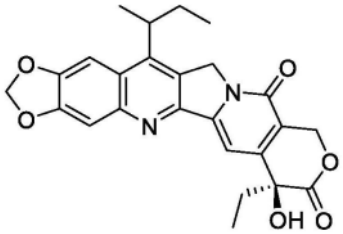
U-081

[C176]



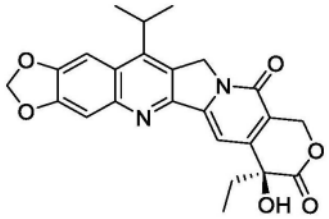
U-082

[C177]



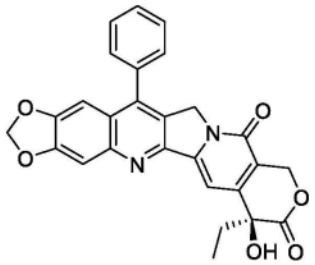
U-083

[C178]



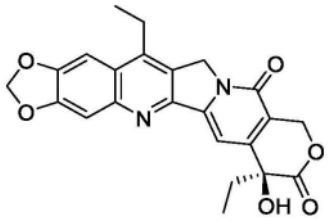
U-084

[C179]



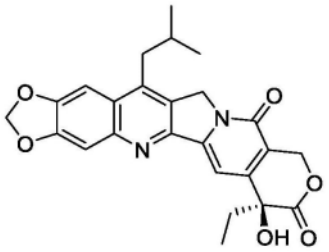
U-085

[C180]



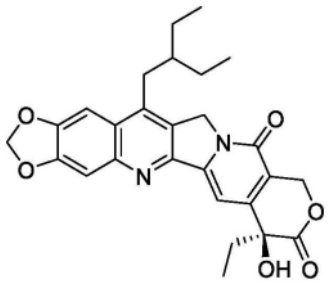
U-086

[C181]



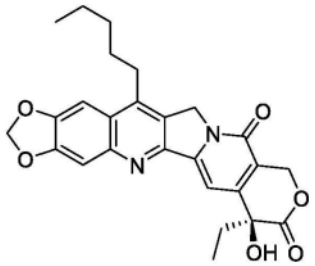
U-087

[C182]



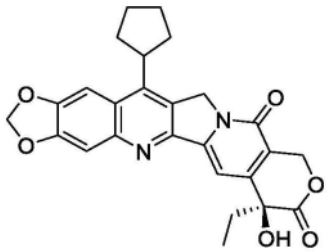
U-088

[C183]



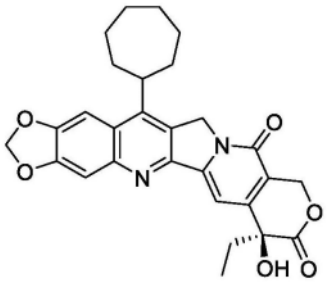
U-089

[C184]



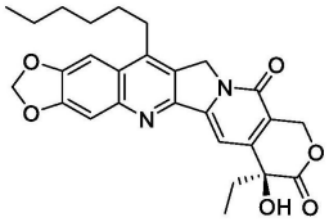
U-090

[C185]



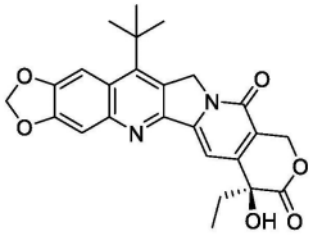
U-091

[C186]



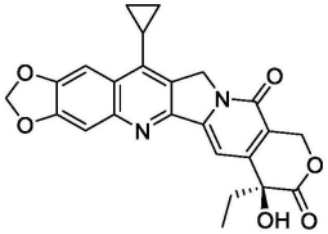
U-092

[C187]



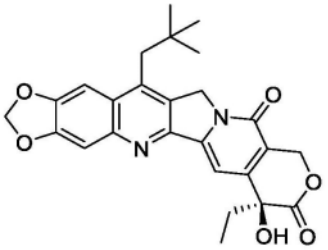
U-093

[C188]



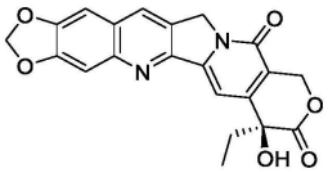
U-094

[C189]



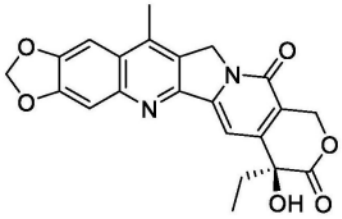
U-095

[C190]



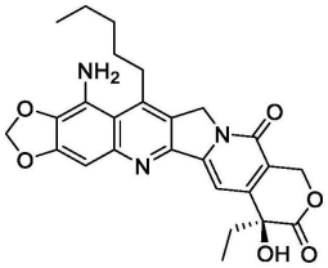
U-096

[C191]



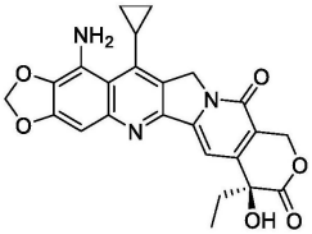
U-097

[C192]



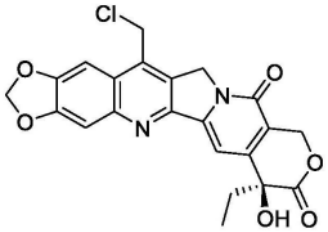
U-098

[C193]



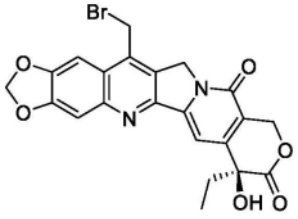
U-099

[C194]



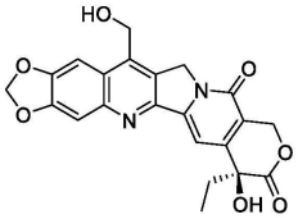
U-100

[C195]



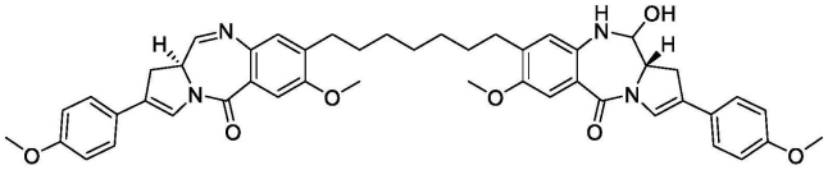
U-101

[C196]



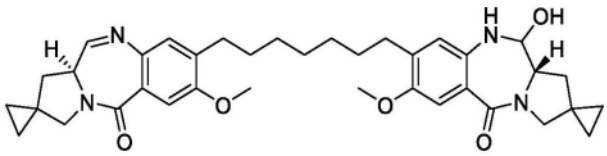
U-102

[C197]



U-103

[C198]



U-104

[0048] 如本文所述,术语“羧基基团的活性酯”是指通过将羧基基团与强酸性醇制成酯以增强其反应性而获得的酯,并且其实例包括N-羟基琥珀酰亚胺基酯、磺基琥珀酰亚胺基酯、N-羟基邻苯二甲酰亚胺基酯、N-羟基磺基邻苯二甲酰亚胺基酯、邻硝基苯基酯、对硝基苯基酯、2,4-二硝基苯基酯、3-磺酰基-4-硝基苯基酯、3-羧基-4-硝基苯基酯和五氟苯基酯。然而,本发明并不局限于此。

[0049] 如本文所述,术语“烷基基团”是指其中从具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃(即,烷烃)中去除一个氢原子的基团。进一步地,即使没有特别说明,所述烷基也包括“任选取代的烷基基团”。

[0050] 任选取代的烷基基团的取代基的实例包括独立地选自以下A组的一个或多个取代基。

A组

选自由以下组成的组:

卤素原子(氟原子、氯原子、溴原子或碘原子);

烷基氧基基团;

羟基基团;

巯基基团;

氨基基团;

烷基氨基基团;

二烷基氨基基团(其中两个烷基基团任选地组合形成含有N原子的杂环基基团);

三烷基铵基团;

羧基基团;

氰基基团;

硝基基团;

烷基羰基基团;

烯基羰基基团;

炔基羰基基团;

芳基羰基基团;

杂芳基羰基基团;

杂环基羰基基团;

内酯基羰基基团;

磷酰基烷基羰基基团;

烷基氧基羰基基团;

芳基氧基羰基基团;

杂芳基氧基羰基基团;

氨基羰基基团;

氨基羰基基团,其中氨基部分是任何氨基酸或肽的氨基基团;

N-烷基氨基羰基基团;

N,N-二烷基氨基羰基基团(其中两个烷基基团任选地组合形成含有N原子的杂环基基团);

氨基羰基氧基基团;

N-烷基氨基羰基氧基基团;

N,N-二烷基氨基羰氧基基团(其中两个烷基基团任选地组合形成含有N原子的杂环基基团);

烷基氧基羰基氧基基团;

芳基氧基羰基氧基基团;

杂芳基氧基羰基氧基基团;

脲基基团;

N-烷基脲基基团;

N,N-二烷基脲基基团(其中两个烷基基团任选地组合形成含有N原子的杂环基基团);

N,N,N'-三烷基脲基基团(其中相同N原子上的两个烷基基团任选地组合形成含有N原子的杂环基基团);

胍基基团;

脒基基团;

肼基基团;

烷基肼基基团;

N,N-二烷基肼基基团;

N,N'-二烷基肼基基团;

烷基硫代基团;

烷基亚磺酰基基团;

烷基磺酰基基团;

芳基硫代基团;
芳基亚磺酰基基团;
芳基磺酰基基团;
杂芳基硫代基团;
杂芳基亚磺酰基基团;
杂芳基磺酰基基团;
次磺酸基团;
亚磺酸基团;
磺酸基团;
硫酸基团;
亚磺酰胺基团;
磺酰胺基团;
氧化膦基团;
次膦酸基团;
磷酰基基团(膦酸基团-P(=O)(OH)$_2$);
磷酸基团(磷酸酯基团-O-P(=O)(OH)$_2$);
硼酸基团;
烯基基团;
炔基基团;
环烷基基团;
环烯基基团;
芳基基团;
杂芳基基团;
杂环基基团;
内酯基基团;
以及
Y是:
氢原子;
烷基基团;
卤素原子(氟原子、氯原子、溴原子或碘原子);
烷基氧基基团;
烷基硫代基团;
羟基基团;
巯基基团;
氨基基团;
烷基氨基基团;
二烷基氨基基团(其中两个烷基基团任选地组合形成含有N原子的杂环基基团);
羧基基团;
三烷基铵基团;

氰基基团;

硝基基团;

烷基羰基基团;

烯基羰基基团;

炔基羰基基团;

芳基羰基基团;

杂芳基羰基基团;

杂环基羰基基团;

内酯基羰基基团;

磷酰基烷基羰基基团;

烷基氧基羰基基团;

芳基氧基羰基基团;

杂芳基氧基羰基基团;

氨基羰基基团;

氨基羰基基团,其中氨基基团部分是任何氨基酸或肽的氨基基团;

N-烷基氨基羰基基团;

N,N-二烷基氨基羰基基团(其中两个烷基基团任选地组合形成含有N原子的杂环基基团);

氨基羰基氧基基团;

N-烷基氨基羰基氧基基团;

N,N-二烷基氨基羰氧基基团(其中两个烷基基团任选地组合形成含有N原子的杂环基基团);

烷基氧基羰基氧基基团;

芳基氧基羰基氧基基团;

杂芳基氧基羰基氧基基团;

脲基基团;

N-烷基脲基基团;

N,N-二烷基脲基基团(其中两个烷基基团任选地组合形成含有N原子的杂环基基团);

N,N,N'-三烷基脲基基团(其中相同N原子上的两个烷基基团任选地组合形成含有N原子的杂环基基团);

胍基基团;

脒基基团;

肼基基团;

烷基肼基基团;

N,N-二烷基肼基基团;

N,N'-二烷基肼基基团;

烷基硫代基团;

烷基亚磺酰基基团;

烷基磺酰基基团;
芳基硫代基团;
芳基亚磺酰基基团;
芳基磺酰基基团;
杂芳基硫代基团;
杂芳基亚磺酰基基团;
杂芳基磺酰基基团;
次磺酸基团;
亚磺酸基团;
磺酸基团;
硫酸基团;
亚磺酰胺基团;
磺酰胺基团;
氧化膦基团;
次膦酸基团;
磷酰基基团(膦酸基团-P(=O)(OH)$_2$);
双磷酰基甲基基团(-C(H、OH、NH_2、Cl或任选取代的烷基)(P(=O)(OH)$_2$)$_2$);
磷酸基团(磷酸酯基团-O-P(=O)(OH)$_2$);
硼酸基团;
烷基基团;
烯基基团;
炔基基团;
环烷基基团;
环烯基基团;
芳基基团;
杂芳基基团;
杂环基基团;或
内酯基基团)。

[0051] 所述烷基基团的特别实例包括甲基基团、乙基基团、正丙基基团、异丙基基团、正丁基基团、异丁基基团、仲丁基基团、叔丁基基团、正戊基基团、正己基基团、正庚基基团、正辛基基团、正壬基基团和正癸基基团。

[0052] 当本说明书中使用术语“烷烃”时,所述烷烃意指通过将一个氢原子添加至上述定义的“烷基基团”而形成的“具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃”。

[0053] 如本文所述,术语“烯基基团”是指在上述定义的烷基基团的链中包含一个或多个双键(-C=C-)的直链或支链不饱和烃基团。

[0054] 任选取代的烯基基团的取代基的实例包括独立地选自A组的一个或多个取代基。

[0055] 所述烯基基团的特别实例包括甲叉基基团(=CH_2基团)、乙烯基基团、1-丙烯基基团、2-丙烯基基团、1-丁烯基基团、2-丁烯基基团、3-丁烯基基团、1,3-丁二烯基基团、1-甲基-2-丙烯基基团、1,1-二甲基-2-丙烯基基团、1-戊烯基基团、2-戊烯基基团、3-戊烯基基

团、4-戊烯基基团、1-甲基-2-丁烯基基团、3-甲基-1-丁烯基基团、1-己烯基基团、2-己烯基基团、3-己烯基基团、4-己烯基基团、5-己烯基基团、1-甲基-2-戊烯基基团、3-甲基-1-戊烯基基团、2-庚烯基基团、4-辛烯基基团、1-壬烯基基团、和2-癸烯基基团。

[0056] 如本文所述,术语“炔基基团”是指在上述定义的烷基基团的链中包含一个或多个三键(C三键C)的直链或支链不饱和烃基团(条件是碳原子的数量为2至10个)。

[0057] 任选取代的炔基基团的取代基的实例包括一个或多个独立地选自A组的取代基。

[0058] 所述炔基基团的特别实例包括乙炔基基团、1-丙炔基基团、2-丙炔基基团、1-丁炔基基团、2-丁炔基基团、3-丁炔基基团、1-甲基-2-丙炔基基团、1,1-二甲基-2-丙炔基基团、1-戊炔基基团、2-戊炔基基团、3-戊炔基基团、4-戊炔基基团、1-甲基-2-丁炔基基团、3-甲基-1-丁炔基基团、1-己炔基基团、2-己炔基基团、3-己炔基基团、4-己炔基基团、5-己炔基基团、1-甲基-2-戊炔基基团、3-甲基-1-戊炔基基团、2-庚炔基基团、4-辛炔基基团、1-壬炔基基团、和2-癸炔基基团。

[0059] 如本文所述,术语“烷基氧基基团”是指其中具有1至10个碳原子的上述定义的烷基基团与氧基基团键合的单价基团(烷基-O-基团)。所述烷基氧基基团的特别实例包括甲氧基基团、乙氧基基团、正丙氧基基团、异丙氧基基团、正丁氧基基团、异丁氧基基团、仲丁氧基基团、叔丁氧基基团、正戊氧基基团、正己氧基基团、正庚氧基基团、正辛氧基基团、正壬氧基基团和正癸氧基基团。

[0060] 如本文所述,术语“烷基硫代基团”是指其中具有1至10个碳原子的上述定义的烷基基团与硫代基团键合的单价基团(烷基-S-基团)。所述烷基硫代基团的特别实例包括甲基硫代基团、乙基硫代基团、正丙基硫代基团、异丙基硫代基团、正丁基硫代基团、异丁基硫代基团、仲丁基硫代基团、叔丁基硫代基团、正戊基硫代基团、正己基硫代基团、正庚基硫代基团、正辛基硫代基团、正壬基硫代基团和正癸基硫代基团。

[0061] 任选取代的烷基氧基基团和烷基硫代基团的取代基的实例包括独立地选自A组的一个或多个取代基。

[0062] 如本文所述,术语“环烷基基团”是指其中从具有3至10个碳原子的单环烃(即,环烷烃)中去除一个氢原子的基团和其中从具有4至10个碳原子的双环烃(即,双环环烷烃)中去除一个氢原子的基团。

[0063] 任选取代的环烷基基团的取代基的实例包括独立地选自以下的一个或多个取代基:氧代基团(=O);硫烯基基团(=S);亚氨基基团(=N(R^8));肟基团(=N-OR^9);腙基基团(=N-N(R^{10})(R^{11}));烷基基团;和A组(以下称为由以下组成的组:氧代基团、硫烯基基团;亚氨基基团;肟基团;腙基基团;烷基基团;以及A组被称为“B组”)(其中R^8、R^9、R^{10}和R^{11}各自独立地是氢原子、烷基基团、烯基基团、环烷基基团、环烯基基团、芳基基团、杂芳基基团或杂环基基团)。

[0064] 所述环烷基基团的特别实例包括具有3至10个碳原子的单环环烷基基团,例如环丙基基团、环丁基基团、环戊基基团、环己基基团、环庚基基团、环辛基基团、环壬基基团和环癸基基团;以及具有4至10个碳原子的双环环烷基基团,例如双环[1.1.0]丁基基团、双环[2.1.0]戊基基团、双环[3.1.0]己基基团、双环[3.2.0]庚基基团、双环[2.2.1]庚基基团、双环[3.3.0]辛基基团、双环[3.2.1]辛基基团、双环[2.2.2]辛基基团、双环[6.1.0]壬基基团和双环[4.4.0]癸基基团。

[0065] 当本说明书中使用术语“环烷烃”时,所述环烷烃意指“具有3至10个碳原子的单环烃和具有4至10个碳原子的双环烃”,其中向上述定义的“环烷基基团”中添加一个氢原子。

[0066] 如本文所述,术语“环烯基”是指在上述定义的环烷基基团的环中包含一个或多个双键(-C=C-)的单环或双环不饱和烃基团。

[0067] 任选取代的环烯基基团的取代基的实例包括独立地选自B组的一个或多个取代基。

[0068] 所述环烯基基团的特别实例包括具有3至10个碳原子的单环环烯基基团,例如1-环丙烯基基团、1-环丁烯基基团、1-环戊烯基基团、2-环戊烯基基团、1-环己烯基基团、2-环己烯基基团、3-环己烯基基团、1,3-环己二烯基基团、1,4-环己二烯基基团、1-环庚烯基基团、2-环辛烯基基团、3-环辛烯基基团、4-环辛烯基基团、1-环壬烯基基团、和1-环癸烯基基团;以及具有4至10个碳原子的双环环烯基基团,例如双环[1.1.0]丁-1-烯基基团、双环[2.1.0]戊-2-烯基基团、双环[3.1.0]己-2-烯基基团、双环[3.2.0]庚-3-烯基基团、双环[2.2.1]庚-2-烯基基团、双环[3.3.0]辛-2-烯基基团、双环[3.2.1]辛-2-烯基基团、双环[2.2.2]辛-2-烯基基团、双环[6.1.0]壬-4-烯基基团和双环[4.4.0]癸-3-烯基基团。

[0069] 如本文所述,术语“芳基基团”是指其中从具有6至11个环碳原子的单环或双环芳香族烃(即,芳烃)中去除一个氢原子的基团。

[0070] 任选取代的芳基基团的取代基的实例包括独立地选自烷基基团和A组(下文中将由烷基基团和A组组成的组称为“C组”)的一个或多个取代基。

[0071] 所述芳基基团的特别实例包括单环芳基基团,例如苯基基团;以及具有9至11个环碳原子(C_9至C_{11})的任选部分地饱和的双环芳基基团,例如萘基基团、四氢萘基基团、茚基基团和芴满基基团。

[0072] 当本说明书中使用术语“芳烃”时,所述芳烃意指通过将一个氢原子添加至上述定义的“芳基基团”而形成的“具有6至11个环碳原子的单环芳香族烃或具有9至11个环碳原子的双环芳香族烃”。

[0073] 如本文所述,术语“杂芳基基团”是指其中从包含除一个或多个碳原子以外的1至4个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的5至14元单环、双环或三环芳香族杂环(即,杂芳烃)中去除一个氢原子的基团。

[0074] 任选取代的杂芳基基团的取代基的实例包括一个或多个独立地选自C组的取代基。

[0075] 所述杂芳基基团的特别实例包括除一个或多个碳原子以外包含1至4个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的5至6元单环杂芳基基团,例如吡咯基基团、呋喃基基团、噻吩基基团、吡唑基基团、咪唑基基团、噁唑基基团、异噁唑基基团、噻唑基基团、异噻唑基基团、噻二唑基基团、三唑基基团、四唑基基团、吡啶基基团、吡嗪基基团、嘧啶基基团、哒嗪基基团、和三嗪基基团;除一个或多个碳原子以外包含1至4个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的8至11元双环杂芳基基团,例如吲哚基基团、异吲哚基基团、吲唑基基团、四氢吲唑基基团、苯并呋喃基基团、二氢苯并呋喃基基团、二氢异苯并呋喃基基团、苯并硫代苯基基团、二氢苯并硫代苯基基团、二氢异苯并硫代苯基基团、苯并噁唑基基团、二氢苯并噁唑基基团、苯并噻唑基基团、二氢苯并噻唑基基团、喹啉基基团、四氢喹啉基基团、异喹啉基基团、四氢异喹啉基基团、萘啶基基团、四氢萘啶基基团、喹喔啉基基团、四氢喹喔啉基基团、

和喹唑啉基基团;以及包含一个或多个碳原子以外的1至4个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的11至14元三环杂芳基基团,如二苯并呋喃基团、二苯并吡咯基团、二苯并噻吩基团,和二苯并吡啶基团。

[0076] 当在本说明书中使用术语“杂芳烃”时,所述杂芳烃意指通过向上述定义的“杂芳基基团”中添加一个氢原子而形成的“包含一个或多个碳原子以外的1至4个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的5至14元单环、双环或三环芳香族杂环”。

[0077] 如本文所述,术语“杂环基基团”是指从包含一个或多个碳原子以外的1至4个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的3至12元单环非芳香族杂环中去除一个氢原子而形成的单价基团(即亚杂环)。

[0078] 任选取代的杂环基基团的取代基的实例包括独立地选自以下的一个或多个取代基:氧代基团(=O);硫烯基基团(=S);亚氨基基团(=NR^9;其中R^9与上述定义相同);腙基基团(=N-N(R^{10})(R^{11});其中R^{10}和R^{11}与上述定义相同);烷基基团;和A组(以下称为由以下组成的组:氧代基团、硫烯基基团;亚氨基基团;腙基基团;烷基基团;以及A组被称为“D组”)。

[0079] 所述杂环基基团的特别实例包括氮杂环丁烷基基团、氧杂环丁烷基基团、硫杂环丁烷基基团、吡咯烷基基团、哌啶基基团、哌啶基基团、四氢呋喃基基团、四氢吡喃基基团、四氢噻吩基基团、哌嗪基基团、吗啉基基团、全氢吖庚因基基团、氮杂环辛基基团、氮杂环辛-3-烯基基团、氮杂环辛-4-烯基基团、氮杂环壬基基团、氮杂环癸基基团、6至12元氮杂双环烷基基团(例如,氮杂双环己基基团、氮杂双环庚基基团、氮杂双环辛基基团、氮杂双环壬基基团、氮杂双环癸基基团、氮杂双环十一烷基基团、或氮杂双环十二烷基基团),6至12元氮杂双环烯基基团(例如,氮杂双环己烯基基团、氮杂双环庚烯基基团、氮杂双环辛烯基基团、氮杂双环壬烯基基团、氮杂双环癸烯基基团、氮杂双环十一烯基基团、或氮杂双环十二烯基基团)、以及6至12元氮杂螺烷基基团(例如,氮杂螺己基基团、氮杂螺庚基基团、氮杂螺辛基基团、氮杂螺壬基基团、氮杂螺癸基基团、氮杂螺十一烷基基团、或氮杂螺十二烷基基团)。

[0080] 当在本说明书中使用术语“亚杂环”时,所述亚杂环意指通过向上述定义的“杂环基基团”中添加一个氢原子而形成的“包含一个或多个碳原子以外的1至4个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的4至12元单环非芳香族杂环”。

[0081] 上述环状化合物(即,环烷烃、芳烃、杂芳烃和亚杂环)各自任选地与任何其他一个或多个环状化合物融合以形成双环至四环化合物,并且可以通过从这些双环至四环化合物中去除一个或两个氢原子来产生单价基团或二价基团。

如本文所述,术语“内酯基基团”是指一类所述杂环基基团,其中杂环基基团在环中具有氧原子作为杂原子并且与所述氧原子相邻的碳原子被氧代基团取代。所述内酯基基团的实例包括α-乙内酯基基团、β-丙内酯基基团、γ-丁内酯基基团、δ-戊内酯基基团、ε-己内酯基基团、γ-壬内酯基基团、γ-癸内酯基基团、γ-十一内酯基基团、葡萄糖酸-δ-内酯基基团、和泛内酯基基团(泛内酯的一价残基),且其中的每个是如所述杂环基基团一样是任选取代的,并且任选地与任何其他一个或多个环状化合物稠合以形成二环至四环的化合物。

进一步地,所述内酯基基团可以是与碳原子或杂原子(例如N、O、S、Se或P)结合的取代基,该碳原子或杂原子存在于由通式(I)、(II-1)或(II-2)表示的本发明的缀合物前体或缀合物前体合成中间体中的接头部分或抗肿瘤药物残基中。

[0082] 如本文所述,术语“亚烷基基团”意指通过从上述定义的“烷基基团”中去除任意一个氢原子而形成的二价基团。另外,当所述烷基基团具有一个或多个取代基时,术语“亚烷基基团”意指通过从除所述一个或多个取代基之外的烷基链碳原子去除任意一个另外的氢原子而形成的二价基团。

此处,在本发明中,在通式(I)、(II-1)和(II-2)中,L^1、L^2、L^3、$L1^{-1}$、L^{1-2}和L^{3-1}各自独立地是任选取代的亚烷基基团,

该亚烷基基团的链中的一个或多个亚甲基基团可以被一个或多个二价基团替代,该一个或多个二价基团独立地选自由以下组成的组:-C(R^1)(R^2)-;-O-;-N(R^3)-;-N(R^3)-N(R^3)-;-S-;-Se-;-Si(R^4)(R^5)-;-S-S-;-Se-Se-;-SOm-;-SeOn-;-C(=C(R^6)(R^7))-;-C(=O)-;-C(=S)-;-C(=N(R^8))-;-C(=N-OR^9)-;-C(=N-N(R^{10})(R^{11}))-;-P(=O)(R^{12})-;-P(=O)(OR^{13})-;-O-P(=O)(R^{12})-O-;-O-P(=O)(OR^{13})-O-;-C(R^{14})=;=C(R^{14})-;-C(R^{14})=C(R^{14})-;-N=;=N-;-C≡C-;-(O-C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2))$_{1-30}$-;-(C(R^1)(R^2)-C(R^1)(R^2)-O)$_{1-30}$-(其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}独立地是选自以下的基团:氢原子、烷基基团、烯基基团、炔基基团、环烷基基团、环烯基基团、芳基基团、杂芳基基团、和杂环基基团,并且当R^3是烷基基团时,该烷基基团任选地与相邻亚甲基基团上的烷基基团组合以形成环状结构,并且m和n独立地是0至2的整数);任选取代的亚烯基基团、任选取代的亚炔基基团、任选取代的亚环烷基基团;任选取代的亚环烯基基团;任选取代的亚芳基基团;任选取代的亚杂芳基基团;和任选取代的亚杂环基基团。

[0083] 任选取代的亚烷基基团的取代基的实例包括一个或多个独立地选自A组的取代基。

[0084] 所述亚烷基基团的特别实例包括亚甲基基团、亚乙基基团、甲基亚甲基基团、三亚甲基基团、乙基亚甲基基团、二甲基亚甲基基团、正亚丙基基团、正亚丁基基团、正亚戊基基团、正亚己基基团、正亚庚基基团、正亚辛基基团、正亚壬基基团、正亚癸基基团、正亚十一烷基基团、正亚十二烷基基团、正亚十三烷基基团、正亚十四烷基基团、正亚十五烷基基团、正亚十六烷基基团、正亚十七炔基基团、正亚十八烷基基团、正亚十九烷基基团、正亚二十烷基基团、正亚三十烷基基团、正亚四十烷基基团、和正亚五十烷基基团。

[0085] 如本文所述,术语“亚烯基基团”是指构成由上述通式(II-1)和(II-2)中的L^1、L^2、L^3、L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}表示的接头链的基团,并且意指通过从上述定义的“烯基基团”中去除任何一个氢原子而形成的二价基团。另外,当所述烯基基团具有一个或多个取代基时,术语“亚烯基基团”意指通过从除所述一个或多个取代基之外的烯基链碳原子去除任意一个另外的氢原子而形成的二价基团。

[0086] 任选取代的亚烯基基团的取代基的实例包括一个或多个独立地选自A组的取代基。

[0087] 所述亚烯基基团的特别实例包括亚乙烯基基团、1-亚丙烯基基团、2-亚丙烯基基团、1-亚丁烯基基团、2-亚丁烯基基团、3-亚丁烯基基团、1,3-亚丁二烯基基团、1-甲基-2-亚丙烯基基团、1,1-二甲基-2-亚丙烯基基团、1-亚戊烯基基团、2-亚戊烯基基团、3-亚戊烯基基团、4-亚戊烯基基团、1-甲基-2-亚丁烯基基团、3-甲基-1-亚丁烯基基团、1-亚己烯基基团、2-亚己烯基基团、3-亚己烯基基团、4-亚己烯基基团、5-亚己烯基基团、1-甲基-2-亚戊烯基基团、3-甲基-1-亚戊烯基基团、2-亚庚烯基基团、4-亚辛烯基基团、1-亚壬烯基基

团、2-亚癸烯基基团、1-亚十一烯基基团、3-亚十二烯基基团、2-亚十三烯基基团、4-亚十四烯基基团、1-亚十五烯基基团、2-亚十六烯基基团、3-亚十七烯基基团、2-亚十八烯基基团、1-亚十九烯基基团、和1-亚二十烯基基团。

[0088] 如本文所述，术语“亚炔基基团”是指构成由上述通式(II-1)和(II-2)中的L^1、L^2、L^3、L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}表示的接头链的基团，并且意指通过从上述定义的“炔基基团”中去除任何一个氢原子而形成的二价基团。另外，当所述炔基基团具有一个或多个取代基时，术语“亚炔基基团”意指通过从除所述一个或多个取代基之外的一个或多个炔基链碳原子去除任意一个另外的氢原子而形成的二价基团。

[0089] 任选取代的亚炔基基团的取代基的实例包括一个或多个独立地选自A组的取代基。

[0090] 所述亚炔基基团的特别实例包括亚乙炔基基团、1-亚丙炔基基团、2-亚丙炔基基团、1-亚丁炔基基团、2-亚丁炔基基团、3-亚丁炔基基团、1-甲基-2-亚丙炔基基团、1,1-二甲基-2-亚丙炔基基团、1-亚戊炔基基团、2-亚戊炔基基团、3-亚戊炔基基团、4-亚戊炔基基团、1-甲基-2-亚丁炔基基团、3-甲基-1-亚丁炔基基团、1-亚己炔基基团、2-亚己炔基基团、3-亚己炔基基团、4-亚己炔基基团、5-亚己炔基基团、1-甲基-2-亚戊炔基基团、3-甲基-1-亚戊炔基基团、2-亚庚炔基基团、4-亚辛炔基基团、1-亚壬炔基基团、2-亚癸炔基基团、1-亚十一炔基基团、3-亚十二炔基基团、2-亚十三炔基基团、4-亚十四炔基基团、1-亚十五炔基基团、2-亚十六炔基基团、3-亚十七炔基基团、2-亚十八炔基基团、1-亚十九炔基基团、和1-亚二十炔基基团。

[0091] 如本文所述，术语“亚环烷基基团”是指构成由上述通式(II-1)和(II-2)中的L^1、L^2、L^3、L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}表示的接头链的基团，并且意指通过从上述定义的“环烷基基团”中去除任何一个氢原子而形成的二价基团。另外，当所述环烷基基团具有一个或多个取代基时，术语“亚环烷基基团”意指通过从除所述一个或多个取代基之外的环烷基环碳原子去除任意一个另外的氢原子而形成的二价基团。

[0092] 任选取代的亚环烷基基团的取代基的实例包括独立地选自B组的一个或多个取代基。

[0093] 所述亚环烷基基团的特别实例包括具有3至10个碳原子的单环亚环烷基基团，如亚环丙基基团、亚环丁基基团、亚环戊基基团、亚环己基基团、亚环庚基基团、亚环辛基基团、亚环壬基基团和亚环癸基基团；以及具有4至10个碳原子的双环亚环烷基基团，例如双环[1.1.0]亚丁基基团、双环[2.1.0]亚戊基基团、双环[3.1.0]亚己基基团、双环[3.2.0]亚庚基基团、双环[2.2.1]亚庚基基团、双环[3.3.0]亚辛基基团、双环[3.2.1]亚辛基基团、双环[2.2.2]亚辛基基团、双环[6.1.0]亚壬基基团和双环[4.4.0]亚癸基基团。

[0094] 如本文所述，术语“亚环烯基基团”是指构成由上述通式(I)中的L^1、L^2、L^3、L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}表示的接头链的基团，并且意指通过从上述定义的“环烯基基团”中去除任何一个氢原子而形成的二价基团。另外，当所述环烯基基团具有一个或多个取代基时，术语“亚环烯基基团”意指通过从除所述一个或多个取代基之外的环烯基环碳原子去除任意一个另外的氢原子而形成的二价基团。

[0095] 任选取代的亚环烯基基团的取代基的实例包括独立地选自B组的一个或多个取代基。

[0096] 所述亚环烯基基团的特别实例包括具有3至10个碳原子的单环亚环烯基基团,例如1-亚环丙烯基基团、1-亚环丁烯基基团、1-亚环戊烯基基团、2-亚环戊烯基基团、1-亚环己烯基基团、2-亚环己烯基基团、3-亚环己烯基基团、1,3-亚环己二烯基基团、1,4-亚环己二烯基基团、1-亚环庚烯基基团、2-亚环辛烯基基团、3-亚环辛烯基基团、4-亚环辛烯基基团、1-亚环壬烯基基团、和1-亚环癸烯基基团;以及具有4至10个碳原子的双环环烯基基团,例如双环[1.1.0]丁-1-烯亚基基团、双环[2.1.0]戊-2-烯亚基基团、双环[3.1.0]己-2-烯亚基基团、双环[3.2.0]庚-3-烯亚基基团、双环[2.2.1]庚-2-烯亚基基团、双环[3.3.0]辛-2-烯亚基基团、双环[3.2.1]辛-2-烯亚基基团、双环[2.2.2]辛-2-烯亚基基团、双环[6.1.0]壬-4-烯亚基基团和双环[4.4.0]癸-3-烯亚基基团。

[0097] 如本文所述,术语“亚芳基基团”是指构成由上述通式(I)中的L^1、L^2、L^3、L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}表示的接头链的基团,并且意指通过从上述定义的“芳基基团”中去除任何一个氢原子而形成的二价基团。另外,当所述芳基团具有一个或多个取代基时,术语“亚芳基基团”意指通过从除所述一个或多个取代基之外的芳基环碳原子去除任意一个另外的氢原子而形成的二价基团。

[0098] 任选取代的亚芳基基团的取代基的实例包括一个或多个独立地选自C组的取代基。

[0099] 所述亚芳基基团的特别实例包括具有6至11个环碳原子的单环亚芳基基团,如亚苯基基团;以及具有9至11个环碳原子的任选部分地饱和的双环亚芳基基团,例如亚萘基基团、亚四氢萘基基团、亚茚基基团、亚茚满基基团。

[0100] 如本文所述,术语“亚杂芳基基团”是指构成由上述通式(I)中的L^1、L^2、L^3、L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}表示的接头链的基团,并且意指通过从上述定义的“杂芳基基团”中去除任何一个氢原子而形成的二价基团。另外,当所述亚杂芳基基团具有一个或多个取代基时,术语“亚杂芳基基团”意指通过从除所述一个或多个取代基之外的杂芳基环原子去除任意一个另外的氢原子而形成的二价基团。

[0101] 任选取代的亚杂芳基基团的取代基的实例包括一个或多个独立地选自C组的取代基。

[0102] 所述亚杂芳基基团的特别实例包括除一个或多个碳原子以外包含1至4个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的5至6元单环亚杂芳基基团,例如亚吡咯基基团、亚呋喃基基团、亚噻吩基基团、亚吡唑基基团、亚咪唑基基团、亚噁唑基基团、亚异噁唑基基团、亚噻唑基基团、亚异噻唑基基团、亚噻二唑基基团、亚三唑基基团、亚四唑基基团、亚吡啶基基团、亚吡嗪基基团、亚嘧啶基基团、亚哒嗪基基团、和亚三嗪基基团;以及除一个或多个碳原子以外包含1至4个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的8至11元双环亚杂芳基基团,例如亚吲哚基基团、亚异吲哚基基团、亚吲唑基基团、亚四氢吲唑基基团、亚苯并呋喃基基团、亚二氢苯并呋喃基基团、亚二氢异苯并呋喃基基团、亚苯并硫代苯基基团、亚二氢苯并硫代苯基基团、亚二氢异苯并硫代苯基基团、亚苯并噁唑基基团、亚二氢苯并噁唑基基团、亚苯并噻唑基基团、亚二氢苯并噻唑基基团、亚喹啉基基团、亚四氢喹啉基基团、亚异喹啉基基团、亚四氢异喹啉基基团、亚萘啶基基团、亚四氢萘啶基基团、亚喹喔啉基基团、亚四氢喹喔啉基基团、和亚喹唑啉基基团。

[0103] 如本文所述,术语“亚杂环基基团”是指构成由上述通式(I)、(II-1)和(II-2)中的

L^1、L^2、L^3、L^{1-1}、L^{2-1}和L^{3-1}表示的接头链的基团,并且意指通过从上述定义的“杂环基基团”中去除任何一个氢原子而形成的二价基团。

[0104] 任选取代的亚杂环基基团的取代基的实例包括一个或多个独立地选自D组的取代基。

[0105] 所述亚杂环基基团的特别实例包括亚氮杂环丁烷基基团、亚氧杂环丁烷基基团、亚硫杂环丁烷基基团、亚吡咯烷基基团、亚哌啶基基团、亚哌啶基基团、亚四氢呋喃基基团、亚四氢吡喃基基团、亚四氢噻吩基基团、亚哌嗪基基团、亚吗啉基基团、亚全氢吖庚因基基团、亚氮杂环辛基基团、氮杂环辛-3-烯亚基基团、氮杂环辛-4-烯亚基基团、亚氮杂环壬基基团、亚氮杂环癸基基团、6至12元亚氮杂双环烷基基团(例如,亚氮杂双环己基基团、亚氮杂双环庚基基团、亚氮杂双环辛基基团、亚氮杂双环壬基基团、亚氮杂双环癸基基团、亚氮杂双环十一烷基基团、或亚氮杂双环十二烷基基团)、6至12元亚氮杂双环烯基基团(例如,亚氮杂双环己烯基基团、亚氮杂双环庚烯基基团、亚氮杂双环辛烯基基团、亚氮杂双环壬烯基基团、亚氮杂双环癸烯基基团、亚氮杂双环十一烯基基团、或亚氮杂双环十二烯基基团),6至12元亚氮杂螺烷基基团(例如,亚氮杂螺己基基团、亚氮杂螺庚基基团、亚氮杂螺辛基基团、亚氮杂螺壬基基团、亚氮杂螺癸基基团、亚氮杂螺十一烷基基团、或亚氮杂螺十二烷基基团)。

[0106] 所述亚杂环基基团任选地与一个或多个上述芳基环和/或上述杂芳基环融合以形成二环至四环亚杂环基基团。

[0107] 并且,当所述烷基基团、所述烯基基团、所述炔基基团、所述环烷基基团、所述环烯基基团、所述芳基基团、所述杂芳基基团、所述杂环基基团、所述亚烷基基团、所述亚烯基基团、所述亚炔基基团、所述亚环烷基基团、所述亚环烯基基团、所述亚芳基基团、所述亚杂芳基基团、以及所述亚杂环基基团具有一个或多个官能团(例如羟基基团、巯基基团、氨基基团(-NH_2和-NH-(还包括杂芳基基团和杂环基基团的环中的-NH-))、羧基基团、次磺酸基团、亚磺酸基团、磺酸基团、次膦酸基团、膦酸基团、或硼酸基团)作为一个或多个取代基时,所述一个或多个基团任选地受到上述与“抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物”相关地定义的一个或多个保护基团的保护。

[0108] 本文所述的“盐”的实例包括与碱金属如锂、钠和钾的盐;与碱土金属如镁和钙的盐;与铝或锌的盐;与胺如氨、胆碱、二乙醇胺、赖氨酸、乙二胺、叔丁胺、叔辛胺、三(羟基甲基)氨基甲烷、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺和脱氢枞胺的盐;与无机酸如氯化氢、溴化氢、碘化氢、硫酸、硝酸和磷酸的盐;与有机酸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸和苯磺酸的盐;以及与酸性氨基酸如天冬氨酸和谷氨酸的盐。进一步地,术语“盐”还包括分子内盐。

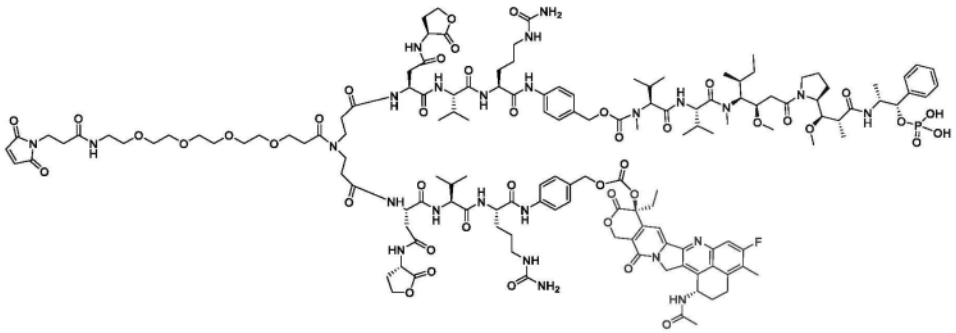
[0109] 本发明的缀合物前体(I)和缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)及其盐全部可作为水合物或溶剂化物获得,并且本发明涵盖它们的全部。

[0110] 本发明的缀合物前体(I)的特别实例将示于以下示例2中,并且本发明的缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)的特别实例将示于以下示例3中,但本发明不限于此。

[0111] 示例2.“缀合物前体(I)”的示例

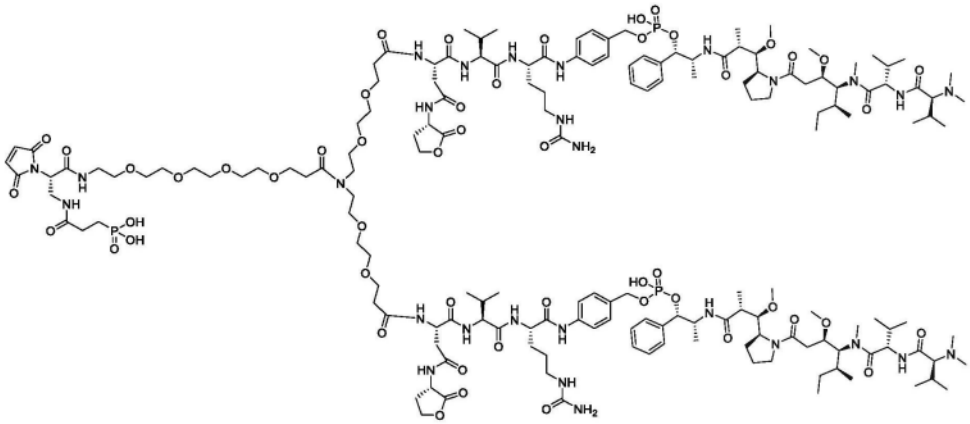
示例2-1

[C199]



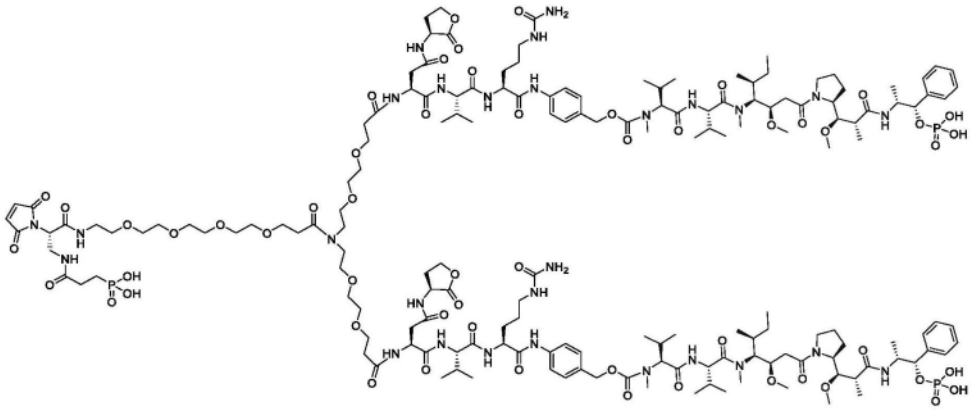
示例2-2

[C200]



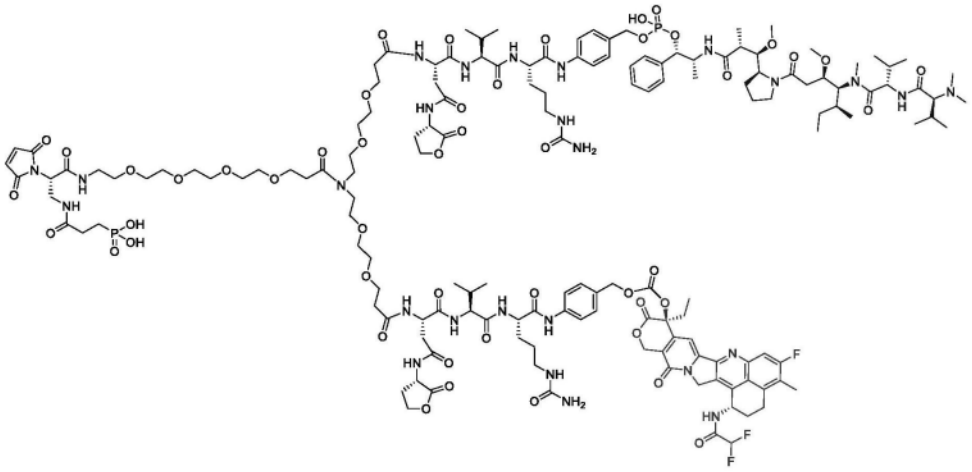
示例2-3

[C201]



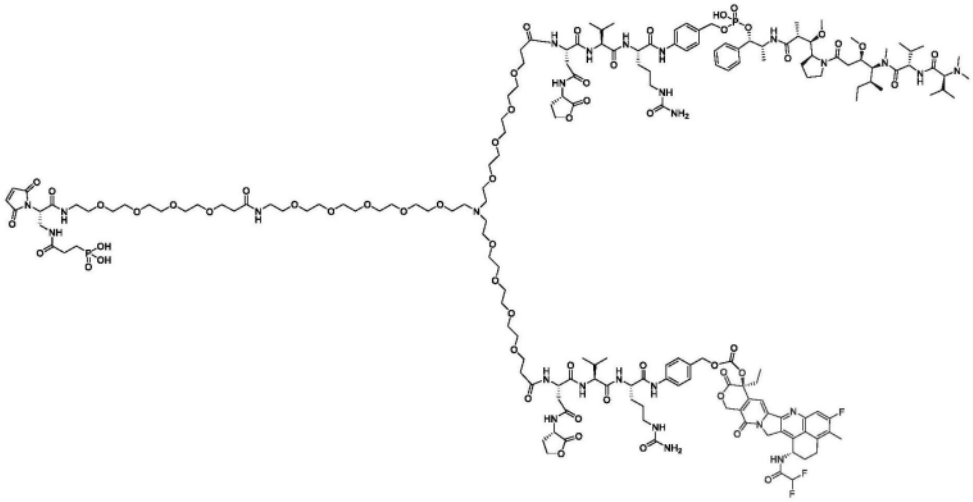
示例2-4

[C202]



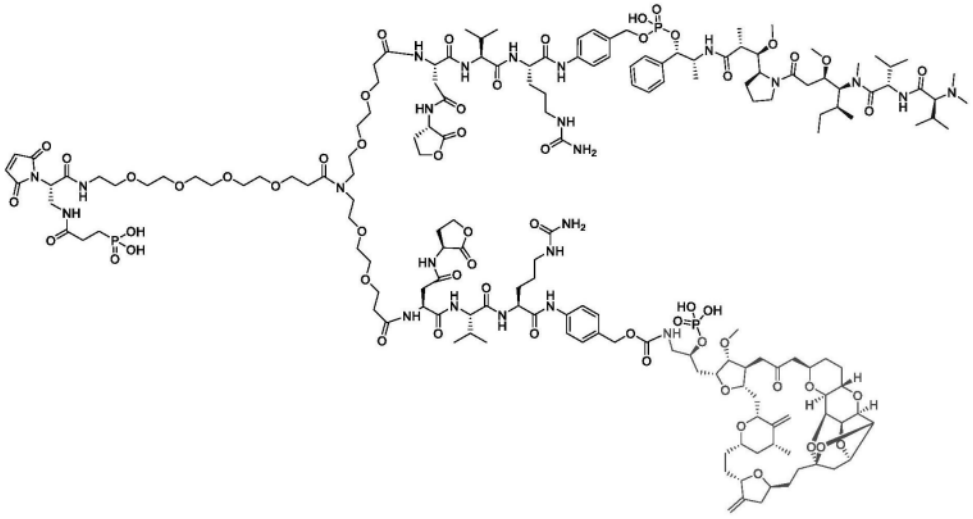
示例2-5

[C203]



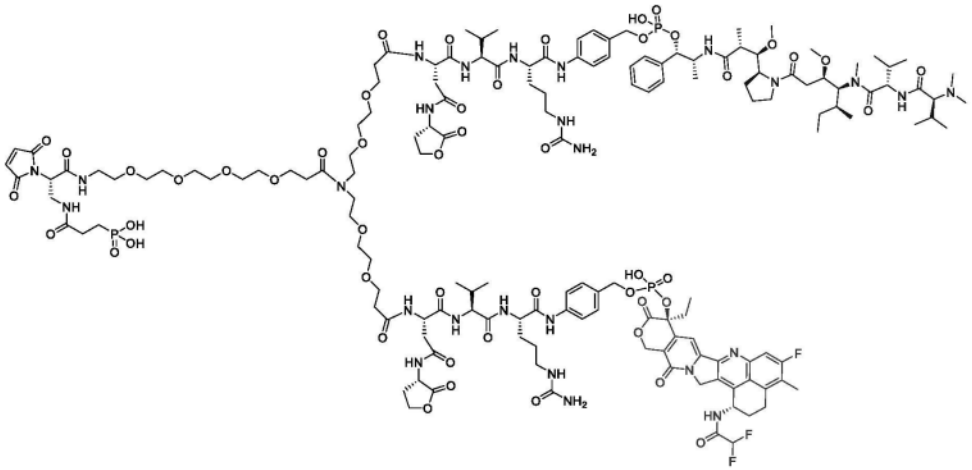
示例2-6

[C204]



示例2-7

[C205]

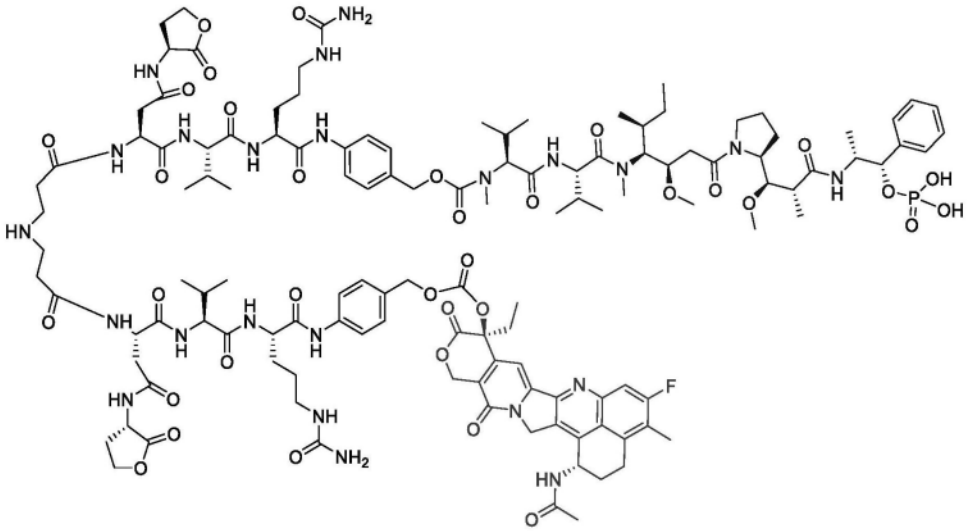


[0112] 示例3.“缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)”的示例

示例3-1

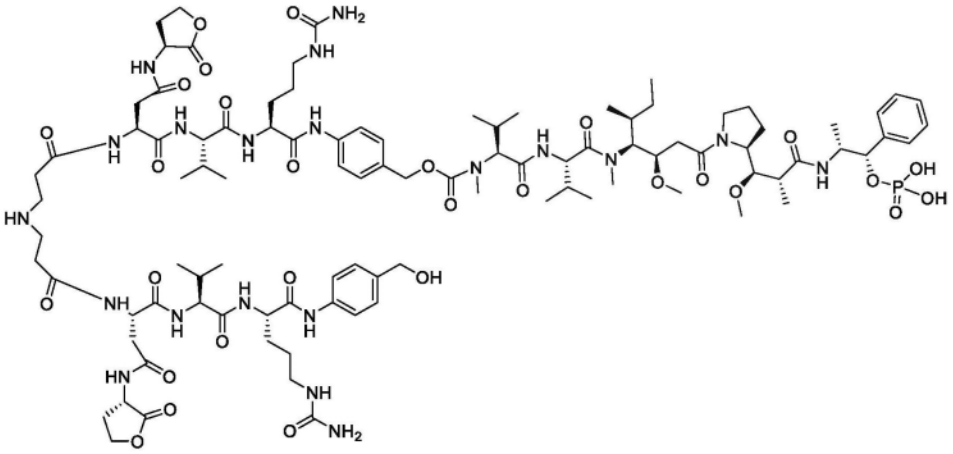
示例3-1-(1)-A

[C206]



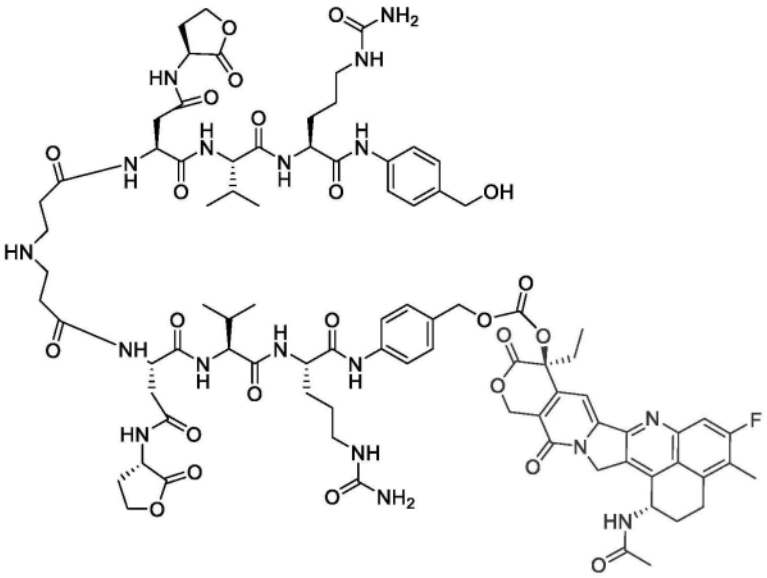
示例3-1-(1)-B

[C207]



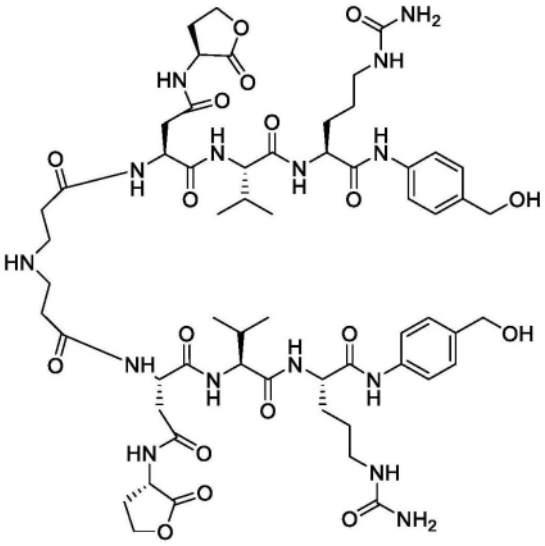
示例3-1-(1)-C

[C208]



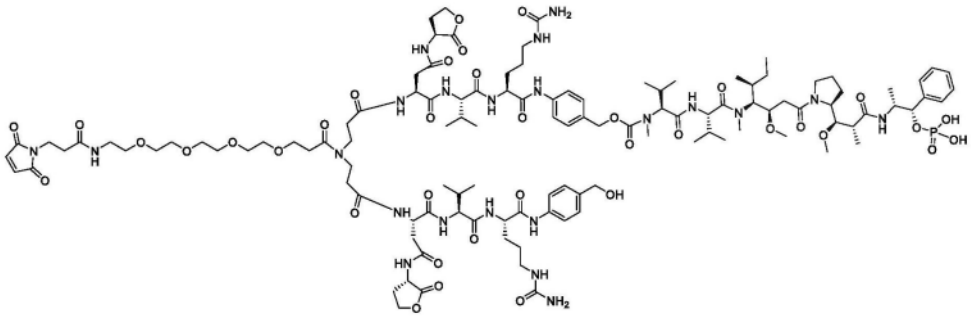
示例3-1-(2)

[C209]



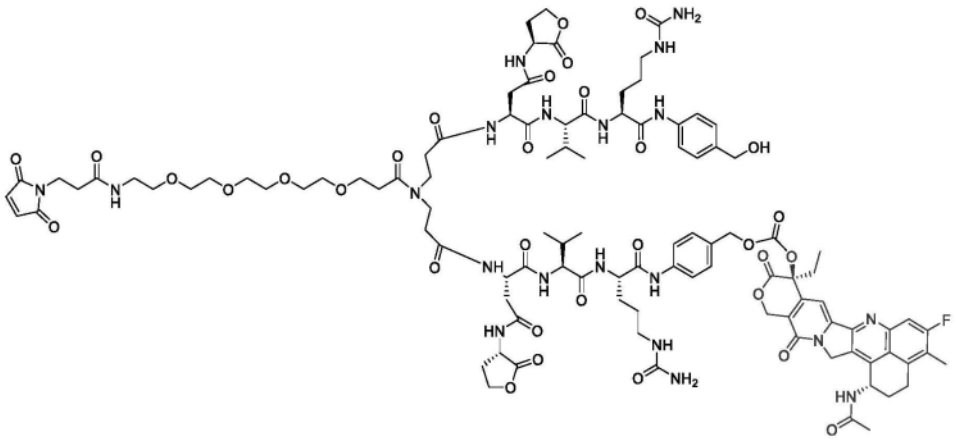
示例3-1-(3)-A

[C210]



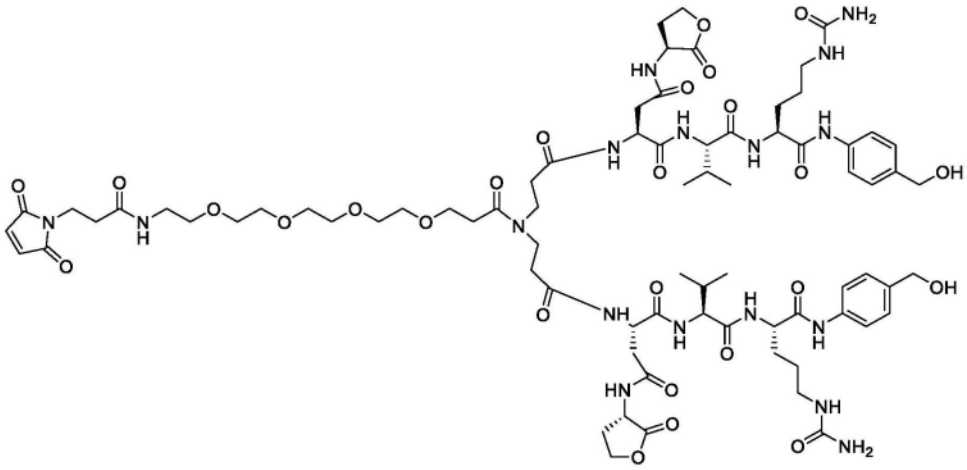
示例3-1-(3)-B

[C211]



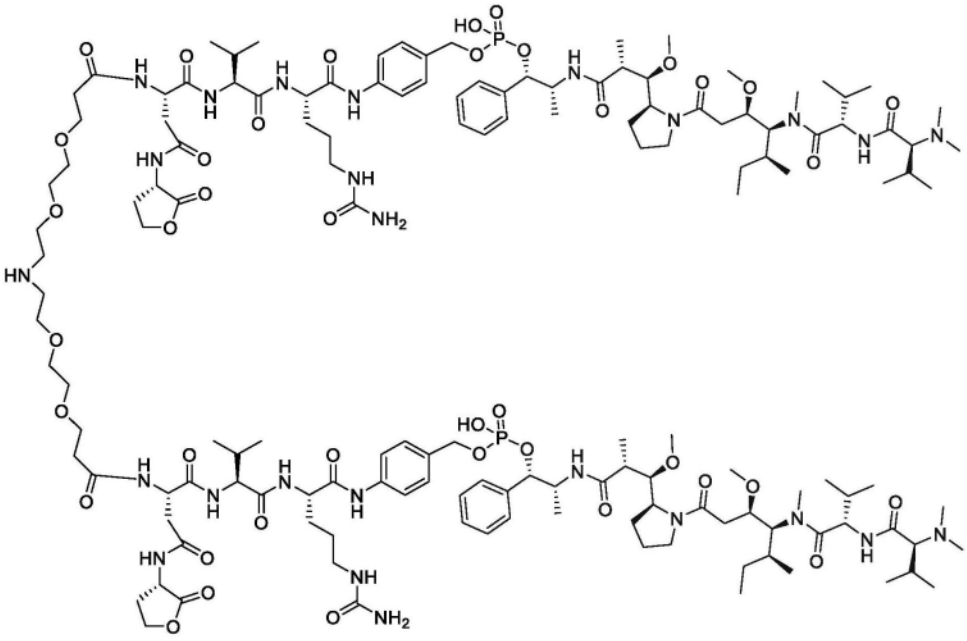
示例3-1-(3)-C

[C212]



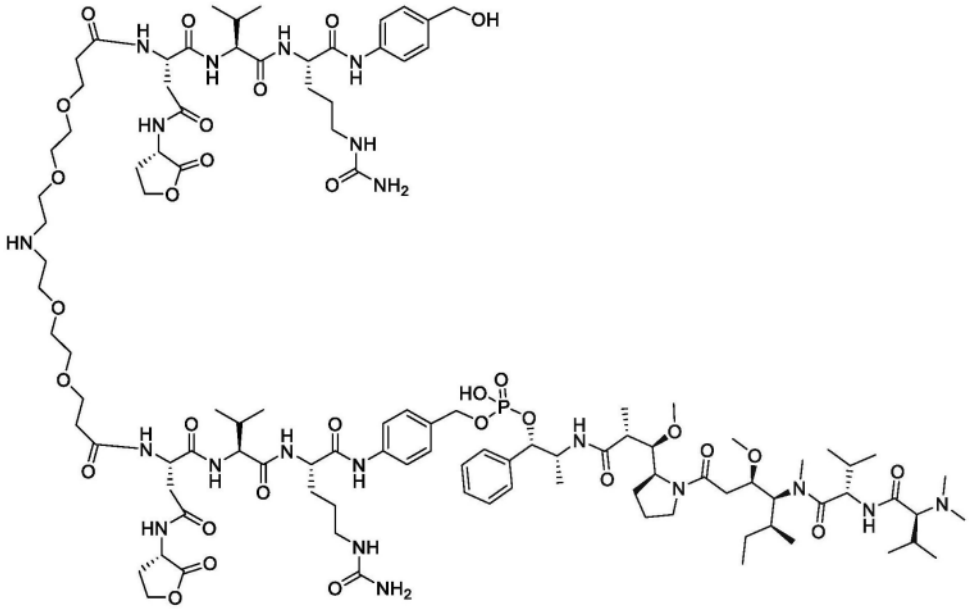
示例3-2-(1)-A

[C213]



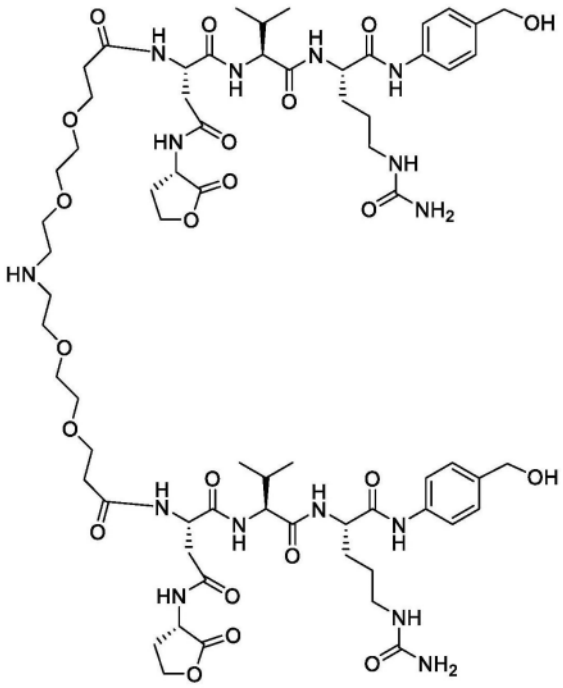
示例3-2-(1)-B

[C214]



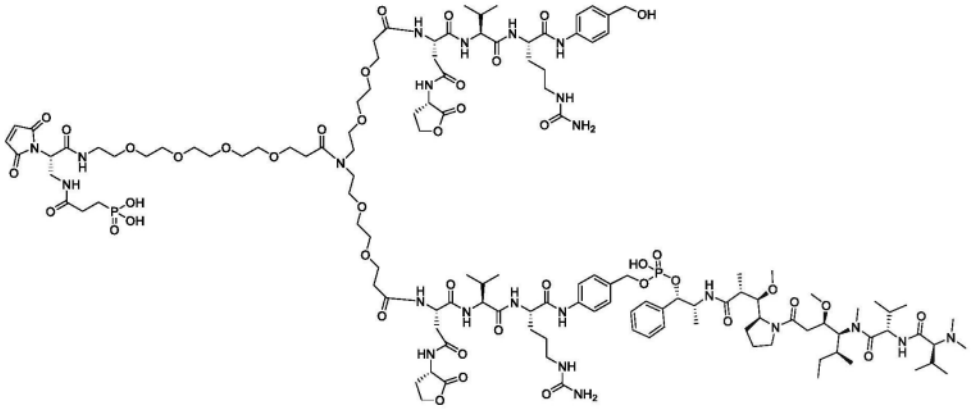
示例3-2-(2)

[C215]



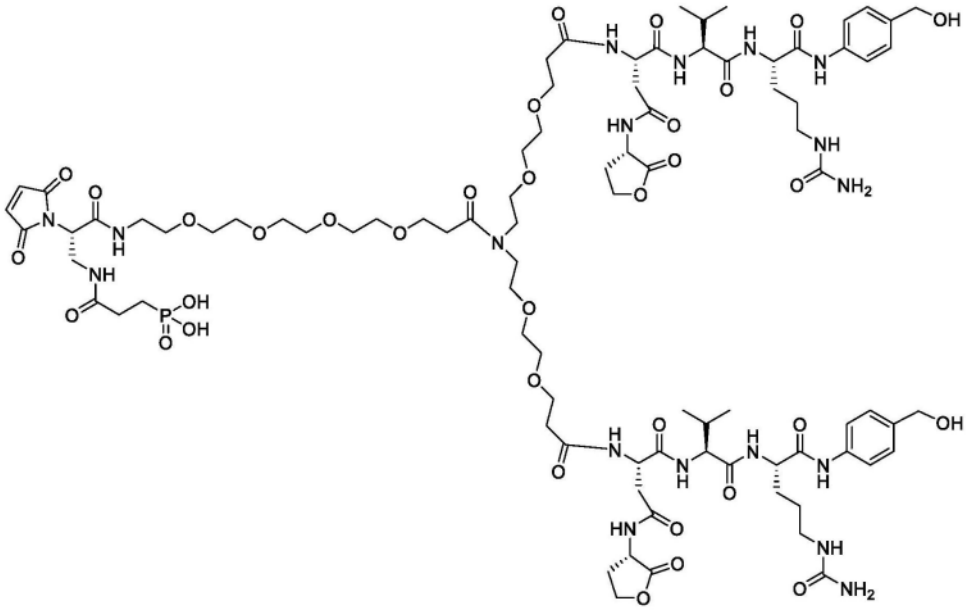
示例3-2-(3)-A

[C216]



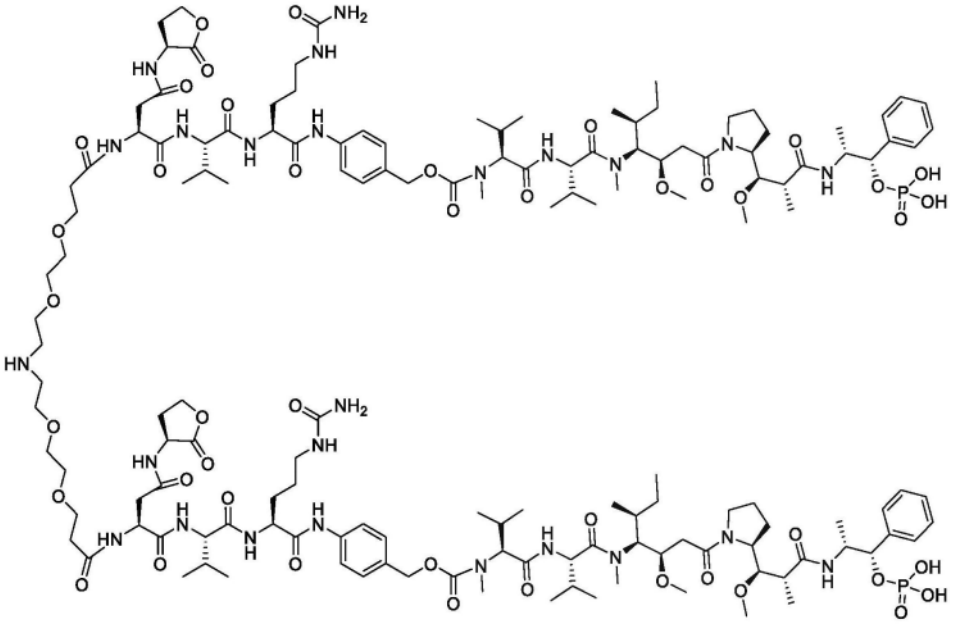
示例3-2-(3)-B

[C217]



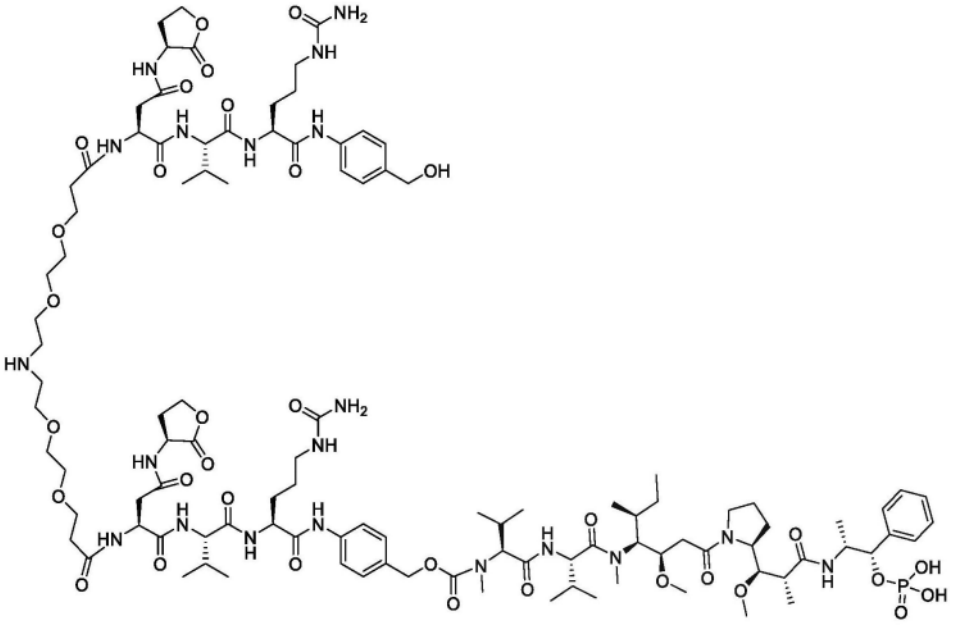
示例3-3-(1)-A

[C218]



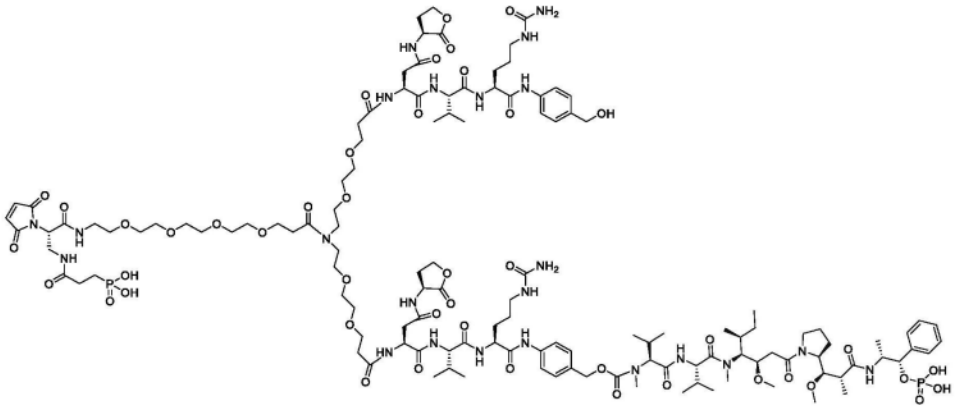
示例3-3-(1)-B

[C219]



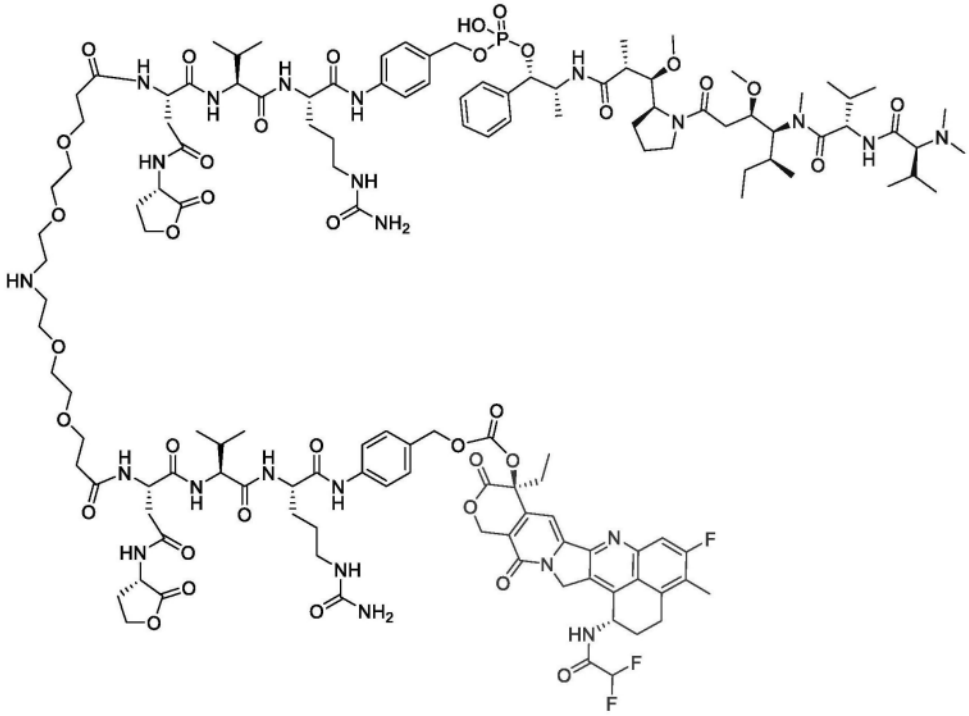
示例3-3-(3)

[C220]



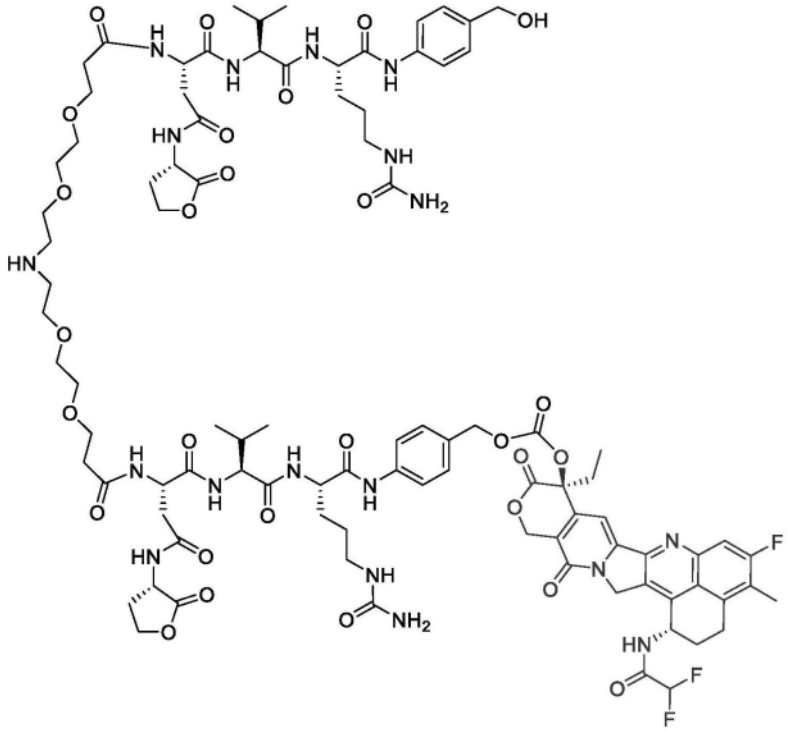
示例3-4-(1)-A

[C221]



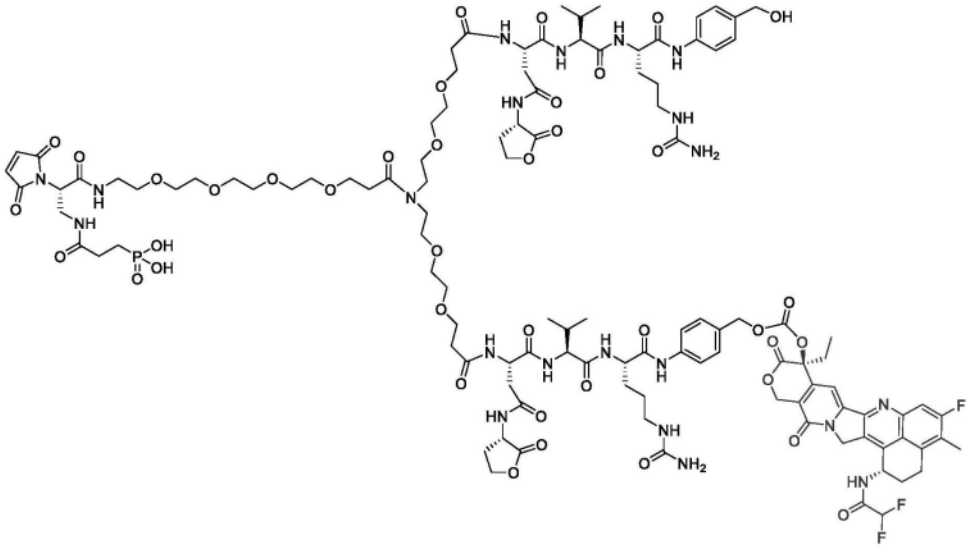
示例3-4-(1)-B

[C222]



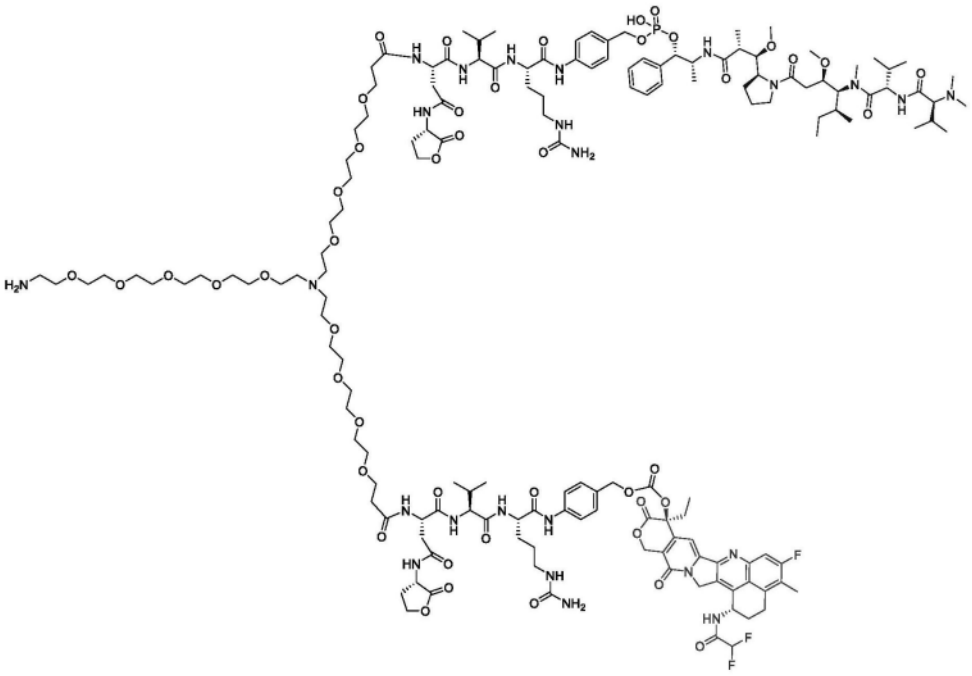
示例3-4-(3)-A

[C223]



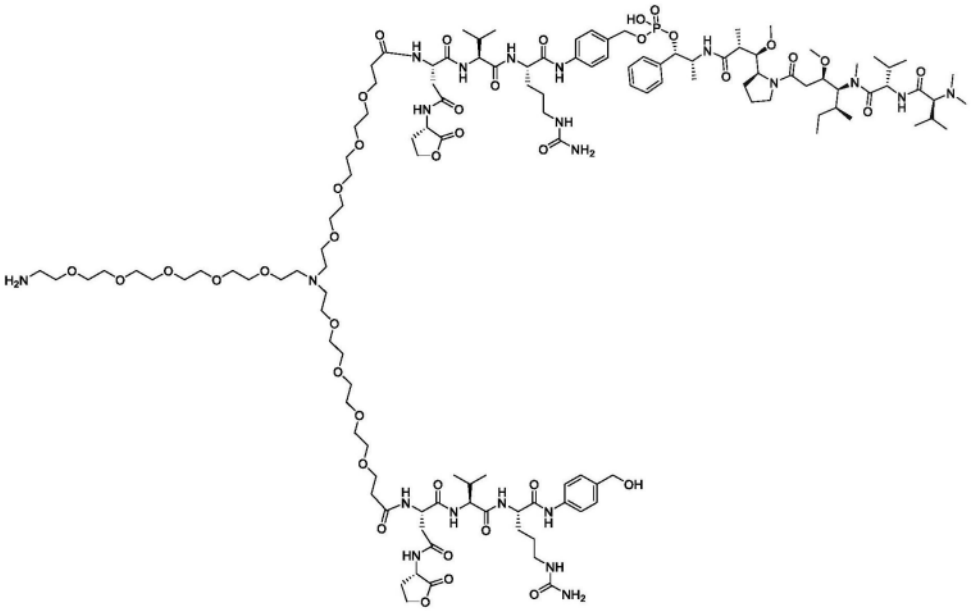
示例3-5-(1)-A

[C224]



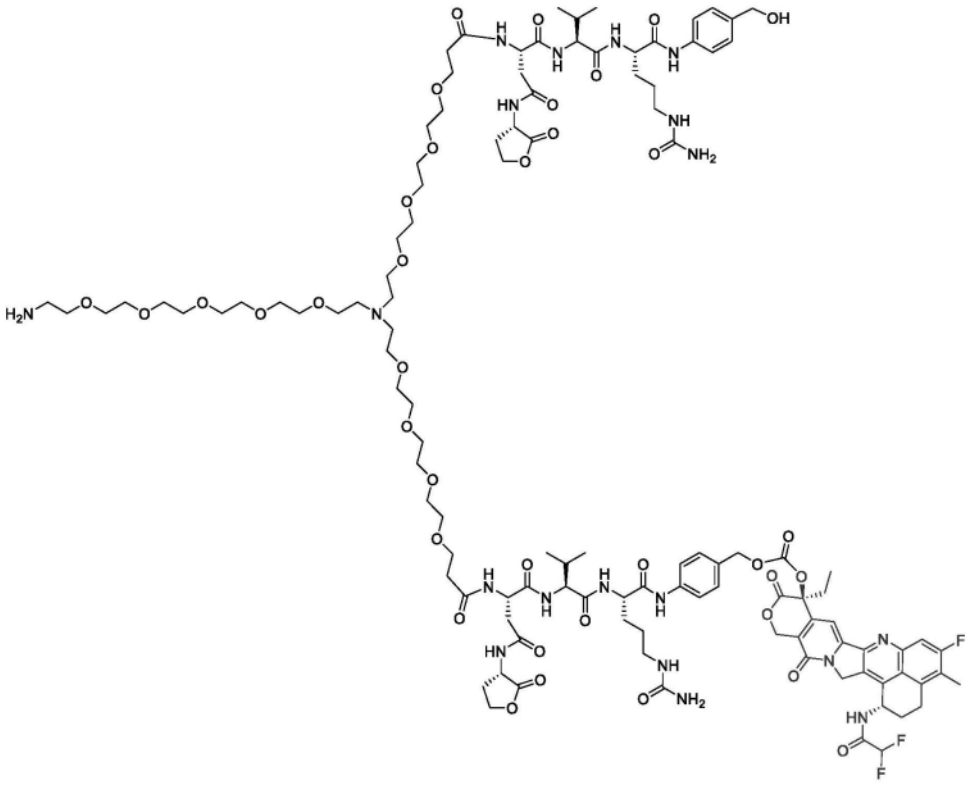
示例3-5-(1)-B

[C225]



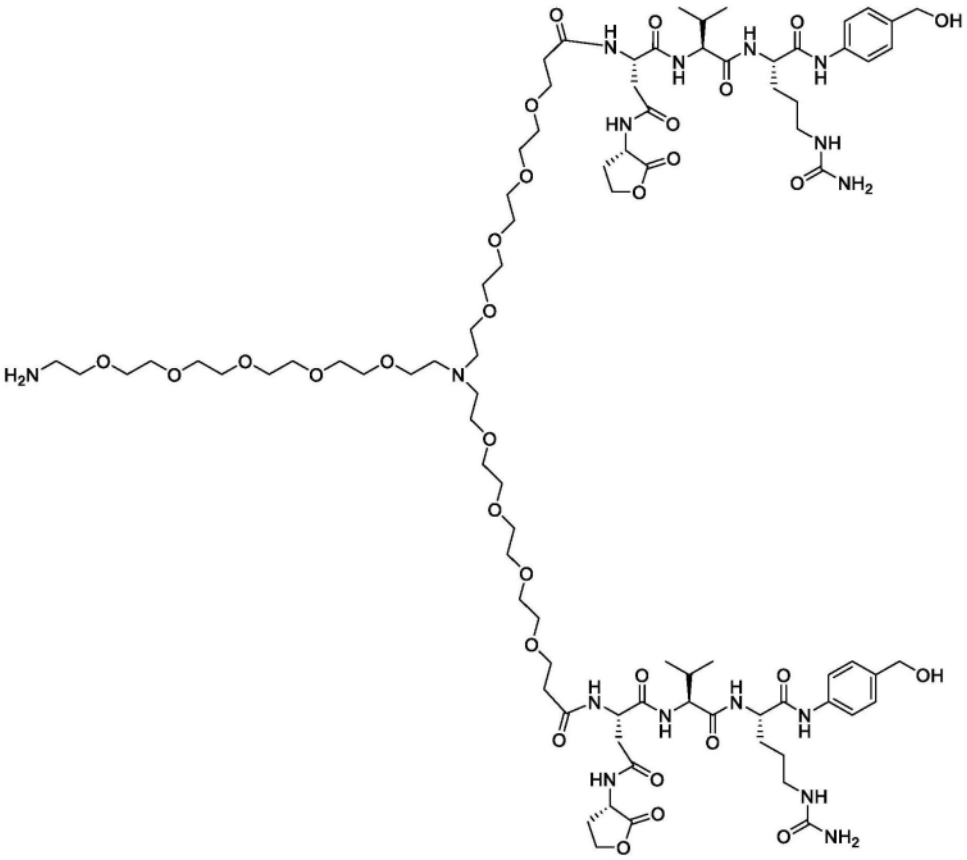
示例3-5-(1)-C

[C226]



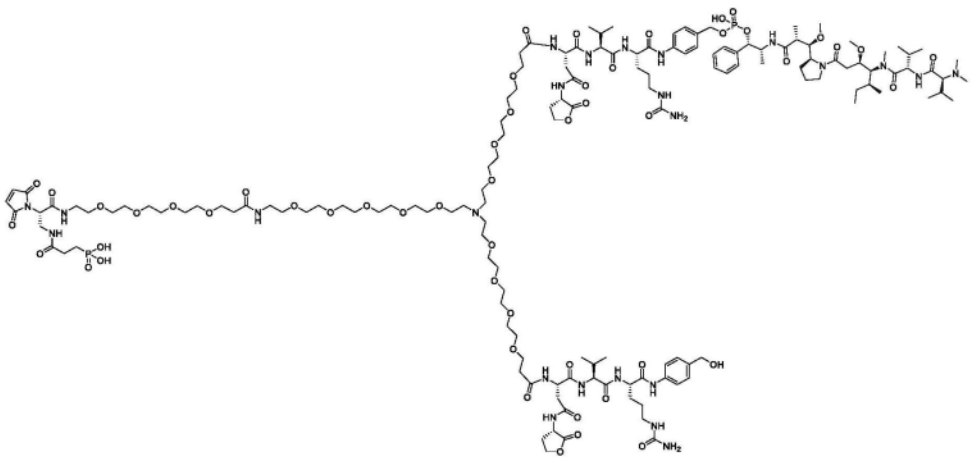
示例3-5-(2)

[C227]



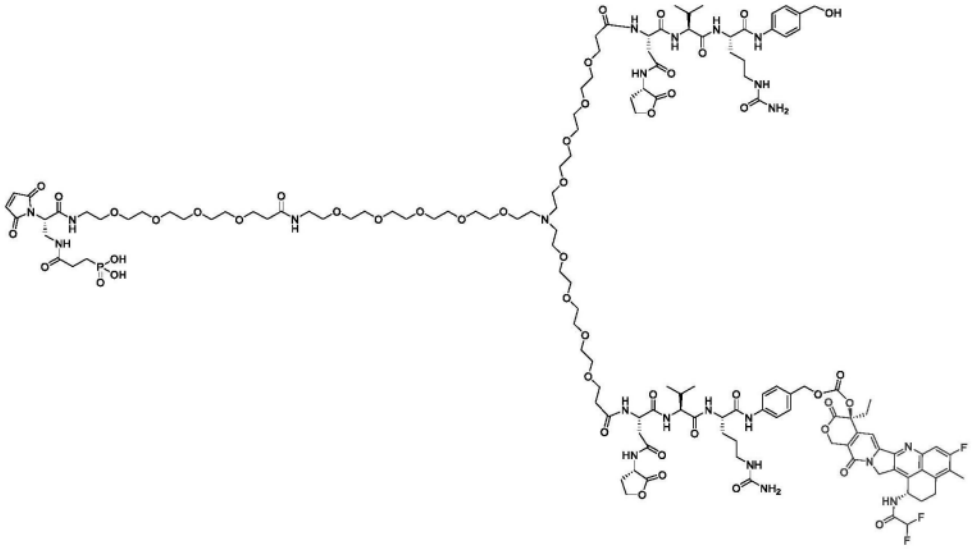
示例3-5-(3)-A

[C228]



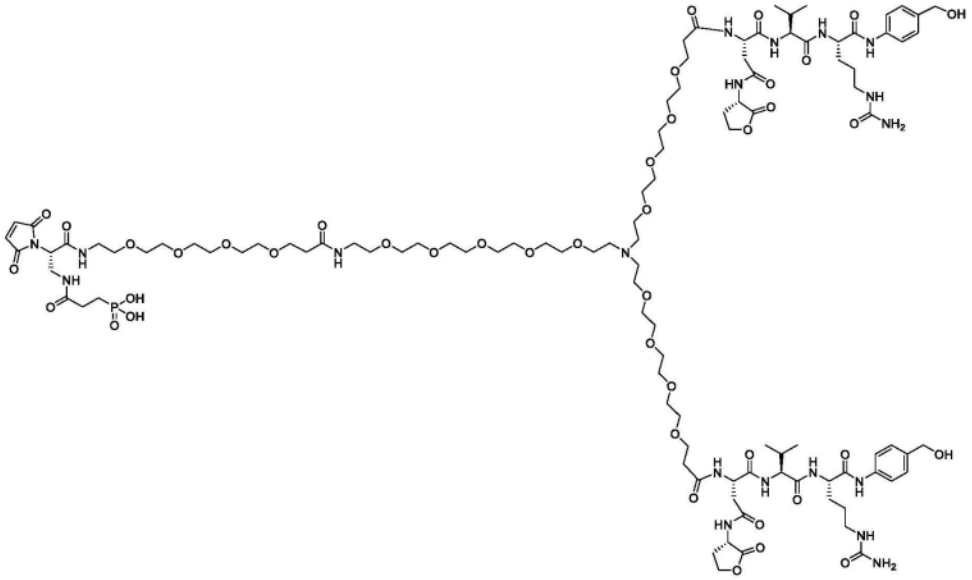
示例3-5-(3)-B

[C229]



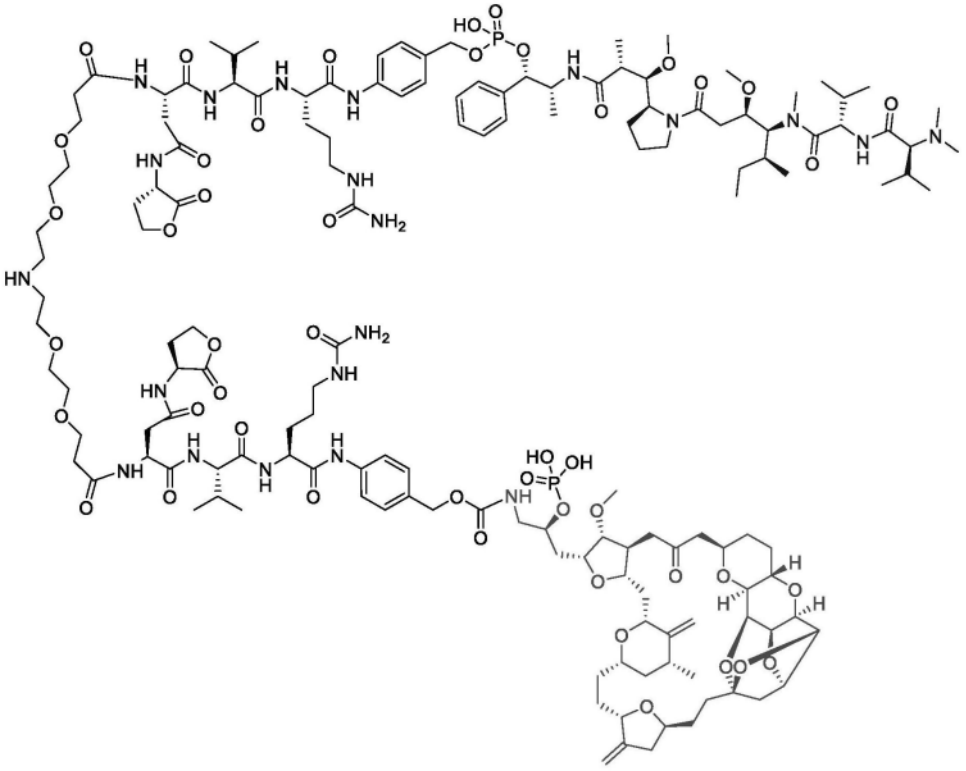
示例3-5-(3)-C

[C230]



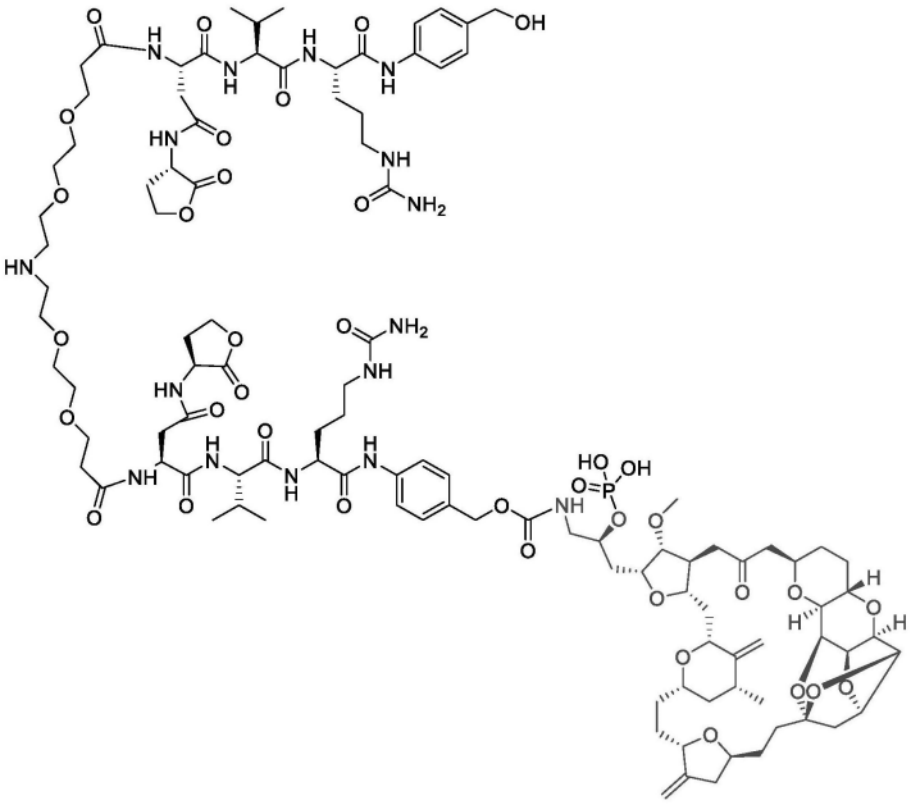
示例3-6-(1)-A

[C231]



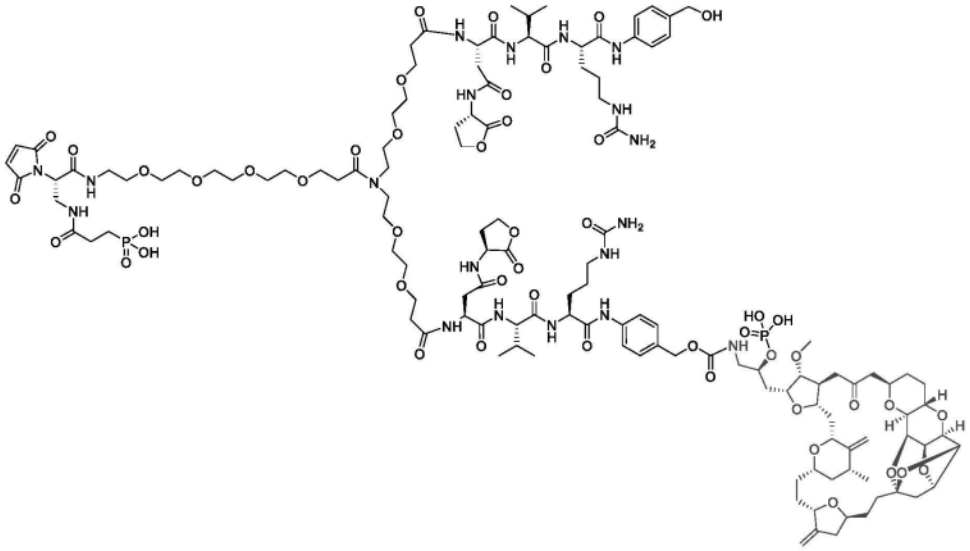
示例3-6-(1)-B

[C232]



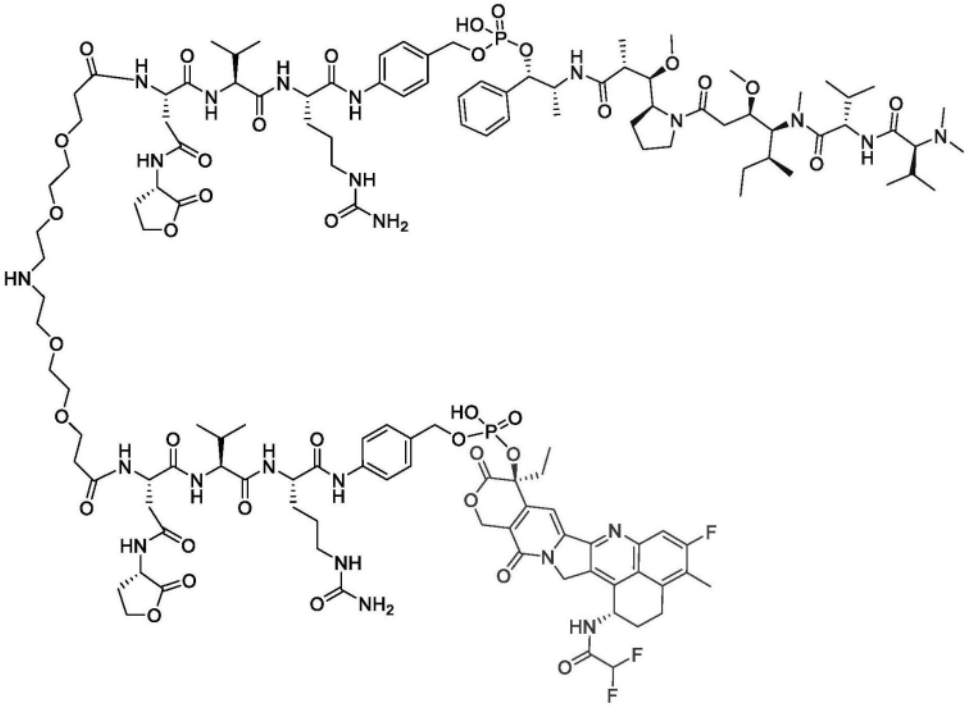
示例3-6-(3)-A

[C233]



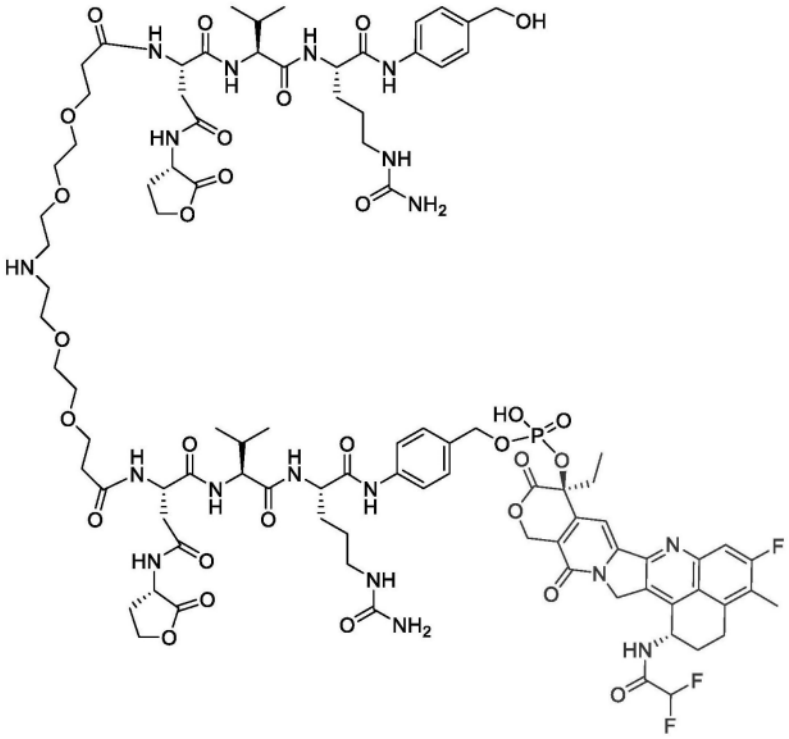
示例3-7-(1)-A

[C234]



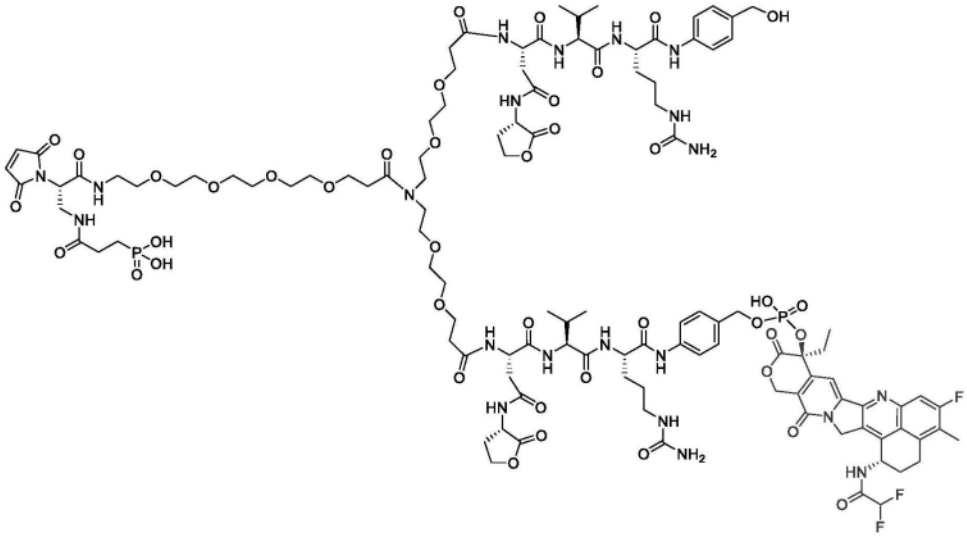
示例3-7-(1)-B

[C235]



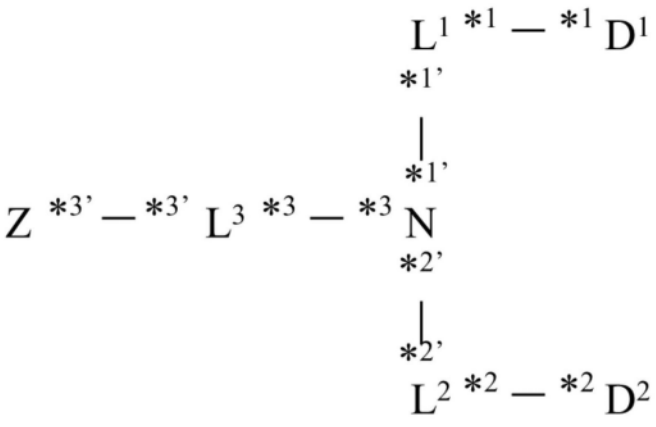
示例3-7-(3)-A

[C236]



[0113] 示例2的进一步化合物(示例前体化合物)可由式(X)表示。

[C237]



(X)

{其中,

Z是下表中的Z,

L^1是选自由L^{1-a}至L^{1-b}组成的组中的任何一个,

L^2是选自由L^{2-a}至L^{2-d}组成的组中的任何一个,

L^3是选自由L^{3-a}至L^{3-i}组成的组中的任何一个,

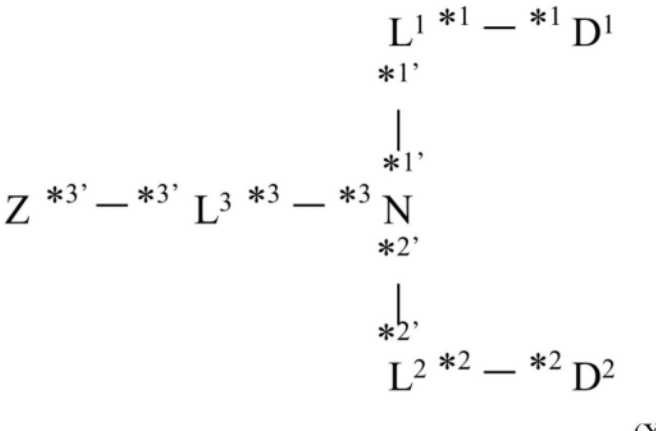
D^1是选自由D^{1-a}至D^{1-b}组成的组中的任何一个,

D^2是选自由D^{2-aa}至D^{2-at}组成的组中的任何一个,并且

*1与*1连接,*1'与*1'连接,*2与*2连接,*2'与*2'连接,*3与*3连接,*3'与*3'连接}。

[0114] 另外的示例前体化合物由式(XI)表示。

[C238]



(XI)

{其中,

Z是下表中的Z,

L^1是选自由L^{1-a}至L^{1-b}组成的组中的任何一个,

L^2是选自由L^{2-b}至L^{2-h}组成的组中的任何一个,

L^3是选自由L^{3-a}至L^{3-i}组成的组中的任何一个,

D^1是选自由D^{1-a}至D^{1-b}组成的组中的任何一个,

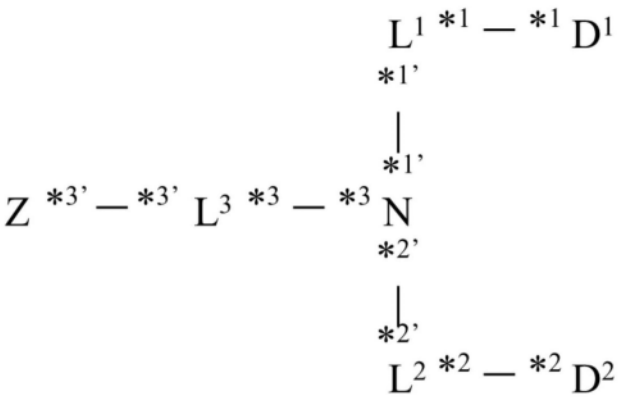
D^2是选自由D^{2-ba}至D^{2-bg}组成的组中的任何一个,并且

*1与*1连接,*1'与*1'连接,*2与*2连接,*2'与*2'连接,*3与*3连接,*3'与*3'连

接}。

[0115] 另外的示例前体化合物由式(XII)表示。

[C239]



(XII)

{其中,

Z是下表中的Z,

L^1是选自由L^{1-a}至L^{1-b}组成的组中的任何一个,

L^2是选自由L^{2-b}、L^{2-b}、L^{2-i}至L^{2-n}组成的组中的任何一个,

L^3是选自由L^{3-a}至L^{3-i}组成的组中的任何一个,

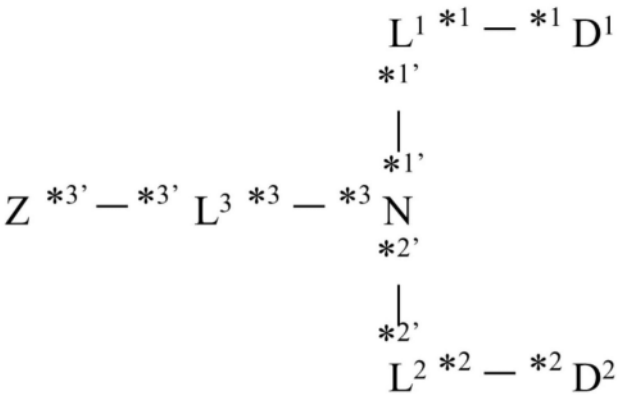
D^1是选自由D^{1-a}至D^{1-b}组成的组中的任何一个,

D^2是选自由D^{2-ca}至D^{2-ch}组成的组中的任何一个,并且

*1与*1连接,*1'与*1'连接,*2与*2连接,*2'与*2'连接,*3与*3连接,*3'与*3'连接}。

[0116] 另外的示例前体化合物由式(XIII)表示。

[C240]



(XIII)

{其中,

Z是下表中的Z,

L^1是选自由L^{1-a}至L^{1-b}组成的组中的任何一个,

L^2是选自由L^{2-o}至L^{2-r}组成的组中的任何一个,

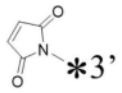
L^3是选自由L^{3-a}至L^{3-e}和L^{3-j}至L^{3-m}组成的组中的任何一个,

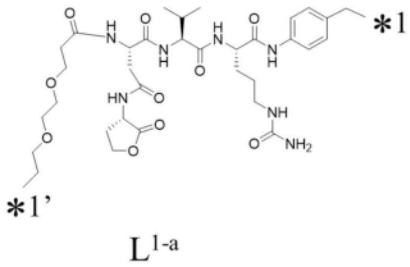
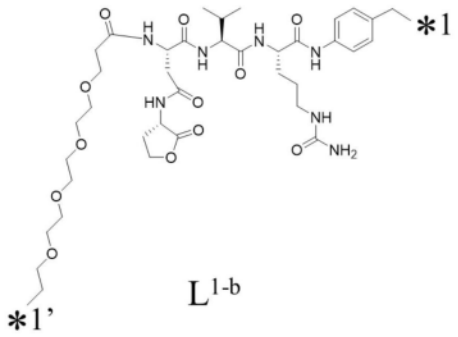
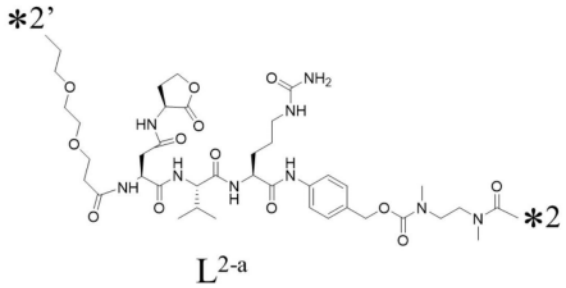
D^1是选自由D^{1-a}至D^{1-b}组成的组中的任何一个，

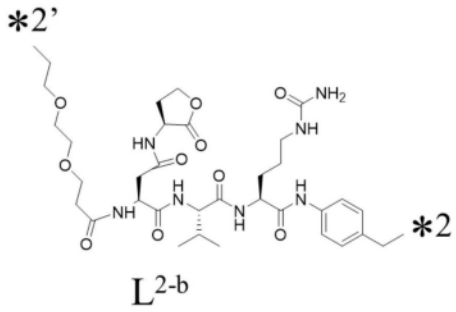
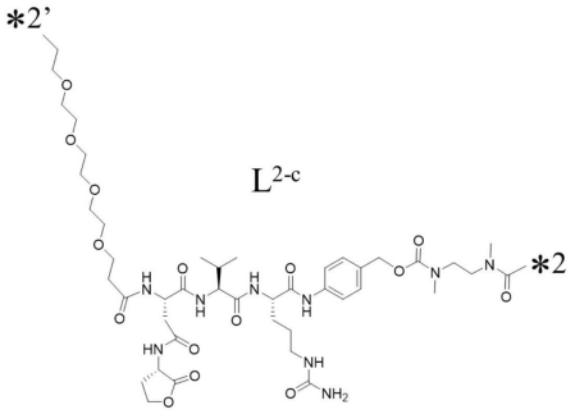
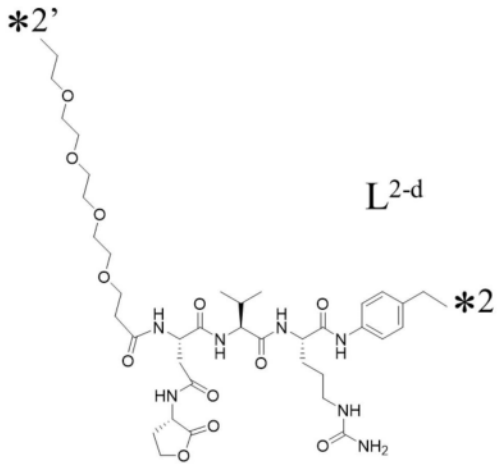
D^2是D^{2-da}，并且

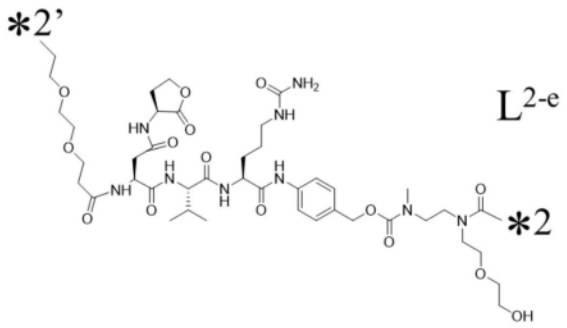
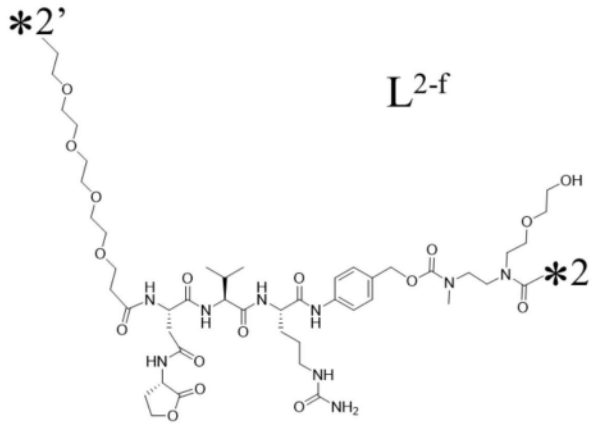
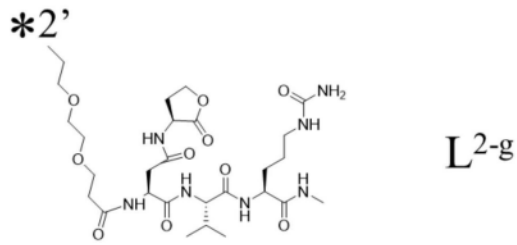
*1与*1连接，*1'与*1'连接，*2与*2连接，*2'与*2'连接，*3与*3连接，*3'与*3'连接}。

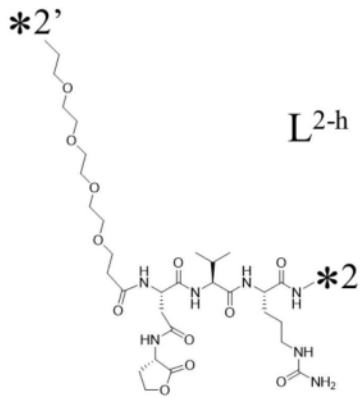
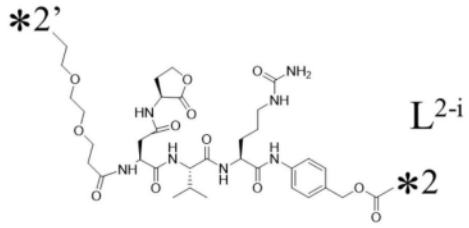
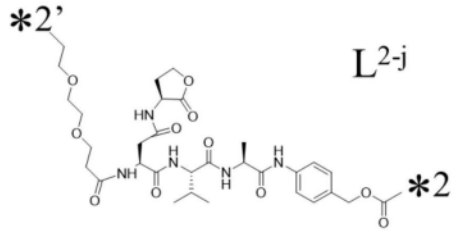
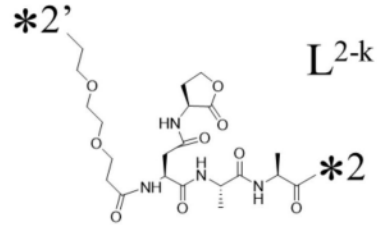
[0117] [表1]

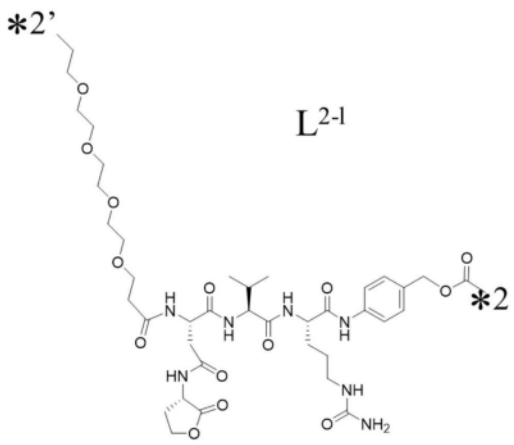
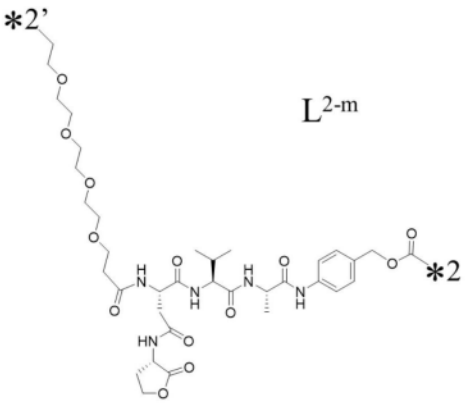
基团名称	结构
Z	

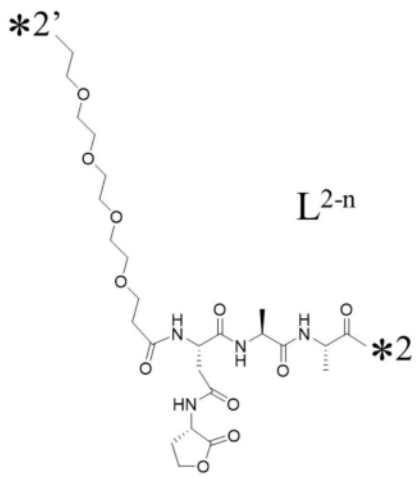
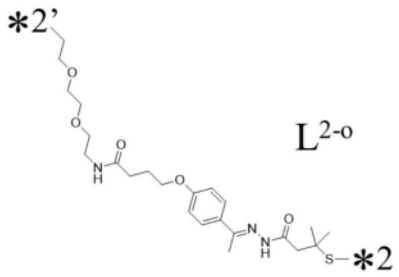
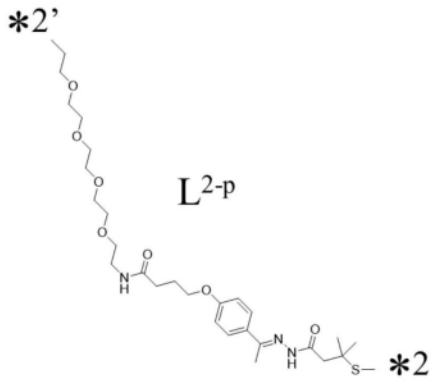
基团名称	结构
L^{1-a}	
L^{1-b}	
L^{2-a}	

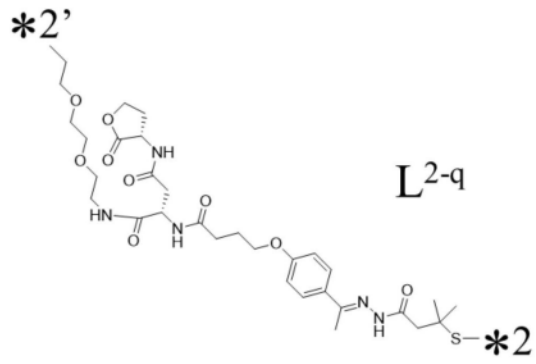
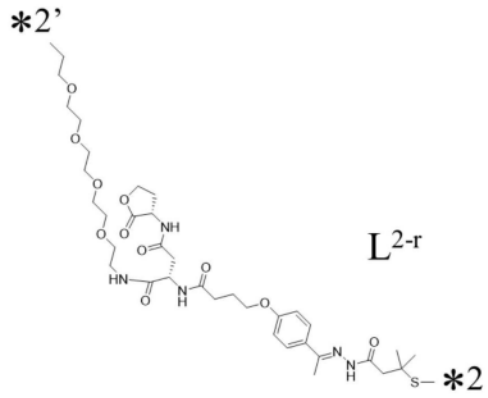
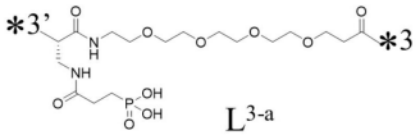
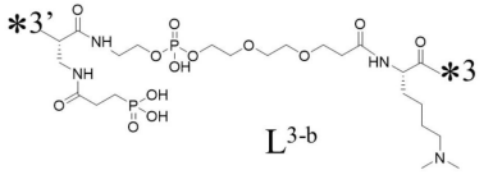
基团名称	结构
L^{2-b}	
L^{2-c}	
L^{2-d}	

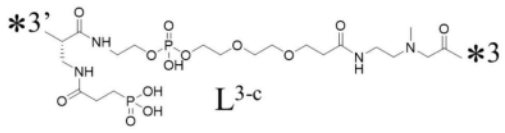
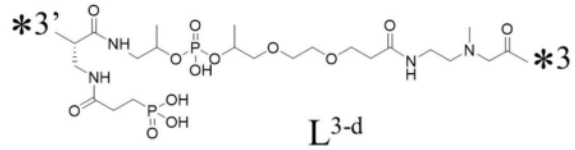
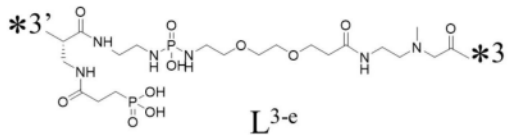
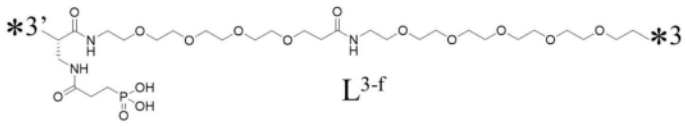
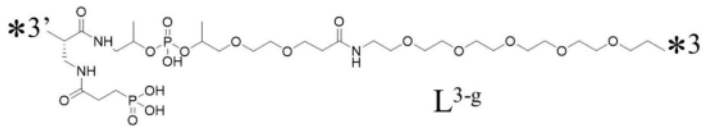
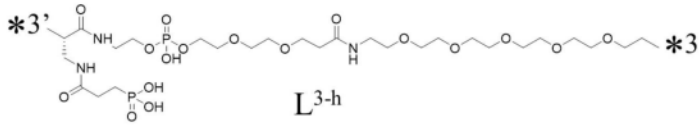
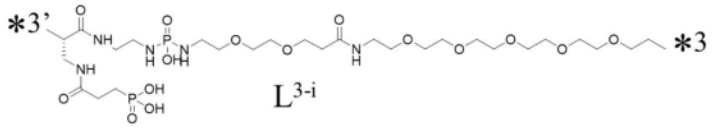
基团名称	结构
L^{2-e}	
L^{2-f}	
L^{2-g}	

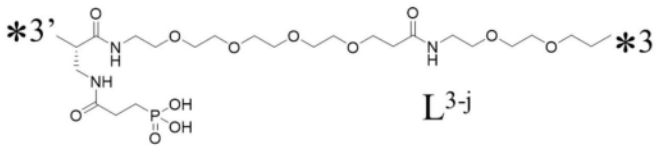
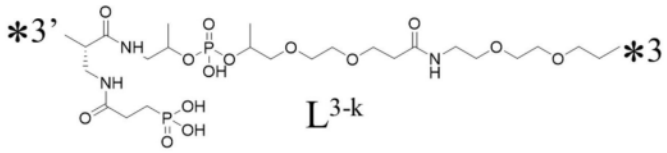
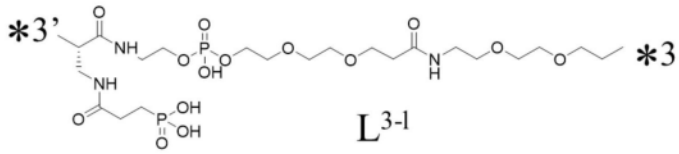
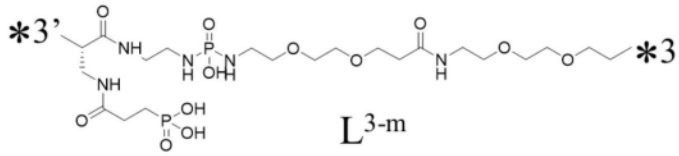
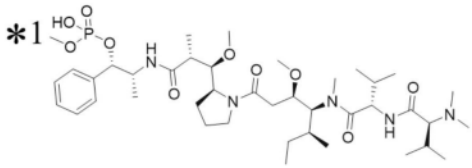
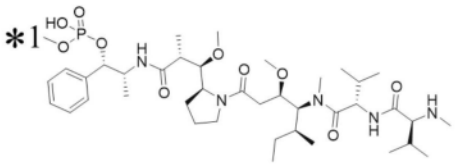
基团名称	结构
L^{2-h}	
L^{2-i}	
L^{2-j}	
L^{2-k}	

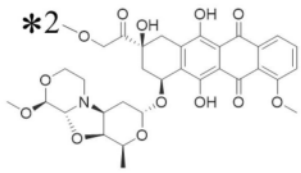
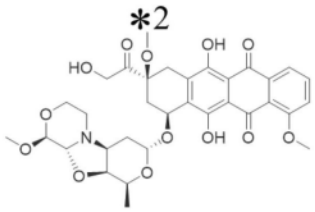
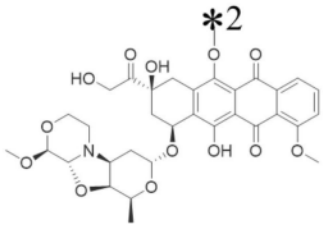
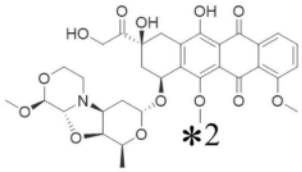
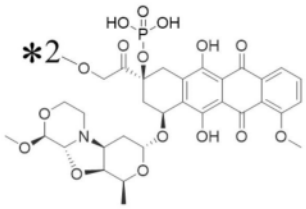
基团名称	结构
L^{2-1}	
L^{2-m}	

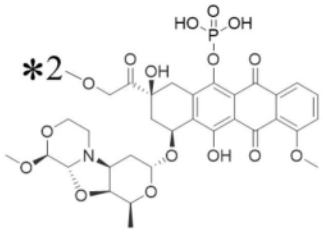
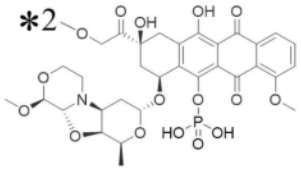
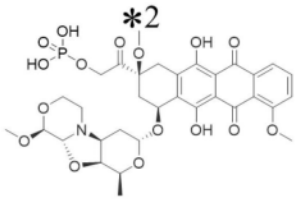
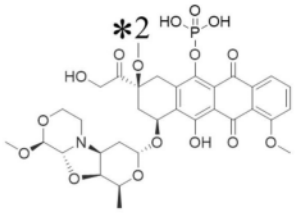
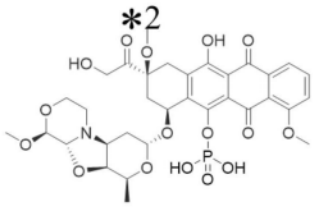
基团名称	结构
L^{2-n}	
L^{2-o}	
L^{2-p}	

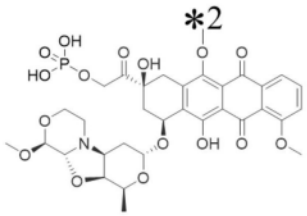
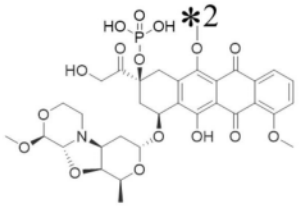
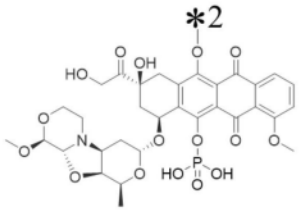
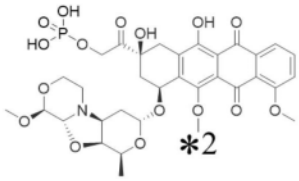
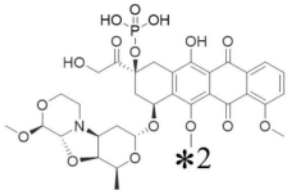
基团名称	结构
L^{2-q}	
L^{2-r}	
L^{3-a}	
L^{3-b}	

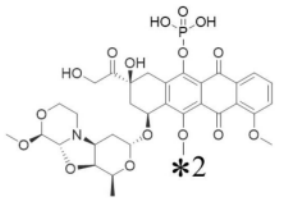
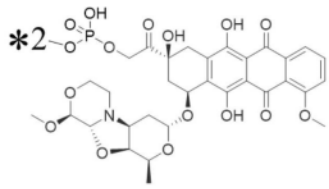
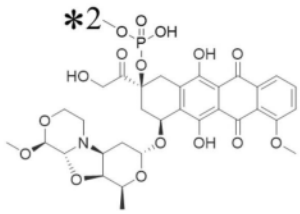
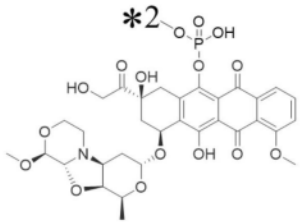
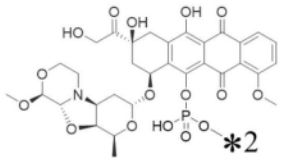
基团名称	结构
L^{3-c}	
L^{3-d}	
L^{3-e}	
L^{3-f}	
L^{3-g}	
L^{3-h}	
L^{3-i}	

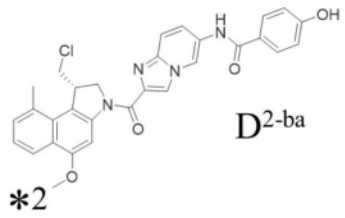
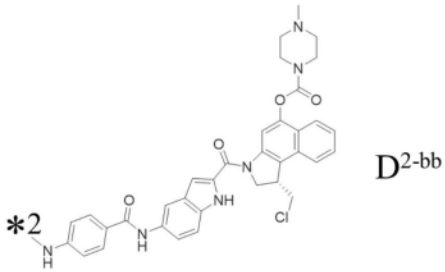
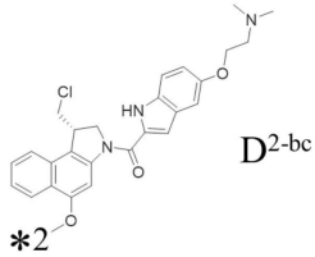
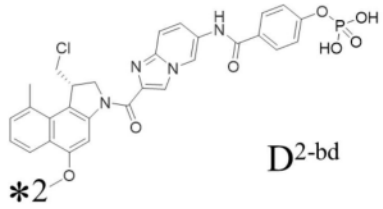
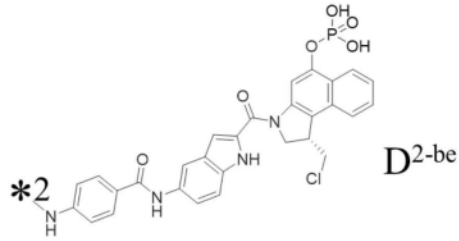
基团名称	结构
L^{3-j}	
L^{3-k}	
L^{3-l}	
L^{3-m}	
D^{1-a}	
D^{1-b}	

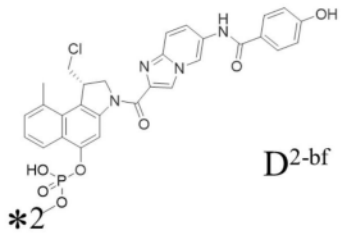
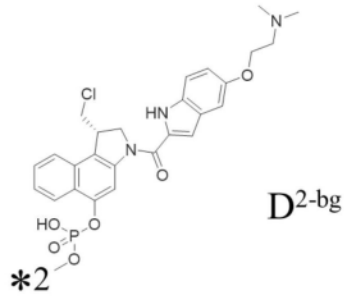
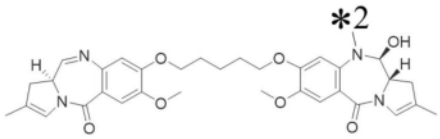
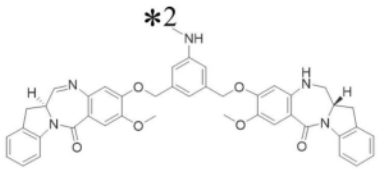
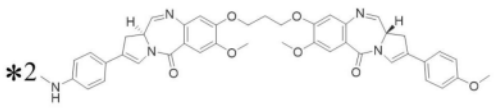
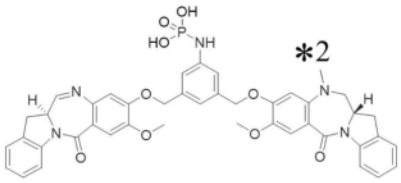
基团名称	结构
D^{2-aa}	 D^{2-aa}
D^{2-ab}	 D^{2-ab}
D^{2-ac}	 D^{2-ac}
D^{2-ad}	 D^{2-ad}
D^{2-ae}	 D^{2-ae}

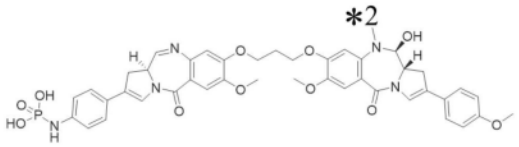
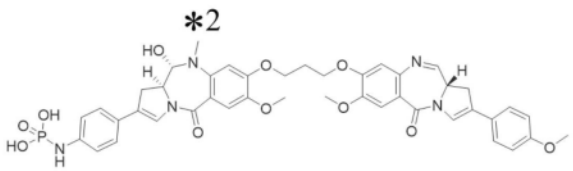
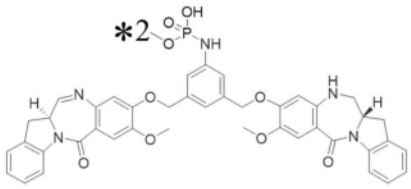
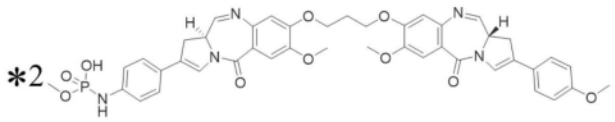
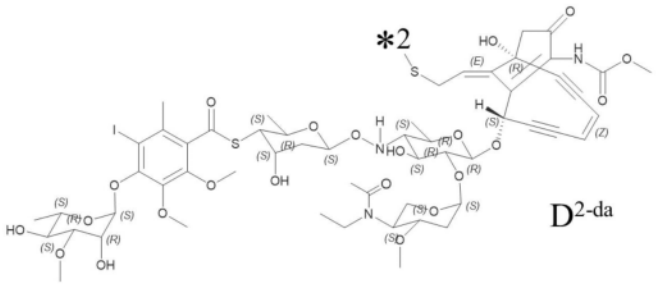
基团名称	结构
$D^{2\text{-af}}$	 $D^{2\text{-af}}$
$D^{2\text{-ag}}$	 $D^{2\text{-ag}}$
$D^{2\text{-ah}}$	 $D^{2\text{-ah}}$
$D^{2\text{-ai}}$	 $D^{2\text{-ai}}$
$D^{2\text{-aj}}$	 $D^{2\text{-aj}}$

基团名称	结构
$D^{2\text{-ak}}$	 $D^{2\text{-ak}}$
$D^{2\text{-al}}$	 $D^{2\text{-al}}$
$D^{2\text{-am}}$	 $D^{2\text{-am}}$
$D^{2\text{-an}}$	 $D^{2\text{-an}}$
$D^{2\text{-ao}}$	 $D^{2\text{-ao}}$

基团名称	结构
$D^{2\text{-}ap}$	 $D^{2\text{-}ap}$
$D^{2\text{-}aq}$	 $D^{2\text{-}aq}$
$D^{2\text{-}ar}$	 $D^{2\text{-}ar}$
$D^{2\text{-}as}$	 $D^{2\text{-}as}$
$D^{2\text{-}at}$	 $D^{2\text{-}at}$

基团名称	结构
$D^{2\text{-}ba}$	 $D^{2\text{-}ba}$
$D^{2\text{-}bb}$	 $D^{2\text{-}bb}$
$D^{2\text{-}bc}$	 $D^{2\text{-}bc}$
$D^{2\text{-}bd}$	 $D^{2\text{-}bd}$
$D^{2\text{-}be}$	 $D^{2\text{-}be}$

基团名称	结构
$D^{2\text{-bf}}$	 $D^{2\text{-bf}}$
$D^{2\text{-bg}}$	 $D^{2\text{-bg}}$
$D^{2\text{-ca}}$	 $D^{2\text{-ca}}$
$D^{2\text{-cb}}$	 $D^{2\text{-cb}}$
$D^{2\text{-cc}}$	 $D^{2\text{-cc}}$
$D^{2\text{-cd}}$	 $D^{2\text{-cd}}$

基团名称	结构
D^{2-ce}	
D^{2-cf}	
D^{2-cg}	
D^{2-ch}	
D^{2-da}	

[0118] 本发明还提供了示例前体化合物(示例4-1至示例4-1440){在下式中,Z、L^{1-a}至L^{1-b}、L^{2-a}至L^{2-d}、L^{3-a}至L^{3-i}、D^{1-a}至D^{1-b}和D^{2-aa}至D^{2-at}如上述定义}。

示例4-1:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa})$,

示例4-2:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab})$,

示例4-3:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac})$,

示例4-4:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad})$,

示例4-5:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae})$,

示例4-6:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af})$,

示例4-7:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag})$,

示例4-8:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah})$,

示例4-9:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai})$,

示例4-10:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj})$,

示例4-11:$Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak})$,

示例4-12:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-13:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-14:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-15:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-16:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-17:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-18:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-19:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-20:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-21:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-22:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-23:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-24:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-25:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-26:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-27:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-28:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-29:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-30:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-31:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-32:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-33:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-34:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-35:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-36:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-37:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-38:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-39:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-40:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-41:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-42:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-43:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-44:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-45:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-46:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-47:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-48:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-49:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-50:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-51:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-52:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-53:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-54:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-55:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-56:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-57:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-58:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-59:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-60:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-61:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-62:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-63:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-64:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-65:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-66:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-67:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-68:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-69:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-70:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-71:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-72:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-73:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-74:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-75:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-76:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-77:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-78:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-79:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-80:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-81:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-82:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-83:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-84:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-85:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-86:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-87:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-88:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-89:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-90:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-91:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-92:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-93:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-94:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-95:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-96:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-97:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-98:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-99:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-100:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-101:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-102:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-103:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-104:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-105:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-106:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-107:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-108:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-109:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-110:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-111:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-112:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-113:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-114:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-115:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-116:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-117:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-118:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-119:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-120:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-121:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-122:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-123:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-124:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-125:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-126:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-127:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-128:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-129:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-130:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-131:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-132:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-133:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-134:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-135:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-136:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-137:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-138:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-139:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-140:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-141:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-142:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-143:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-144:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-145:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-146:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-147:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-148:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-149:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-150:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-151:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-152:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-153:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-154:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-155:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-156:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-157:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-158:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-159:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-160:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-161:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-162:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-163:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-164:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-165:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-166:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-167:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-168:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-169:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-170:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-171:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-172:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-173:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-174:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-175:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-176:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-177:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-178:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-179:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-180:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-181:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-182:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-183:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-184:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-185:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-186:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-187:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-188:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-189:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-190:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-191:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-192:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-193:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-194:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-195:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-196:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-197:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-198:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-199:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-200:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-201:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-202:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-203:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-204:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-205:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-206:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-207:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-208:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-209:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-210:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-211:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-212:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-213:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-214:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-215:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-216:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-217:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-218:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-219:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-220:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-221:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-222:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-223:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-224:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-225:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-226:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-227:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-228:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-229:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-230:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-231:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-232:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-233:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-234:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-235:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-236:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-237:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-238:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-239:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-240:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-241:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-242:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-243:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-244:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-245:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-246:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-247:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-248:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-249:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-250:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-251:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-252:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-253:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-254:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-255:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-256:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-257:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-258:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-259:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-260:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-261:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-262:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-263:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-264:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-265:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-266:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-267:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-268:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-269:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-270:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-271:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-272:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-273:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-274:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-275:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-276:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-277:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-278:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-279:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-280:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-281:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-282:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-283:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-284:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-285:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-286:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-287:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-288:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-289:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-290:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-291:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-292:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-293:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-294:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-295:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-296:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-297:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-298:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-299:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-300:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-301:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-302:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-303:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-304:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-305:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-306:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-307:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-308:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-309:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-310:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-311:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-312:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-313:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-314:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-315:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-316:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-317:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-318:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-319:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-320:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-321:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-322:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-323:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-324:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-325:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-326:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-327:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-328:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-329:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-330:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-331:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-332:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-333:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-334:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-335:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-336:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-337:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-338:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-339:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-340:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-341:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-342:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-343:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-344:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-345:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-346:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-347:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-348:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-349:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-350:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-351:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-352:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-353:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-354:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-355:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-356:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-357:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-358:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-359:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-360:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-361:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-362:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-363:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-364:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-365:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-366:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-367:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-368:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-369:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-370:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-371:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-372:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-373:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-374:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-375:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-376:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-377:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-378:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-379:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-380:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-381:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-382:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-383:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-384:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-385:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-386:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-387:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-388:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-389:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-390:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-391:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-392:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-393:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-394:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-395:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-396:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-397:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-398:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-399:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-400:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-401:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-402:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-403:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-404:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-405:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-406:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-407:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-408:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-409:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-410:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-411:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-412:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-413:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-414:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-415:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-416:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-417:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-418:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-419:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-420:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-421:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-422:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-423:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-424:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-425:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-426:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-427:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-428:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-429:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-430:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-431:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-432:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-433:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-434:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-435:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-436:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-437:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-438:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-439:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-440:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-441:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-442:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-443:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-444:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-445:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-446:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-447:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-448:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-449:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-450:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-451:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-452:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-453:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-454:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-455:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-456:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-457:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-458:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-459:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-460:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-461:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-462:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-463:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-464:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-465:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-466:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-467:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-468:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-469:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-470:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-471:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-472:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-473:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-474:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-475:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-476:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-477:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-478:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-479:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-480:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-481:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-482:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-483:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-484:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-485:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-486:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-487:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-488:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-489:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-490:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-491:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-492:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-493:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-494:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-495:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-496:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-497:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-498:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-499:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-500:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-501:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-502:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-503:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-504:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-505:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-506:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-507:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-508:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-509:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-510:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-511:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-512:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-513:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-514:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-515:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-516:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-517:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-518:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-519:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-520:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-521:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-522:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-523:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-524:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-525:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-526:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-527:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-528:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-529:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-530:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-531:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-532:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-533:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-534:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-535:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-536:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-537:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-538:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-539:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-540:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-541:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-542:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-543:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-544:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-545:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-546:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-547:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-548:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-549:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-550:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-551:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-552:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-553:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-554:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-555:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-556:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-557:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-558:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-559:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-560:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-561:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-562:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-563:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-564:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-565:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-566:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-567:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-568:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-569:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-570:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-571:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-572:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-573:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-574:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-575:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-576:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-577:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-578:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-579:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-580:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-581:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-582:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-583:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-584:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-585:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-586:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-587:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-588:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-589:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-590:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-591:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-592:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-593:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-594:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-595:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-596:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-597:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-598:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-599:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-600:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-601:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-602:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-603:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-604:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-605:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-606:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-607:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-608:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-609:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-610:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-611:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-612:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-613:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-614:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-615:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-616:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-617:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-618:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-619:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-620:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-621:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-622:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-623:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-624:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-625:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-626:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-627:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-628:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-629:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-630:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-631:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-632:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-633:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-634:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-635:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-636:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-637:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-638:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-639:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-640:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-641:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-642:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-643:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-644:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-645:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-646:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-647:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-648:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-649:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-650:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-651:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-652:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-653:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-654:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-655:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-656:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-657:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-658:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-659:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-660:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-661:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-662:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-663:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-664:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-665:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-666:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-667:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-668:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-669:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-670:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-671:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-672:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-673:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-674:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-675:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-676:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-677:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-678:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-679:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-680:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-681:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-682:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-683:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-684:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-685:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-686:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-687:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-688:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-689:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-690:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-691:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-692:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-693:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-694:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-695:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-696:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-697:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-698:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-699:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-700:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-701:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-702:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-703:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-704:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-705:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-706:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-707:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-708:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-709:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-710:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-711:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-712:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-713:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-714:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-715:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-716:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-717:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-718:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-719:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-720:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-721:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-722:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-723:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-724:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-725:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-726:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-727:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-728:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-729:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-730:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-731:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-732:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-733:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-734:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-735:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-736:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-737:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-738:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-739:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-740:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-741:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-742:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-743:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-744:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-745:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-746:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-747:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-748:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-749:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-750:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-751:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-752:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-753:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-754:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-755:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-756:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-757:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-758:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-759:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-760:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-761:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-762:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-763:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-764:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-765:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-766:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-767:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-768:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-769:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-770:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-771:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-772:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-773:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-774:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-775:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-776:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-777:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-778:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-779:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-780:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-781:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-782:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-783:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-784:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-785:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-786:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-787:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-788:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-789:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-790:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-791:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-792:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-793:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-794:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-795:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-796:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-797:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-798:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-799:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-800:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-801:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-802:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-803:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-804:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-805:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-806:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-807:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-808:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-809:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-810:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-811:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-812:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-813:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-814:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-815:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-816:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-817:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-818:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-819:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-820:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-821:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-822:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-823:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-824:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-825:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-826:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-827:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-828:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-829:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-830:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-831:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-832:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-833:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-834:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-835:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-836:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-837:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-838:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-839:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-840:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-841:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-842:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-843:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-844:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-845:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-846:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-847:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-848:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-849:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-850:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-851:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-852:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-853:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-854:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-855:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-856:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-857:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-858:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-859:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-860:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-861:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-862:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-863:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-864:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-865:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-866:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-867:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-868:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-869:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-870:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-871:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-872:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-873:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-874:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-875:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-876:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-877:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-878:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-879:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-880:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-881:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-882:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-883:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-884:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-885:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-886:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-887:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-888:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-889:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-890:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-891:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-892:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-893:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-894:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-895:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-896:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-897:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-898:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-899:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-900:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-901:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-902:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-903:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-904:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-905:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-906:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-907:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-908:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-909:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-910:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-911:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-912:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-913:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-914:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-915:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-916:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-917:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-918:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-919:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-920:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-921:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-922:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-923:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-924:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-925:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-926:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-927:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-928:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-929:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-930:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-931:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-932:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-933:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-934:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-935:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-936:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-937:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-938:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-939:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-940:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-941:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-942:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-943:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-944:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-945:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-946:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-947:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-948:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-949:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-950:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-951:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-952:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-953:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-954:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-955:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-956:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-957:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-958:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-959:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-960:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-961:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-962:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-963:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-964:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-965:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-966:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-967:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-968:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-969:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-970:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-971:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-972:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-973:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-974:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-975:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-976:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-977:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-978:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-979:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-980:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-981:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-982:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-983:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-984:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-985:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-986:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-987:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-988:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-989:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-990:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-991:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-992:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-993:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-994:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-995:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-996:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-997:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-998:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-999:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-1000:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-1001:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-1002:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-1003:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-1004:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-1005:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-1006:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-1007:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-1008:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-1009:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-1010:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-1011:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-1012:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-1013:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-1014:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-1015:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-1016:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-1017:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-1018:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-1019:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-1020:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-1021:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-1022:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-1023:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-1024:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-1025:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-1026:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-1027:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-1028:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-1029:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-1030:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-1031:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-1032:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-1033:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-1034:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-1035:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-1036:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-1037:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-1038:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-1039:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-1040:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-1041:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-1042:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-1043:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-1044:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-1045:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-1046:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-1047:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-1048:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-1049:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-1050:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-1051:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-1052:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-1053:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-1054:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-1055:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-1056:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-1057:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-1058:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-1059:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-1060:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-1061:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-1062:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-1063:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-1064:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-1065:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-1066:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-1067:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-1068:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-1069:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-1070:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-1071:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-1072:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-1073:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-1074:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-1075:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-1076:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-1077:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-1078:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-1079:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-1080:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-1081:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-1082:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-1083:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-1084:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-1085:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-1086:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-1087:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-1088:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-1089:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-1090:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-1091:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-1092:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-1093:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-1094:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-1095:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-1096:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-1097:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-1098:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-1099:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-1100:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-1101:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-1102:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-1103:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-1104:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-1105:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-1106:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-1107:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-1108:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-1109:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-1110:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-1111:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-1112:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-1113:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-1114:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-1115:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-1116:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-1117:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-1118:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-1119:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-1120:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-1121:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-1122:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-1123:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-1124:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-1125:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-1126:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-1127:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-1128:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-1129:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-1130:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-1131:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-1132:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-1133:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-1134:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-1135:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-1136:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-1137:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-1138:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-1139:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-1140:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-1141:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-1142:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-1143:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-1144:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-1145:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-1146:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-1147:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-1148:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-1149:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-1150:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-1151:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-1152:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-1153:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-1154:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-1155:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-1156:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-1157:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-1158:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-1159:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-1160:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-1161:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-1162:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-1163:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-1164:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-1165:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-1166:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-1167:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-1168:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-1169:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-1170:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-1171:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-1172:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-1173:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-1174:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-1175:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-1176:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-1177:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-1178:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-1179:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-1180:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-1181:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-1182:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-1183:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-1184:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-1185:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-1186:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-1187:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-1188:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-1189:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-1190:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-1191:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-1192:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-1193:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-1194:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-1195:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-1196:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-1197:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-1198:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-1199:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-1200:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-1201:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-1202:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-1203:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-1204:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-1205:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-1206:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-1207:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-1208:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-1209:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-1210:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-1211:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-1212:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-1213:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-1214:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-1215:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-1216:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-1217:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-1218:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-1219:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-1220:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-1221:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-1222:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-1223:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-1224:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-1225:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-1226:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-1227:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-1228:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-1229:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-1230:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-1231:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-1232:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-1233:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-1234:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-1235:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-1236:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-1237:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-1238:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-1239:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-1240:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-1241:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-1242:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-1243:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-1244:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-1245:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-1246:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-1247:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-1248:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-1249:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-1250:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-1251:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-1252:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-1253:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-1254:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-1255:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-1256:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-1257:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-1258:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-1259:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-1260:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),
示例4-1261:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),
示例4-1262:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),
示例4-1263:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),
示例4-1264:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),
示例4-1265:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),
示例4-1266:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),
示例4-1267:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),
示例4-1268:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),
示例4-1269:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),
示例4-1270:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),
示例4-1271:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),
示例4-1272:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),
示例4-1273:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),
示例4-1274:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),
示例4-1275:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),
示例4-1276:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),
示例4-1277:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),
示例4-1278:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),
示例4-1279:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),
示例4-1280:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),
示例4-1281:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),
示例4-1282:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),
示例4-1283:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),
示例4-1284:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),
示例4-1285:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),
示例4-1286:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),
示例4-1287:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),
示例4-1288:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),
示例4-1289:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),
示例4-1290:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),
示例4-1291:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),
示例4-1292:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),
示例4-1293:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),
示例4-1294:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),
示例4-1295:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),
示例4-1296:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),
示例4-1297:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),
示例4-1298:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-1299:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-1300:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-1301:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-1302:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-1303:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-1304:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-1305:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-1306:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-1307:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-1308:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-1309:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-1310:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-1311:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-1312:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-1313:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-1314:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-1315:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-1316:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-1317:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-1318:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-1319:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-1320:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-1321:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-1322:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-1323:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-1324:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-1325:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-1326:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-1327:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-1328:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-1329:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-1330:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-1331:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-1332:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-1333:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-1334:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-1335:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-1336:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-1337:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-1338:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-1339:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-1340:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-1341:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-1342:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-1343:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-1344:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-1345:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-1346:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-1347:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-1348:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-1349:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-1350:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-1351:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-1352:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-1353:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-1354:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-1355:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-1356:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-1357:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-1358:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-1359:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-1360:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(-L^{2-d}-D^{2-at}),

示例4-1361:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),

示例4-1362:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),

示例4-1363:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),

示例4-1364:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),

示例4-1365:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),

示例4-1366:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),

示例4-1367:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),

示例4-1368:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),

示例4-1369:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),

示例4-1370:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),

示例4-1371:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),

示例4-1372:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),

示例4-1373:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),

示例4-1374:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),

示例4-1375:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-1376:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-1377:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),
示例4-1378:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),
示例4-1379:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),
示例4-1380:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),
示例4-1381:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),
示例4-1382:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),
示例4-1383:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),
示例4-1384:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),
示例4-1385:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),
示例4-1386:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),
示例4-1387:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),
示例4-1388:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),
示例4-1389:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),
示例4-1390:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),
示例4-1391:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),
示例4-1392:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),
示例4-1393:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),
示例4-1394:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),
示例4-1395:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),
示例4-1396:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),
示例4-1397:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),
示例4-1398:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),
示例4-1399:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),
示例4-1400:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at}),
示例4-1401:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aa}),
示例4-1402:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ab}),
示例4-1403:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ac}),
示例4-1404:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ad}),
示例4-1405:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ae}),
示例4-1406:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-af}),
示例4-1407:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ag}),
示例4-1408:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ah}),
示例4-1409:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ai}),
示例4-1410:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-aj}),
示例4-1411:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ak}),
示例4-1412:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-al}),
示例4-1413:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-am}),
示例4-1414:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-an}),
示例4-1415:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ao}),

示例4-1416:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-a}-D^{2-ap}),

示例4-1417:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-aq}),

示例4-1418:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-ar}),

示例4-1419:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-as}),

示例4-1420:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-b}-D^{2-at}),

示例4-1421:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aa}),

示例4-1422:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ab}),

示例4-1423:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ac}),

示例4-1424:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ad}),

示例4-1425:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ae}),

示例4-1426:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-af}),

示例4-1427:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ag}),

示例4-1428:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ah}),

示例4-1429:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ai}),

示例4-1430:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-aj}),

示例4-1431:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ak}),

示例4-1432:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-al}),

示例4-1433:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-am}),

示例4-1434:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-an}),

示例4-1435:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ao}),

示例4-1436:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-c}-D^{2-ap}),

示例4-1437:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-aq}),

示例4-1438:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-ar}),

示例4-1439:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-as}),

示例4-1440:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(-L^{2-d}-D^{2-at})。

[0119] 本发明还提供了示例前体化合物(示例5-1至示例5-504){在下式中,Z、L^{1-a}至L^{1-b}、L^{2-b}、L^{2-d}至L^{2-h}、L^{3-a}至L^{3-i}、D^{1-a}至D^{1-b}和D^{2-ba}至D^{2-bg}如上述定义}。

示例5-1:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-2:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-3:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-4:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-5:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-6:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-7:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-8:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-9:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-10:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-11:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-12:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-13:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-14:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-15:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-16:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-17:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-18:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-19:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-20:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-21:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-22:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-23:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-24:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-25:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-26:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-27:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-28:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-29:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-30:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-31:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-32:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-33:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-34:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-35:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-36:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-37:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-38:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-39:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-40:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-41:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-42:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-43:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-44:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-45:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-46:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-47:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-48:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-49:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-50:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-51:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-52:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-53:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-54:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-55:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-56:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-57:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-58:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-59:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-60:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-61:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-62:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-63:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-64:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-65:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-66:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-67:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-68:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-69:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-70:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-71:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-72:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-73:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-74:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-75:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-76:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-77:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-78:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-79:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-80:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-81:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-82:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-83:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-84:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-85:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-86:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-87:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-88:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-89:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-90:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-91:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-92:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-93:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-94:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-95:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-96:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-97:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-98:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-99:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-100:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-101:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-102:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-103:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-104:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-105:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-106:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-107:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-108:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-109:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-110:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-111:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-112:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-113:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-114:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-115:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-116:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-117:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-118:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-119:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-120:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-121:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-122:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-123:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-124:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-125:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-126:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-127:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-128:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-129:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-130:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-131:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-132:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-133:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-134:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-135:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-136:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-137:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-138:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-139:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-140:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-141:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-142:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-143:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-144:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-145:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-146:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-147:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-148:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-149:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-150:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-151:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-152:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-153:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-154:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-155:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-156:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-157:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-158:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-159:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-160:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-161:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-162:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-163:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-164:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-165:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-166:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-167:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-168:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-169:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),
示例5-170:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),
示例5-171:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),
示例5-172:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),
示例5-173:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),
示例5-174:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),
示例5-175:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),
示例5-176:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),
示例5-177:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),
示例5-178:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),
示例5-179:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),
示例5-180:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),
示例5-181:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),
示例5-182:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),
示例5-183:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),
示例5-184:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),
示例5-185:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),
示例5-186:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),
示例5-187:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),
示例5-188:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),
示例5-189:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),
示例5-190:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),
示例5-191:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),
示例5-192:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),
示例5-193:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),
示例5-194:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),
示例5-195:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),
示例5-196:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),
示例5-197:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),
示例5-198:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),
示例5-199:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),
示例5-200:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),
示例5-201:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),
示例5-202:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),
示例5-203:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),
示例5-204:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),
示例5-205:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),
示例5-206:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),
示例5-207:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-208:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-209:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-210:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-211:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-212:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-213:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-214:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-215:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-216:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-217:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-218:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-219:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-220:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-221:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-222:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-223:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-224:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-225:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-226:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-227:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-228:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-229:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-230:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-231:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-232:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-233:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-234:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-235:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-236:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-237:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-238:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-239:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-240:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-241:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-242:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-243:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-244:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-245:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-246:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-247:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-248:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-249:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-250:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-251:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-252:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-253:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-254:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-255:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-256:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-257:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-258:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-259:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-260:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-261:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-262:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-263:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-264:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-265:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-266:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-267:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-268:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-269:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-270:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-271:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-272:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-273:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-274:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-275:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-276:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-277:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-278:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-279:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-280:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-281:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-282:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-283:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-284:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-285:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-286:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-287:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-288:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-289:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-290:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-291:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-292:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-293:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-294:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-295:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-296:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-297:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-298:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-299:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-300:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-301:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-302:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-303:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-304:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-305:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-306:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-307:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-308:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-309:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-310:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-311:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-312:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-313:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-314:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-315:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-316:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-317:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-318:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-319:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-320:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-321:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-322:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-323:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-324:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-325:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-326:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-327:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-328:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-329:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-330:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-331:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-332:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-333:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-334:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-335:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-336:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-337:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-338:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-339:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-340:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-341:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-342:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-343:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-344:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-345:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-346:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-347:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-348:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-349:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-350:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-351:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-352:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-353:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-354:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-355:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-356:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-357:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-358:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-359:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-360:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-361:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-362:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-363:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-364:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-365:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-366:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-367:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-368:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-369:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-370:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-371:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-372:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-373:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-374:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-375:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-376:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-377:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-378:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-379:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-380:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-381:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-382:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-383:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-384:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-385:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-386:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-387:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-388:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-389:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-390:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-391:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-392:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-393:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-394:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-395:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-396:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-397:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-398:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-399:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-400:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-401:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-402:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-403:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-404:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-405:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-406:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-407:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-408:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-409:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-410:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-411:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-412:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-413:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-414:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-415:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-416:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-417:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-418:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-419:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-420:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-421:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-422:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-423:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-424:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-425:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-426:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-427:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-428:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-429:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-430:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-431:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-432:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-433:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-434:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-435:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-436:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-437:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-438:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-439:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-440:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-441:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-442:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),
示例5-443:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),
示例5-444:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),
示例5-445:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),
示例5-446:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),
示例5-447:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),
示例5-448:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),
示例5-449:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),
示例5-450:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),
示例5-451:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),
示例5-452:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),
示例5-453:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),
示例5-454:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),
示例5-455:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),
示例5-456:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),
示例5-457:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),
示例5-458:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),
示例5-459:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),
示例5-460:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),
示例5-461:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),
示例5-462:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),
示例5-463:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),
示例5-464:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),
示例5-465:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),
示例5-466:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),
示例5-467:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),
示例5-468:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),
示例5-469:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),
示例5-470:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),
示例5-471:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),
示例5-472:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),
示例5-473:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),
示例5-474:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),
示例5-475:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),
示例5-476:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg}),
示例5-477:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-ba}),
示例5-478:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-bb}),
示例5-479:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bc}),
示例5-480:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-481:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-482:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-483:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-484:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-485:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-486:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-487:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-488:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-489:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-490:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-bg}),

示例5-491:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-ba}),

示例5-492:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-bb}),

示例5-493:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bc}),

示例5-494:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-e}-D^{2-bd}),

示例5-495:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-g}-D^{2-be}),

示例5-496:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bf}),

示例5-497:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-bg}),

示例5-498:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-ba}),

示例5-499:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-bb}),

示例5-500:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bc}),

示例5-501:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-f}-D^{2-bd}),

示例5-502:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-h}-D^{2-be}),

示例5-503:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bf}),

示例5-504:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-bg})。

[0120] 本发明还提供了示例前体化合物(示例6-1至示例6-936){在下式中,Z、L^{1-a}至L^{1-b}、L^{2-b}、L^{2-d}、L^{2-i}至L^{2-n}、L^{3-a}至L^{3-i}、D^{1-a}至D^{1-b}和D^{2-ca}至D^{2-ch}如上述定义}。

示例6-1:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-2:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-3:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-4:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-5:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-6:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-7:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-8:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-9:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-10:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-11:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-12:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-13:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-14:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-15:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-16:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-17:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-18:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-19:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-20:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-21:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-22:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-23:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-24:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-25:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-26:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-27:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-28:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-29:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-30:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-31:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-32:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-33:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-34:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-35:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-36:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-37:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-38:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-39:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-40:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-41:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-42:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-43:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-44:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-45:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-46:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-47:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-48:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-49:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-50:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-51:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-52:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-53:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-54:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-55:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-56:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-57:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-58:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-59:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-60:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-61:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-62:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-63:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-64:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-65:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-66:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-67:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-68:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-69:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-70:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-71:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-72:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-73:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-74:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-75:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-76:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-77:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-78:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-79:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-80:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-81:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-82:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-83:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-84:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-85:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-86:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-87:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-88:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-89:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-90:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-91:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-92:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-93:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-94:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-95:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-96:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-97:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-98:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-99:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-100:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-101:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-102:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-103:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-104:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-105:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-106:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-107:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-108:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-109:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-110:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-111:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-112:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-113:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-114:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-115:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-116:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-117:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-118:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-119:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-120:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-121:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-122:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-123:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-124:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-125:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-126:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-127:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-128:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-129:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-130:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-131:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-132:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-133:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-134:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-135:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-136:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-137:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-138:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-139:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-140:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-141:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-142:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-143:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-144:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-145:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-146:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-147:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-148:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-149:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-150:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-151:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-152:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-153:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-154:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-155:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-156:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-157:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-158:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-159:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-160:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-161:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-162:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-163:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-164:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-165:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-166:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-167:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-168:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-169:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-170:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-171:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-172:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-173:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-174:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-175:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-176:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-177:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-178:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-179:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-180:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-181:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-182:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-183:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-184:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-185:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-186:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-187:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-188:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-189:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-190:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-191:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-192:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-193:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-194:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-195:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-196:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-197:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-198:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-199:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-200:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-201:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-202:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-203:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-204:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-205:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-206:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-207:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-208:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-209:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-210:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-211:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-212:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-213:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-214:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-215:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-216:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-217:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-218:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-219:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-220:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-221:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-222:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-223:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-224:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-225:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-226:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-227:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-228:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-229:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-230:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-231:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-232:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-233:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-234:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-235:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-236:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-237:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-238:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-239:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-240:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-241:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-242:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-243:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-244:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-245:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-246:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-247:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-248:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-249:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-250:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-251:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-252:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-253:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-254:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-255:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-256:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-257:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-258:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-259:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-260:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-261:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-262:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-263:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-264:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-265:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-266:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-267:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-268:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-269:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-270:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-271:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-272:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-273:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-274:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-275:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-276:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-277:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-278:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-279:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-280:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-281:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-282:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-283:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-284:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-285:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-286:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-287:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-288:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-289:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-290:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-291:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-292:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-293:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-294:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-295:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-296:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-297:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-298:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-299:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-300:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-301:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-302:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-303:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-304:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-305:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-306:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-307:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-308:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-309:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-310:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-311:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-312:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-313:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-314:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-315:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-316:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-317:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-318:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-319:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-320:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-321:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-322:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-323:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-324:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-325:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-326:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-327:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-328:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-329:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-330:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-331:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-332:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-333:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-334:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-335:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-336:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-337:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-338:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-339:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-340:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-341:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-342:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-343:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-344:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-345:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-346:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-347:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-348:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-349:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-350:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-351:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-352:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-353:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-354:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-355:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-356:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-357:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-358:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-359:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-360:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-361:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-362:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-363:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-364:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-365:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-366:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-367:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-368:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-369:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-370:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-371:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-372:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-373:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-374:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-375:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-376:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-377:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-378:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-379:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-380:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-381:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-382:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-383:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-384:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-385:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-386:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-387:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-388:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-389:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-390:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-391:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-392:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-393:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-394:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-395:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-396:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-397:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-398:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-399:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-400:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-401:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-402:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-403:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-404:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-405:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-406:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-407:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-408:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-409:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-410:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-411:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-412:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-413:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-414:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-415:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-416:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-417:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-418:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-419:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-420:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-421:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-422:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-423:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-424:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-425:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-426:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-427:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-428:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-429:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-430:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-431:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-432:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-433:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-434:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-435:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-436:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-437:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-438:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-439:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-440:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-441:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-442:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-443:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-444:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-445:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-446:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-447:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-448:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-449:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-450:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-451:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-452:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-453:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-454:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-455:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-456:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-457:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-458:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-459:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-460:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-461:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-462:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-463:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-464:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-465:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-466:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-467:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-468:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-469:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-470:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-471:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-472:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-473:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-474:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-475:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-476:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-477:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-478:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-479:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-480:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-481:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-482:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-483:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-484:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-485:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-486:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-487:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-488:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-489:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-490:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-491:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-492:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-493:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-494:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-495:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-496:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-497:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-498:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-499:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-500:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-501:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-502:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-503:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-504:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-505:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-506:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-507:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-508:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-509:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-510:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-511:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-512:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-513:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-514:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-515:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-516:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-517:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-518:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-519:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-520:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-521:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-522:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-523:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-524:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-525:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-526:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-527:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-528:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-529:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-530:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-531:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-532:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-533:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-534:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-535:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-536:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-537:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-538:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-539:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-540:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-541:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-542:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-543:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-544:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-545:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-546:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-547:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-548:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-549:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-550:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-551:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-552:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-553:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-554:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-555:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-556:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-557:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-558:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-559:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-560:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-561:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-562:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-563:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-564:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-565:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-566:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-567:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-568:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-569:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-570:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-571:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-572:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-573:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-574:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-575:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-576:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-577:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-578:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-579:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-580:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-581:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-582:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-583:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-584:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-585:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-586:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-587:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-588:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-589:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-590:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-591:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-592:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-593:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-594:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-595:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-596:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-597:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),

示例6-598:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-599:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-600:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-601:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-602:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-603:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-604:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-605:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-606:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-607:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-608:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-609:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-610:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-611:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-612:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-613:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-614:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-615:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-616:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-617:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-618:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-619:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-620:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-621:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-622:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-623:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-624:Z-L^{3-f}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-625:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-626:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-627:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-628:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-629:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-630:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-631:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-632:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-633:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-634:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-635:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-636:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-637:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-638:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-639:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-640:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-641:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-642:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-643:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-644:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-645:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-646:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-647:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-648:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-649:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-650:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-651:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-652:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-653:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-654:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-655:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-656:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-657:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-658:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-659:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-660:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-661:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-662:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-663:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-664:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-665:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-666:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-667:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-668:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-669:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-670:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-671:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-672:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-673:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-674:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-675:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-676:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-677:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-678:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-679:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-680:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-681:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-682:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-683:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-684:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-685:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-686:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-687:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-688:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-689:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-690:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-691:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-692:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-693:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-694:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-695:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-696:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-697:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-698:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-699:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-700:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-701:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-702:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-703:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-704:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-705:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-706:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-707:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-708:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-709:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-710:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-711:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-712:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-713:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-714:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-715:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-716:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-717:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-718:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-719:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-720:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-721:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-722:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-723:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-724:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-725:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-726:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-727:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-728:Z-L^{3-g}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-729:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-730:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-731:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-732:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-733:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-734:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-735:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-736:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-737:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-738:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-739:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-740:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-741:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-742:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-743:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-744:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-745:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-746:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-747:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-748:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-749:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-750:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-751:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-752:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-753:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-754:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-755:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-756:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-757:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-758:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-759:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-760:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-761:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-762:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-763:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-764:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-765:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-766:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-767:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-768:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-769:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-770:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-771:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-772:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-773:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-774:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-775:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-776:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-777:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-778:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-779:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-780:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-781:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-782:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-783:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-784:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-785:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-786:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-787:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-788:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-789:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-790:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-791:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-792:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-793:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-794:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-795:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-796:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-797:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-798:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-799:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-800:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-801:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-802:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-803:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-804:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-805:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-806:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-807:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-808:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-809:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-810:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-811:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-812:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-813:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-814:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-815:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-816:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-817:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-818:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-819:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-820:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-821:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-822:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-823:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-824:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-825:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-826:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-827:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-828:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-829:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-830:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-831:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-832:Z-L^{3-h}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-833:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-834:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-835:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-836:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-837:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-838:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-839:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-840:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-841:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-842:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-843:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-844:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-845:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-846:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-847:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-848:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-849:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-850:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-851:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-852:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-853:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-854:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-855:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-856:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-857:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-858:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-859:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-860:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-861:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-862:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-863:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-864:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-865:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-866:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-867:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-868:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-869:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-870:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-871:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-872:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-873:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-874:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-875:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-876:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-877:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-878:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-879:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-880:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-881:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-882:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-883:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-884:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch}),
示例6-885:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ca}),
示例6-886:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cc}),
示例6-887:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cd}),
示例6-888:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-ce}),
示例6-889:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-i}-D^{2-cf}),
示例6-890:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ca}),
示例6-891:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cc}),
示例6-892:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cd}),
示例6-893:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-ce}),
示例6-894:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-j}-D^{2-cf}),
示例6-895:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-k}-D^{2-cb}),
示例6-896:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ca}),
示例6-897:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cc}),
示例6-898:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cd}),
示例6-899:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-ce}),
示例6-900:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-l}-D^{2-cf}),
示例6-901:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ca}),
示例6-902:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cc}),
示例6-903:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cd}),
示例6-904:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-ce}),
示例6-905:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-m}-D^{2-cf}),
示例6-906:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-n}-D^{2-cb}),
示例6-907:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-cg}),
示例6-908:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-b}-D^{2-ch}),
示例6-909:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-cg}),
示例6-910:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-d}-D^{2-ch}),

示例6-911:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ca}),

示例6-912:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cc}),

示例6-913:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cd}),

示例6-914:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-ce}),

示例6-915:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-i}-D^{2-cf}),

示例6-916:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ca}),

示例6-917:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cc}),

示例6-918:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cd}),

示例6-919:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-ce}),

示例6-920:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-j}-D^{2-cf}),

示例6-921:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-k}-D^{2-cb}),

示例6-922:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ca}),

示例6-923:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cc}),

示例6-924:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cd}),

示例6-925:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-ce}),

示例6-926:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-l}-D^{2-cf}),

示例6-927:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ca}),

示例6-928:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cc}),

示例6-929:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cd}),

示例6-930:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-ce}),

示例6-931:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-m}-D^{2-cf}),

示例6-932:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-n}-D^{2-cb}),

示例6-933:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-cg}),

示例6-934:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-b}-D^{2-ch}),

示例6-935:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-cg}),和

示例6-936:Z-L^{3-i}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-d}-D^{2-ch})。

[0121] 本发明还提供了示例前体化合物(示例7-1至示例7-144){在下式中,Z、L^{1-a}至L^{1-b}、L^{2-o}至L^{2-r}、L^{3-a}至L^{3-e}、L^{3-j}至L^{3-m}、D^{1-a}至D^{1-b}和D^{2-da}如上述定义}。

示例7-1:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-2:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-3:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-4:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-5:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-6:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-7:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-8:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-9:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-10:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-11:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-12:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-13:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-14:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-15:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-16:Z-L^{3-a}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-17:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-18:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-19:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-20:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-21:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-22:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-23:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-24:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-25:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-26:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-27:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-28:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-29:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-30:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-31:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-32:Z-L^{3-b}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-33:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-34:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-35:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-36:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-37:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-38:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-39:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-40:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-41:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-42:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-43:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-44:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-45:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-46:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-47:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-48:Z-L^{3-c}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-49:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-50:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-51:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-52:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-53:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-54:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-55:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-56:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-57:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-58:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-59:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-60:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-61:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-62:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-63:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-64:Z-L^{3-d}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-65:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-66:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-67:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-68:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-69:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-70:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-71:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-72:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-73:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-74:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-75:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-76:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-77:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-78:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-79:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-80:Z-L^{3-e}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-81:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-82:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-83:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-84:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-85:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-86:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-87:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-88:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-89:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-90:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),
示例7-91:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),
示例7-92:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),
示例7-93:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),
示例7-94:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),
示例7-95:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),
示例7-96:Z-L^{3-j}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),
示例7-97:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),
示例7-98:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),
示例7-99:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),
示例7-100:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),
示例7-101:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),
示例7-102:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),
示例7-103:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),
示例7-104:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),
示例7-105:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),
示例7-106:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),
示例7-107:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),
示例7-108:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),
示例7-109:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),
示例7-110:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),
示例7-111:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),
示例7-112:Z-L^{3-k}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),
示例7-113:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),
示例7-114:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),
示例7-115:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),
示例7-116:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),
示例7-117:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),
示例7-118:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),
示例7-119:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),
示例7-120:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),
示例7-121:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),
示例7-122:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),
示例7-123:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),
示例7-124:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),
示例7-125:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),
示例7-126:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),
示例7-127:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),
示例7-128:Z-L^{3-l}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-129:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-130:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-131:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-132:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-a}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-133:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-134:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-135:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-136:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-a}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-137:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-138:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-139:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-q}-D^{2-da}),

示例7-140:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-b}-D^{1-a})(L^{2-r}-D^{2-da}),

示例7-141:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-o}-D^{2-da}),

示例7-142:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-p}-D^{2-da}),

示例7-143:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-q}-D^{2-da}),和

示例7-144:Z-L^{3-m}-N(-L^{1-b}-D^{1-b})(L^{2-r}-D^{2-da})。

[实例]

[0122] 在下文中,用于在本发明中使用的“抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物”的合成实例将被描述为“产生实例”,本发明的缀合物前体(I)和缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)的合成实例将被描述为“实例”,以及通过缀合物前体与抗体反应而得到的抗体-多药物缀合物(AMDC)的产生实例和所述AMDC的评价测试实例将分别被描述为“参考实例1”和“参考实例2”,但本发明不限于此。

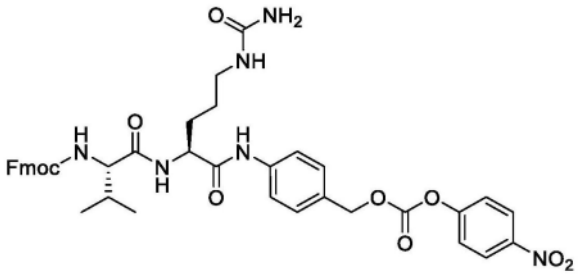
在缀合物前体(I)和缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)的合成实例(即实例)中,接头部分中的氨基酸残基的所有立体异构体均是L型,但在本发明中,它们可以独立地是D型,并且即使在是D型的情况下,反应也以相同的方式进行。

另外,在产生实例、实例和参考实例中未具体描述的试剂、溶剂和起始材料可以容易地从市售供应源获得。

[0123] 在下文中,本发明的抗体-药物缀合物的产生方法以及起始原料和中间体的产生方法作为实例或参考实例进行具体详细描述,但本发明不限于此。另外,试剂、溶剂和起始材料(在本说明书中未特定地定义)可以容易地从市售供应源获得。

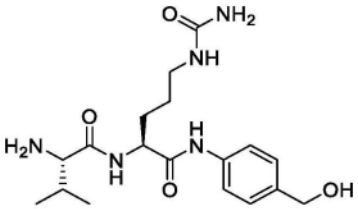
[0124] 缩写对应如下结构。

[C241]



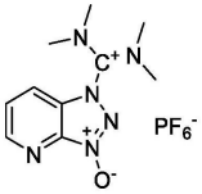
Fmoc-(L)-Val-(L)-Cit-PAB-PNP

[C242]



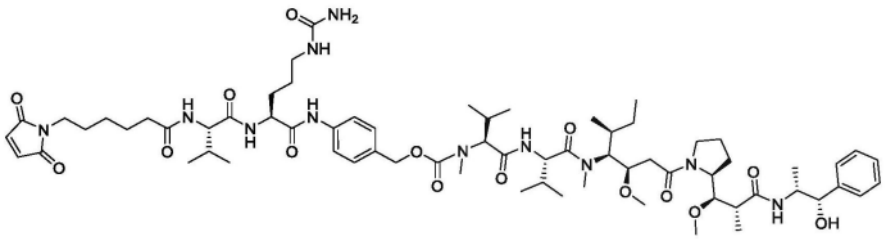
(L)-Val-(L)-Cit-PAB

[C243]



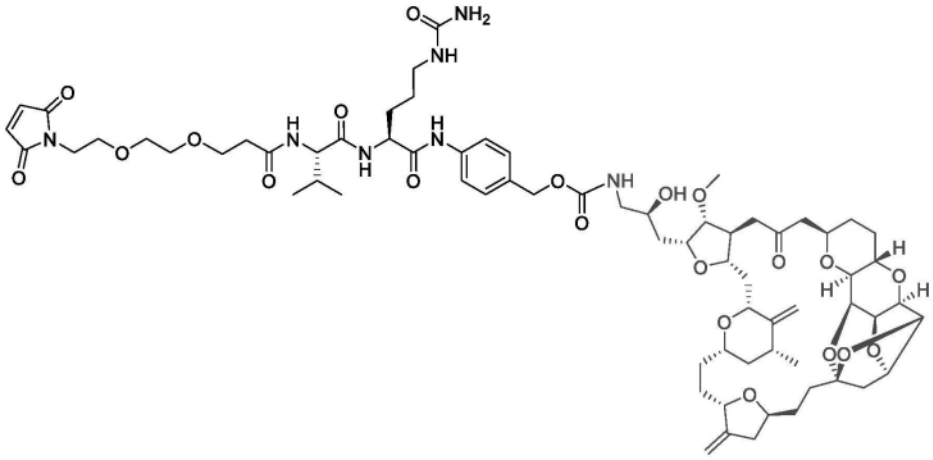
1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(以下简称HATU)

[C244]



MC-Val-Cit-PAB-MMAE

[C245]

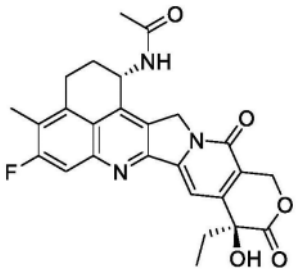


Mal-PEG2-Val-Cit-PAB-艾日布林

[0125] [产生实例]:抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物的合成

产生实例1.U-001

[C246]



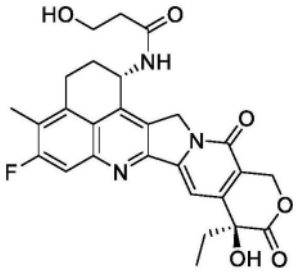
(U-001)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(284.1mg,0.534mmoL)和三乙胺(0.70mL,508.2mg,5.02mmoL)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加乙酸酐(0.14mL,151.2mg,1.481mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后,将所得沉淀物过滤,并用二氯甲烷洗涤,得到呈浅褐色固体的U-001(239.9mg,产率:94.0%)。

MS(ESI)m/z 478(M+H)$^+$

[0126] 产生实例2.U-002

[C247]



(U-002)

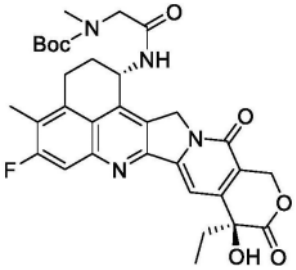
在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(20.4mg,0.038mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.6mL)中的溶液中添加3-羟基丙酸(0.015mL,4.86mg,0.054mmoL)、1-羟基苯并三唑(15.6mg,0.115mmoL)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(21.6mg,0.113mmoL)和三乙胺(0.040mL,29.04mg,0.287mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后,向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得混合溶液用乙酸乙酯进行萃取。将所得有机层用饱和卤水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M(16g),乙酸乙酯/甲醇=97/3(V/V)→60/40(V/V)),并将包含目标化合物的级分(Rf值=0.44(乙酸乙酯/甲醇=85/15(V/V)))在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体的U-002(9.8mg,产率:50.31%)。

MS(ESI)m/z 508(M+H)$^+$

[0127] 产生实例3.U-003的合成

3-1.U-003-1

[C248]



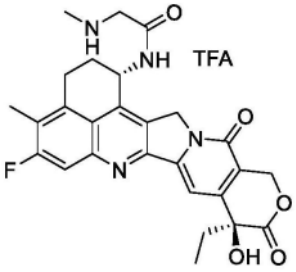
(U-003-1)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(22mg,0.041mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的溶液中添加N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基甘氨酸(11mg,0.058mmoL)、1-羟基苯并三唑(13mg、0.096mmoL)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(13mg,0.068mmoL)和三乙胺(0.032mL,23.23mg,0.230mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后静置过夜。反应完成后,向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液(5mL×2),并将所得混合溶液用二氯甲烷(15mL)进行萃取。将所得有机层用饱和卤水(5mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到U-003-1(29mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 607$(M+H)^+$

[0128] 3-2.U-003

[C249]



(U-003)

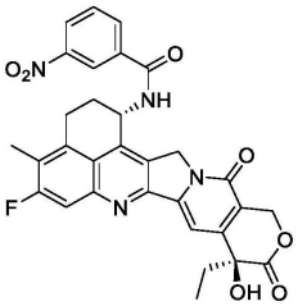
在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的U-003-1(25mg,0.041mmoL)在二氯甲烷(0.6mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.050mL,74mg,0.649mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1.5小时,然后在减压下浓缩。向所得残余物中加入甲醇,将所得混合物在减压下浓缩,然后向其中添加乙酸乙酯,并通过过滤分离所得固体。将所得固体在减压下干燥,得到呈褐色固体的U-003的三氟乙酸盐(13mg,产率50.83%)。

MS(ESI)m/z 507$(M+H)^+$

[0129] 产生实例4.U-004的合成

4-1.U-004-1

[C250]

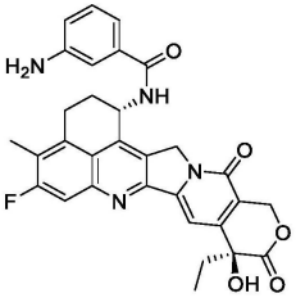


(U-004-1)

在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(20.6mg,0.039mmoL)和N,N-二异丙基乙胺(0.020mL,14.8mg,0.115mmoL)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加3-硝基苯甲酰氯(9.6mg,0.052mmoL),并将所得混合物在室温搅拌1小时。反应完成后,向反应溶液中添加水,并将所得混合溶液用乙酸乙酯进行萃取。将所得有机层在减压下浓缩,得到U-004-1(22.6mg,产率:99.76%)。

[0130] 4-2.U-004

[C251]



(U-004)

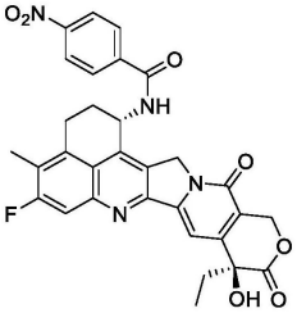
将30mL圆底烧瓶中的乙醇(1mL)/二氯甲烷(1mL)混合物中的U-004-1(22.6mg,0.039mmoL)和10%NX型钯碳(20.6mg,0.0968mmoL)的溶液在氢气氛下于室温搅拌2小时。反应完成后,通过过滤分离催化剂,并且在减压下浓缩溶剂。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M(16g)、二氯甲烷/甲醇=100/0(V/V)→94/6(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体的U-004(9.4mg,产率:43.84%)。

MS(DUIS)m/z 555$(M+H)^+$

[0131] 产生实例5.U-005

5-1.U-005-1

[C252]

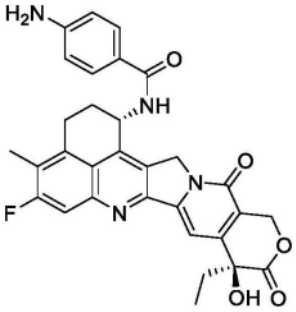


(U-005-1)

在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(21.2mg,0.040mmoL)和N,N-二异丙基乙胺(0.020mL,14.8mg,0.115mmoL)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加4-硝基苯甲酰氯(10.6mg,0.057mmoL),并将所得混合物在室温搅拌1小时。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加4-硝基苯甲酰氯(10.6mg,0.057mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,向反应溶液中添加水和叔丁基甲基醚,将所得混合物搅拌,将所得固体过滤,并用水和叔丁基甲基醚循序洗涤,得到U-005-1(22.1mg,产率:94.79%)。

[0132] 5-2.U-005

[C253]



(U-005)

将30mL圆底烧瓶中的乙醇(1mL)/二氯甲烷(1mL)混合物中的U-005-1(22.6mg,0.039mmoL)和10%NX型钯碳(15.4mg,0.0724mmoL)的溶液在氢气氛下于室温搅拌2小时。反应完成后,通过过滤分离催化剂,并且在减压下浓缩溶剂。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M(16g)、二氯乙烷/甲醇=100/0(V/V)→94/6(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到U-005的粗产物。将所得粗产物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,用碳酸氢钠的饱和水性溶液中和包含目标化合物的级分,将所得混合物在减压下浓缩,然后向沉淀的固体中添加水,将所得不溶物通过过滤收集,并用水洗剂,得到呈浅黄色固体的U-005(7.1mg,产率:33.11%)。

MS(ESI)m/z 555$(M+H)^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

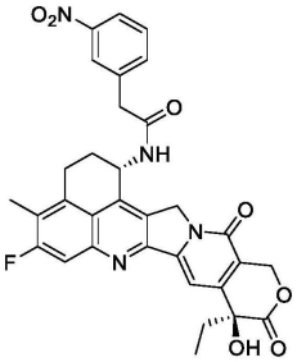
洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→95%(10.00min.)

[0133] 产生实例6.U-006

6-1.U-006-1

[C254]



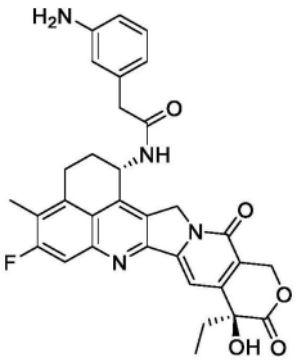
(U-006-1)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(23.1mg,0.043mmoL)、2-(3-硝基苯基)乙酸(15.7mg,0.087mmoL)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(16.7mg,0.087mmoL)和1-羟基苯并三唑(13.3mg,0.087mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中添加三乙胺(0.012mL,8.71mg,0.086mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得混合溶液用乙酸乙酯进行萃取。将所得有机层在减压下浓缩,得到U-006-1的粗产物(38.4mg)。

MS(ESI)m/z 599$(M+H)^+$

[0134] 6-2.U-006

[C255]



(U-006)

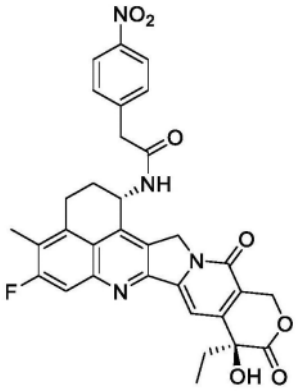
将30mL圆底烧瓶中的乙醇(1mL)/二氯甲烷(1mL)混合物中的U-006-1(38.4mg,0.044mmoL)和10%NX型钯碳(21.3mg,0.200mmoL)的溶液在氢气氛下于室温搅拌2小时。反应完成后,通过过滤分离催化剂,并且在减压下浓缩溶剂。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M(16g)、二氯乙烷/甲醇=100/0(V/V)→94/6(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩。向所得残余物中加入乙醇、将沉淀的固体通过过滤收集并用乙醇洗涤,得到呈无色固体的U-006(16.6mg,6-1和6-2的总产率:66.92%)。

MS(DUIS)m/z 569$(M+H)^+$

[0135] 产生实例7.U-007

7-1.U-007-1

[C256]



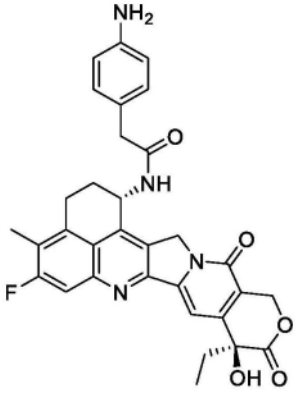
(U-007-1)

在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的甲磺酸依沙替康(32.5mg,0.061mmoL)、2-(4-硝基苯基)乙酸(22.1mg,0.122mmoL)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(23.4mg,0.122mmoL),和1-羟基苯并三唑(16.7mg,0.109mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.61mL)中的溶液中添加三乙胺(0.017mL,12.34mg,0.122mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得混合溶液用乙酸乙酯进行萃取。将所得有机层在减压下浓缩,得到U-007-1(26.8mg,产率:73.23%)。

MS(ESI)m/z 598$(M+H)^+$

[0136] 7-2.U-007

[C257]



(U-007)

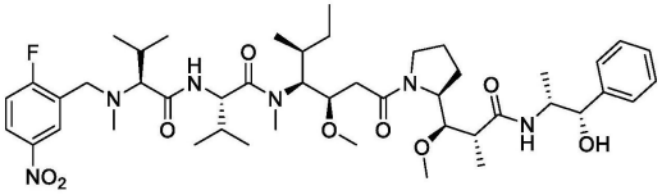
将30mL圆底烧瓶中的乙醇(1mL)/二氯甲烷(1mL)混合物中的U-007-1(26.8mg,0.045mmoL)和10%NX型钯碳(20.3mg,0.0954mmoL)的溶液在氢气氛下于室温搅拌2小时。反应完成后,通过过滤分离催化剂,并且在减压下浓缩溶剂。向所得残余物中加入乙醇,将沉淀的固体通过过滤收集并用乙醇洗涤,得到呈浅褐色固体的U-007(24.2mg,产率:95.06%)。

MS(DUIS)m/z 569$(M+H)^+$

[0137] 产生实例8.U-008

8-1.U-008-1

[C258]



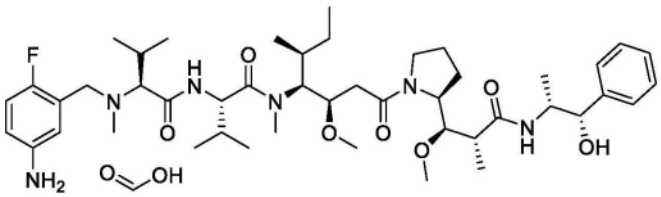
(U-008-1)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的MMAE(0.36g,0.501mmoL)和2-氟-5-硝基苯甲醛(0.25g,1.478mmoL)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.32g,1.510mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。向其中另外加入2-氟-5-硝基苯甲醛(0.25g,1.478mmoL)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.32g,1.510mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得混合溶液用二氯甲烷进行萃取。将所得有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M(16g),乙酸乙酯:甲醇=100/0(V/V)→90/10(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈淡黄色泡沫状物的U-008-1(406.6mg,产率:93.09%)。

MS(DUIS)m/z 873$(M+H)^+$

[0138] 8-2.

[C259]



(U-008)

将30mL圆柱形烧瓶中的乙酸(0.2mL)中的U-008-1(45.1mg,0.052mmoL)和锌(89.3mg,1.366mmoL)的溶液在氩气氛下于室温搅拌2小时。反应完成后,向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得混合溶液用乙酸乙酯进行萃取。将所得有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M(16g),乙酸乙酯/甲醇=100/0(V/V)→90/10(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的U-008的甲酸盐(13.3mg,产率:28.96%)。

MS(DUIS)m/z 841$(M+H)^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

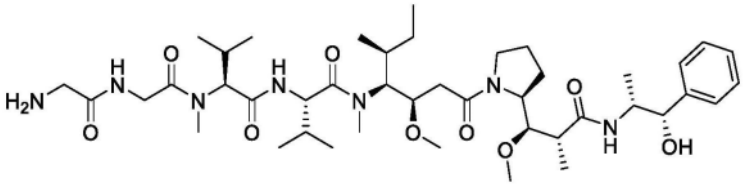
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→95%(10.00min.)

[0139] 产生实例9.U-009

[C260]



(U-009)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的(叔丁氧基羰基)甘氨酰基甘氨酸(8.4mg,0.036mmoL)、1-羟基苯并三唑(6.2mg,0.046mmoL)和MMAE(22.3mg,0.031mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.1mL)中的溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(8.8mg,0.046mmoL),并将所得混合物在60℃下搅拌1小时。将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到无色油状物。

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→95%(10.00min.)

[0140] 将所得化合物溶解于二氯甲烷(1mL)和三氟乙酸(1mL)中,将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后在减压下浓缩。将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩。随后,将所得残余物进行DNH硅胶柱色谱,用二氯甲烷/甲醇(9/1(V/V))洗脱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩。随后,将所得残余物溶解于水/乙腈的混合溶剂中,并冷冻干燥,得到呈无色固体的产生实例9(U-009)(2.2mg,产率:8.51%)。

MS(ESI)m/z 833$(M+H)^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

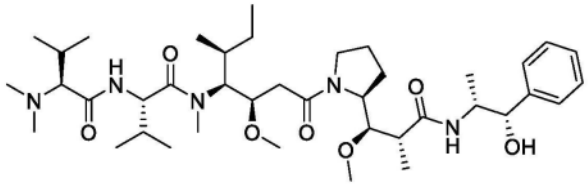
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→95%(10.00min.)

[0141] 产生实例10.U-010

[C261]



(U-010)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的MMAE(0.37g,0.515mmoL)和37%甲醛水性溶液(0.37mL,0.4g,4.97mmoL)在甲醇(5mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.32g,1.510mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得混合溶液用乙酸乙酯进行萃取。将所得有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M

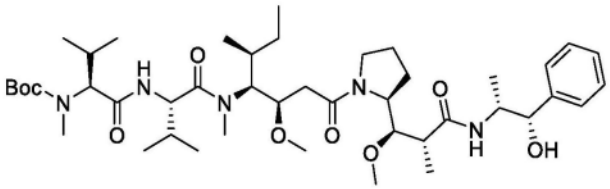
(16g)、二氯甲烷/甲醇＝100/0(V/V)→90/10(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色泡沫状物的U-010(0.18g,产率:47.72%)。

MS(DUIS)m/z 732(M+H)$^+$

[0142] 产生实例11.U-011

11-1.U-011-1

[C262]



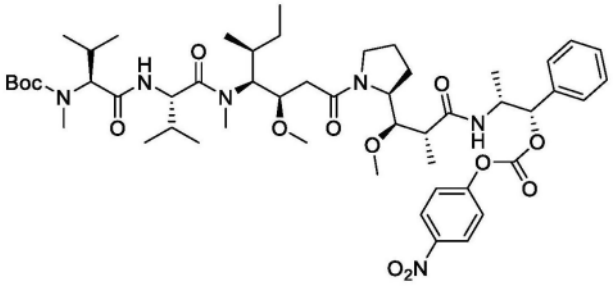
(U-011-1)

在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的MMAE(0.4996g,0.696mmoL)和碳酸钠(0.1503g,1.418mmoL)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加水(5mL),添加二碳酸二叔丁酯(0.185mL,0.19g,0.848mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌18小时,然后在50℃下搅拌1小时。向其中添加二碳酸二叔丁酯(0.015mL,0.02g,0.069mmoL),并将所得混合物在50℃搅拌1小时。向其中另外加入二碳酸二叔丁酯(0.015mL,0.02g,0.069mmoL),并将所得混合物在50℃搅拌2小时。反应完成后,向反应溶液中加入乙酸乙酯和饱和卤水,并将所得混合物在室温下搅拌一会儿。将所得有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈白色泡沫状物的U-011-1(570.5mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 818(M+H)$^+$

[0143] 11-2.U-011-2

[C263]



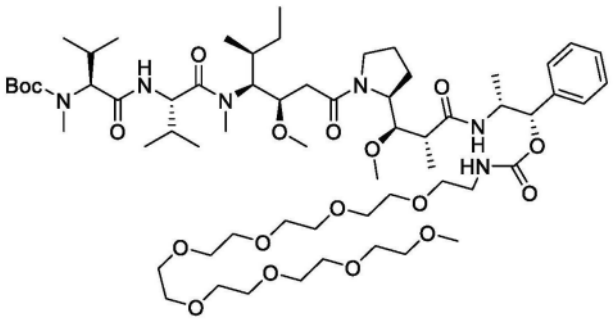
(U-011-2)

向0.2-0.5mL微波反应容器中的二氯甲烷(1mL)中的U-011-1(51.0mg,0.062mmoL)和双(4-硝基苯基)碳酸酯(38.8mg,0.128mmoL)的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.035mL,25.97mg,0.201mmoL),该容器是氮气密封的,并将所得混合物在室温下搅拌3小时。随后,将混合物放入微波反应器(拜泰齐公司(Biotage))中,并且在80℃下反应1小时。随后,向其中另外加入双(4-硝基苯基)碳酸酯(100.0mg,0.329mmoL)和二氯甲烷(0.5mL),并将所得混合物在室温下搅拌66小时。将反应溶液进行YAMAZEN中压制备(通用优质硅胶,S(7g)(双连通的),用已烷/乙酸乙酯(＝33/67(V/V)→12/88(V/V)洗脱)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈浅黄色泡沫状物的U-011-2(46.7mg,产率:76.19%)。

MS(ESI)m/z 983(M+H)$^+$

[0144] 11-3.U-011-3

[C264]



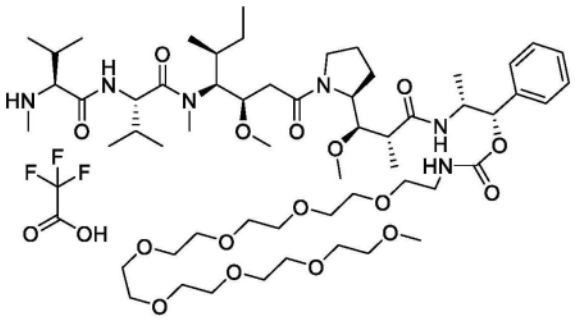
(U-011-3)

向20mL梨形烧瓶中的U-011-2(46.7mg,0.047mmoL)和3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十五烷-1-胺(34.3mg,0.089mmoL)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.030mL,22.26mg,0.172mmoL),将所得混合物在氩气氛下、在室温下搅拌4小时,然后在室温下静置16.75小时。将反应溶液用二氯甲烷稀释,装入Fuji Silysia Chromatorex Q-Pack DIOL-60Size 20中,用已烷/乙酸乙酯(=0→100)洗脱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的U-011-3(49.2mg,产率:84.38%)。

MS(ESI)m/z 1227$(M+H)^+$

[0145] 11-4.U-011

[C265]



(U-011)

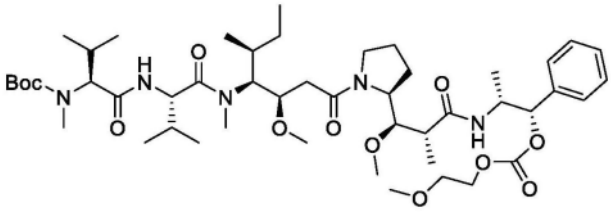
在室温下,向30mL梨形烧瓶中的二氯甲烷(2mL)中的U-011-3(47mg,0.038mmoL)的溶液中添加三氟乙酸(0.50mL,744.5mg,6.53mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.67小时。随后,将反应溶液在减压下浓缩。向浓缩的残余物中添加乙腈/水(=1/9(V/V))中的0.1%甲酸溶液,并将所得混合物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-011的三氟乙酸盐(47.3mg,产率:99.51%)。

MS(ESI)m/z 1127$(M+H)^+$

[0146] 产生实例12.U-012

12-1.U-012-1

[C266]



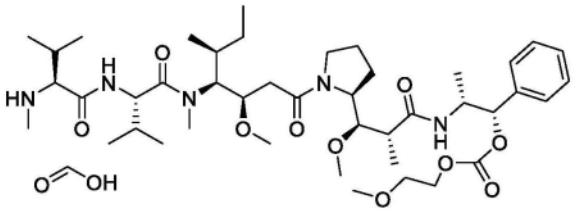
(U-012-1)

向0.2mL-0.5mL微波反应容器中的U-011-1(12.95mg,0.016mmoL)和4-二甲基氨基吡啶(1.46mg,0.012mmoL)在吡啶(0.3mL)中的溶液添加2,4,6-三甲基吡啶(0.010mL,9.17mg,0.076mmoL)和2-甲氧基乙基2-氯甲酸酯(0.050mL,59.6mg,0.43mmoL),该容器是氮气密封的,将该混合物置于微波反应器(拜泰齐公司)中,并在100℃下反应3小时。将该反应溶液用乙酸乙酯稀释,循序用水洗涤一次,用5%硫酸氢钾水性溶液洗涤三次,用碳酸氢钠饱和水性溶液洗涤一次,用饱和卤水洗涤一次,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩。将浓缩的残余物溶解于己烷/乙酸乙酯(=4/6(V/V)),装入Fuji Silysia Chromatorex Q-Pack DIOL-60Size 10,用己烷/乙酸乙酯(=39/61(V/V)→18/82(V/V))洗脱,并将包含所得目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的U-012-1(9.4mg,产率:64.53%)。

MS(ESI)m/z 920(M+H)$^+$

[0147] 12-2.U-012

[C267]



(U-012)

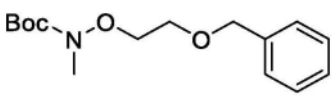
在室温下,向20mL梨形烧瓶中的二氯甲烷(1mL)中的U-012-1(9.4mg,0.01022mmoL)的溶液中添加三氟乙酸(0.050mL,74.45mg,0.653mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,在室温下向其中另外添加三氟乙酸(0.450mL,670.05mg,5.88mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。随后,将反应溶液在减压下浓缩。将浓缩的残余物通过HPLC(Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm,乙腈/水(V/V)=30/70→95/5中的0.1%甲酸溶液)进行分级,并在减压下浓缩包含目标化合物的级分。向浓缩的残余物中添加0.1%甲酸水性溶液,并将所得混合物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-012的甲酸盐(3.8mg,产率:42.95%)。

MS(ESI)m/z 820(M+H)$^+$

[0148] 产生实例13.U-013

13-1.U-013-1

[C268]

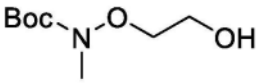


(U-013-1)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向200mL圆底烧瓶中的叔丁基羟基(甲基)氨基甲酸酯(7.40g,50.3mmoL)和碳酸钾(13.84g,100mmol)在乙腈(50mL)中的溶液中添加((2-溴乙氧基)甲基)苯(11.36g,52.8mmoL),并将所得混合物在80℃下搅拌5小时。反应完成后,让反应混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩。向所得残余物中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得混合物用二异丙醚进行两次萃取。将所得有机层合并,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,L(40g),己烷/乙酸乙酯=95/5(V/V)→80/20(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的U-013-1(15.11g,产率:定量)。

[0149] 13-2.U-013-2

[C269]

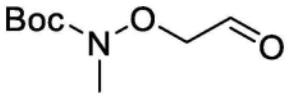


(U-013-2)

将200mL圆底烧瓶中的U-013-1(2.8g,9.95mmoL)和10%钯碳(1.4g,0.658mmoL)在乙醇(50mL)中的溶液在氢气氛下于室温搅拌4小时。反应完成后,通过过滤将催化剂分离,将反应溶液在减压下浓缩,得到呈淡黄色油状物的U-013-2(1.90g,产率:99.84%)。

[0150] 13-3.U-013-3

[C270]

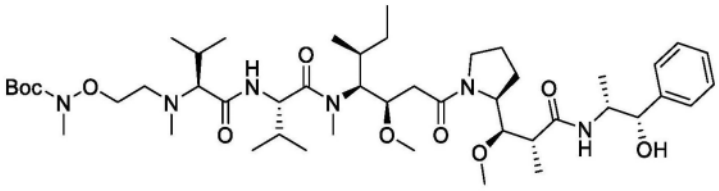


(U-013-3)

在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的U-013-2(0.19g,0.994mmoL)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(0.51g,1.202mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。反应完全后,向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,进一步添加硫代硫酸钠水性溶液,将所得混合物在室温下搅拌20分钟,然后将所得混合溶液用二氯甲烷进行萃取。将所得有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈浅黄色油状物的U-013-3(162.7mg,产率:86.54%)。

[0151] 13-4.U-013-4

[C271]



(U-013-4)

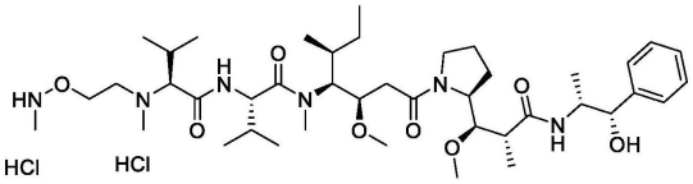
在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的MMAE(0.30g,0.418mmoL)和U-013-3(0.16g,0.846mmoL)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.18g,0.849mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,向反应溶液中添加

碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得混合溶液用二氯甲烷进行萃取。将所得有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的U-013-4的粗产物。将所得粗产物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M(16g),乙酸乙酯/甲醇＝100/0(V/V)→95/5(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色泡沫状物的U-013-4(206.5mg,产率:55.46%)。

MS(DUIS)m/z 893$(M+H)^+$

[0152] 13-5.U-013

[C272]



(U-013的盐酸盐)

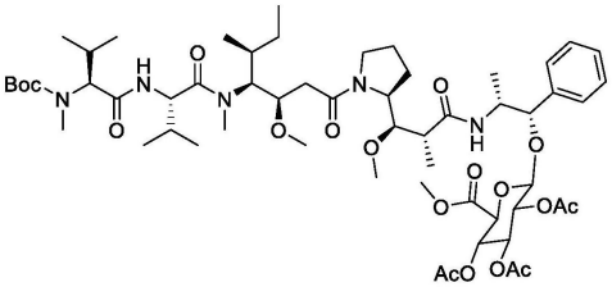
在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的U-013-4(45.3mg,0.051mmoL)在二氯甲烷(0.2mL)中的溶液中添加氯化氢在1,4-二噁烷中的4M溶液(1mL,4mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩,然后溶于水和乙腈的混合溶剂中,冷冻干燥,得到呈浅黄色泡沫状物的U-013的盐酸盐(44.3mg,产率:定量)。

MS(DUIS)m/z 791$(M+H)^+$

[0153] 产生实例14.U-014

14-1.U-014-1

[C273]



(U-014-1)

在室温下,向10mL圆柱形烧瓶中的U-011-1(102.1mg,0.125mmol)和(2R,3R,4S,5R,6S)-2-溴-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(463.2mg,1.17mmoL)在二氯甲烷(1.8mL)中的溶液中添加2,4,6-三甲基吡啶(0.255mL,233.8mg,1.93mmoL)。在氩气氛下,向其中添加三氟甲磺酸银(387.2mg,1.93mmoL),然后将所得混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,将反应溶液用乙酸乙酯稀释、通过硅藻土545过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将所得滤液和洗涤液循序用5%硫酸氢钾水性溶液、碳酸氢钠饱和水性溶液以及饱和卤水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到浓缩的残余物。将浓缩的残余物在以下条件下纯化,得到呈白色泡沫状物的U-014-1(128mg,产率:90.4%)。

MS(DUIS)m/z 1134$(M+H)^+$

[制备条件]

循环制备型装置(YMC公司(YMC Co.,Ltd.)):LC Forte/R

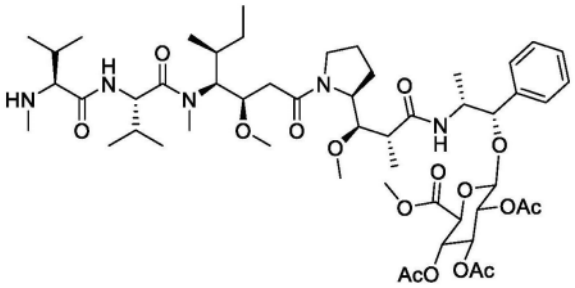
柱(YMC公司):连接并使用T-30000(21.2 mmφ x 600 mm,50nm)、T-4000(21.2 mmφ x 600 mm,10nm)以及T-2000(21.2 mmφ x 600 mm,5nm)的三根柱。

洗脱液:乙酸乙酯

温度:室温

[0154] 14-2.U-014

[C274]



(U-014)

在氩气氛下、在冰冷却伴随搅拌下,向100mL圆底烧瓶中的U-014-1(166mg,0.146mmoL)和2,6-二甲基吡啶(0.090mL,83.27mg,0.777mmoL)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(0.135mL,166.05mg,0.747mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌1小时。反应完成后,在冰冷却下向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得溶液分离。将所得水性层用二氯甲烷进行萃取,将所得有机层合并并经无水硫酸钠干燥,得到浓缩的残余物。将浓缩的残余物在以下条件下纯化,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到无色油状物。向其中添加乙腈(2mL)和蒸馏水(5mL),然后将所得混合物冷冻干燥,得到呈白色粉末的U-014(43.3mg,产率:28.61%)。

MS(DUIS)m/z 1034$(M+H)^+$

[制备条件]

循环制备型装置(YMC公司(YMC Co.,Ltd.)):LC Forte/R

柱(YMC公司):连接并使用T-30000(21.2 mmφ x 600 mm,50nm)、T-4000(21.2 mmφ x 600 mm,10nm)以及T-2000(21.2 mmφ x 600 mm,5nm)的三根柱。

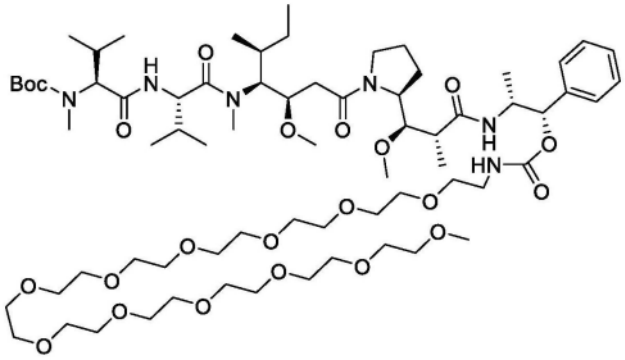
洗脱液:乙酸乙酯

温度:室温

[0155] 产生实例15.U-015

15-1.U-015-1

[C275]



(U-015-1)

向30mL圆柱形烧瓶中的U-011-2(101.3mg,0.103mmoL)和2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧杂三十七烷-37-胺(98.1mg,0.175mmoL)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.060mL,44.52mg,0.344mmoL),并将所得混合物在氩气氛下于室温搅拌7小时。在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩。将所得残余物在以下条件下分离和纯化,将所得乙酸乙酯溶液(150mL)循序用水(50mL)洗涤两次并用饱和卤水(50mL)洗涤一次,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到呈无色油状物的U-015-1(91.8mg,产率:63.47%)。

MS(DUIS)m/z 702$(M+2H)^{2+}$

[制备条件]

循环制备型装置(YMC公司(YMC Co.,Ltd.)):LC Forte/R

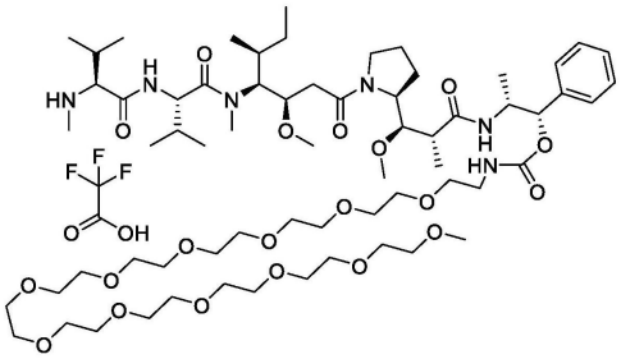
柱(YMC公司):T-30000(21.2 mmφ x 600 mm,50nm)、T-4000(21.2 mmφ x 600mm,10nm)以及T-2000(21.2 mmφ x 600 mm,5nm)的三重连接。

洗脱液:乙酸乙酯

温度:室温

[0156] 15-2.U-015

[C276]



(U-015)

在冰冷却下,向50mL圆底烧瓶中的U-015-1(88.2mg,0.063mmoL)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.48mL,714.72mg,6.27mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌1.25小时,然后在室温下搅拌1.5小时。在反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩。向浓缩的残余物中添加在乙腈/水(=1/9(V/V)(5mL))溶液中的0.1%甲酸溶液和在乙腈/水(=5/5(V/V)(5mL))溶液中的0.1%甲酸溶液,并将所得混合物冷冻干燥,得到呈无色油状物的U-

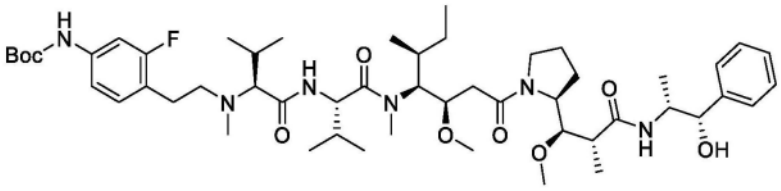
015的三氟乙酸盐(96.1mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 1304(M+H)$^+$

[0157] 产生实例16.U-016

16-1.U-016-1

[C277]



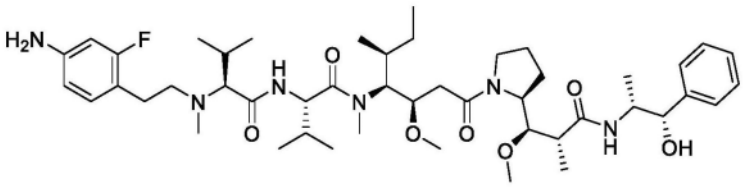
(U-016-1)

向50mL圆底烧瓶中的(3-氟-4-(2-氧代乙基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(57.0mg,0.225mmoL)和MMAE(106.3mg,0.148mmoL)在二氯甲烷(2.5mL)中的溶液中添加乙酸(0.015mL,15.83mg,0.264mmoL),然后在冰冷却下、在氩气氛伴随搅拌下,向其中添加三乙酰氧基硼氢化钠(65.0mg,0.307mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。反应完成后,将反应溶液用乙酸乙酯(5mL)稀释,向其中添加碳酸氢钠饱和水性溶液(3mL),将所得混合物在室温下搅拌一会儿,然后将所得溶液分离。将所得有机层用饱和卤水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩。将浓缩的残余物溶解于己烷/乙酸乙酯(=50/50(V/V)),进行Fuji Silysia Chromatorex Q-Pack DIOL-60Size 10,用己烷/乙酸乙酯(=50/50(V/V)→19/81(V/V))洗脱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,以给出呈白色泡沫状物的U-016-1(140.2mg,产率:99.13%)。

MS(ESI)m/z 955(M+H)$^+$

[0158] 16-2.U-016

[C278]



(U-016)

在氩气氛下、在冰冷却伴随搅拌下,向50mL圆底烧瓶中的U-016-1(136mg,0.142mmoL)在二氯甲烷(3.6mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.545mL,811.51mg,7.12mmoL),将所得混合物在冰冷却下搅拌0.5小时,然后在室温下搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩,向其中添加二氯甲烷(5mL)和碳酸氢钠饱和水性溶液(5mL),并将所得混合物分离。将所得有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到浓缩的残余物。将浓缩的残余物在以下条件下分离纯化,将所得级分在减压下浓缩,得到呈白色泡沫状物的U-016(93.9mg,产率:77.13%)。

MS(ESI)m/z 855(M+H)$^+$

循环制备型装置(YMC公司(YMC Co.,Ltd.)):LC Forte/R

柱(YMC公司):T-30000(21.2 mmφ x 600 mm,50nm)、T-4000(21.2 mmφ x 600mm,10nm)

以及T-2000(21.2 mmφ x 600 mm,5nm)的三重连接。

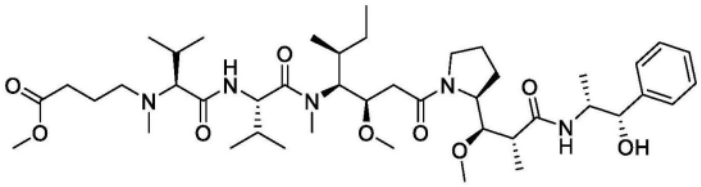
洗脱液:乙腈

温度:室温

[0159] 产生实例17.U-017

17-1.U-017-1

[C279]

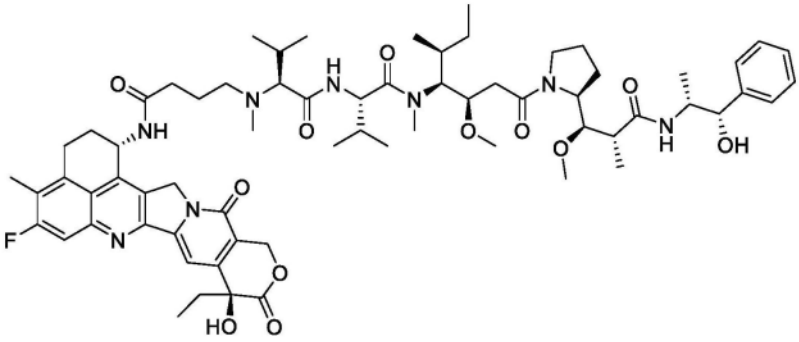


(U-017-1)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的MMAE(71.8mg,0.100mmoL)和4-氧代丁酸甲酯(34.8mg,0.300mmoL)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(63.6mg,0.300mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得混合溶液用乙酸乙酯进行萃取。将所得有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的U-017-1的粗产物。将所得固体进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M(16g),二氯乙烷/甲醇=100/0(V/V)→90/10(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色泡沫状物的U-017-1(20.2mg,产率:24.69%)。

[0160] 17-2.U-017

[C280]



(U-017)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的U-017-1(20.2mg,0.025mmoL)在乙醇(0.4mL)中的溶液中添加2N氢氧化钠水性溶液(0.050mL,4mg,0.100mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。向其中添加2N盐酸(0.2mL)以中和混合物,然后在减压下蒸馏去除溶剂。向所得残余物中添加N,N-二甲基甲酰胺(0.4mL),进一步添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(7.5mg,0.039mmoL)、1-羟基苯并三唑(6.5mg,0.042mmoL)、依喜替康甲磺酸盐(13.1mg,0.025mmoL)和三乙胺(0.01mL,7.26mg,0.072mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌14小时。反应完成后,向反应溶液中添加水,向其中添加乙酸乙酯以分离该反应溶液,然后通过过滤将所得不溶性物质分离。将所得有机层进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,S(7g),二氯乙烷/甲醇=90/10(V/V)→80/20(V/V)),

并将包含目标化合物的级分(Rf值＝0.4(二氯乙烷/甲醇＝90/10(V/V)))在减压下浓缩。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分用碳酸氢钠饱和水性溶液中和,然后在减压下浓缩。向所得残余物中添加水,然后将所得混合物用乙酸乙酯萃取两次。将所得有机层经无水硫酸镁干燥,在减压下蒸馏去除溶剂,然后将所得残余物溶解于水/乙腈中并冷冻干燥,得到呈无色固体的U-017(3.8mg,产率:12.6%)。

MS(DUIS)m/z 1222$(M+H)^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

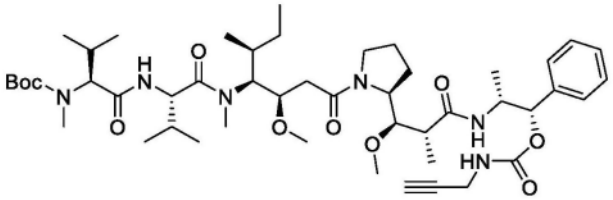
洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→50%(10.00min.)

[0161] 产生实例18.U-018

18-1.U-018-1

[C281]



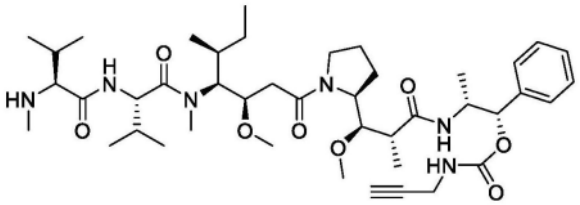
(U-018-1)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的U-011-2(61.5mg,0.063mmoL)在二氯甲烷(0.4mL)中的溶液中添加丙-2-炔-1-胺(0.008mL,6.88mg,0.125mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(Rf值＝0.25(已烷/乙酸乙酯＝20/80(V/V))(二氧化硅,M(16g))),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色固体的U-018-1(57.6mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 900$(M+H)^+$

[0162] 18-2.U-018-2

[C282]



(U-018-2)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的二氯甲烷(0.2mL)中的U-018-1(67.6mg,0.075mmoL)的溶液中添加三氟乙酸(0.064mL,95.36mg,0.836mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩,将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色固体的U-018-2(17.2mg,产率:28.63%)。

MS(ESI)m/z 799$(M+H)^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

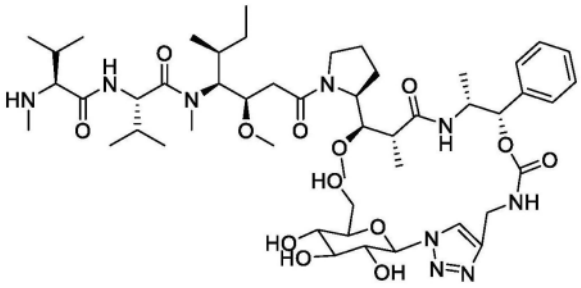
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)→乙腈中的0.1%甲酸溶液(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→95%(10.00min.)

[0163] 18-3.U-018

[C283]



(U-018)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的U-018-2(8.8mg,0.011mmoL)在水(0.1mL)中的溶液中添加(2R,3R,4S,5S,6R)-2-叠氮化物-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(3.8mg,3.09μmoL)、硫酸铜(II)五水合物(3.5mg,0.022mmoL)和抗坏血酸钠(7.1mg,0.033mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌5分钟。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的U-018(3.1mg,产率:28.03%)。

MS(DUIS)m/z 1046(M+HCOO)$^-$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

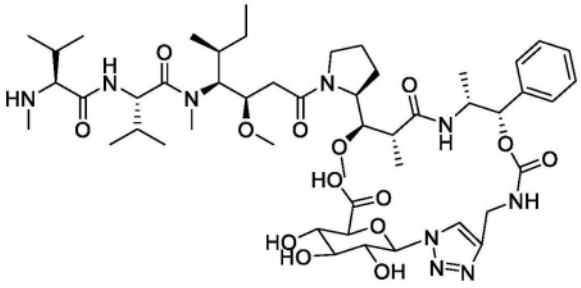
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈中的0.1%甲酸溶液(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→61%(6.00min.)

[0164] 产生实例19.U-019

[C284]



(U-019)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的产生实例18-1(U-018-1)(8.2mg,10.26μmoL)在水(0.2mL)中的溶液中添加(2R,3R,4S,5S,6R)-6-叠氮化物-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸(2.8mg,0.013mmoL)、硫酸铜(II)五水合物(2.0mg,0.013mmoL)和抗坏血酸钠(3.5mg,0.016mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌5分钟。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的U-019(5.4mg,产率:51.68%)。

MS(ESI)m/z 1016(M-H)$^-$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

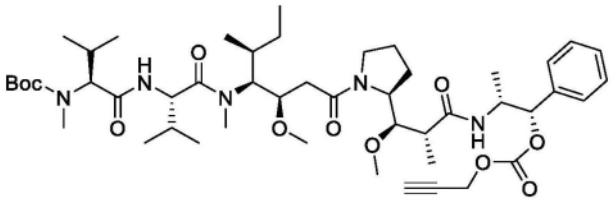
洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈中的0.1%甲酸溶液(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→61%(7.00min.)

[0165] 产生实例20.U-020

20-1.U-020-1

[C285]



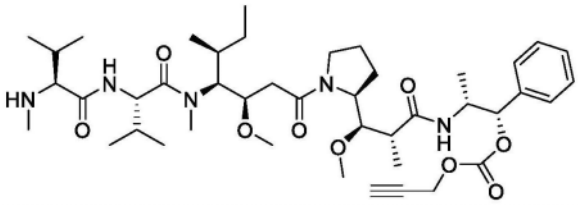
(U-020-1)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的U-011-2(50.0mg,0.051mmoL)在二氯甲烷(0.2mL)中的溶液中添加丙-2-炔-1-醇(0.00587mL,5.71mg,0.102mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌45分钟。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加4-二甲基氨基吡啶(0.8mg,6.55μmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2.5小时。随后,向其中另外添加丙-2-炔-1-醇(0.00587mL,5.71mg,0.102mmoL),并将所得混合物搅拌14小时。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(Rf值=0.3(己烷/乙酸乙酯=20/80(V/V)(二氧化硅,M(16g))),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色固体的U-020-1(37.8mg,产率:82.57%)。

MS(ESI)m/z 900(M+H)$^+$

[0166] 20-2.U-020-2

[C286]



(U-020-2)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的二氯甲烷(0.2mL)中的U-020-1(36.8mg,0.041mmoL)的溶液中添加三氟乙酸(0.069mL,102.81mg,0.902mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2.5小时。在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩,将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-020-2(18.2mg,产率:55.65%)。

MS(ESI)m/z 800(M+H)$^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

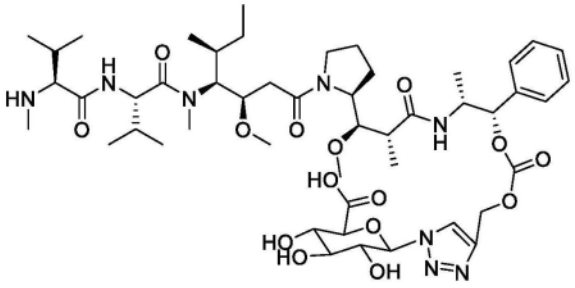
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈中的0.1%甲酸溶液(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→75%(6.50min.)

[0167] 20-3.U-020

[C287]



(U-020)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的U-020-2(5.8mg,7.25μmol)在水(0.3mL)中的溶液中添加(2R,3R,4S,5S,6R)-6-叠氮化物-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸(2.3mg,10.49μmoL)、硫酸铜(II)五水合物(0.6mg,2.403μmoL)和抗坏血酸钠(0.8mg,3.77μmoL),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的U-020(6.3mg,产率:85.26%)。

MS(ESI)m/z 1020$(M+H)^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

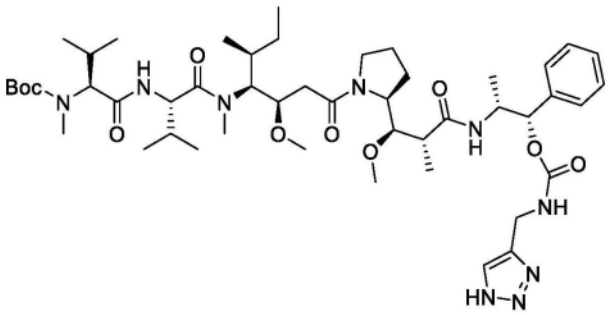
洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈中的0.1%甲酸溶液(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→61%(6.00min.)

[0168] 产生实例21.U-021

21-1.U-021-1

[C288]



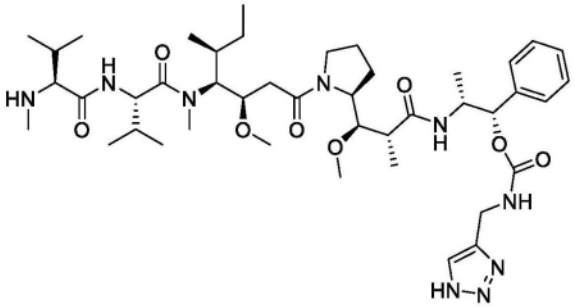
(U-021-1)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的U-011-2(25mg,0.025mmoL)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲胺盐酸盐(7.0mg,0.052mmoL)和三乙胺(0.00354mL,2.57mg,0.025mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,向其中添加N,N-二甲基甲酰胺(1mL),并将所得混合物搅拌1小时。反应完成后,向反应溶液中添加水,并将所得混合溶液用乙酸乙酯进行萃取。将所得有机层用饱和卤水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到U-021-1的粗产物。将粗产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

MS(ESI)m/z 942(M+H)$^+$

[0169] 21-2.U-021

[C289]



(U-021)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的U-021-1的粗产物(284mg(含量:8.5%))在二氯甲烷(0.5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.10mL,149mg,1.307mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-021的三氟乙酸盐(8.8mg)。

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈中的0.1%甲酸溶液(溶液B)

梯度(溶液B):5%(0.00min.)→95%(10.50min.)

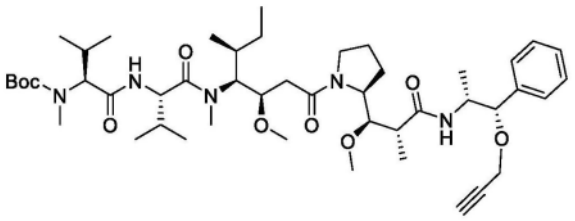
[0170] 将所得固体溶解于二氯甲烷中,用碳酸氢钠水性溶液和饱和卤水洗涤并经无水硫酸钠干燥。将所得残余物在减压下浓缩,得到呈白色固体的U-021(7.0mg,21-1和21-2的总产率:32.63%)。

MS(ESI)m/z 840(M-H)$^-$

[0171] 产生实例22.U-022

22-1.U-022-1

[C290]



(U-022-1)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向50mL圆底烧瓶中的U-011-1(400mg,0.489mmoL)在甲苯(6mL)中的溶液中添加3-溴丙-1-炔(0.11mL,173.8mg,1.461mmoL)、四丁基溴化铵(33.2mg,0.103mmoL)和8N氢氧化钠(0.061mL,19.52mg,0.488mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌6小时。反应完成后,向反应溶液中添加氯化铵饱和水性溶液,并将所得混合溶液用二氯甲烷进行萃取。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色固体的U-022-1(142.1mg,产率:33.95%)。

MS(ESI)m/z 857(M+H)$^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

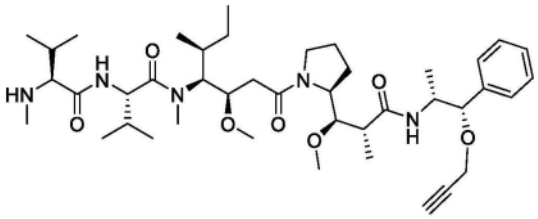
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):50%(0.00min.)→100%(10.00min.)

[0172] 22-2.U-022-2

[C291]



(U-022-2)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的二氯甲烷(0.4mL)中的U-022-1(142.1mg,0.166mmoL)的溶液中添加三氟乙酸(0.254mL,378mg、3.32mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌20小时。在反应完成后,将反应混合物通过三乙胺中和并且在减压下浓缩。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-022-2(69.6mg,产率:55.47%)。

MS(DUIS)m/z 757(M+H)$^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

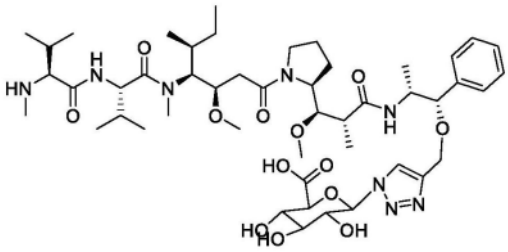
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):0%(0.00min.)→50%(10.00min.)

[0173] 22-3.U-022

[C292]



(U-022)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的U-022-2(30mg,0.040mmoL)在水(1mL)中的溶液中添加(2S,3S,4S,5R,6R)-6-叠氮化物-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸(11.2mg,0.051mmoL)、硫酸铜五水合物(3.1mg,0.012mmoL)和抗坏血酸钠(12.7mg,0.060mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌15小时。将所得残余物置于以下条件下,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈黄色固体的U-022的粗产物。

柱:Waters XSelect HSS C18SB OBD 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

洗脱溶剂:

0.1%甲酸水性溶液/乙腈中的0.1%甲酸溶液=90/10(溶液A)-

0.1%甲酸水性溶液/乙腈中的0.1%甲酸溶液=10/90(溶液B)

梯度(溶液B):0%(0.00min.)→0%(5.00min.)→50%(5.10min.)→50%(20.00min.)

将所得U-022的粗产物在以下条件下纯化并将所得残余物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-022(18.8mg,产率:37.72%)。

MS(ESI)m/z 976$(M+H)^+$

柱:Asahipak GS-510-20G,GS-310-20G以及GS-310-20G(三重连接)(昭和电工公司(Shodex))20*500mm,13μm

流速:7.5mL/min。

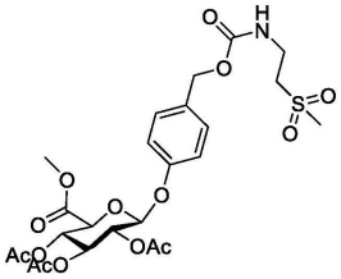
洗脱溶剂:0.1%甲酸/乙腈中的0.1%甲酸=90/10

检测波长:254nm

[0174] 产生实例23.U-023

23-1.U-023-1

[C293]



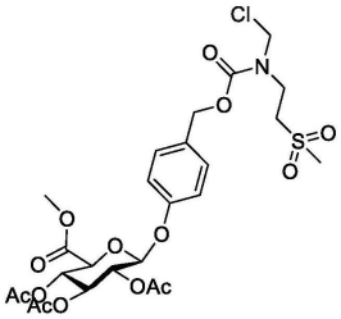
(U-023-1)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向50mL圆底烧瓶中的(2S,3S,4S,5R,6S)-2-(甲氧基羰基)-6-(4-((((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)苯氧基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-甲苯基三乙酸酯(0.7982g,1.318mmoL)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中循序添加N,N-二异丙基乙胺(1.20mL,0.86g,6.89mmoL)和2-(甲基磺酰基)乙-1-胺盐酸盐(0.2105g,1.319mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌72小时。在反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩,将残余物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用碳酸氢钠饱和水性溶液(10mL)洗涤五次,然后用饱和卤水(20mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,L(40g),己烷/乙酸乙酯=10/90(V/V),(Rf=0.51(己烷/乙酸乙酯=10/90(V/V))),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色泡沫状物的U-023-1(677.8mg,产率:87.21%)。

MS(ESI)m/z 635$(M+HCOOH)^+$

[0175] 23-2.U-023-2

[C294]



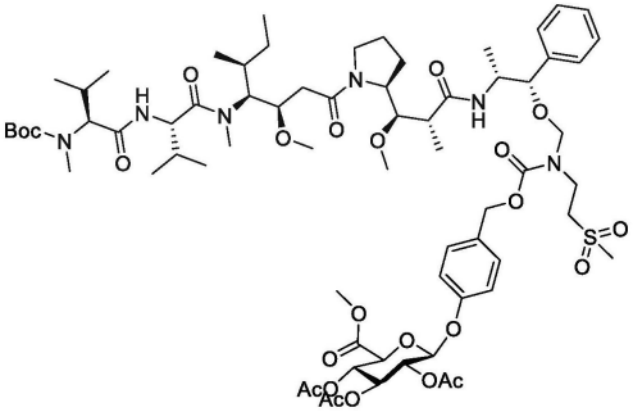
(U-023-2)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的U-023-1(100.3mg,0.170mmoL)在二氯甲烷(1.5mL)中的溶液中循序添加多聚甲醛(9.30mg,0.310mmoL)和三甲基甲硅烷基氯化物(33μL,28.25mg,0.260mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌5小时。将反应溶液过滤,用二氯甲烷洗涤,并将所得滤液于室温在减压下浓缩,得到呈白色泡沫状物的U-023-2(107.1mg,产率:98.67%)。

MS(ESI)m/z 651$(M+H_2O)^+$

[0176] 23-3.U-023-3

[C295]



(U-023-3)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的U-011-1(100.8mg,0.123mmoL)在二氯甲烷(0.5mL)中的溶液中循序添加N,N-二异丙基乙胺(150μL,111.3mg,0.861mmoL)和U-023-2(108.55mg,0.170mmoL)在二氯甲烷(1mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌22.5小时。随后,在室温下向其中添加2,4,6-三甲基吡啶(110μL,101.2mg,0.835mmoL),然后向其中添加U-023-2(171.3mg,0.268mmoL)在二氯甲烷(2mL)中的溶液,将所得混合物在室温下搅拌21小时,然后向反应溶液喷氮以蒸馏去除溶剂。向其中添加二氯甲烷(0.75mL),然后向其中添加N,N-二异丙基乙胺(250μL,185.5mg,1.435mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。随后,将混合物进行冰冷却,并向其中滴加U-023-2(446.7mg,0.700mmoL)在二氯甲烷(3mL)中的溶液。添加完成后,将所得混合物升温至室温,并搅拌18小时。将反应溶液浓缩,用乙酸乙酯稀释,循序用5重量%的硫酸氢钾水性溶液、碳酸氢钠饱和水性溶液以及饱和卤水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(Fuji Silysia Chromatorex Q-Pack DIOL-60Size 60,己烷/乙酸乙酯=30/70(V/V)(Rf=0.30(己烷/乙酸乙酯=30/70(V/V))),并将包含目标

化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色泡沫状物的U-023-3的粗产物。

将所得白色泡沫状物在以下条件下纯化,得到呈白色固体的U-023-3(46.0mg,产率:26.3%)。

MS(ESI)m/z 1420(M+H)$^+$

柱:YMC-GPC T-30000,T-4000以及T-2000(三重连接)21.2*600mm,10μm

流速:15mL/min。

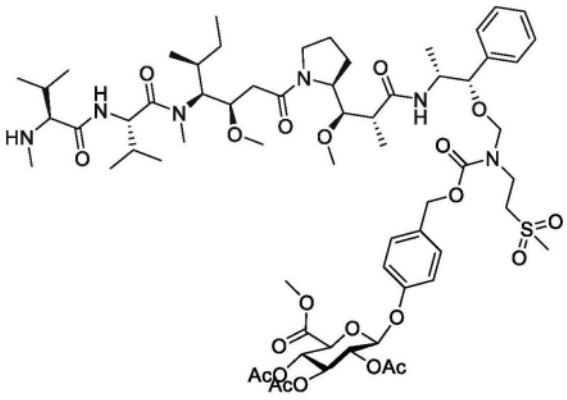
洗脱溶剂:乙酸乙酯

温度:室温

检测波长:254nm,285nm

[0177] 23-4.U-023-4

[C296]



(U-023-4)

在氩气氛下、在冰冷却伴随搅拌下,向100mL圆底烧瓶中的U-023-3(43.2mg,0.030mmoL)和2,6-二甲基吡啶(160μL,143mg,1.381mmoL)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(240μL,295.2mg,1.328mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌20小时。随后,在冰冷却下向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液(20mL),将所得混合物在室温下搅拌一会儿,然后向其中添加二氯甲烷进行萃取。将所得水性层用二氯甲烷进行萃取,将所得有机层合并,经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将所得残余物在以下条件下纯化,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到白色泡沫状物。向其中添加乙腈(2mL)和蒸馏水(4mL),然后将所得混合物冷冻干燥,得到呈白色粉末的U-023-4(18.3mg,产率:45.58%)。

MS(ESI)m/z 1320(M+H)$^+$

柱:Asahipak GS-510－20G,GS-310－20G以及GS-310－20G(三重连接)(昭和电工公司(Shodex))20*500mm,13μm

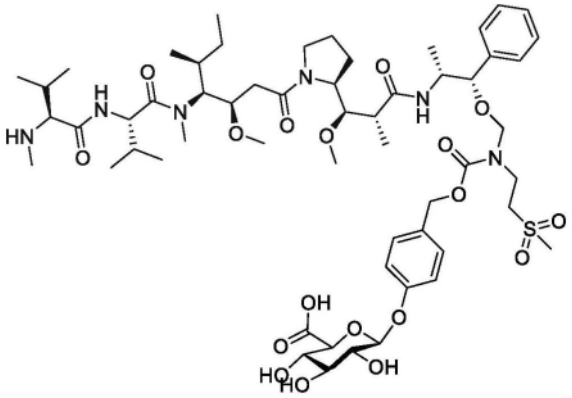
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:乙腈

检测波长:220nm

[0178] 23-5.U-023

[C297]



(U-023)

在空气气氛下、在冰冷却搅拌下,向20mL梨形烧瓶中的U-023-4(17.1mg,0.013mmoL)在甲醇(4mL)中的溶液中添加1N氢氧化锂(52μL,1.25mg,0.052mmoL),然后将所得混合物升温至室温,并搅拌9.5小时。随后,向其中添加50mM甲酸铵水性溶液(4mL,12.61mg,0.200mmoL)。将所得混合物在以下条件下纯化,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩。向浓缩的残余物中添加乙腈(15mL),然后将所得混合物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-023(13.10mg,产率:85.71%)。

MS(ESI)m/z 1180$(M+H)^+$

柱:XSelect CSH,Prep Fluoro-Phenyl(沃特世公司(Waters Corporation))5μm19*150mm

流速:17mL/min。

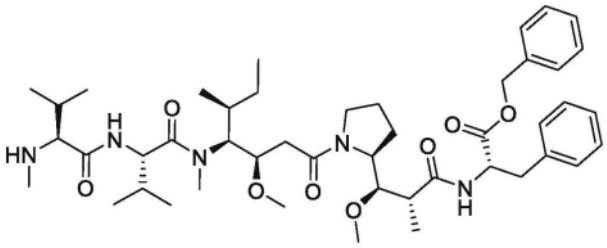
洗脱溶剂:10%甲醇水性溶液(溶液A)-90%甲醇水性溶液(溶液B)

梯度(溶液B):50%(0.00min.)→50%(3.00min.)→62%(9.50min.)

检测波长:220nm

[0179] 产生实例24.

[C298]



(U-024)

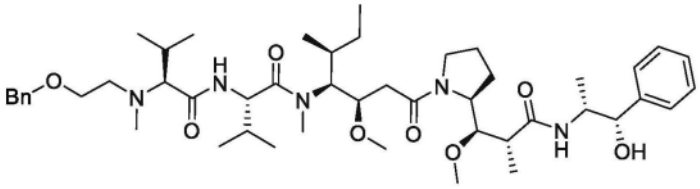
在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的MMAF(0.22g,0.301mmoL)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加甲磺酸(58μL,0.09g,0.893mmoL),并将所得混合物在60℃下搅拌4小时。反应完成后,向反应溶液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液,并将所得混合溶液用乙酸乙酯进行萃取。将所得有机层用水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M(16g),乙酸乙酯/甲醇=100/0(V/V)→60/40(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色泡沫状物的U-024(183.9mg,产率:74.61%)。

MS(ESI)m/z 821$(M+H)^+$

[0180] 产生实例25.U-025

25-1.U-025-1

[C299]



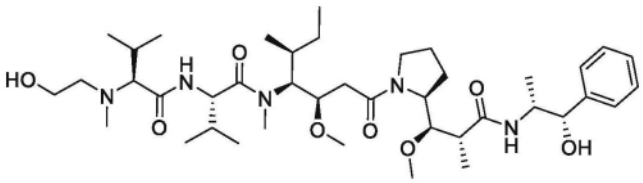
(U-025-1)

在室温伴随搅拌下,向5mL样品瓶中的MMAE(43.5mg,0.061mmoL)在二氯甲烷(1mL)中的溶液循序添加2-(苄基氧基)乙醛(10.3μL,11.01mg,0.067mmoL)、乙酸(5.2μL,5.49mg,0.091mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(25.1mg,0.118mmoL),然后将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。反应完成后,在室温伴随搅拌下,向其中滴加碳酸氢钠饱和水性溶液(1.5mL),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将所得有机层分离,然后将所得水性层用二氯甲烷进行萃取,将所得有机层合并,经无水硫酸钠干燥并过滤。将所得滤液浓缩,将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,S(7g),二氯甲烷/2-丙醇=95/5(V/V))(Rf=0.47(二氯甲烷/2-丙醇=95/5(V/V))),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色泡沫状物的U-025-1(43.8mg,产率:84.84%)。

MS(ESI)m/z 853(M+H)$^+$

[0181] 25-2.U-025的合成

[C300]



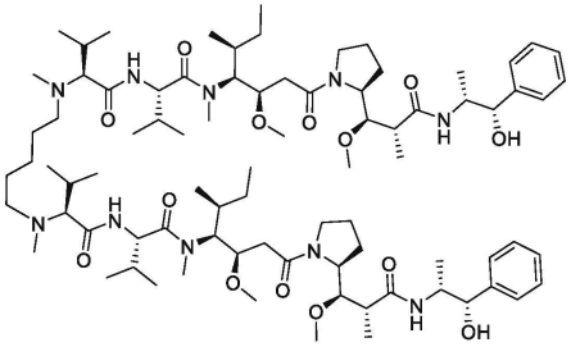
(U-025)

在氮气氛下,向50mL梨形烧瓶中的U-025-1(43.8mg,0.051mmoL)在乙醇(2mL)中的溶液中添加5%钯碳(ASCA-2型,用50%水润湿)(10.94mg,0.273mg,2.57μmoL),将所得混合物在减压下脱气,然后在氢气氛下、在室温下搅拌1小时。随后,向其中添加乙酸(0.2mL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,将混合物在浴温60℃下加热搅拌4.5小时。反应完成后,将反应溶液冷却,使用硅藻土545(商品名)过滤、用乙醇洗涤并将所得滤液在减压下浓缩。将浓缩的残余物用二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠饱和水性溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩。向浓缩的残余物中添加乙腈(2mL)和蒸馏水(3mL),并将所得混合物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-025(34.6mg,产率:88.34%)。

MS(ESI)m/z 763(M+H)$^+$

[0182] 产生实例26.U-026

[C301]



(U-026)

在室温伴随搅拌下,向5mL样品瓶中的MMAE(63.2mg,0.088mmoL)在二氯甲烷(1.5mL)中的溶液循序添加5.6M戊二醛水性溶液(8.00μL,4.49mg,0.045mmoL)、乙酸(8.00μL,8.44mg,0.141mmoL)和三乙酰氧基硼氢化钠(39.6mg,0.187mmoL),然后将所得混合物在室温下搅拌2.5小时。反应完成后,在室温伴随搅拌下,向其中滴加碳酸氢钠饱和水性溶液(2mL),并且在添加完成后,将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将所得有机层分离、然后将所得水性层用二氯甲烷进行萃取,将所得二氯甲烷层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩。将浓缩的残余物在以下条件下纯化,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,溶解于二氯甲烷中,向其中添加乙醚,对所得混合物进行超声处理,将所得固体在减压下通过过滤收集,用乙醚洗涤,并在减压下干燥,得到呈白色固体的U-026(36.32mg,产率:53.9%)。

MS(ESI)m/z 753$(M+2H)^{2+}$

柱:YMC-GPC T-30000,T-4000以及T-2000(三重连接)21.2*600mm,10μm

流速:15mL/min。

洗脱溶剂:乙酸乙酯

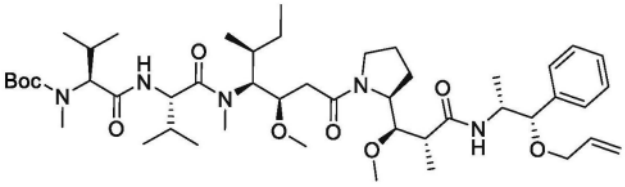
温度:室温

检测波长:260nm

[0183] 产生实例27.U-027

27-1.U-027-1

[C302]



(U-027-1)

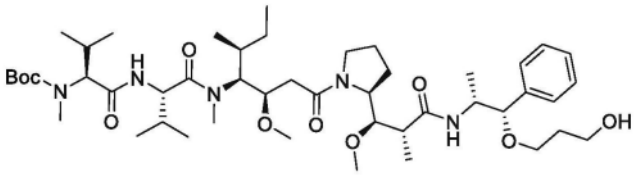
在空气气氛下、在室温伴随搅拌下,向30mL梨形烧瓶中的U-011-1(102.1mg,0.125mmoL)在甲苯(1.3mL)中的溶液中添加四丁基硫酸氢铵(2.16mg,6.36μmoL)和3-溴丙-1-烯(16μL,22.37mg,0.185mmoL)。随后,在室温下向其中添加50重量%的氢氧化钠水性溶液(230μL,345mg,4.31mmoL),然后将所得混合物在室温下搅拌5小时。反应完成后,向反应溶液中添加甲苯(2mL)和水(3mL),将所得溶液搅拌,然后分离。用水(2mL)洗涤所得有机层。将所得有机层用乙酸乙酯稀释,循序用5%硫酸氢钾水性溶液、碳酸氢钠饱和水性溶液以及

饱和卤水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到白色泡沫状物。向所得残余物中添加二氯甲烷以溶解残余物,将所得溶液进行YAMAZEN中压制备(Chromatorex_COOH_(批号HU20999)MB100-40/75(11.0g),二氯甲烷/2-丙醇＝100/0(V/V)→90/10(V/V),(Rf＝0.90(二氯甲烷/2-丙醇＝80/20(V/V))),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到白色泡沫状物。向其中添加乙腈(2mL)和超纯水(2mL)并将所得混合物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-027-1(58.3mg,产率:54.44%)。

MS(ESI)m/z 859$(M+H)^+$

[0184] 27-2.U-027-2

[C303]



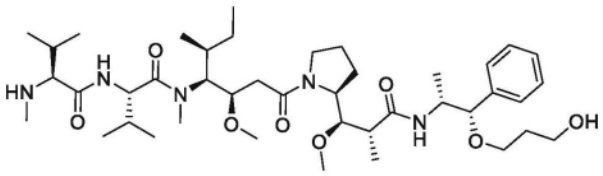
(U-027-2)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向20mL梨形烧瓶中的U-027-1(54.6mg,0.064mmoL)在四氢呋喃(1mL)中的溶液中添加9-BBN在四氢呋喃中的0.5M溶液(640μL,39.05mg,0.320mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2.33小时。随后,在室温下向其中另外添加9-BBN在四氢呋喃(360μL,21.96mg,0.180mmoL)中的0.5M溶液,并将所得混合物在室温下搅拌2.33小时。随后,将混合物冰冷却,向其中添加甲醇(1mL)、然后将所得混合物升温至室温,在室温下搅拌1小时并在减压下浓缩。向浓缩的残余物中循序添加四氢呋喃(1mL)、四氢呋喃(1mL)和1N氢氧化钠(1.0mL,40mg,1.00mmoL),然后将所得混合物冰冷却,向其中添加30重量%的过氧化氢水性溶液(110μL,122.1mg,1.077mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌,然后在室温下搅拌1小时。随后,向其中添加水(5mL)和乙酸乙酯(5mL)以分离混合物。将所得有机层循序用5重量%的硫酸氢钾水性溶液、碳酸氢钠饱和水性溶液以及饱和卤水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到无色油状物。向所得残余物中添加二氯甲烷以溶解残余物,将所得溶液进行YAMAZEN中压制备(Chromatorex_COOH_(批号HU20999)MB100-40/75(11.0g)、二氯甲烷/2-丙醇＝100/0(V/V)→90/10(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到无色油状物。向其中添加乙腈(1mL)和超纯水(1mL)并将所得混合物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-027-2(39.2mg,产率:70.32%)。

MS(ESI)m/z 877$(M+H)^+$

[0185] 27-2.U-027

[C304]



(U-027)

在氩气氛下、在冰冷却伴随搅拌下,向30mL梨形烧瓶中的U-027-2(35.6mg,

0.041mmoL)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(99μL,91.6mg,0.856mmoL)和三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(139μL,171mg,0.771mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌6小时。在冰冷却下向反应溶液中添加二氯甲烷(4mL)和碳酸氢钠饱和水性溶液(8mL)以分离该溶液。将所得水性层用二氯甲烷进行萃取、将所得二氯甲烷层合并,用饱和卤水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到淡黄色油状物。将油状物在以下条件下纯化,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩。向浓缩的残余物中添加乙腈和水,然后将所得混合物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-027(21.69mg,产率:68.79%)。

MS(ESI)m/z 777$(M+H)^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

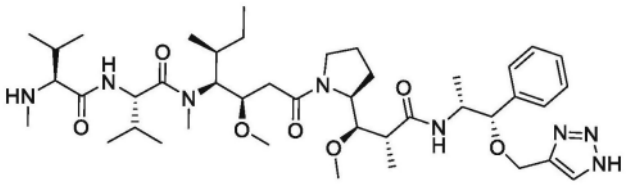
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:乙腈

检测波长:220nm

[0186] 产生实例28.U-028

[C305]



(U-028)

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的U-022-2(26.4mg,0.035mmol)、在11%至15%甲苯中的4-甲基苯磺酰基叠氮化物(0.095mL,85.5mg,0.048mmoL)溶液、和2-氨基苯酚(4.0mg,0.037mmoL)在乙腈(0.3mL)中的溶液中添加乙酸铜(II)(3.2mg,0.018mmoL),将所得混合物在室温下搅拌5小时,然后静置15小时。反应完成后,通过氮气吹扫去除乙腈、向其中添加甲醇(1mL)并将所得混合物回流下加热2小时。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈白色固体的U-028的粗产物。

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→100%(10.00min.)

将所得固体在以下条件下纯化,然后冷冻干燥,得到呈白色固体的U-028(2.1mg,产率:7.53%)。

MS(DUIS)m/z 799$(M+H)^+$

装置:LC Forte/R(YMC公司)

柱:CHIRALPAK IB(20x 250mm,5μm)(大赛璐公司(Daicel Corporation))

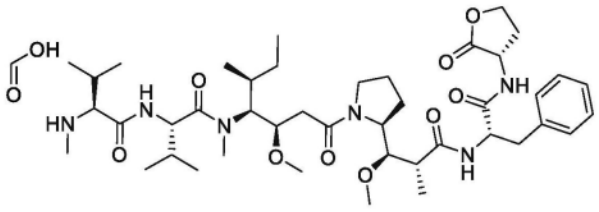
洗脱液:MeOH

流速:15mL/min

波长:220nm,254nm,285nm

[0187] 产生实例29.U-029

[C306]



(U-029)

将30mL圆柱形管中的MMAF(49.7mg,0.068mmoL)和(S)-(-)-α-氨基-γ-丁内酯盐酸盐(即,L-高丝氨酸内酯盐酸盐)(14.1mg,0.102mmoL)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中并向其中添加三乙胺(38μL,27.59mg,0.273mmoL)。随后,在室温下向其中添加HATU(28.6mg,0.075mmol),并将所得混合物在室温下搅拌12小时。将反应溶液在减压下浓缩,将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的U-029的甲酸盐(19.6mg,产率:33.52%)。

MS(ESI)m/z 816(M+H)$^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

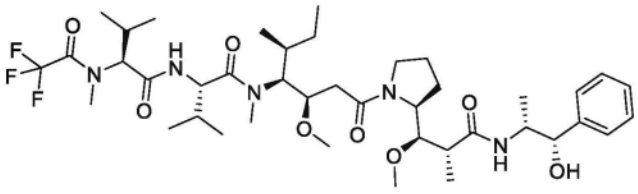
洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):25%(0.00min.)→38%(6.00min.)

[0188] 产生实例30.U-030

30-1.U-030-1

[C307]



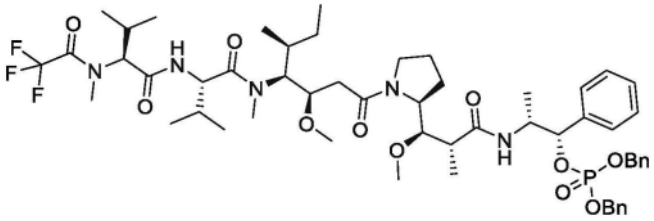
(U-030-1)

在氩气氛下、在冰冷却伴随搅拌下,向50mL梨形烧瓶中的MMAE(0.7545g,1.051mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中循序添加三乙胺(0.73mL,0.53g,5.24mmoL)和2,2,2-三氟乙酸酐(0.73mL,1.1g,5.25mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌1小时。随后,在冰冷却下向其中循序添加甲醇(3.8mL,3.01g,94mmoL)和三乙胺(0.38mL,0.28g,2.73mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌1小时。随后,将混合物在减压下浓缩,向其中添加乙酸乙酯(30mL),将所得混合物循序用5重量%的硫酸氢钾水性溶液(30mL)、碳酸氢钠饱和水性溶液(30mL)和饱和卤水(30mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩。向所得残余物中添加乙腈(10mL)和超纯水(8mL),将所得混合物冷冻并冷冻干燥,得到呈白色固体的U-030-1(0.8320g,产率:97.27%)。

MS(ESI)m/z 815(M+H)$^+$

[0189] 30-2.U-030-2

[C308]



(U-030-2)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向50mL梨形烧瓶中的U-030-1(0.8011g,0.984mmol)和1H-四唑(0.4840g,6.91mmoL)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加二苄基二异丙基亚磷酰胺(1.28mL,1.33g,3.85mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。随后,在冰冷却下向其中添加30重量%的过氧化氢水(0.60mL,0.67g,5.87mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌1.5小时。

随后,在冰冷却下向硫代硫酸钠(12.75g)中添加碳酸氢钠饱和水性溶液以制备溶液(100mL),并向上述混合物中添加20mL所述溶液。将所得有机层分离,用饱和卤水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩。

将所得残余物进行YAMAZEN中压制备((Fuji Silysia Chromatorex Q-PACK,DIOL-60)、二氯甲烷/异丙醇=99/1(V/V)→95/5(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到U-030-2的粗产物。

将所得粗产物在以下条件下纯化,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩。向所得残余物中添加乙腈(10mL)和超纯水(8mL),将所得混合物冷冻并冷冻干燥,得到呈白色固体的U-030-2(0.6915g,产率:65.41%)。

MS(ESI)m/z 1075$(M+H)^+$

装置:LC Forte/R(YMC公司)

柱:YMC-GPC T-30000,T-4000以及T-2000(三重连接)21.2*600mm,10μm

温度:室温

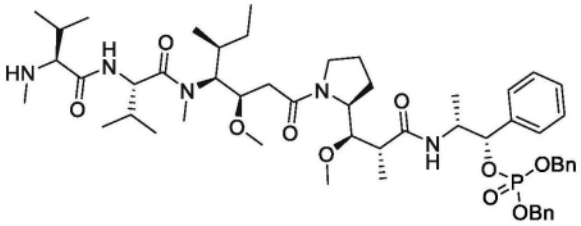
洗脱液:乙腈

流速:25mL/min

波长:220nm

[0190] 30-3.U-030-3

[C309]



(U-030-3)

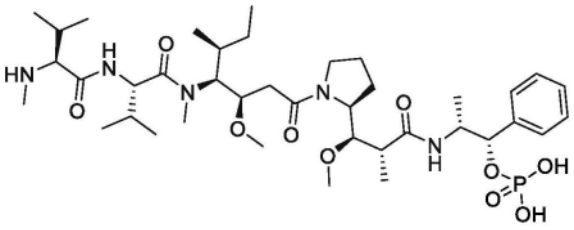
在氩气氛下、在冰冷却搅拌下,向50mL梨形烧瓶中的U-030-2(331mg,0.308mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中添加硼氢化钠(34.6mg,0.915mmol),并将所得混合物在冰冷却下搅拌1.25小时。随后,在冰冷却下向其中分别地(三个部分)添加硼氢化钠(107.4mg,2.838mmol),并将所得混合物在冰冷却下搅拌3小时。

反应完成后,在冰冷却下向其中添加二氯甲烷(20mL)和碳酸氢钠饱和水性溶液(20mL),并将所得有机层分离。将所得水性层用二氯甲烷(20mL)进行三次萃取,将所得有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,将所得滤液在减压下浓缩,得到呈无色油状物的U-030-3(325mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 979(M+H)$^+$

[0191] 30-4.U-030

[C310]



(U-030)

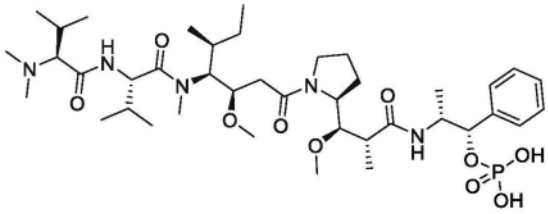
在氮气氛伴随搅拌下,向100mL梨形烧瓶中的U-030-3(301mg,0.308mmol)在乙醇(30mL)中的溶液中添加5重量%的STD型钯碳(用50重量%的水润湿,82.3mg,0.019mmoL),并将所得混合物在氢气氛下、在室温下搅拌2小时。

反应完成后,将混合物通过硅藻土545(商品名)过滤、用乙醇洗涤并在减压下浓缩。向所得残余物中添加乙腈,将所得固体通过过滤收集、用冰冷却的乙腈洗涤,在减压下干燥,得到呈白色固体的U-030(220.3mg,产率:89.72%)。

MS(ESI)m/z 799(M+H)$^+$

[0192] 产生实例31.U-031

[C311]



(U-031)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的产生实例30(100.4mg,0.126mmoL)和37%甲醛水性溶液(0.093mL,101.37mg,1.249mmoL)在甲醇(1mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(77.8mg,0.367mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩,并向其中添加水。将所得水性溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色固体的U-031的粗纯化物(41.0mg)。

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):10%(0.00min.)→30%(4.00min.)→30%(9.00min.)

将所得U-031的粗纯化产物(41.0mg)在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包

含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的U-031(29.5mg,产率:28.87%)。

MS(ESI)m/z 810(M-H)$^-$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

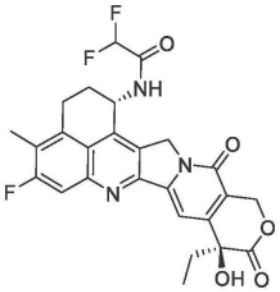
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):10%(0.00min.)→30%(5.00min.)→30%(10.00min.)

[0193] 产生实例32.U-032

[C312]



(U-032)

在氩气流下在搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(13.6mg,0.026mmoL)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加三乙胺(35μL,25.41mg,0.251mmoL),并将所得混合物冰冷却。在冰冷却下向其中添加2,2-二氟乙酸酐(10μL,16mg,0.092mmoL),并将所得混合物在0℃下搅拌2小时。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加三乙胺(17μL,12.34mg,0.122mmoL)和2,2-二氟乙酸酐(10μL,16mg,0.092mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加甲醇(100μL,79.2mg,2.472mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加三乙胺(60μL,43.56mg,0.430mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。

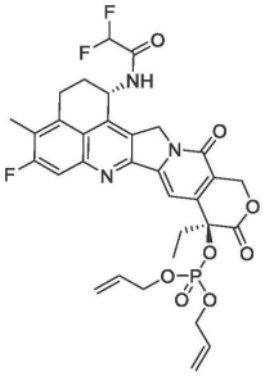
反应完成后,向其中添加乙醚(2mL),将所得混合物搅拌5分钟,通过膜过滤器过滤,将所得固体用乙酸乙酯和水洗涤并在减压下干燥,得到呈浅黄色固体的U-032(7.9mg,产率:60.13%)。

MS(ESI)m/z 514(M+H)$^+$

[0194] 产生实例33.U-033

33-1.U-033-1

[C313]



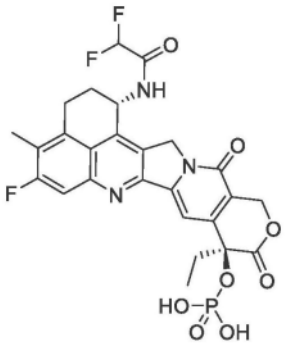
(U-033-1)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向100mL圆柱形烧瓶中的U-032(419mg,0.816mmoL)在二氯甲烷(12mL)中的溶液中循序添加二烯丙基N,N-二异丙基亚磷酰胺(820μL,760.96mg,3.10mmoL)和1H-四唑(373mg,5.32mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌5小时。随后,在冰冷却下向其中添加30重量%的过氧化氢水(480μL,532.8mg,4.70mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌1小时。随后,向硫代硫酸钠五水合物(20.0g,80.6mmoL)和碳酸氢钠(7.0g,83.3mmoL)中添加水(100mL)以制备溶液,向上述混合物中添加6mL所述溶液和二氯甲烷(6mL)以将其分离。将所得水性层用二氯甲烷(6mL)进行萃取,与有机层合并,经无水硫酸镁(0.80g)干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到浓缩的残余物(967mg)。向所得残余物中添加5%乙腈水性溶液,对所得混合物进行超声处理,在减压下过滤,并将所得固体干燥,得到呈褐色固体的U-033-1(250mg,产率:45.48%)。

MS(ESI)m/z 1348(2M+H)$^+$

[0195] 33-2.U-033

[C314]



(U-033)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向50mL圆底烧瓶中的U-033-1(243mg,0.361mmoL)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中循序添加N-甲基苯胺(84μL,83.16mg,0.776mmoL)和四(三苯基膦)钯(43mg,0.037mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,向其中添加叔丁基甲基醚(15mL),将所得混合物搅拌10分钟、然后将沉淀的固体过滤,用叔丁基甲基醚洗涤并在减压下干燥,得到U-033的粗产物(256mg)。

将所得固体溶解于含有2重量%的乙酸铵的30%乙腈水性溶液(15mL)中,将所得溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈淡黄色固体的U-033(81mg,产率:37.83%)。(35905AL-028-2)

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

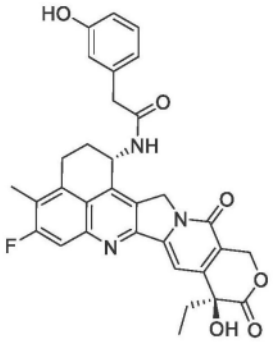
洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→60%(6.00min.)→90%(6.50min.)→90%(9.00min.)

MS(ESI)m/z 592(M-H)$^-$

[0196] 产生实例34.U-034

[C315]



(U-034)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(53.2mg,0.100mmoL)、2-(3-羟基苯基)乙酸(18.3mg,0.120mmoL)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(38.2mg,0.199mmoL)和1-羟基苯并三唑(15.3mg,0.100mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中添加三乙胺(28μL,20.33mg,0.201mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

反应完成后,将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,将沉淀的固体通过过滤收集并用水洗涤,得到呈无色固体的U-033(25.4mg,产率:44.56%)。

MS(ESI)m/z 568$(M-H)^-$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

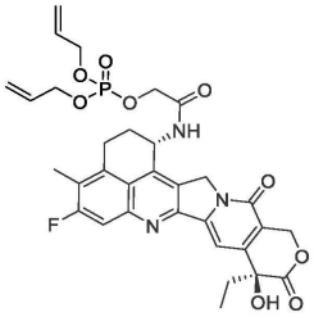
洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):50%(0.00min.)→95%(5.00min.)

[0197] 产生实例35.U-035

35-1.U-035-1

[C316]



(U-033-1)

在氩气氛搅拌下,向50mL梨形烧瓶中的DXd(162.6mg,0.329mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸(29.0μL,49.3mg,0.329mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。随后,在室温下向其中添加二烯丙基N,N-二异丙基亚磷酰胺(350μL,324.8mg,1.324mmoL)和1H-四唑(163.7mg,2.337mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

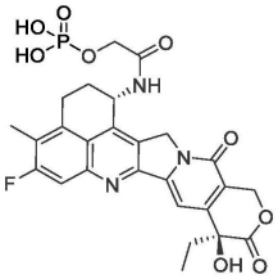
随后,在室温下向其中添加70%叔丁基过氧化物水性溶液(270μL,253.8mg,1.971mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。

随后,向反应溶液中添加乙醚(40mL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌一会儿。将所得固体通过在减压下过滤收集,用乙醚洗涤,然后在减压下干燥,得到呈浅褐色固体的U-035-1的三氟甲磺酸盐(249.6mg,产率:94.26%)。

MS(ESI)m/z 654(M+H)$^+$

[0198] 35-2.U-035

[C317]



(U-035)

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向20mL梨形烧瓶中的U-035-1的三氟甲磺酸盐(51.4mg,0.064mmoL)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中循序添加N-甲基苯胺(22μL,21.78mg,0.203mmoL)和四(三苯基膦)钯(10.4mg,9.00μmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1.25小时。随后,向其中另外添加四(三苯基膦)钯(27.9mg,0.024mmoL),然后向其中添加N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL),并将所得混合物在室温下搅拌0.75小时。

将该反应溶液在减压下进行浓缩。向浓缩的残余物中添加乙醚,对所得混合物进行超声处理,将所得固体通过过滤收集,用乙醚洗涤,并在减压下干燥,得到灰褐色固体(55.2mg)。

将所得灰褐色固体进行以下再循环制备,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈淡黄色固体的U-035(6.4mg,产率:17.45%)。

MS(ESI)m/z 574(M+H)$^+$

装置:LC Forte/R(YMC公司)

柱:Xbridege C18,30x 150mm,5μm

洗脱液:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈中的0.1%甲酸溶液(溶液B)

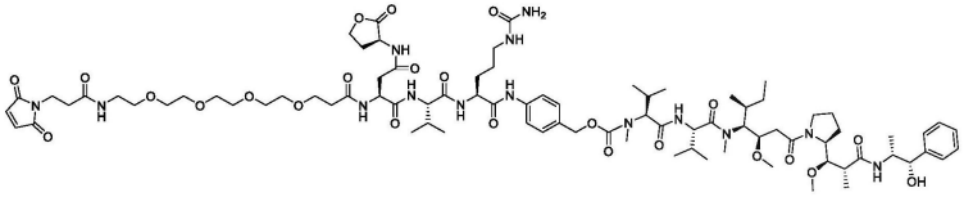
溶液组成(溶液B):30%

流速:25mL/min,21MPa

波长:254nm

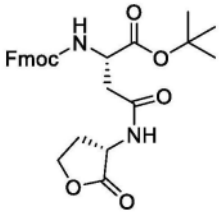
[0199] 实例A1的合成

[C318]



[0200] 实例A1-1

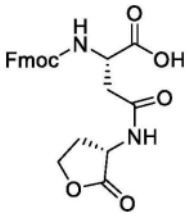
[C319]



将200mL圆底烧瓶中的(S)-(-)-α-氨基-γ-丁内酯盐酸盐(即,L-高丝氨酸内酯盐酸盐)(1.75g,12.72mmoL)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中,然后向其中添加Fmoc-(L)-Asp-叔丁基(5.23g,12.71mmoL),并向其中添加三乙胺(3.65mL,2.65g,26.2mmoL)。随后,在室温下向其中添加HATU(4.83g,12.70mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,向反应溶液中添加水,并将所得混合溶液用乙酸乙酯进行萃取两次。将所得有机层在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(6.16g,产率:97.9%)。

[0201] 实例A1-2

[C320]

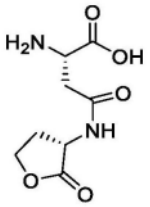


将放入500mL茄形烧瓶中的实例A1-1(6.16g,12.46mmoL)溶解于二氯甲烷(60mL)中,然后添加三氟乙酸(60mL)(1.421g,12.46mmoL),将混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,在减压下蒸馏去除溶剂。将所得残余物溶解于乙腈(50mL)中,并向其中另外加入乙酸乙酯(50mL)。将沉淀的固体通过过滤收集并用乙酸乙酯洗涤,得到呈无色固体的标题化合物(3.86g,产率70.68%)。

MS(ESI)m/z 439$(M+H)^+$

[0202] 实例A1-3

[C321]



在氩气流伴随搅拌下,向放入30mL圆柱形烧瓶中的实例A1-2(298mg,0.680mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液在室温下添加哌啶(0.270mL)(232.2mg,2.73mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,添加二甲苯,并在减压下去除溶剂。

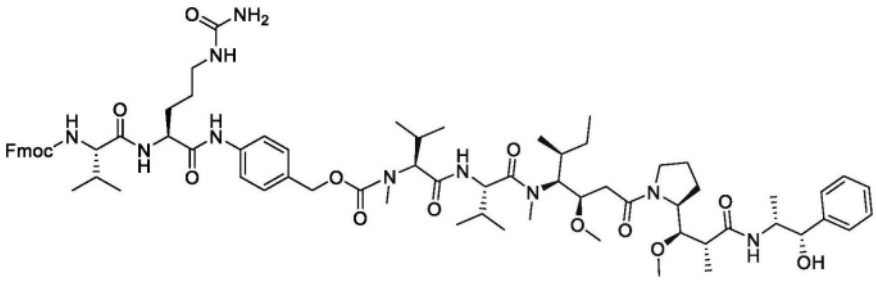
向所得残余物中添加乙醚(4mL)和乙酸乙酯(8mL),对所得混合物进行超声处理,并将所得固体通过过滤收集。向收集的固体中添加20%乙腈水性溶液,并将所得混合物在减压下浓缩。

向所得残余物中添加乙酸乙酯,并且过滤所得混合物。向所得固体中添加乙醚,将所得混合物过滤,在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(143mg,产率:97.32%)。

MS(ESI)m/z 215(M-H)$^-$

[0203] 实例A1-4

[C322]

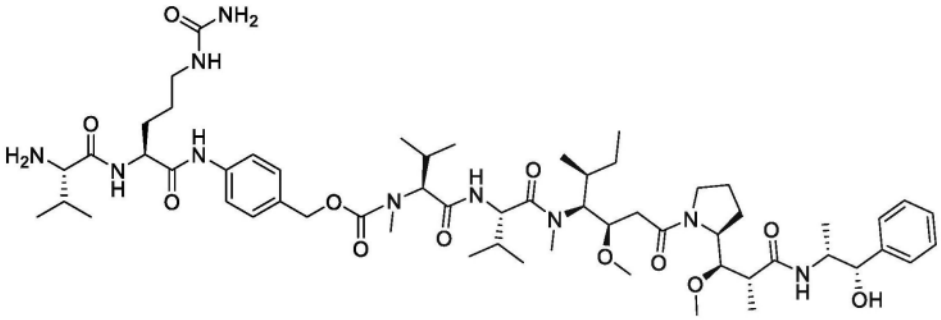


在氮气氛伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的Fmoc-(L)-Val-(L)—Cit-PAB-PNP(由安基恩公司(Angene)制造)(292.7mg,0.382mmoL)、MMAE(由美迪化学表达公司(MedChemExpress)制造)(259.7mg,0.362mmoL)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(56.3mg,0.414mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(70μL,51.94mg,0.402mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌19.5小时。反应完成后,在减压下蒸馏去除溶剂。向所得残余物中添加乙醚(20mL),将沉淀的固体通过过滤收集,用水洗涤,然后用乙醚洗涤,得到呈米色固体的标题化合物(415.8mg,产率:85.43%)。

MS(DUIS)m/z 673(M+2H)$^{2+}$

实例A1-5

[C323]

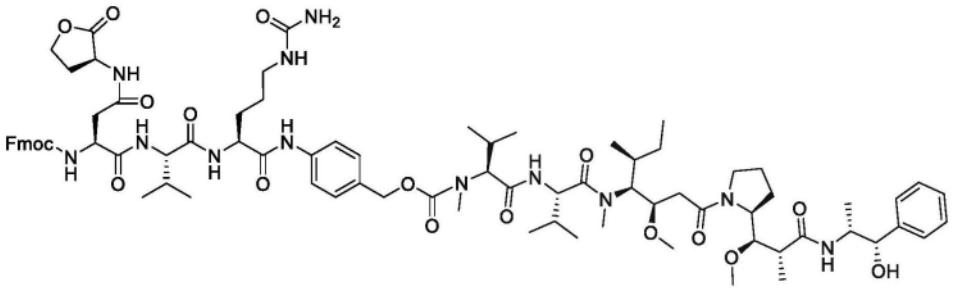


在室温下,向30mL梨形烧瓶中的实例A1-4(414.7mg,0.308mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加哌啶(0.244mL,210mg,2.465mmoL),然后将所得混合物在室温下搅拌1小时。将该反应溶液在减压下进行浓缩。向所得残余物中添加乙酸乙酯、乙腈和二氯甲烷以溶解残余物。然后,向其中添加乙醚,对所得混合物进行超声处理,将所得固体通过过滤收集,用乙醚洗涤,在减压下干燥,得到呈淡黄色固体的标题化合物(280.3mg,产率:80.96%)。

MS(ESI)m/z 1124(M+H)$^+$

[0204] 实例A1-6

[C324]

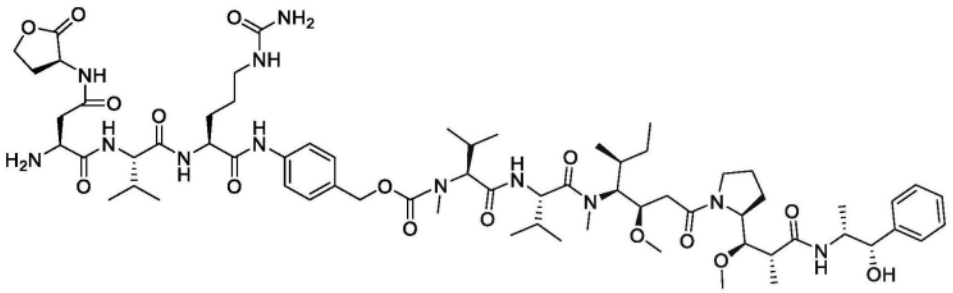


在室温下,向30mL圆柱形烧瓶中的实例A1-2(130.1mg,0.297mmoL)和实例A1-5(309mg,0.275mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加三乙胺(41μL,29.77mg,0.294mmoL),然后在室温下向其中添加HATU(112.9mg,0.297mmoL),然后将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应溶液在减压下浓缩,向其中添加二氯甲烷和2-丙醇,并将所得混合物在减压下浓缩。向其中添加乙腈(10mL)和水(10mL),对所得混合物进行超声处理,然后将所得固体通过过滤收集,用乙腈/水(1/1(V/V))(10mL)洗涤,然后用乙醚(20mL)洗涤,并将所得固体在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(342.3mg,产率:80.61%)。

MS(ESI)m/z 773(M+2H)$^{2+}$

[0205] 实例A1-7

[C325]

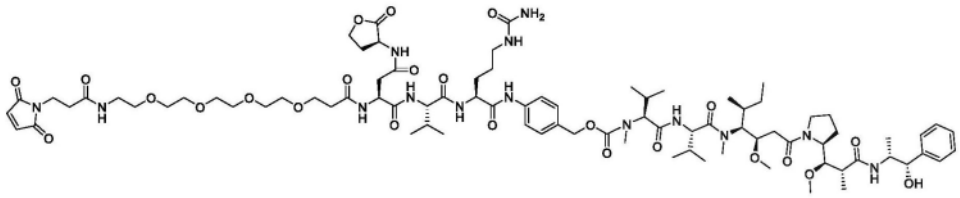


在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向10mL梨形烧瓶中的实例A1-6(49.7mg,0.032mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(450μL)中的溶液中添加哌啶(10μL,8.62mg,0.101mmoL),将所得混合物在室温下搅拌50分钟,然后将溶剂在减压下去除,将所得残余物用乙醚(10mL)洗涤,并将所得固体在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(36.4mg,产率:85.56%)。

MS(ESI)m/z 1323(M+H)$^{+}$

[0206] 实例A1

[C326]



在氩气氛伴随搅拌下,向5mL圆柱形烧瓶中的实例A1-7(10.0mg,7.57μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.4mL)中的溶液中添加N-琥珀酰亚胺基1-马来酰亚胺-3-氧代-7,10,13,16-四氧杂-4-氮杂十九酸酯(8.2mg,0.027mmoL)在乙腈(400μL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的实例A1(3.2mg,产率:24.59%)。

MS(ESI)m/z 861(M+2H)$^{2+}$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

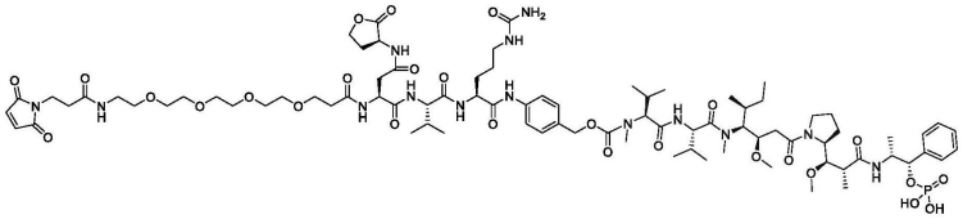
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)→90%(10.00min.)

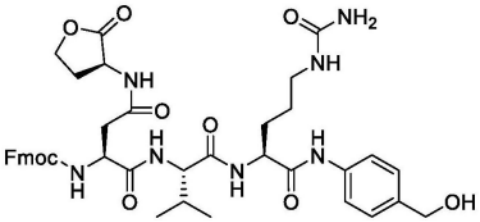
[0207] 实例A2的合成

[C327]



实例A2-1

[C328]

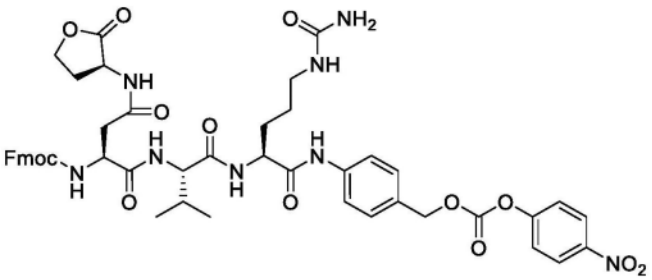


将200mL圆底烧瓶中的(L)-Val-(L)-Cit-PAB(由安基恩公司制造)(1.90g,5.01mmoL)和实例A1-2(2.24g,5.11mmoL)悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)、三乙胺(0.71mL,0.52g,5.09mmoL)然后向其中添加HATU(1.94g,5.10mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。向所得反应溶液中添加水(30mL)和丙酮(20mL),将所得混合物搅拌30分钟,然后过滤,用水洗涤,然后用丙酮洗涤,得到呈浅黄色固体的标题化合物(3.37g,产率:84.13%)。

MS(ESI)m/z 800(M+H)$^{+}$

[0208] 实例A2-2

[C329]



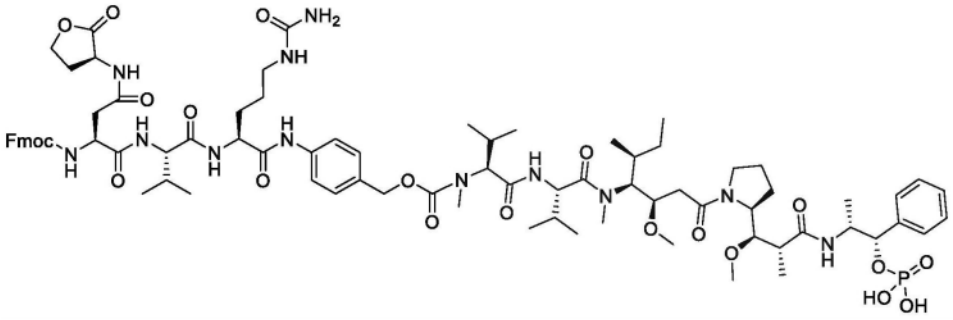
在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向100mL圆底烧瓶中的实例A2-1(1.027g,1.284mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(12mL)中的溶液中添加双(4-硝基苯基)碳酸酯(760mg,2.498mmoL)和N,N-二异丙基乙胺(440μL,0.33g,2.52mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌

3小时。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加N,N-二甲基甲酰胺(8mL),将所得混合物在室温下搅拌0.5小时,然后将所得不溶性物质过滤,并将所得滤液在减压下浓缩。向所得残余物中加入乙醚和已烷,将所得固体过滤,用水洗涤四次,然后用乙醚洗涤,并在减压下干燥,得到呈浅黄色固体的标题化合物(760mg,产率:61.34%)。

MS(ESI)m/z 965$(M+H)^+$

[0209] 实例A2-3

[C330]



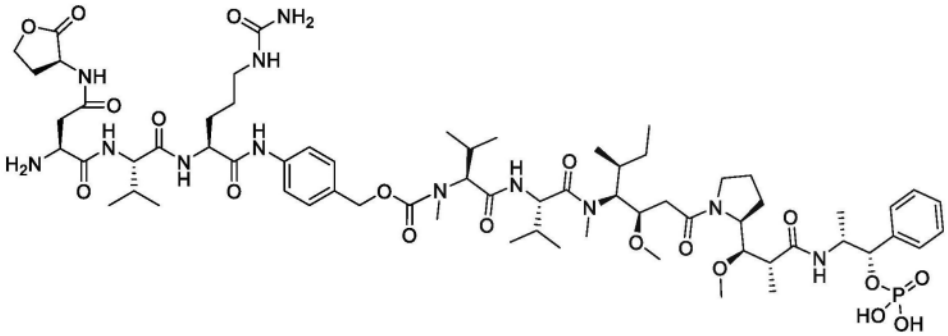
在室温下,向10mL梨形烧瓶中的实例A2-2(76.2mg,0.079mmoL)、U-030(55.1mg,0.069mmoL)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(13.0mg,0.096mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(40μL,29.68mg,0.230mmoL),然后将所得混合物在室温下搅拌18小时。随后,向其中添加实例A2-2(22.3mg,0.023mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌6.5小时。

在反应完成后,将混合物在减压下浓缩。向所得残余物中添加乙醚,并通过过滤收集所得固体。向所得固体中添加乙腈/水(1/1(V/V))(10mL),将所得不溶性物质通过过滤去除,然后冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(57.4mg,产率:51.19%)。

MS(ESI)m/z 812$(M+2H)^{2+}$

[0210] 实例A2-4

[C331]

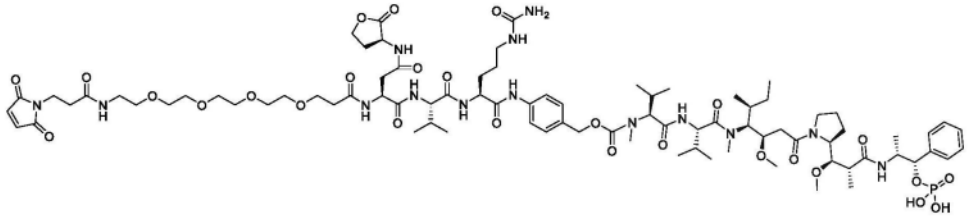


在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向100mL梨形烧瓶中的实例A2-3(57.4mg,0.035mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加哌啶(11μL,9.48mg,0.111mmoL),将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后将溶剂在减压下去除,将所得残余物用乙醚(10mL)洗涤,并将所得固体在减压下干燥,得到呈淡黄色固体的标题化合物(51.8mg,产率:93.23%)。

MS(ESI)m/z 1402$(M+H)^+$

[0211] 实例A2

[C332]

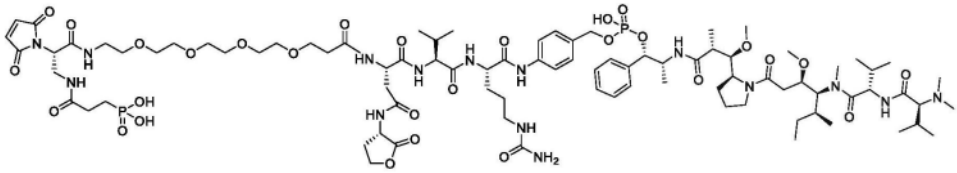


将实例A2-4(18mg,13μmoL)按照与实例A1相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(5.2mg,产率:22.49%)。

MS(ESI)m/z 901(M+2H)$^{2+}$

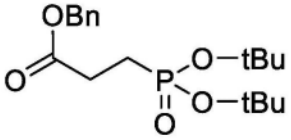
[0212] 实例A3的合成

[C333]



实例A3-1

[C334]



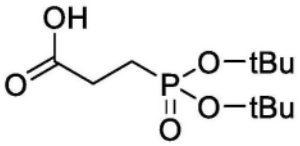
在氮气流下、在室温伴随搅拌下,向100mL圆底烧瓶中的亚磷酸二叔丁酯(1.94g,9.99mmoL)在乙腈(10mL)中的溶液中添加丙烯酸苄酯(1.68mL,1.78g,10.98mmoL),并将所得混合物在80℃下搅拌6小时。

在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩,将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,L(40g),己烷/乙酸乙酯=70/30(V/V)→50/50(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(2.23g,产率:62.64%)。

MS(ESI)m/z 357(M+H)$^{+}$

[0213] 实例A3-2

[C335]



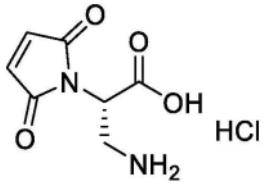
在氮气氛伴随搅拌下,向200mL圆底烧瓶中的实例A3-1(2.23g,6.26mmol)在乙醇(22mL)中的溶液中添加10重量%的NX型钯碳(用50重量%的水润湿,1.30g,0.611mmoL),并将所得混合物在氢气氛下、在室温下搅拌2小时。

反应完成后,将反应混合物通过硅藻土545(商品名)过滤,用乙醇洗涤,在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(1.68g,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 267(M+H)$^{+}$

[0214] 实例A3-3

[C336]

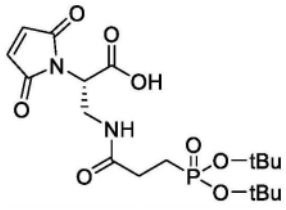


在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向100mL圆底烧瓶中的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸(即,(L)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸)(1.21g,4.26mmoL)(披露于WO2019/195665小册子中)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中添加氯化氢在1,4-二噁烷(21.3mL,3.11g,85mmol)中的4M溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

在反应完成后,将溶剂在减压下去除。向所得残余物中添加乙酸乙酯,并且过滤所得固体。将所得固体溶解于甲醇中并将所得溶液在减压下浓缩,得到呈淡黄色泡沫状物的标题化合物(1.17g,产率:定量)。

[0215] 实例A3-4

[C337]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的实例A3-2(0.26g,0.976mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加三乙胺(0.13mL,0.09g,0.933mmoL)和HATU(0.37g,0.973mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时以制备溶液A。

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的实例A3-3(0.21g,0.952mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加三乙胺(0.065mL,0.045g,0.466mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌10分钟。

在室温下向上述20mL圆柱形烧瓶中添加溶液A,并将所得混合物在室温下搅拌6小时。

在反应完成后,向反应溶液中添加水,将所得溶液通过膜滤器过滤,然后将所得溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(143.9mg,产率:34.96%)。

MS(ESI)m/z 433$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

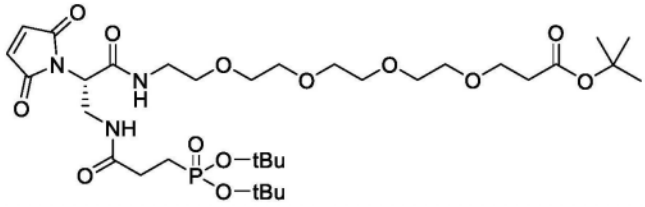
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→36%(5.00min.)

[0216] 实例A3-5

[C338]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向30mL梨形烧瓶中的实例A3-4(143.8mg,0.333mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加三乙胺(56μL,40.66mg,0.402mmoL)和HATU(152.5mg,0.401mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2分钟。随后,在室温下向其中添加1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸叔丁酯(112.5mg,0.350mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,将反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(143.5mg,产率:58.64%)。

MS(ESI)m/z 734(M-H)$^-$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

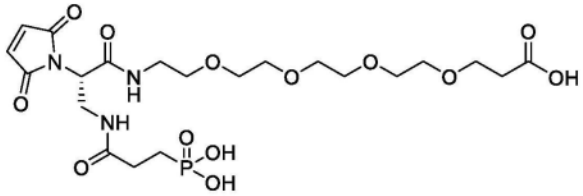
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→60%(8.00min.)

[0217] 实例A3-6

[C339]



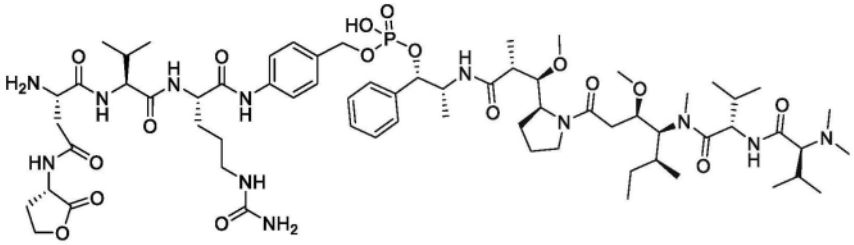
在氮气流下、在室温伴随搅拌下,向30mL梨形烧瓶中的实例A3-5(63.3mg,0.086mmoL)在二氯甲烷(1.5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(150μL,223.35mg,1.959mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2.5小时。随后,在室温下向其中添加三氟乙酸(0.5mL,744.5mg,6.530mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

在反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩。向所得残余物中添加乙腈/水(1/1(V/V))(2mL),并将所得混合物冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(56.6mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 568(M+H)$^+$

[0218] 实例A3-7

[C340]



在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向100mL梨形烧瓶中的实例A2-1(340.9mg,

0.426mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液中添加3-((双(二异丙基氨基)膦基)氧基)丙腈(255μL,242.25mg,0.804mmoL)和1H-四唑(56.6mg,0.808mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌15分钟。随后,在室温下向其中添加三异丙基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(215μL,245.1mg,0.800mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。

随后,向其中添加U-010(146mg,0.199mmol)和5-(乙基硫代)-1H-四唑(109.4mg,0.840mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,在冰冷却下向其中添加叔丁基过氧化氢化物(330μL,310.2mg,2.409mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

随后,在冰冷却下向其中添加二氮杂双环十一烯(600μL,612mg,4.02mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,向其中添加乙醚(50mL),并将所得上清液溶液去除。随后,向其中添加乙醚(25mL),并将所得上清液溶液去除。随后,向其中添加乙醚(25mL),将所得上清液溶液去除,并在减压下干燥。将所得残余物在以下再循环制备条件下纯化,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(185.6mg,产率:67.8%)。

MS(ESI)m/z 1372$(M+H)^+$

装置:LC Forte/R(YMC公司)

柱:XSerect HSS C18 19*150mm,5μm

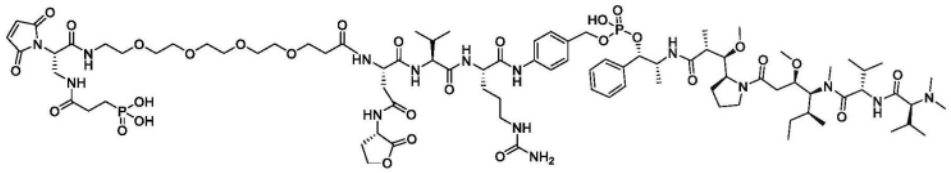
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈中的0.1%甲酸溶液(溶液B)

溶液组成(溶液B):50%

[0219] 实例A3

[C341]



在氩气流伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的实例A3-6(11.9mg,0.021mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(600μL)中的溶液中添加三乙胺(9μL,6.53mg,0.065mmoL),然后向其中添加HATU(8.7mg,0.023mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌5分钟。随后,在室温下向其中添加实例A3-7(12.5mg,9.11μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(400μL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌3小时。

在反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(1.29mg,产率:7.37%)。

MS(ESI)m/z 961$(M+2H)^{2+}$

柱:Waters XSELECT HSS T3Prep 5μm ODB 19*150mm

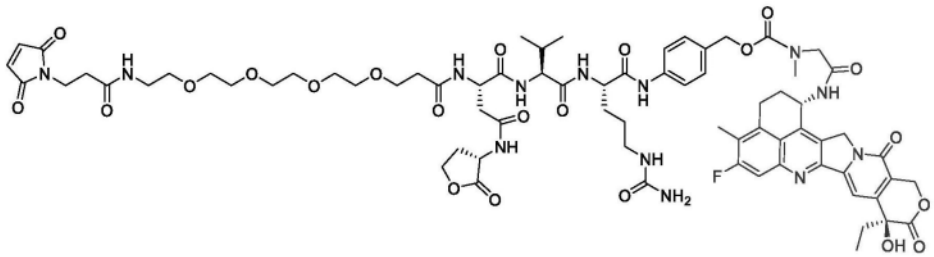
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→35%(6.00min.)→80%(6.50min.)→80%(9.00min.)

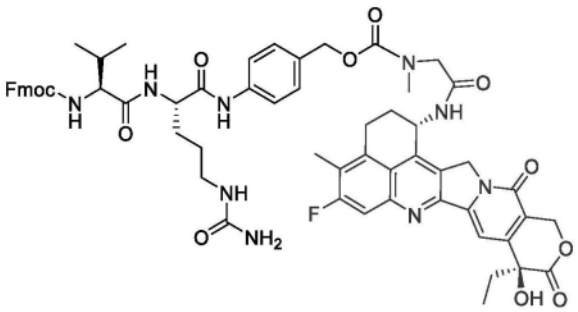
[0220] 实例A4的合成

[C342]



实例A4-1

[C343]

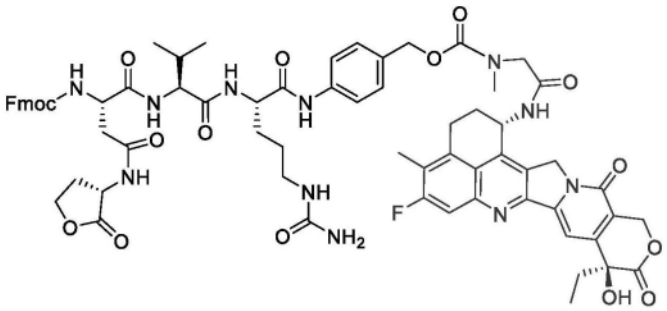


将Fmoc-(L)-Val-(L)—Cit-PAB-PNP(由安基恩公司(Angene)制造)(263.5mg,0.344mmoL)和代替MMAE的U—003游离碱的甲酸盐(167.8mg,0.304mmoL)按照与实例A1-4相同的方式进行反应,得到呈浅褐色固体的标题化合物的粗产物(390mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 1134$(M+H)^+$

[0221] 实例A4-2

[C344]



在氮气流下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的实例A4-1(103.3mg,0.091mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加哌啶(87μL,74.99mg,0.881mmoL),将所得混合物在室温下搅拌0.5小时,然后将溶剂在减压下去除。

在室温下,向所得残余物中添加实例A1-2(115.5mg,0.263mmoL)、三乙胺(72μL,53.42mg,0.528mmoL)、N,N-二甲基甲酰胺(2mL)和HATU(106.4mg,0.280mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌10分钟。随后,在室温下向其中添加实例A1-2(115.5mg,0.263mmoL)、三乙胺(72μL,53.42mg,0.528mmoL)和HATU(106.4mg,0.280mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

将反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(57.1mg,产率:47.05%)。

MS(ESI)m/z 1333(M+H)$^+$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

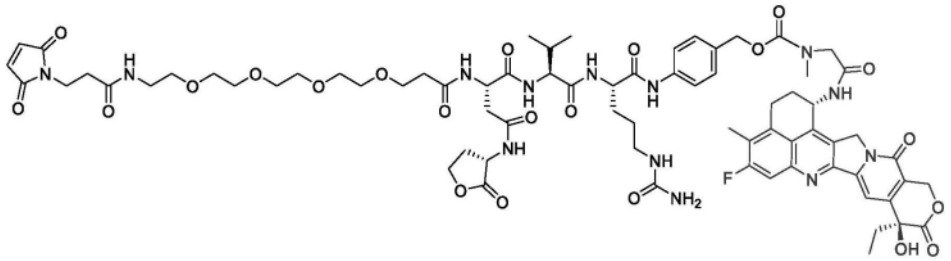
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→80%(10.00min.)

[0222] 实例A4

[C345]



在氮气流下、在室温伴随搅拌下,向5mL样品管中的实例A4-2(10.0mg,7.51μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.4mL)中的溶液中添加哌啶(4μL,3.44mg,0.040mmoL),将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后将溶剂在减压下去除。

向所得残余物中添加N,N-二甲基甲酰胺(0.4mL)、向其中伴随搅拌地添加N-琥珀酰亚胺基1-马来酰亚胺-3-氧代-7,10,13,16-四氧杂-4-氮杂十九酸酯(15.4mg,0.030mmoL)在乙腈(0.4mL)中的溶液,并将所得混合物搅拌1小时。随后,向其中添加三乙胺(4μL,2.9mg,0.029mmoL),并将所得混合物搅拌1小时。

在反应完成后,向反应溶液中添加50%乙腈水性溶液(3mL),将所得混合物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(5.3mg,产率:46.81%)。

MS(ESI)m/z 755(M+2H)$^{2+}$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

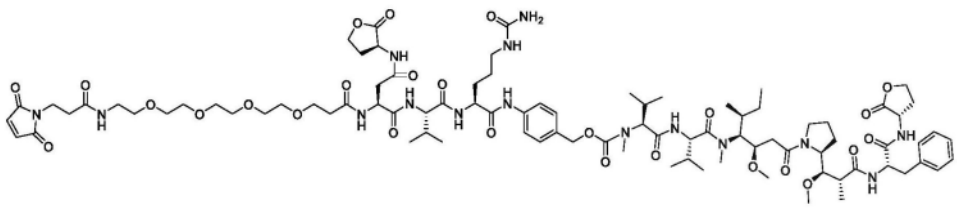
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→60%(10.00min.)

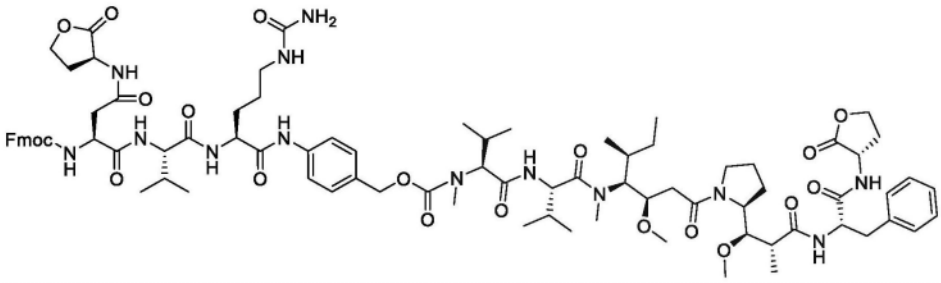
[0223] 实例A5的合成

[C346]



实例A5-1

[C347]

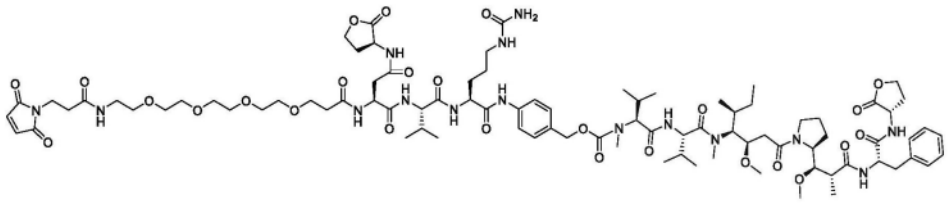


将实例A2-2(343.0mg,0.356mmoL)和代替U-30的U-029(290mg,0.356mmoL)按照与实例A2-3相同的方式进行反应,得到呈无色油状物的标题化合物(49.7mg,产率:8.51%)。

MS(DUIS)m/z 821(M+2H)$^{2+}$

[0224] 实例A5

[C348]

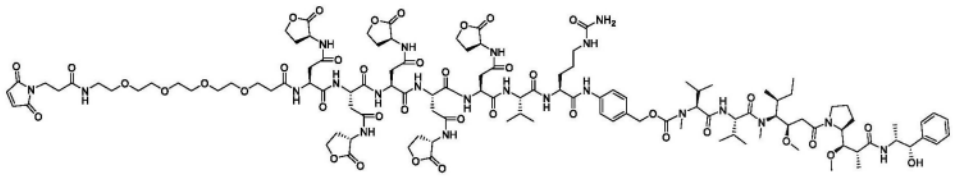


将N-琥珀酰亚胺基1-马来酰亚胺-3-氧代-7,10,13,16-四氧杂-4-氮杂十九酸酯(47mg,0.092mmoL)和代替实例A4-2的实例A5-1(25mg,0.015mmoL)按照与实例A4相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(21.0mg,产率:75.86%)。

MS(DUIS)m/z 1815(M-H)$^{-}$

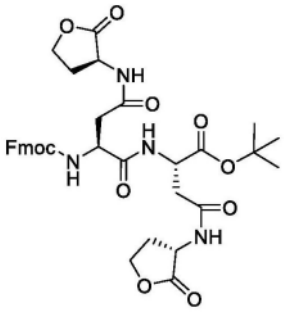
[0225] 实例A6的合成

[C349]



实例A6-1

[C350]



在氮气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形管中的实例A1-1(0.49g,0.991mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加二氮杂双环十一烯(75μL,0.08g,0.498mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时以制备反应溶液A。

单独地,在氮气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的实例A1-2

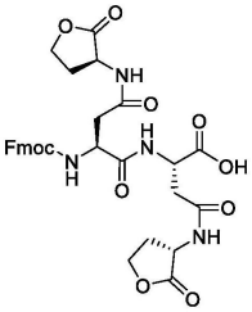
(0.44g,1.004mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加上述反应溶液A,然后添加三乙胺(0.28mL,0.2g,2.009mmoL)和HATU(0.46g,1.210mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,向反应溶液中添加叔丁基甲基醚(8mL),向其中添加1N盐酸(2.5mL)然后水(8mL),并将所得混合物在室温下搅拌10分钟。将所得沉淀过滤,用水洗涤并用叔丁基甲基醚洗涤,得到呈无色固体的标题化合物(0.53g,产率:77.22%)。

MS(ESI)m/z 693$(M+H)^+$

[0226] 实例A6-2

[C351]



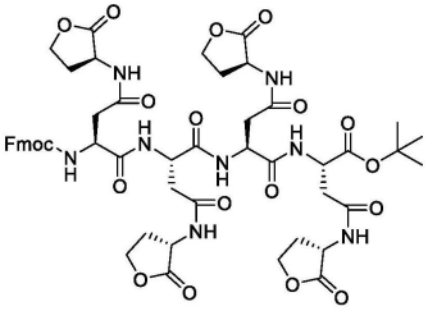
将30mL圆柱形管中的实例A6-1(0.21g,0.303mmoL)溶解于二氯甲烷(2mL)中,然后向其中添加三氟乙酸(2mL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,在减压下蒸馏去除溶剂。向所得残余物中添加乙腈(3mL),将沉淀的固体通过过滤收集并用乙腈洗涤,得到呈无色固体的标题化合物(0.21g,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 637$(M+H)^+$

[0227] 实例A6-3

[C352]



在氮气流下伴随搅拌,向20mL圆柱形管中的实例A6-1(0.21g,0.303mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加二氮杂双环十一烯(23μL,0.02g,0.153mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时以制备反应溶液A。

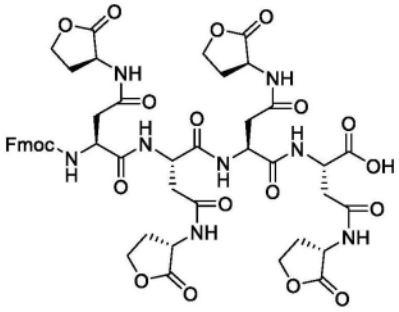
在氮气流下、在室温伴随搅拌下,向另一个20mL圆柱形管中的实例A6-2(0.22g,0.306mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加反应溶液A、三乙胺(85μL,0.06g,0.610mmoL)和HATU(0.14g,0.368mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,向反应溶液中添加叔丁基甲基醚(10mL)、1N盐酸(0.76mL)和水(10mL),并将所得混合物在室温下搅拌10分钟。将沉淀的固体过滤、用水和叔丁基甲基醚洗涤并干燥,得到呈无色固体的标题化合物(0.31g,产率:93.89%)。

MS(ESI)m/z 1089(M+H)$^+$

[0228] 实例A6-4

[C353]



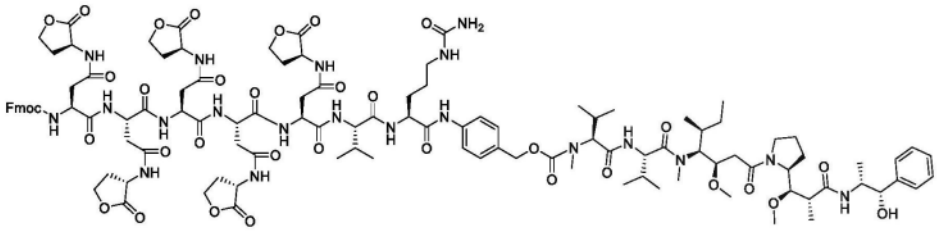
在氮气流下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形管中的实例A6-3(10.0mg,9.18μmoL)中添加三氟乙酸(0.1mL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

在反应完成后,将溶剂在减压下浓缩。向所得残余物中添加乙腈(0.3mL),将沉淀的固体过滤,用乙腈洗涤并干燥,得到呈无色固体的标题化合物(8.4mg,产率:88.56%)。

MS(ESI)m/z 1033(M+H)$^+$

[0229] 实例A6-5

[C354]

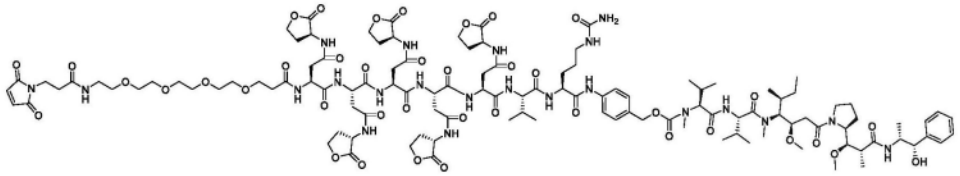


将代替实例A1-5的实例A1-7(6.9mg,5.22μmoL)和代替实例A1-2的实例A6-4(6.6mg,6.39μmoL)按照与实例A1-7相同的方式进行反应,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(6.76mg,产率:55.41%)。

MS(ESI)m/z 1169(M+2H)$^{2+}$

[0230] 实例A6

[C355]

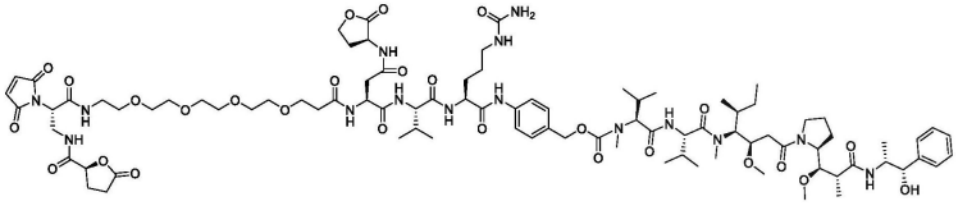


将N-琥珀酰亚胺基1-马来酰亚胺-3-氧代-7,10,13,16-四氧杂-4-氮杂十九酸酯(7.2mg,0.014mmoL)和代替实例A4-2的实例A6-5(5.3mg,2.268μmoL)按照与实例A4相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(2.62mg,产率:45.97%)。

MS(ESI)m/z 1257(M+2H)$^{2+}$

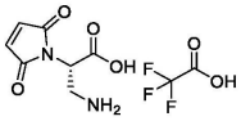
[0231] 实例A7的合成

[C356]



实例A7-1

[C357]



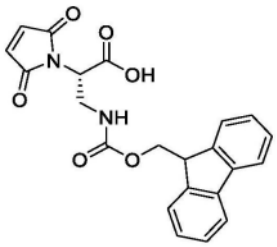
在氮气氛下、在室温伴随搅拌下,向100mL圆底烧瓶中的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸(即,(L)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸)(1.20g,4.22mmoL)(披露于WO2019/195665小册子中)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中添加三氟乙酸(3.24mL),并将所得混合物在室温下搅拌4小时。

反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩,向其中添加乙醚(20mL),将沉淀的固体过滤,用乙醚洗涤并干燥,得到呈米色固体的标题化合物(0.9734g,产率:77.33%)。

MS(ESI)m/z 185$(M+H)^+$

[0232] 实例A7-2

[C358]



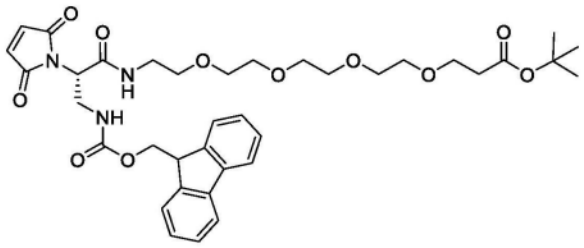
在空气气氛下、在0℃伴随搅拌下,向100mL圆底烧瓶中的实例A7-1(591mg,1.982mmoL)和(9H-芴-9-基)甲基氯甲酸酯(536mg,2.072mmoL)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加含有碳酸氢钠(973mg,11.58mmoL)的水性溶液(5mL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,向反应溶液中添加10重量%的柠檬酸水性溶液,并将所得混合物用乙酸乙酯进行萃取。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,L(40g),乙酸乙酯/甲醇=100/0(V/V)→60/40(V/V)(Rf=0.13(乙酸乙酯/甲醇=95/5(V/V))),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色泡沫状物的标题化合物(761mg,产率:94.48%)。

MS(ESI)m/z 407$(M+H)^+$

[0233] 实例A7-3

[C359]

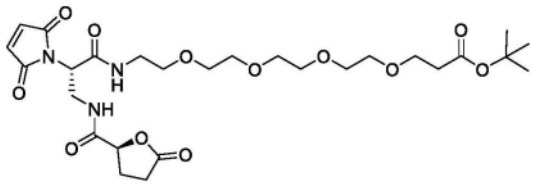


将1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸叔丁酯(477mg,1.484mmoL)和代替实例A3-4的实例A7-2(692mg,1.703mmoL)按照与实例A3-5相同的方式进行反应,得到呈橙色油状物的标题化合物(918mg,产率:87.15%)。

MS(ESI)m/z 710(M+H)$^+$

[0234] 实例A7-4

[C360]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的实例A7-3(780mg,1.099mmoL)在二氯甲烷(12mL)中的溶液中添加二氮杂双环十一烯(75μL,75.75mg,0.498mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌40分钟以制备反应溶液A。

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向另一个100mL圆底烧瓶中的(S)-5-氧代四氢呋喃-2-甲酸(211mg,1.622mmoL)和1-羟基苯并三唑(223mg,1.650mmoL)在二氯甲烷(12mL)中的溶液中添加上述反应溶液A和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(320mg,1.669mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

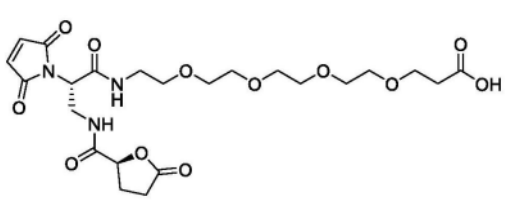
反应完成后,向反应溶液中添加5重量%的柠檬酸水性溶液(10mL),并将所得混合物用亚甲基氯进行萃取。随后,将反应混合物用饱和卤水(5mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。

将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(COOH、M(16g)(双连通的)、二氯乙烷/甲醇=100/0(V/V)→92/8(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈浅褐色油状物的标题化合物(187mg,产率:28.38%)。

MS(ESI)m/z 598(M-H)$^-$

[0235] 实例A7-5

[C361]

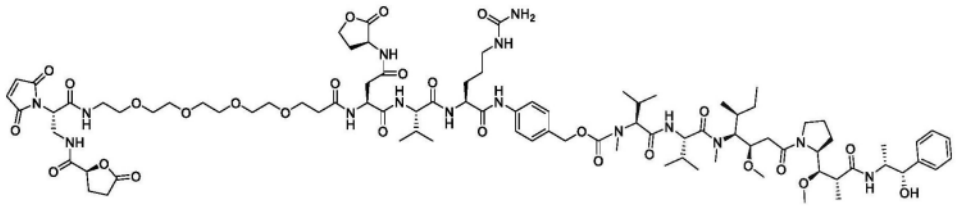


将代替实例A3-5的实例A7-4(21mg,0.035mmoL)按照与实例A3-6相同的方式进行反应,得到呈浅黄色油状物的标题化合物(20mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 544(M+H)$^+$

[0236] 实例A7

[C362]

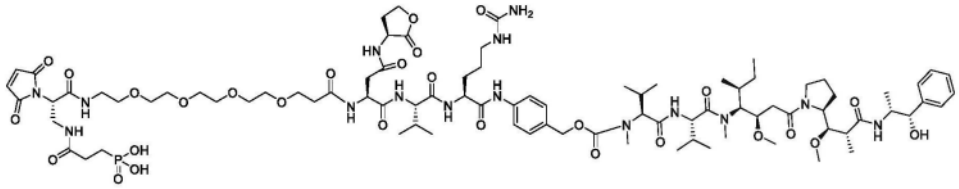


将代替实例A3-7的实例A1-7(18mg,0.014mmoL)和代替实例A3-6的实例A7-5(20mg,0.037mmoL)按照与实例A3相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(14.2mg,产率:56.44%)。

MS(ESI)m/z 924(M+2H)$^{2+}$

[0237] 实例A8的合成

[C363]

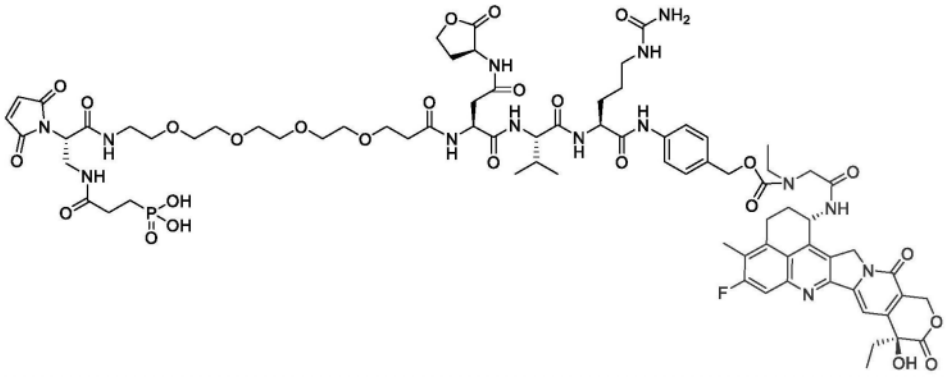


将实例A3-6(6.10mg,10.75μmoL)和代替实例A3-7的实例A1-7(14.33mg,10.84μmoL)按照与实例A3相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(5.91mg,产率:29.38%)。

MS(ESI)m/z 936(M+2H)$^{2+}$

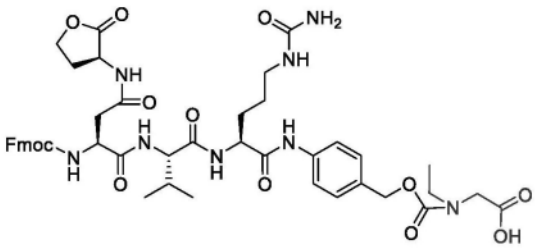
[0238] 实例A9的合成

[C364]



实例A9-1

[C365]

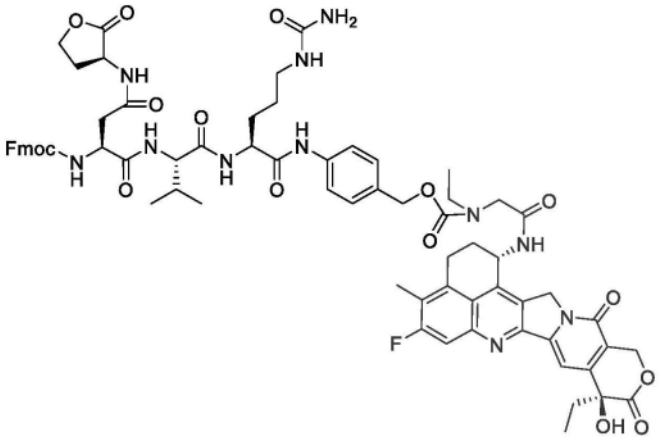


将实例A2-2(198.0mg,0.205mmoL)和代替U-030的乙基甘氨酸(25.9mg,0.251mmoL)按照与实例A2-3相同的方式进行反应,得到呈浅黄色固体的标题化合物(80.5mg,产率:42.23%)。

MS(ESI)m/z 929(M+H)$^+$

[0239] 实例A9-2

[C366]



在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(65.3mg,0.123mmoL)、实例A9-1(125mg,0.135mmoL)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(46.9mg,0.245mmoL)和1-羟基苯并三唑(18.7mg,0.122mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL)中的溶液中添加三乙胺(0.034mL,24.68mg,0.244mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌12小时。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(80.3mg,产率:48.55%)。

MS(DUIS)m/z 673(M+2H)$^{2+}$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

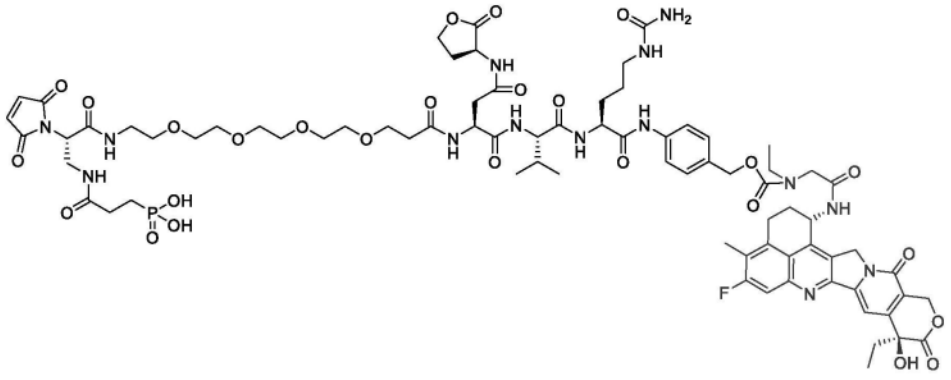
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):50%(0.00min.)→62%(6.00min.)

[0240] 实例A9

[C367]



在空气流下、在室温伴随搅拌下,向5mL样品管中的实例A9-2(12.1mg,8.99μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的溶液中添加哌啶(1.74μL,1.5mg,0.018mmoL),将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后将溶剂在减压下去除。

在搅拌下,向所得残余物中添加N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)、实例A3-6(10.1mg,0.018mmoL)、HATU(8.2mg,0.022mmoL)和N,N-二异丙基乙胺(11μL,8.14mg,0.063mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。

在反应完成后,向反应溶液中添加50%乙腈水性溶液(5mL),将所得混合物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(4.7mg,产率:31.25%)。

MS(ESI)m/z 837$(M+2H)^{2+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

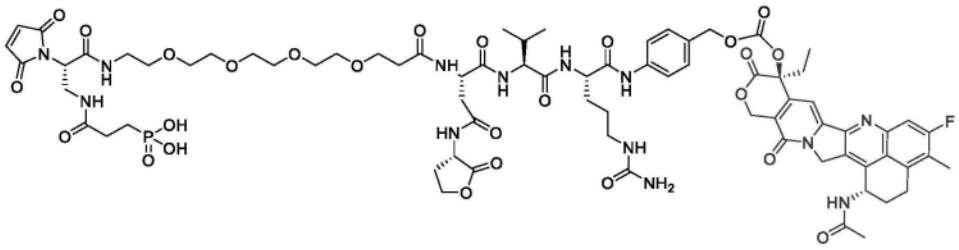
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→20%(2.00min.)→70%(8.00min.)

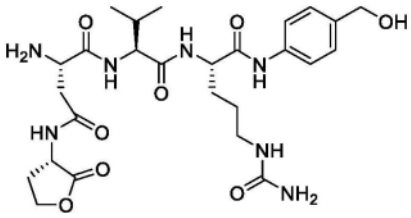
[0241] 实例A10的合成

[C368]



实例A10-1

[C369]



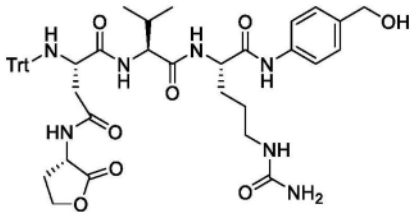
在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向200mL圆底烧瓶中的实例A2-1(4.7g,5.88mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中添加哌啶(1.45mL,1.25g,14.64mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加哌啶(0.29mL,0.25g,2.93mmoL),将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后在减压下去除溶剂。

反应完成后,向所得残余物中添加乙酸乙酯和乙醚,将所得固体通过过滤收集并在50℃下在减压下干燥4小时,得到呈白色固体的标题化合物(4.98g,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 578$(M+H)^{+}$

[0242] 实例A10-2

[C370]



向300mL圆底烧瓶中的实例A10-1(4.24g,7.34mmoL)和无水碳酸钾(1.52g,11.00mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中的溶液中添加水(0.3mL)。在空气气氛下、在室温伴随搅拌下,向其中添加三苯甲基氯(1.03g,3.69mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加三苯甲基氯(1.03g,3.69mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加三苯甲基氯(1.01g,3.62mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。随后,在室温伴随搅拌下,向其中添加水(0.3mL)和三苯甲基氯(0.496g,1.779mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌15分钟。

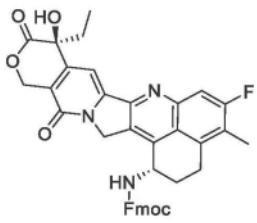
向反应溶液中添加乙酸乙酯(100mL)、乙醚(50mL)、四氢呋喃(25mL),然后添加水(75mL)和饱和卤水(25mL),将所得混合物搅拌并分离。将所得水性层浓缩,然后将所得残余物再次用乙酸乙酯萃取。将上述所得有机层合并、用饱和卤水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。

向所得残余物中添加四氢呋喃、乙酸乙酯、乙醚和己烷,将所得固体通过过滤收集,用叔丁基甲基醚洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(2.69g,产率:44.69%)。

MS(ESI)m/z 820(M+H)$^+$

[0243] 实例A10-3

[C371]



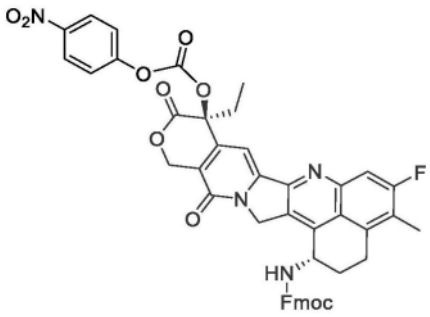
在氮气气氛下、在室温伴随搅拌下,向300mL圆底烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(1.60g,3.01mmoL)在乙腈(90mL)和水(30mL)的混合物中的溶液中添加碳酸氢钠(1.26g,15.00mmoL)和(9H-芴-9-基)甲基氯甲酸酯(0.93g,3.59mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2.5小时。

反应完成后,向反应溶液中添加水(150mL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌10分钟。将沉淀的固体分离并在减压下干燥,得到呈浅黄色固体的标题化合物(1.91g,产率:96.48%)。

MS(ESI)m/z 658(M+H)$^+$

[0244] 实例A10-4

[C372]



在氮气氛下、在室温伴随搅拌下,向500mL圆底烧瓶中的实例A10-3(6.44g,79mmoL)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中添加4-硝基苯基氯甲酸酯(5.92g,29.4mmoL)、三乙胺(5.45mL,3.96g,39.1mmoL)和4-二甲基氨基吡啶(1.79g,14.65mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌4小时。

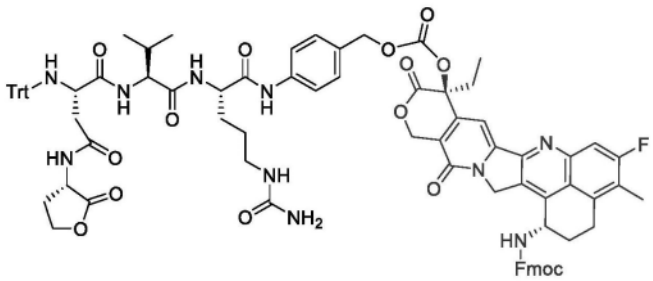
反应完成后,向反应溶液中添加0.2N盐酸(120mL)、二氯甲烷(150mL)和水(100mL),将所得混合物通过硅藻土过滤,并将所得有机层分离。

将所得有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,L(40g),己烷/乙酸乙酯=50/50(V/V)→0/100(V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈褐色固体的标题化合物(5.06g,产率:62.81%)。

MS(ESI)m/z 823$(M+H)^+$

[0245] 实例A10-5

[C373]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向500mL圆底烧瓶中的实例A10-4(3.56g,4.33mmoL)在二氯甲烷(108mL)中的溶液中添加实例A10-2(3.25g,3.96mmoL)、三乙胺(1.22mL,0.89g,8.75mmoL)和4-二甲基氨基吡啶(1.02g,8.35mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌7.5小时。

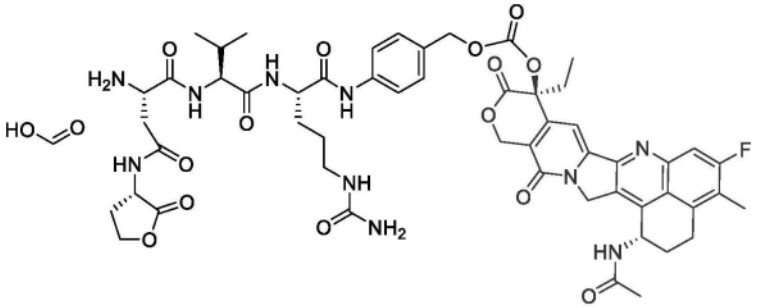
反应完成后,向反应溶液中添加饱和卤水,将所得混合溶液用亚甲基氯进行萃取,并将所得有机层在减压下浓缩。

将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,3L(135g),乙酸乙酯/甲醇=100/0(V/V)→70/30(V/V)(Rf=0.22(乙酸乙酯/甲醇=90/10(V/V)))),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体的标题化合物(1.86g,产率:31.21%)

MS(ESI)m/z 1262$(M+H-Trt)^+$

[0246] 实例A10-6

[C374]



在空气气氛下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的实例A10-5(15mg,9.98μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中添加哌啶(10μL,8.6mg,0.101mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

将该反应溶液在减压下进行浓缩。在室温伴随搅拌下,向所得残余物中添加二氯甲烷(1mL)、三乙胺(4μL,2.9mg,0.029mmoL),然后向其中添加乙酸酐(3.0μL,3.24mg,0.032mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌36小时。

将溶剂在减压下浓缩,并向所得的残余物添加N,N-二甲基甲酰胺(1mL)。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加甲酸(0.50mL,600mg,13.04mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(4.9mg,产率:43.58%)。

MS(ESI)m/z 1081$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

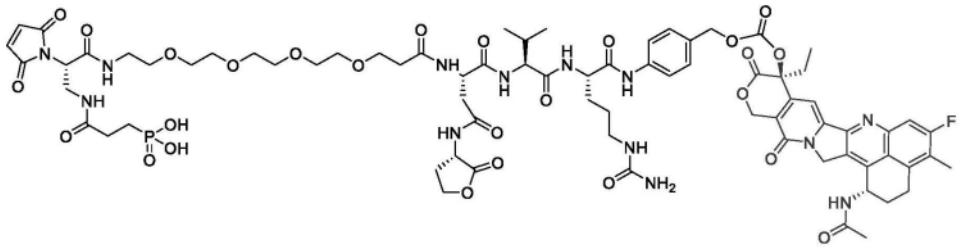
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→60%(10.00min.)

[0247] 实例A10

[C375]

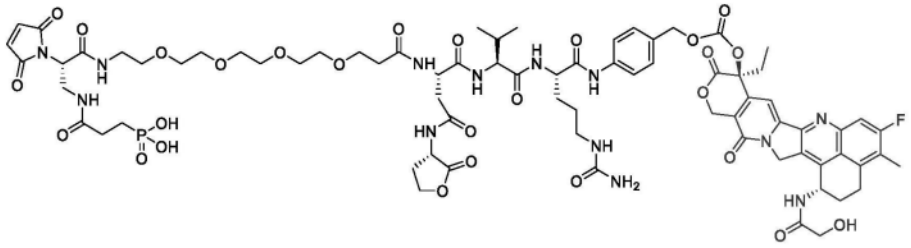


将实例A3-6(16.1mg,0.028mmoL)和代替实例A3-7的实例A10-6(4.9mg,4.35μmoL)按照与实例A3相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(4.1mg,产率:57.84%)。

MS(ESI)m/z 816$(M+2H)^{2+}$

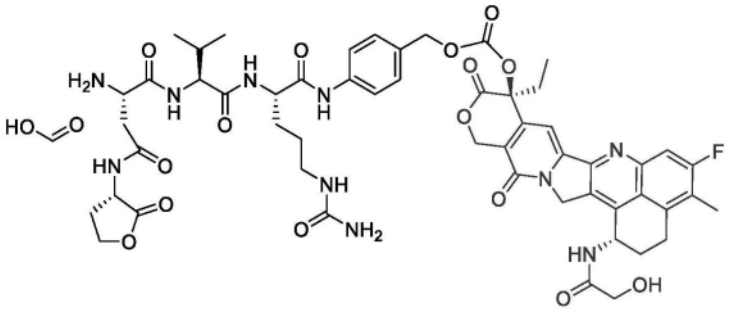
[0248] 实例A11的合成

[C376]



实例A11-1

[C377]



在空气气氛下、在室温伴随搅拌下,向30mL梨形烧瓶中的实例A10-5(66.8mg,0.044mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加哌啶(22μL,18.92mg,0.222mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

将该反应溶液在减压下进行浓缩。向所得残余物中添加N,N-二甲基甲酰胺(2mL)、三乙胺(19μL,13.79mg,0.136mmoL),然后在室温伴随搅拌下向其中添加2-羟基乙酸(10.1mg,0.133mmoL)和HATU(50.7mg,0.133mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌3小时。

随后,在室温下向其中添加甲酸(1mL,1200mg,26.1mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈浅褐色固体的标题化合物(30.6mg,产率:60.25%)。

MS(ESI)m/z 1097$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

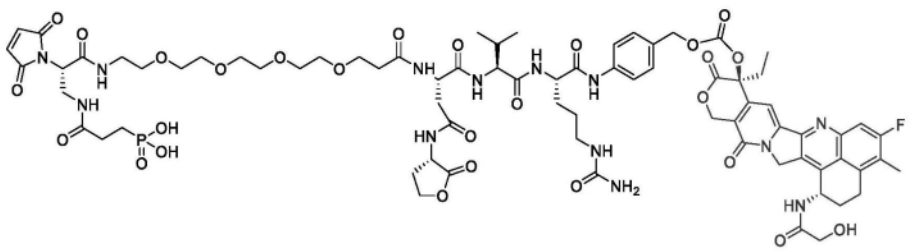
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→60%(10.00min.)

[0249] 实例A11

[C378]



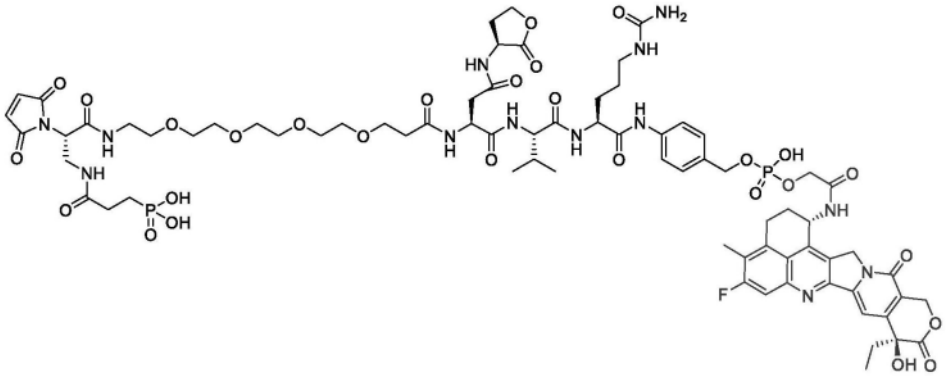
将实例A3-6(16.5mg,0.029mmoL)和代替实例A3-7的实例A11-1(6.6mg,5.77μmoL)按照与实例A3相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(3.6mg,产率:

37.87%)。

MS(ESI)m/z 824(M+2H)$^{2+}$

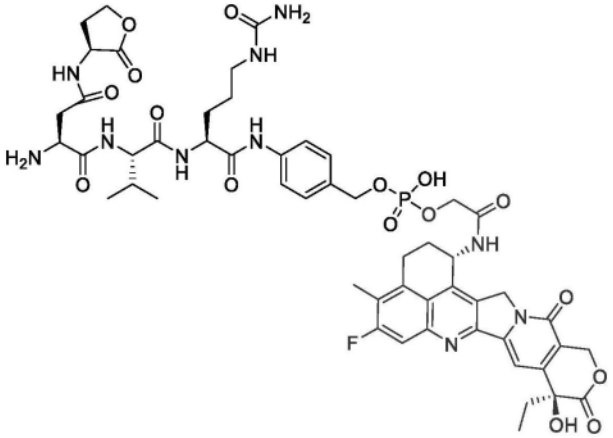
[0250] 实例A12的合成

[C379]



实例A12-1

[C380]



在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向50mL梨形烧瓶中的实例A2-1(162.2mg,0.203mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加2-氰基乙基N,N,N',N'-四异丙基亚磷酰二胺(130μL,123.5mg,0.410mmoL)和1H-四唑(29.8mg,0.425mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌15分钟。随后,在室温下向其中添加三异丙基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(110μL,125.4mg,0.409mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。

随后,向其中添加DXd(100.7mg,0.204mmoL)和5-(乙基硫代)-1H-四唑(53.8mg,0.413mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,在室温下向其中添加70%叔丁基过氧化氢水性溶液(170μL,159.8mg,1.241mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1.6小时。

随后,在冰冷却下向其中添加二氮杂双环十一烯(300μL,306mg,2.01mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。

反应完成后,向其中添加乙醚(30mL),并将所得上清液溶液去除。随后,向其中添加乙醚(15mL),并将所得上清液溶液去除。随后,向其中添加乙醚(15mL),并将所得上清液溶液去除。随后,向其中添加乙腈(20mL),并将所得上清液溶液去除。随后,向其中添加乙腈(10mL),并将所得上清液溶液去除。随后,向其中添加乙醚(20mL),将所得上清液溶液去除并在减压下干燥,得到标题化合物的粗产物。将粗产物在以下再循环制备条件下纯化,并将

包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈米色固体的标题化合物(39.8mg,产率:17.32%)。

MS(ESI)m/z 1133(M+H)$^{+}$

装置:LC Forte/R(YMC公司)

柱:XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

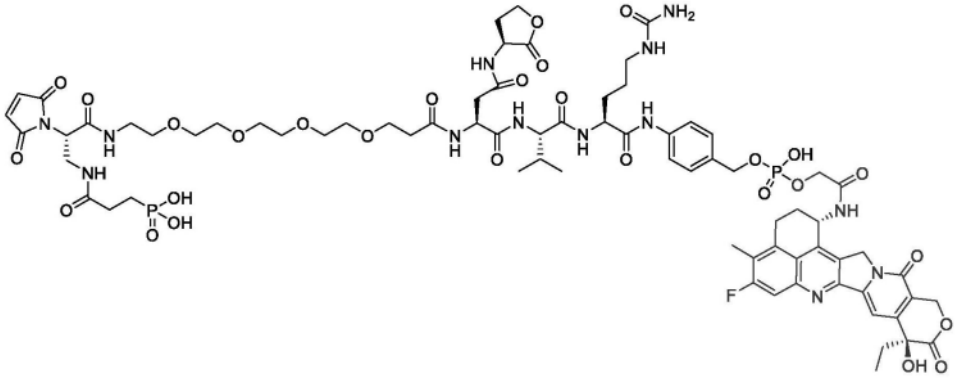
流速:25mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈中的0.1%甲酸溶液(溶液B)

溶液组成(溶液B):40%

[0251] 实例A12

[C381]

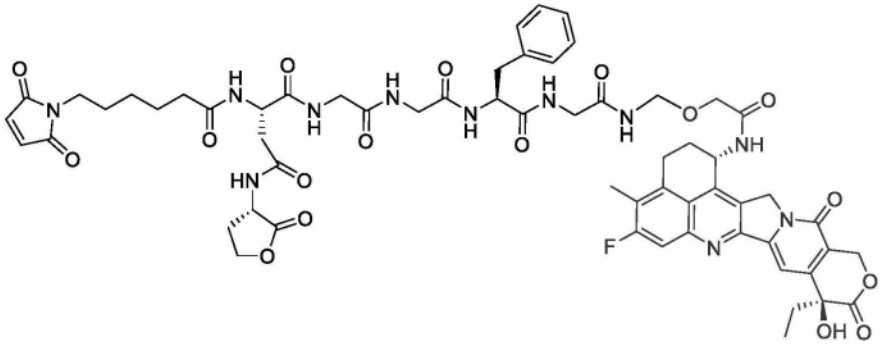


将实例A3-6(13.2mg,0.023mmoL)和代替实例A3-7的实例A12-1(11.5mg,10.15μmoL)按照与实例A3相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(5.78mg,产率:33.85%)。

MS(ESI)m/z 842(M+2H)$^{2+}$

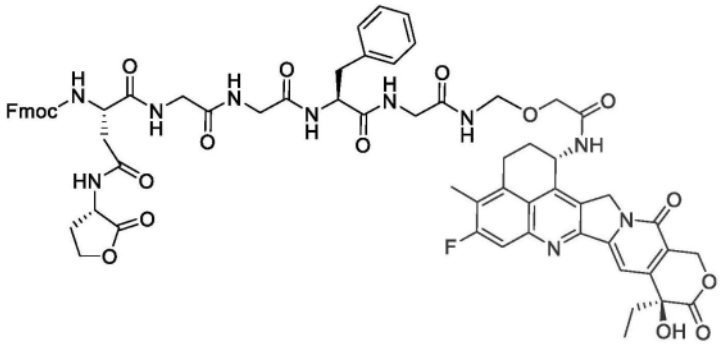
[0252] 实例A13的合成

[C382]



实例A13-1

[C383]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]甘氨酰基甘氨酰基-L-苯丙氨酰基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羟基-4-甲基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚嗪并[1,2-b]喹啉-1-基]氨基}-2-氧代乙氧基)甲基]甘氨酰胺(在JP 6186045 B1中披露的化合物)(102.8mg,0.040mmoL,含量:41%)在N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中的溶液中添加二氮杂双环十一烯(9μL,9.09mg,0.06mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌12小时。向其中添加2N盐酸(30μL)以制备反应溶液A。

单独地,在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的实例A1-2(26.1mg,0.060mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL)中的溶液中添加三乙胺(8.5μL,6.17mg,0.061mmoL)和HATU(22.8mg,0.060mmoL),将所得混合物在室温下搅拌30分钟,添加至上述反应溶液A中,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈无色无定形物的标题化合物(17.9mg,产率:35.8%)。

MS(ESI)m/z 1262$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

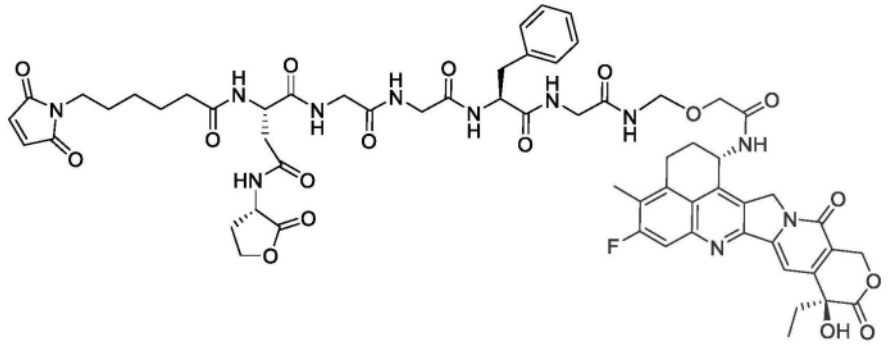
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)→60%(8.00min.)

[0253] 实例A13

[C384]



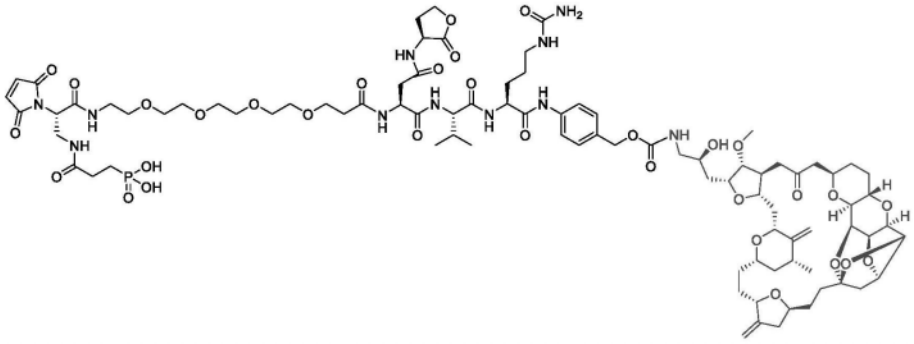
将代替N-琥珀酰亚胺基1-马来酰亚胺-3-氧代-7,10,13,16-四氧杂-4-氮杂十九酸酯的N-琥珀酰亚胺基6-马来酰亚胺已酸酯(8.75mg,0.028mmoL)和代替实例A4-2的实例A13-1(17.9mg,0.014mmoL)按照与实例A4相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化

合物(3.6mg,产率:20.59%)。

MS(ESI)m/z 1233(M+H)$^+$

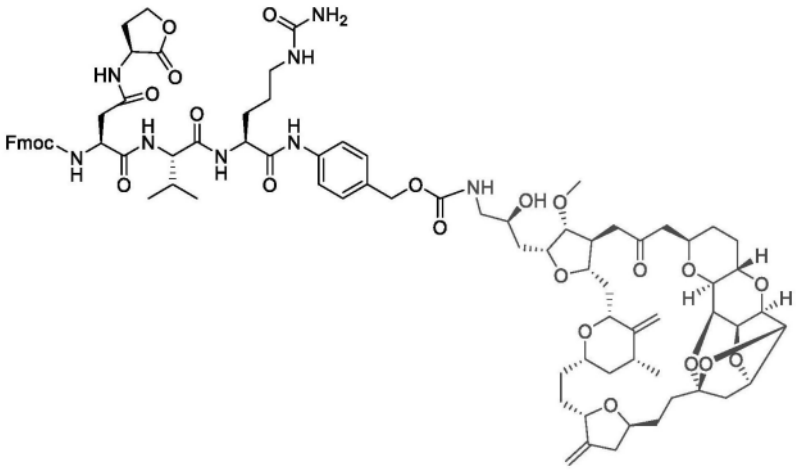
[0254] 实例A14的合成

[C385]



实例A14-1

[C386]

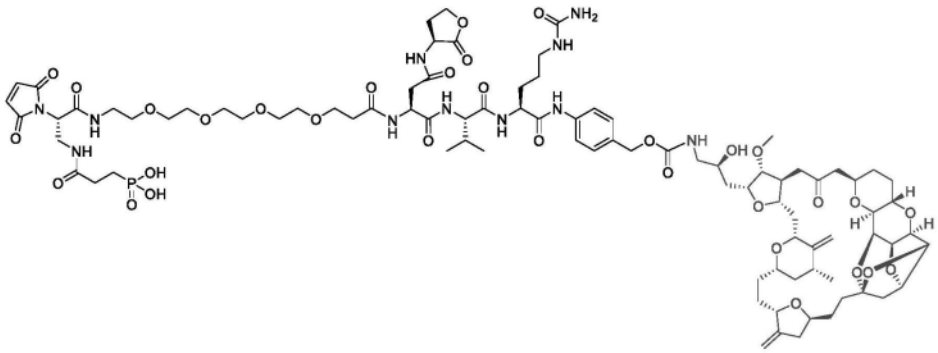


将实例A2-2(23.1mg,0.024mmoL)和代替U－030的艾日布林甲磺酸盐(16.4mg,0.020mmoL)按照与实例A2-3相同的方式进行反应,得到呈无色无定形物的标题化合物(21.0mg,产率:67.98%)。

MS(DUIS)m/z 1555(M+H)$^+$

[0255] 实例A14

[C387]



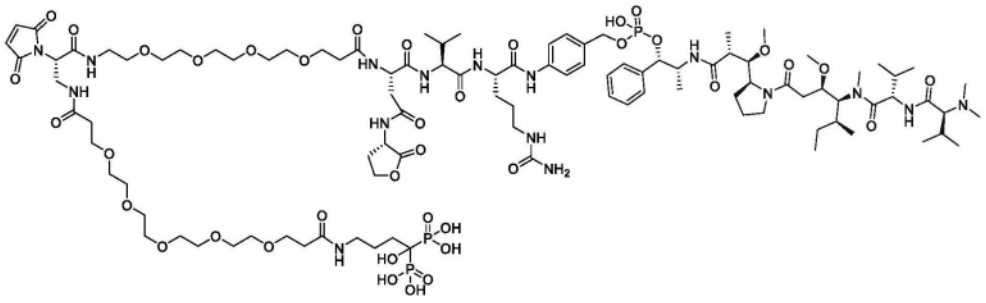
将实例A3-6(11.7mg,0.021mmoL)和代替实例A9-2的实例A14-1(8.3mg,5.33μmoL)按照与实例A9相同的方式进行反应,得到呈淡黄色固体的标题化合物(6.9mg,产率:

68.69%)。

MS(ESI)m/z 942(M+2H)$^{2+}$

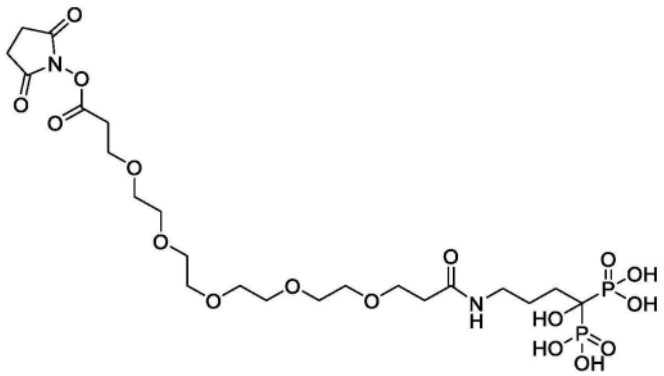
[0256] 实例A15的合成

[C388]



实例A15-1

[C389]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向100mL圆柱形烧瓶中的双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)4,7,10,13,16-五氧杂十九烷二酸酯(1.08g,2.028mmoL)和1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(46.6mg,0.405mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(16mL)中的溶液中逐滴添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(77.3mg,0.403mmoL)和三乙胺(0.84mL,0.61g,6.03mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌20分钟。随后,向其中添加水(4mL),然后在室温伴随搅拌下,向其中逐滴添加阿仑膦酸(0.50g,2.007mmoL)和三乙胺(0.84mL,0.61g,6.03mmoL)在水(4mL)/N,N-二甲基甲酰胺(2mL)的混合物中的溶液,将所得混合物在室温下搅拌20分钟,然后向其中添加2N盐酸(3mL)。

将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色油状物的标题化合物(0.31g,产率:23.17%)。

MS(ESI)m/z 667(M+H)$^{+}$

柱:Waters XSelect HSS T3OBD 5μm(19*150mm)

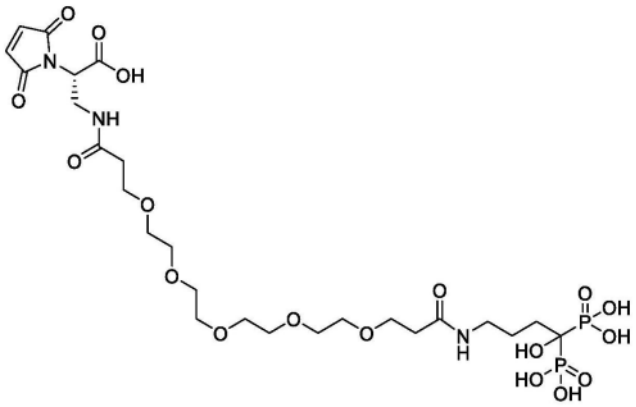
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):5%(0.00min.)→30%(10.00min.)

[0257] 实例A15-2

[C390]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的实例A15-1(0.31g,0.465mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(9mL)中的溶液中添加实例A3-3(0.21g,0.952mmoL)和三乙胺(0.65mL,0.47g,4.66mmoL),将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后向其中添加2N盐酸(2.3mL)。

将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈无色油状物的标题化合物(272.7mg,产率:79.71%)。

MS(ESI)m/z 736(M+H)$^+$

柱:Waters XSelect HSS T3OBD 5μm(19*150mm)

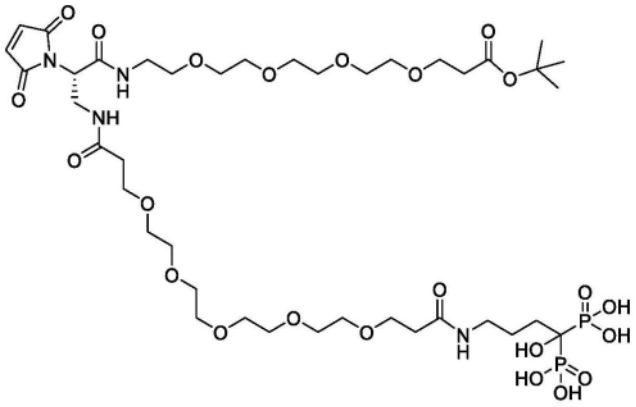
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):5%(0.00min.)→20%(6.00min.)

[0258] 实例A15-3

[C391]

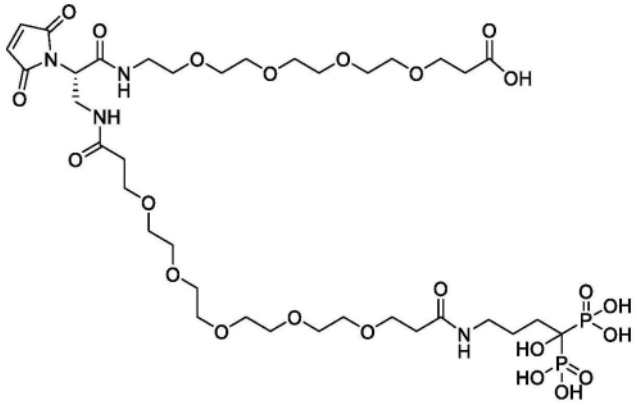


将1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸叔丁酯(17.5mg,0.054mmoL)和代替实例A3-4的实例A15-2(40.0mg,0.054mmoL)按照与实例A3-5相同的方式进行反应,得到呈无色油状物的标题化合物(20.4mg,产率:36.11%)。

MS(ESI)m/z 1040(M+H)$^+$

[0259] 实例A15-4

[C392]

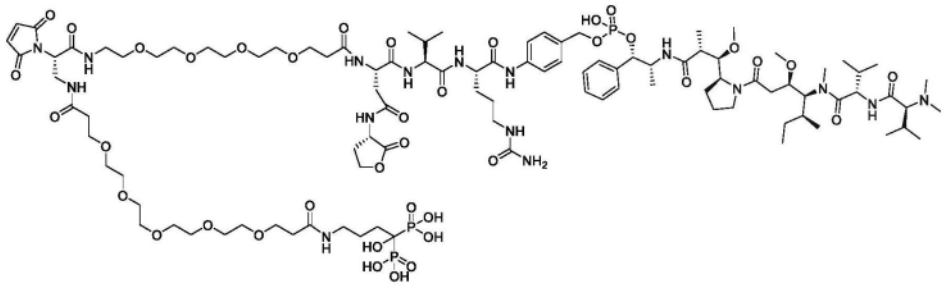


将代替实例A3-5的实例A15-3(20.3mg,0.020mmoL)按照与实例A3-6相同的方式进行反应,得到呈无色油状物的标题化合物(9.0mg,产率:46.87%)。

MS(ESI)m/z 983$(M+H)^+$

[0260] 实例A15

[C393]

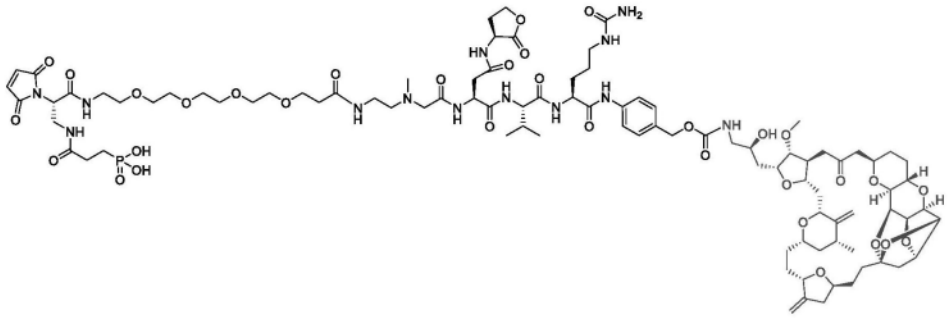


将实例A3-7(8.4mg,6.12μmoL)和代替实例A3-6的实例A15-4(9.0mg,9.16μmoL)按照与实例A3相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(9.97mg,产率:69.68%)。

MS(ESI)m/z 1169$(M+2H)^{2+}$

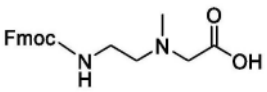
[0261] 实例A16的合成

[C394]



实例A16-1

[C395]



在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的(2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)乙基)甘氨酸(0.28g,0.823mmoL)在甲醇(5mL)/二氯甲烷(5mL)的混合物中的溶液中添加37%甲醛水性溶液(0.28mL,0.31g,3.76mmoL)、甲酸(0.26mL,0.31g,6.78mmoL)和三乙酰

氧基硼氢化钠(0.26g,1.227mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,向其中添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.26g,1.227mmoL)。

反应完成后,将溶剂在减压下浓缩,然后向其中添加乙腈和水,并将所得混合物通过膜过滤器过滤。

将所得溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(0.15g,产率:51.45%)。

MS(ESI)m/z 355$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

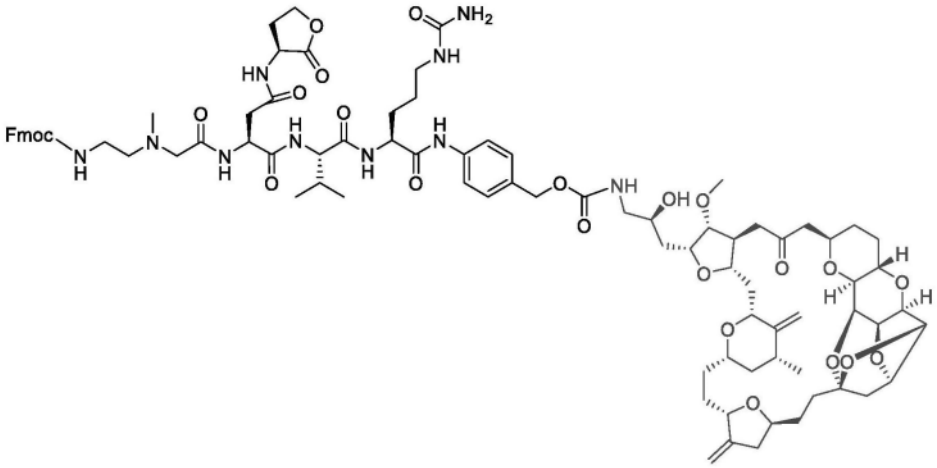
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→45%(6.00min.)

[0262] 实例A16-2

[C396]



在空气气氛下、在室温伴随搅拌下,向5mL样品管中的实例A14-1(7.1mg,4.56μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液中添加哌啶(5μL,4.3mg,0.050mmoL),将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后在减压下浓缩以制备残余物A。

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向另一个5mL样品管中的实例A16-1(3.4mg,9.59μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液中添加二甲基苄基胺(1.5μL,1.35mg,9.98μmoL),然后添加HATU(3.4mg,8.94μmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

向残余物A中添加上述反应溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,向其中添加HATU(1mg,2.63μmoL)。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(4.5mg,产率:59.05%)。

MS(ESI)m/z 836$(M+2H)^{2+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

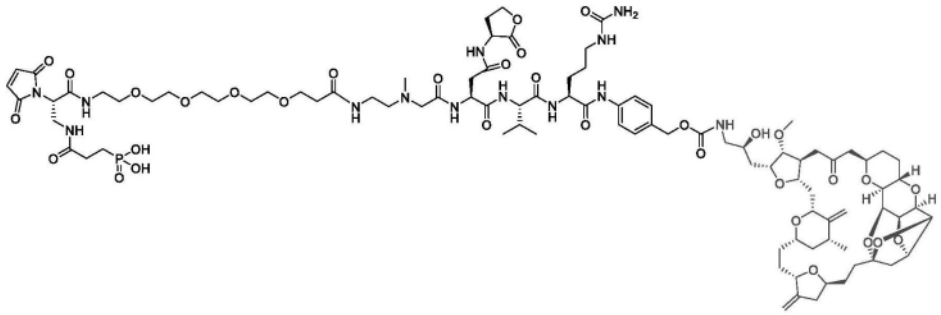
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→80%(8.00min.)

[0263] 实例A16

[C397]

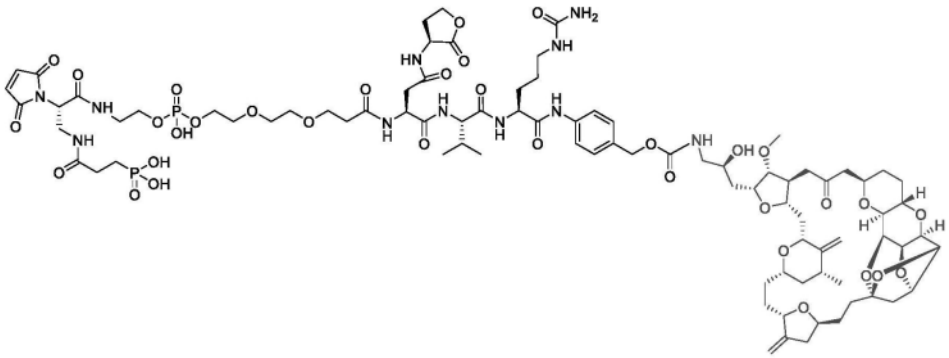


将实例A3-6(6.0mg,10.57μmoL)和代替实例A9-2的实例A16-2(4.5mg,2.69μmoL)按照与实例A9相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(2.40mg,产率:44.59%)。

MS(ESI)m/z 1000(M+2H)$^{2+}$

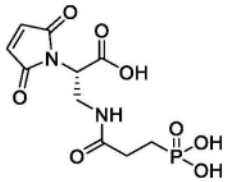
[0264] 实例A17的合成

[C398]



实例A17-1

[C399]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆柱形烧瓶中的实例A3-2(0.54g,1.470mmoL)和三乙胺(0.41mL,0.3g,2.94mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加HATU(0.59g,1.552mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时以制备溶液A。

在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的实例A3-3(0.32g,1.451mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加溶液A,并将所得混合物在室温下搅拌6小时。

在反应完成后,向反应溶液中添加水,将所得溶液通过膜滤器过滤,然后将所得溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色油状物的实例A3-4(62.5mg)。

MS(ESI)m/z 433(M+H)$^{+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

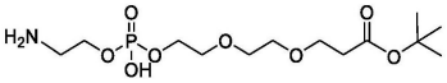
梯度(溶液B):30%(0.00min.)→36%(5.00min.)

将所得实例A3-4在室温下静置一个月,得到呈无色固体的标题化合物。

MS(ESI)m/z 321(M+H)$^+$

[0265] 实例A17-2

[C400]



向10mL梨形烧瓶中的3-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯(0.21g,0.896mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中循序添加2-氰基乙基N,N,N',N'-四异丙基亚磷酰二胺(0.32mL,0.3g,1.009mmoL)和1H-四唑(70.0mg,0.999mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌15分钟。

随后,向其中添加(9H-芴-9-基)甲基(2-羟基乙基)氨基甲酸酯(0.31g,1.094mmoL),然后向其中添加5-(乙基硫代)-1H-四唑(0.18g,1.383mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌20分钟。

随后,在室温下向其中添加70%叔丁基过氧化氢水性溶液(0.75mL,0.71g,5.48mmoL),并然后将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。随后,向其中添加二氮杂双环十一烯(1.09mL,1.11g,7.30mmoL),并将所得混合物搅拌10分钟。随后,向其中添加50%乙腈水性溶液(2mL),然后向其中添加6N盐酸(1.2mL)。

将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色固体的标题化合物(0.12g,产率:37.47%)。

MS(ESI)m/z 358(M+H)$^+$

柱:Waters XSelect HSS T3OBD 5μm(19*150mm)

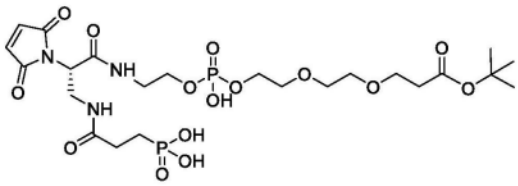
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):10%(0.00min.)→50%(8.00min.)

[0266] 实例A17-3

[C401]

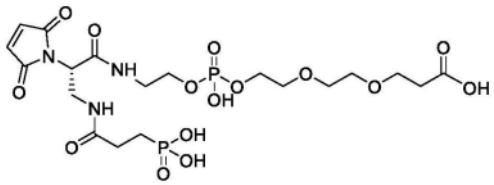


将代替实例A3-4的实例A17-1(10.4mg,0.032mmoL)和代替1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸叔丁酯的实例A17-2(15.6mg,0.044mmoL)按照与实例A3-5相同的方式进行反应,得到呈无色油状物的标题化合物(10.3mg,产率:48.08%)。

MS(ESI)m/z 660(M+H)$^+$

[0267] 实例A17-4

[C402]

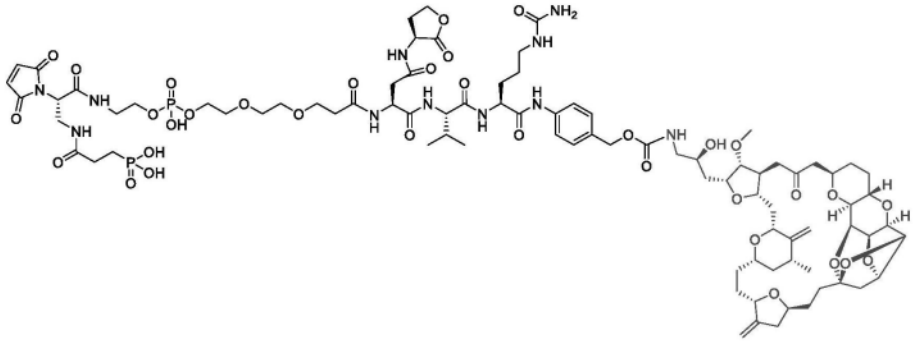


将代替实例A3-5的实例A17-3(10.3mg,0.016mmoL)按照与实例A3-6相同的方式进行反应,得到呈无色油状物的标题化合物(8.0mg,产率:84.89%)。

MS(ESI)m/z 604(M+H)$^{+}$

[0268] 实例A17

[C403]

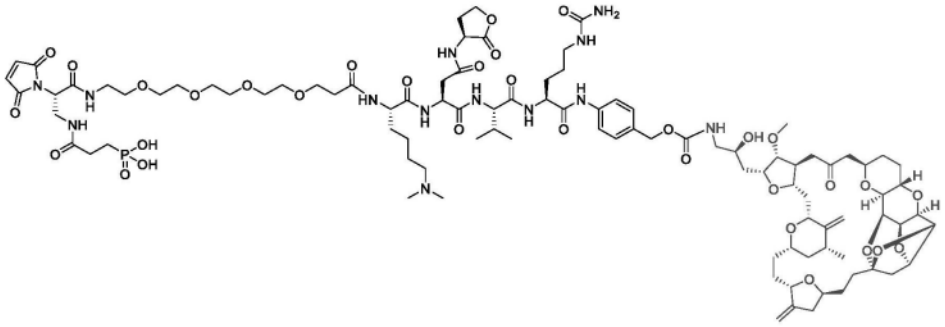


将代替实例A9-2的实例A14-1(4.4mg,2.83μmoL)和代替实例A3-6的实例A17-4(8.5mg,0.014mmoL)按照与实例A9相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(4.05mg,产率:74.63%)。

MS(ESI)m/z 960(M+2H)$^{2+}$

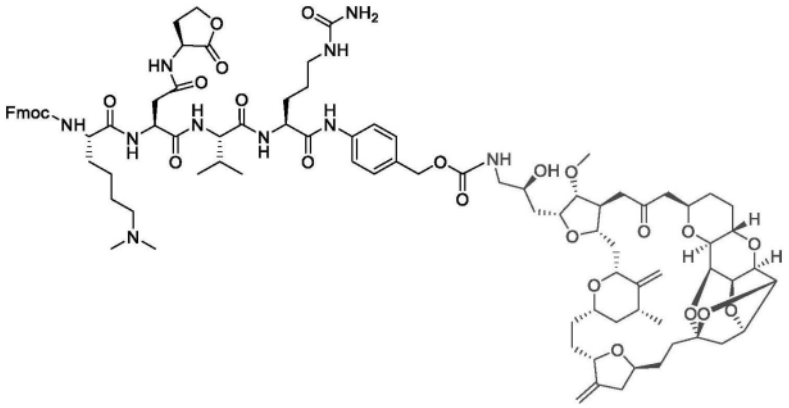
[0269] 实例A18的合成

[C404]



实例A18-1

[C405]

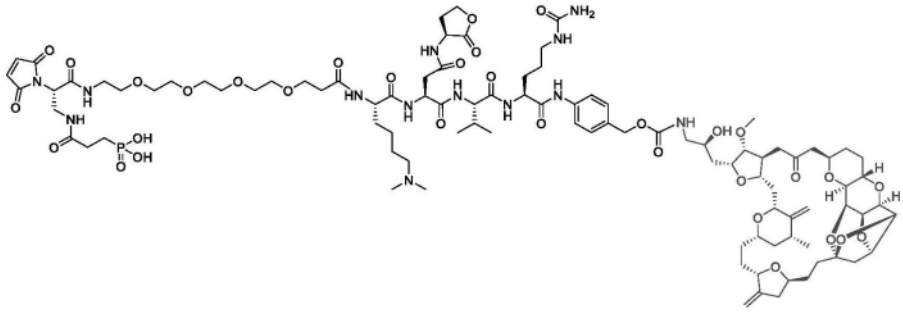


将实例A14-1(9.5mg,6.11μmoL)和代替实例A16-1的N2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N6,N6-二甲基-L-赖氨酸盐酸盐(5.3mg,0.012mmoL)按照与实例A16-2相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(7.5mg,产率:71.74%)。

MS(ESI)m/z 857(M+2H)$^{2+}$

[0270] 实例A18

[C406]

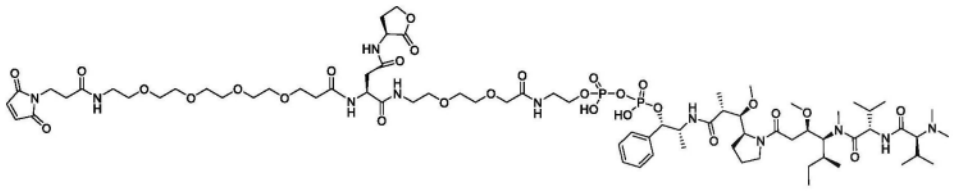


将实例A3-6(5.0mg,8.81μmoL)和代替实例A9-2的实例A18-1(7.5mg,4.38μmoL)按照与实例A9相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(3.8mg,产率:42.54%)。

MS(ESI)m/z 1021(M+2H)$^{2+}$

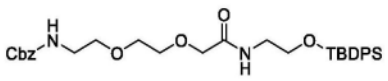
[0271] 实例A19的合成

[C407]



实例A19-1

[C408]



在水冷却下、在氩气氛伴随搅拌下,向500mL圆底烧瓶中的2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙-1-胺(10.78g,36.0mmoL)中添加3-氧代-1-苯基-2,7,10-三氧杂-4-氮杂十二-12-烷酸(11.28g,37.9mmoL)在二氯甲烷(100mL)中的溶液,然后在室温下向其中循序添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(7.28g,38.0mmoL)和1-羟基苯并三唑

(1.11g,7.25mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

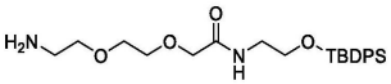
向反应溶液中添加水(75mL)和饱和卤水(75mL),将所得混合物分离,并将所得水性层用二氯甲烷(30mL)进行两次萃取。将所得有机层合并,经无水硫酸镁(10g)干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到橙色浆状残余物(23.19g)。

向所得残余物中添加已烷/乙酸乙酯(57/43(V/V))(100mL)以使残余物均匀溶解,将所得溶液进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,5L(3000g),已烷/乙酸乙酯=40/60(V/V)(Rf=0.40(已烷/乙酸乙酯=40/60(V/V))),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(20.04g,产率:96.19%)。

MS(ESI)m/z 579$(M+H)^+$

[0272] 实例A19-2

[C409]



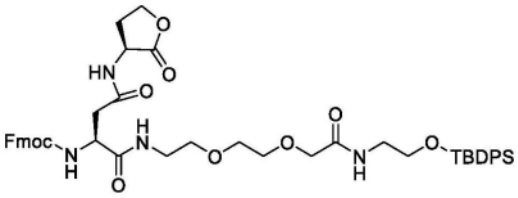
在氮气氛下,向500mL圆底烧瓶中的实例A19-1(21.18g,36.6mmoL)在乙醇(150mL)中的溶液中添加Pearlman催化剂(20%Pd,用50%水润湿,由东京化成工业株式会社(Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.)制造)(1.28g,0.911mmoL),然后将所得混合物在氢气氛下、在室温下搅拌5小时。

将反应溶液置于氮气氛下,然后通过硅藻土545(商品名)过滤、用乙醇洗涤,并将所得滤液和洗涤液在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(16.15g,产率:99.25%)。

MS(ESI)m/z 445$(M+H)^+$

[0273] 实例A19-3

[C410]



在氩气氛下,向100mL圆底烧瓶中的实例A1-2(2.27g,5.11mmoL)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加实例A19-2(2.31g,5.27mmoL),然后在室温下向其中循序添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1.08g,5.63mmoL)和1-羟基苯并三唑(0.1595g,1.042mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

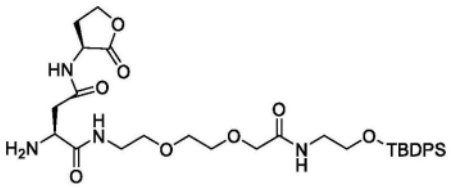
向反应溶液中添加水(10mL)和饱和卤水(10mL),将所得混合物分离,并将所得水性层用二氯甲烷(10mL)进行两次萃取。将所得有机层合并,经无水硫酸镁干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到无色固体残余物(6.09g)。

向所得残余物中添加乙醚(50mL),对所得混合物进行超声处理,向所得固体中添加乙醚(50mL),对所得混合物进行超声处理,然后通过过滤收集。将所得固体用乙醚洗涤,并在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(4.26g,产率:96.46%)。

MS(ESI)m/z 865$(M+H)^+$

[0274] 实例A19-4

[C411]



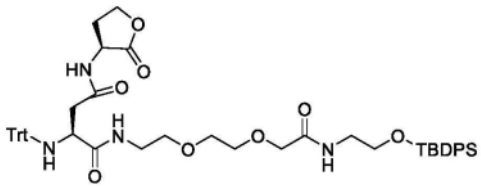
在氩气气氛下、在室温伴随搅拌下,向100mL梨形烧瓶中的实例A19-3(4.26g,4.92mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加哌啶(1.46mL,1.26g,14.78mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。

将反应溶液在减压下浓缩,得到白色固体残余物(7.72g)。向所得残余物中添加乙醚(50mL),对所得混合物进行超声处理,然后在-20℃下静置12小时,并将所得上清液去除。随后,向所得残余物中添加乙醚(25mL),对所得混合物进行超声处理,然后在-20℃下静置,并将所得上清液去除。再次重复所述操作,然后将所得反应混合物在减压下干燥,得到呈浅黄色油状物的标题化合物(3.05g,产率:96.35%)。

MS(ESI)m/z 643$(M+H)^+$

[0275] 实例A19-5

[C412]



在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向100mL梨形烧瓶中的实例A19-4(3.05g,4.74mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中循序添加碳酸钾(1.0075g,7.29mmoL)和三苯甲基氯(1.70g,6.10mmoL),然后将所得混合物在室温下搅拌2小时。

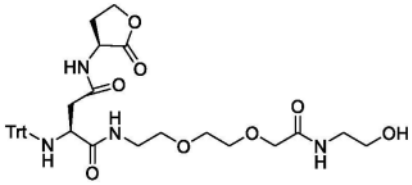
反应完成后,浓缩。向浓缩的残余物中添加四氢呋喃,对所得混合物进行超声处理,将所得不溶性物质过滤,并用四氢呋喃洗涤所得过滤的残余物。将所得滤液和洗涤液合并,并将所得混合物在减压下浓缩,得到浅黄色油状浓缩的残余物(5.61g)。

向所得残余物中添加二氯甲烷以溶解残余物,向其中添加Fuji Silysia CHROMATOREX Q-PACK Diol-60 Size 60(27.0g),并将所得混合物在减压下干燥。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(Fuji Silysia CHROMATOREX Q-PACK Diol-60(85.0g),己烷/乙酸乙酯=7/93(V/V)→0/100(V/V),(Rf=0.50(乙酸乙酯))),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(2.82g,产率:67.15%)。

MS(ESI)m/z 885$(M+H)^+$

[0276] 实例A19-6

[C413]



在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向300mL圆底烧瓶中的实例A19-5(2.82g,3.19mmoL)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵在四氢呋喃中的1M溶液(3.5mL,0.96g,3.50mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

将反应溶液在减压下浓缩,向所得残余物(4.42g)中添加二氯甲烷(50mL)以溶解残余物,然后将所得溶液用氯化铵饱和水性溶液(50mL)洗涤。将所得水性层用二氯甲烷(25mL)进行两次萃取,将所得有机层合并,经无水硫酸钠(10g)干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到无色油状残余物(4.28g)。

向所得残余物中添加乙腈(45mL)以溶解残余物,将所得溶液进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,L(40g),A/B=100/0(V/V)→50/50(V/V),然后乙酸乙酯/甲醇=100/0(V/V)→40/60(V/V)(Rf=0.47(乙酸乙酯)),溶液A;乙腈/水/三乙胺=950/50/1(V/V/V),溶液B;乙腈/水/三乙胺=850/150/5(V/V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色泡沫状物的标题化合物的粗产物(1.76g)。

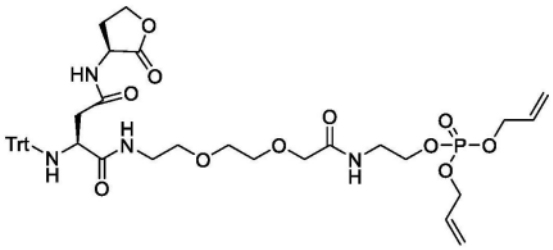
随后,将粗产物在以下条件下进行再循环制备,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色泡沫状物的标题化合物(1.58g,产率:71.62%)。

MS(ESI)m/z 647$(M+H)^+$

- 装置:LC Forte/R
- 柱:GPC系统
- 洗脱液:二氯甲烷→乙腈
- 流速:15mL/min。
- 压力:12MPa(二氯甲烷)、8.4MPa(乙腈)
- 波长:220nm

[0277] 实例A19-7

[C414]



在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向200mL圆底烧瓶中的实例A19-6(1.58g,2.282mmoL)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中循序添加二烯丙基N,N-二异丙基亚磷酰胺(2.58mL,2.39g,9.76mmoL)和1H-四唑(1.20g,17.13mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

随后,将混合物冰冷却,向其中添加30重量%的过氧化氢水(0.650mL,0.72g,6.36mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌1小时。

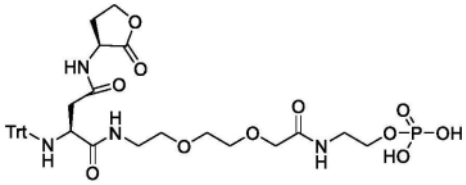
随后,向硫代硫酸钠五水合物(20.0g,80.6mmoL)和碳酸氢钠(7.0g,83.3mmoL)中添加水(100mL)以制备溶液,向上述混合物中添加30mL所述溶液,并将所得溶液分离。将所得水性层用二氯甲烷(15mL)进行两次萃取、与所得有机层合并,经无水硫酸钠(10.0g)干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩,得到浅黄色油状的浓缩的残余物(3.49g)。

向残余物中添加二氯甲烷(30mL)以溶解残余物,向其中添加Fuji Silysia CHROMATOREX Q-PACK Diol-60 Size 60(22.0g),并将所得混合物在减压下干燥。将所得残余物进行YAMAZEN中压制备(Fuji Silysia CHROMATOREX Q-PACK Diol-60(88.0g),己烷/乙酸乙酯=0/100(V/V),(Rf=0.33(乙酸乙酯))),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈白色泡沫状物的标题化合物(1.55g,产率:84.19%)。

MS(ESI)m/z 807$(M+H)^+$

[0278] 实例A19-8

[C415]



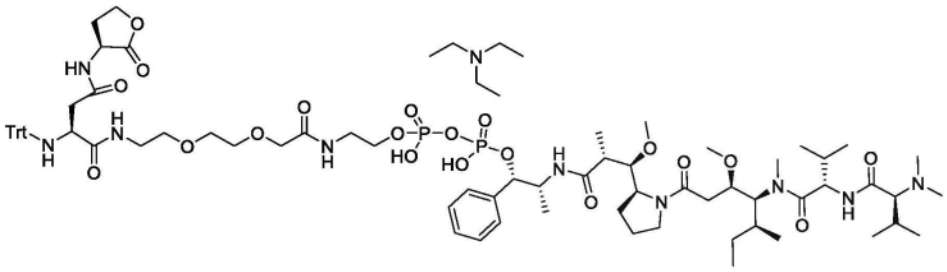
在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向300mL圆底烧瓶中的实例A19-7(1.55g,1.921mmoL)在四氢呋喃(33mL)中的溶液中循序添加N-甲基苯胺(0.440mL,0.44g,4.07mmoL)和四(三苯基膦)钯(0.2263g,0.196mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

将反应溶液在减压下浓缩,然后向所得淡黄色泡沫状的浓缩的残余物(2.38g)中添加乙醚(50mL),对所得混合物进行超声处理,将所得固体通过过滤收集,用乙醚洗涤,并在减压下干燥,得到呈淡黄色固体的标题化合物的N-烯丙基-N-甲基苯胺盐(1.89g,产率:96.34%)。

MS(ESI)m/z 727$(M+H)^+$

[0279] 实例A19-9

[C416]



在氩气气氛下、在室温伴随搅拌下,向50mL梨形烧瓶中的实例A19-8(0.3958g,0.388mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(0.1575g,0.971mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.75小时。

随后,向其中添加U-031(0.3096g,0.381mmoL),然后将所得混合物冰冷却、向其中添加氯化锌(0.4098g,3.01mmoL),然后将所得混合物升温至室温,并在室温下搅拌6小时。

向反应溶液中添加乙醚(25mL),对所得混合物进行超声处理,然后将所得上清液去除。向所得残余物中添加乙醚(10mL),并将所得上清液去除。再次重复所述操作,将所得

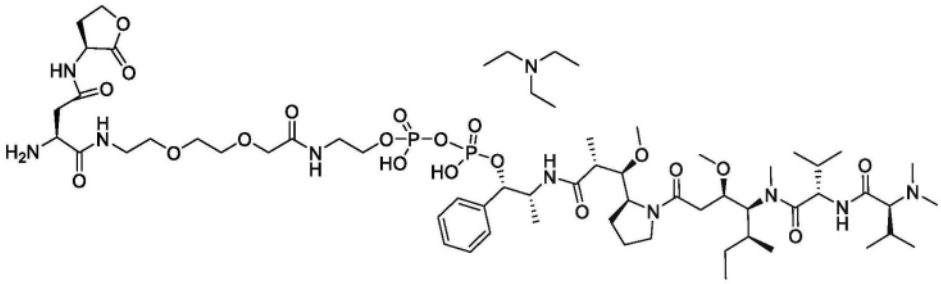
残余物在减压下干燥,得到淡黄色浆状物(1.64g)。

向该浆状物中添加乙腈/水/三乙胺(=850/150/5(V/V/V))(20mL)以溶解浆状物,将所得溶液装入YAMAZEN注射柱(硅胶)尺寸L中,进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,L(40g),乙腈/水/三乙胺=850/150/5(V/V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩。向所得残余物中添加乙腈/水(1/1(V/V))(30mL)以溶解残余物,然后将所得溶液冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(517mg,产率:83.6%)。

MS(ESI)m/z 761(M+2H)$^{2+}$

[0280] 实例A19-10

[C417]



在氩气氛下、在冰冷却伴随搅拌下,向50mL圆底烧瓶中的实例A19-9(512.8mg,0.316mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加甲酸(3mL,3660mg,80mmoL),然后将所得混合物在室温下搅拌45分钟。

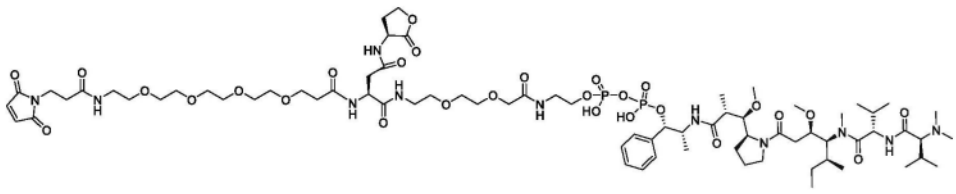
随后,向其中添加乙醚(30mL),对所得混合物进行超声处理,并在-20℃下静置3小时。将所得上清液去除,然后向所得残余物中添加乙醚(15mL),将所得混合物搅拌5分钟,然后将所得上清液去除。再次向所得残余物中添加乙醚(15mL),将所得混合物搅拌5分钟,然后将所得上清液去除。将所得残余物在减压下干燥,得到无色浆状物(0.7368g)。

向该浆状物中添加乙腈/水/三乙胺(=850/150/5(V/V/V))(15mL)以溶解浆状物,然后将所得溶液装入YAMAZEN注射柱(硅胶)尺寸M中,进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,M(16g),乙腈/水/三乙胺=850/150/5(V/V/V)),并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩。向所得残余物中添加乙腈/水(1/1(V/V))(20mL)以溶解残余物,将所得溶液冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(328.1mg,产率:75.22%)。

MS(ESI)m/z 640(M+2H)$^{2+}$

[0281] 实例A19

[C418]

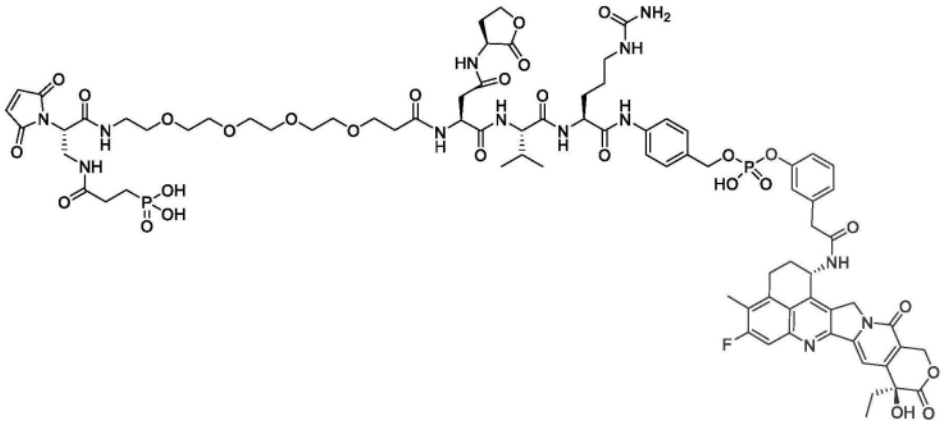


将N-琥珀酰亚胺基1-马来酰亚胺-3-氧代-7,10,13,16-四氧杂-4-氮杂十九酸酯(10.0mg,0.019mmoL)和代替实例A1-7的实例A19-10(9.5mg,6.89μmoL)按照与实例A1相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(2.5mg,产率:21.65%)。

MS(ESI)m/z 839(M+2H)$^{2+}$

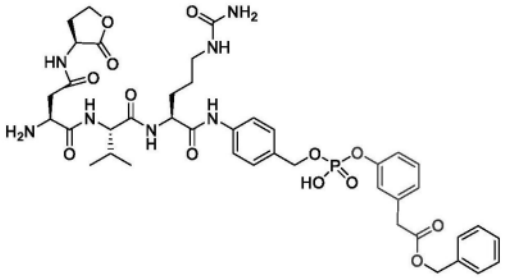
[0282] 实例A20的合成

[C419]



实例A20-1

[C420]



向10mL梨形烧瓶中的2-(3-羟基苯基)乙酸苄酯(72.2mg,0.298mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加2-氰基乙基N,N,N',N'-四异丙基亚磷酰二胺(95μL,90.25mg,0.299mmoL)和1H-四唑(21.7mg,0.310mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。向其中添加实例A2-1(80.0mg,0.100mmoL),然后向其中添加5-(乙基硫代)-1H-四唑(26.7mg,0.205mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。

随后,在室温下向其中添加70%叔丁基过氧化氢水性溶液(41μL,38.54mg,0.299mmoL),并然后将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。随后,向其中添加二氮杂双环十一烯(149μL,151.98mg,0.998mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌20分钟。向其中添加甲酸(38μL,45.6mg,0.991mmoL),并将所得混合物静置过夜。

向所得反应溶液中添加50%乙腈水性溶液,然后将所得混合物过滤,将所得滤液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩以蒸馏去除乙腈,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(16.9mg,产率:19.16%)。

MS(ESI)m/z 882$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

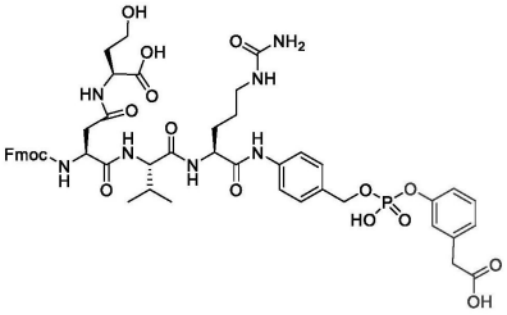
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):25%(0.00min.)→46%(6.00min.)

[0283] 实例A20-2

[C421]



向10mL梨形烧瓶中的实例A20-1(11.7mg,0.013mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(200μL)中的溶液中添加2N氢氧化钠水性溶液(33μL,2.64mg,0.066mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。随后,向其中添加2N盐酸(33μL)。

随后,向其中添加N,N-二甲基苄基胺(4μL,3.64mg,0.027mmoL)和9-芴基甲基琥珀酰亚胺基碳酸酯(9.0mg,0.027mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,向其中添加N,N-二甲基苄基胺(4μL,3.64mg,0.027mmoL),并将所得混合物搅拌16小时。

向所得反应溶液中添加N,N-二甲基甲酰胺和50%乙腈水性溶液,然后将所得混合物过滤,将所得滤液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,然后将所得残余物冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(9.4mg,产率:68.65%)。

MS(ESI)m/z 1033$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

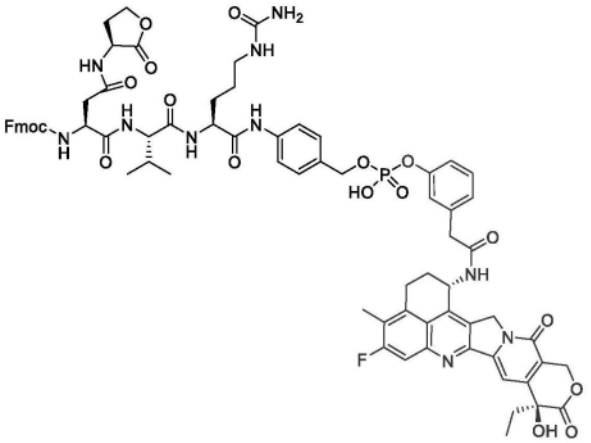
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):25%(0.00min.)→60%(8.00min.)

[0284] 实例A20-3

[C422]



在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(5.5mg,10.35μmoL)、实例A20-2(9.4mg,9.11μmoL)和N,N-二甲基苄基胺(5.71μL,5.2mg,0.038mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(500μL)中的溶液中添加HATU(19.0mg,0.050μmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

反应完成后,将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标

化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(6.8mg,产率:52.15%)。

MS(ESI)m/z 1432(M+H)

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

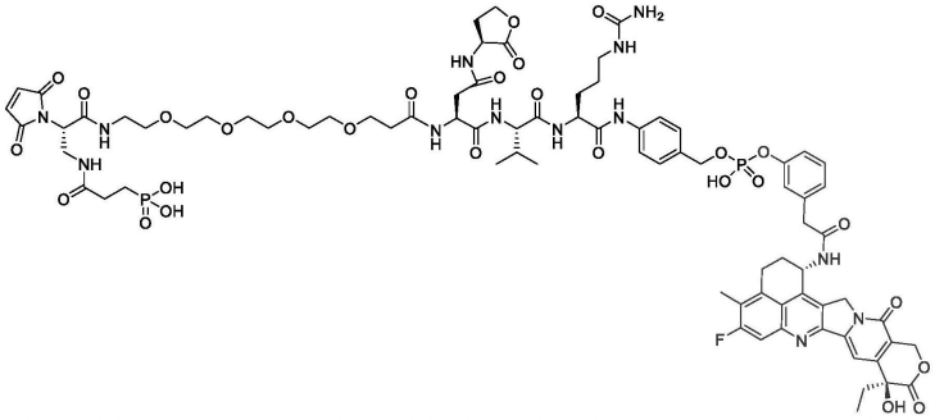
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):25%(0.00min.)→65%(8.00min.)

[0285] 实例A20

[C423]



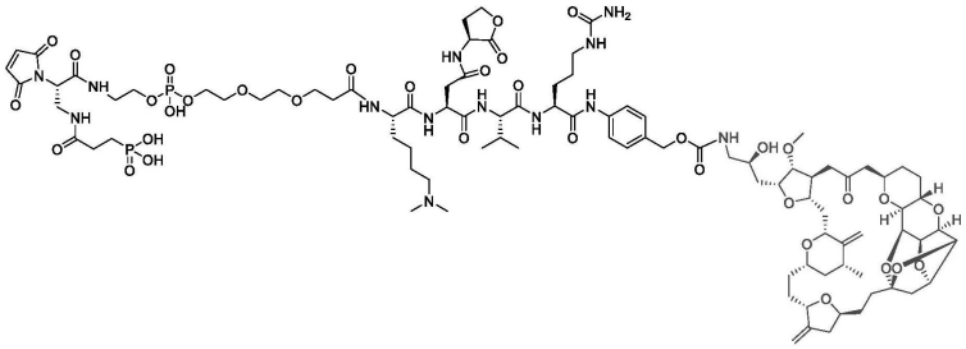
将实例A3-6(10.8mg,0.019mmoL)和代替实例A9-2的实例A20-3(6.8mg,4.75μmoL)按照与实例A9相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(5.16mg,产率:61.76%)。

MS(ESI)m/z 880(M+2H)$^{2+}$

[0286] 实例A21的合成

实例A21

[C424]



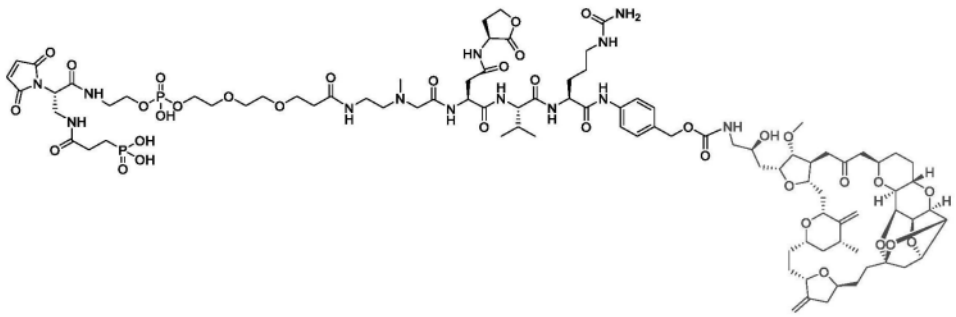
将代替实例A9-2的实例A18-1(8.0mg,4.67μmoL)和代替实例A3-6的实例A17-4(15.2mg,0.025mmoL)按照与实例A9相同的方式进行反应,得到呈无色无定形物的标题化合物(4.3mg,产率:44.34%)。

MS(ESI)m/z 1036(M-2H)$^{2-}$

[0287] 实例A22的合成

实例A22

[C425]

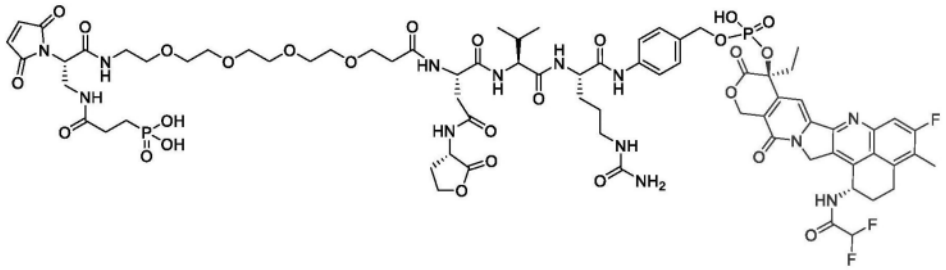


将代替实例A9-2的实例A16-2(6.8mg,4.07μmoL)和代替实例A3-6的实例A17-4(6.2mg,10.27μmoL)按照与实例A9相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(2.1mg,产率:25.37%)。

MS(ESI)m/z 1016(M+2H)$^{2+}$

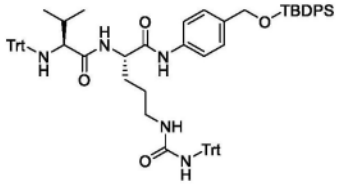
[0288] 实例A23的合成

[C426]



实例A23-1

[C427]



在氩气流伴随搅拌下,向500mL圆底烧瓶中的(L)-Val-(L)—Cit-PAB(10.0g,26.4mmoL)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中添加1H-咪唑(3.59g,52.7mmoL),然后将所得混合物冰冷却,向其中添加叔丁基二苯基甲硅烷基氯(7.45mL,7.97g,29.0mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。

随后,在冰冷却搅拌下向其中添加叔丁基二苯基甲硅烷基氯(0.5mL,0.54g,1.946mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,向反应溶液中添加乙酸乙酯(300mL),将所得不溶性物质过滤,并用乙酸乙酯(15mL)洗涤。向所得滤液中添加碳酸氢钠饱和水性溶液(100mL)和饱和卤水(100mL),将所得混合物在室温下搅拌15分钟,然后分离,并将所得水性层用乙酸乙酯(20mL)进行两次萃取。将所得有机层合并,经无水硫酸钠(5g)干燥,过滤,并将所得滤液在减压下浓缩。

向四氢呋喃(150mL)中添加所得固体,向其中添加氯化铵饱和水性溶液(150mL)和水(20mL),并将所得混合物分离。将所得水性层用乙酸乙酯(20mL)进行两次萃取,用饱和卤水(50mL)洗涤,将所得有机层合并,经硫酸钠(5g)干燥,然后在减压下浓缩。

在冰冷却下,向所得残余物在二氯甲烷(200mL)中的溶液中添加三乙胺(36.7mL,26.64g,263mmoL)和三苯甲基氯(36.7g,132mmoL),然后将所得混合物在室温下搅拌1小时。随后,在室温伴随搅拌下向其中添加三苯甲基氯(36.7g,132mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

随后,在室温伴随搅拌下向其中添加三乙胺(36.7mL,26.64g,263mmoL)和三苯甲基氯(36.7g,132mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

随后,在室温伴随搅拌下向其中添加三苯甲基氯(15.0g,53.8mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。

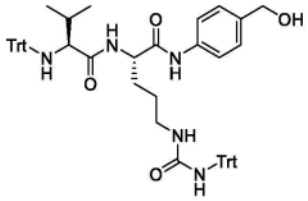
反应完成后,向其中添加水(40mL),将所得混合物分离,并将所得水性层用二氯甲烷(20mL)进行两次萃取。将所得有机层合并,用饱和卤水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,将所得滤液在减压下浓缩,并将沉淀的固体过滤,得到包含目标化合物的溶液。

将上述溶液在减压下浓缩,当沉淀出白色固体时停止浓缩,并将所得混合物在冰冷却下搅拌30分钟。将所得固体过滤、用已烷/乙酸乙酯(=70/30(V/V))的混合溶剂(50mL)洗涤,在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(30.2459g,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 1103$(M+H)^+$

[0289] 实例A23-2

[C428]



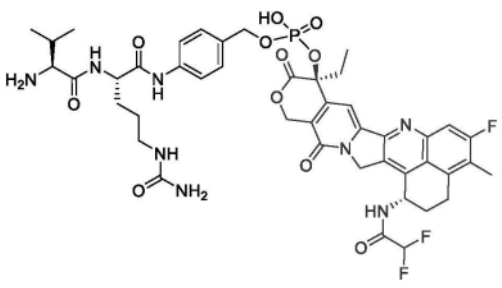
在室温下,向500mL圆底烧瓶中的实例A23-1(30.0g,27.2mmoL)在四氢呋喃(270mL)中的溶液中加入1N四正丁基氟化铵(77mL),然后将所得混合物在室温下搅拌5小时。

在反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩,将所得残余物溶解于二氯甲烷(30mL)中,将所得溶液进行YAMAZEN中压制备(二氧化硅,3L(135g),二氯甲烷/乙酸乙酯=92/8(V/V)→44/56(V/V)),并收集包含目标化合物的级分(Rf=0.45(二氯甲烷/乙酸乙酯=50/50(V/V)))。将沉淀的固体过滤,用二氯甲烷洗涤,并在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(16.2604g,产率:69.16%)。

MS(ESI)m/z 864$(M+H)^+$

[0290] 实例A23-3

[C429]



在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向50mL圆底烧瓶中的实例A23-2(434mg,0.502mmoL)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中循序添加1-烯丙基氧基N,N,N',N'-四异丙基膦二胺(190μL,171.57mg,0.595mmoL)和1H-四唑(44mg,0.628mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

随后,向其中添加U-032(99mg,0.193mmoL)和5-(乙基硫代)-1H-四唑(80mg,0.615mmoL),并将所得混合物在43℃加热下搅拌3小时。

随后,将混合物冰冷却,在冰冷却下向其中添加70%叔丁基过氧化氢水性溶液(145μL,136.3mg,1.059mmoL),并将所得混合物在冰冷却下搅拌1小时。

反应完成后,向反应溶液中添加水(10mL),并将所得混合溶液用亚甲基氯(15mL)进行萃取。用水洗涤所得有机层,然后经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到淡黄色油状物。

在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向100mL圆底烧瓶中的上述淡黄色油状物在四氢呋喃(15mL)中的溶液中循序添加N-甲基苯胺(57μL,56.43mg,0.527mmoL)和四(三苯基膦)钯(47mg,0.041mmoL),将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后将溶剂在减压下去除。

向所得残余物中添加叔丁基甲基醚,对所得混合物进行超声处理,并将所得上清液去除。随后,向所得残余物中添加水,对所得混合物进行超声处理,将所得上清液去除,并在减压下干燥,得到残余物(770mg)。

在室温下,向100mL圆底烧瓶中的上述残余物在二氯甲烷(10mL)中的溶液添加三氟乙酸(166μL,245.68mg,2.155mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌3小时。随后,在室温下向其中添加三氟乙酸(83μL,122.84mg,1.077mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,添加叔丁基甲基醚(20mL),并将所得上清液去除。将所得残余物溶解于30%乙腈水性溶液中,在以下条件下将所得溶液进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈浅黄色固体的标题化合物(65.1mg,产率:35.35%)。

MS(ESI)m/z 955$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

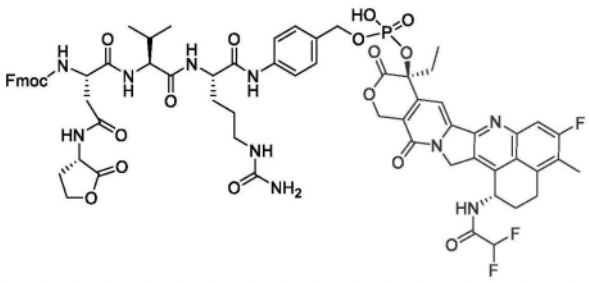
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→60%(6.00min.)-90%(6.50min.)→90%(9.00min.)

[0291] 实例A23-4

[C430]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的实例A1-2(39mg,

0.089mmoL)在乙腈(1.2mL)中的溶液中添加三乙胺(14μL,10.16mg,0.100mmoL)和HATU(33mg,0.087mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌15分钟。

随后,在室温伴随搅拌下向其中添加实例A23-3(65mg,0.068mmoL)和三乙胺(10μL,7.26mg,0.072mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1.8mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。

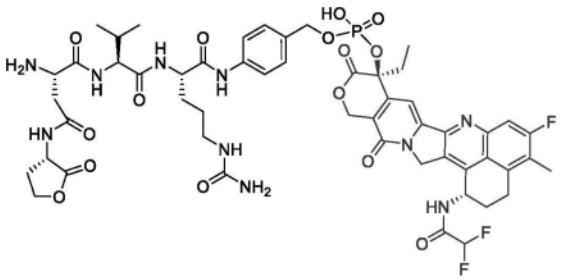
随后,在室温伴随搅拌下向其中添加实例A1-2(12mg,0.027mmoL)、HATU(5.0mg,0.013mmoL)和三乙胺(8μL,5.81mg,0.057mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。

在反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩。向所得残余物中添加水(4mL)和乙腈(3mL),将沉淀的固体过滤,用乙酸乙酯洗涤,并在减压下干燥,得到呈淡黄色固体的标题化合物(60mg,产率:64.09%)。

MS(ESI)m/z 1376$(M+H)^+$

[0292] 实例A23-5

[C431]



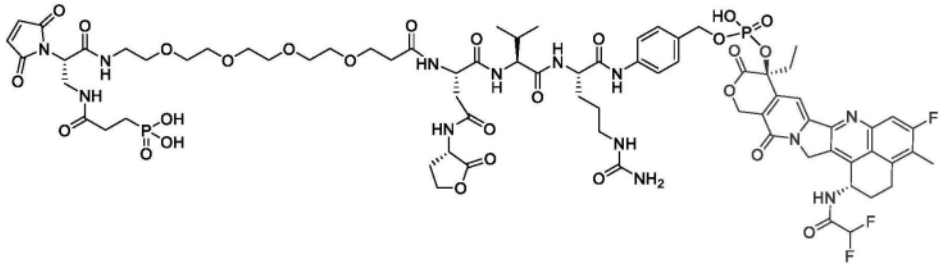
在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的实例A23-4(60mg,0.044mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中添加哌啶(0.013mL,11.14mg,0.131mmoL),将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后将溶剂在减压下去除。

将所得残余物用乙酸乙酯洗涤,然后用乙醚洗涤,并在减压下干燥,得到呈深褐色固体的标题化合物(45mg,产率:89.46%)。

MS(ESI)m/z 1154$(M+H)^+$

[0293] 实例A23

[C432]

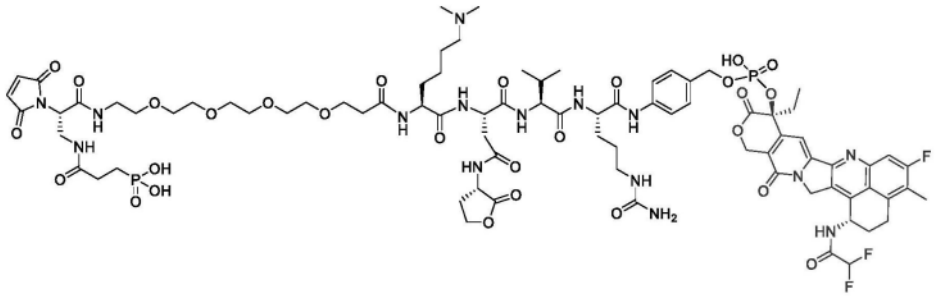


将实例A3-6(12.5mg,0.022mmoL)和代替实例A3-7的实例A23-5(12mg,10.41μmoL)按照与实例A3相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(2.8mg,产率:15.8%)。

MS(ESI)m/z 852$(M+2H)^{2+}$

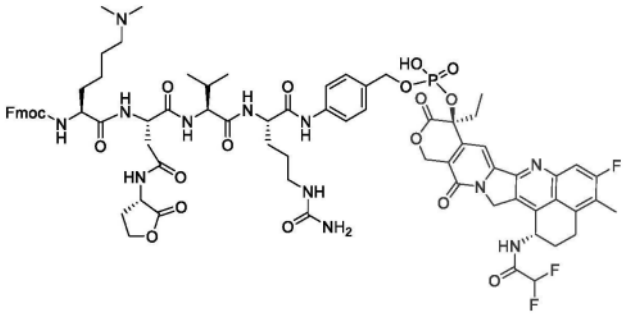
[0294] 实例A24的合成

[C433]



实例A24-1

[C434]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的实例A23-4(49mg,0.036mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中添加哌啶(10μL,8.6mg,0.101mmoL),将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后将溶剂在减压下去除,将所得残余物用乙酸乙酯洗涤,然后用乙醚洗涤,并将所得固体在减压下干燥。

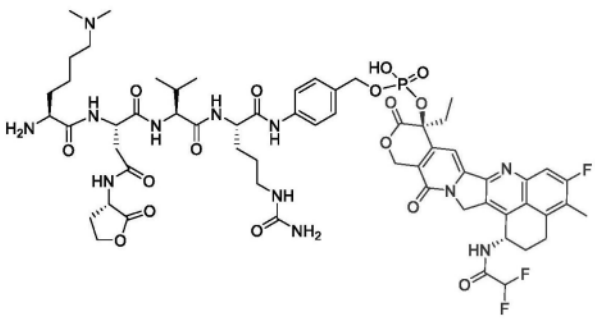
在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向10mL圆柱形烧瓶中的N2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N6,N6-二甲基-L-赖氨酸盐酸盐(27mg,0.068mmoL)在乙腈(1.2mL)中的溶液中添加三乙胺(10μL,7.2mg,0.072mmoL)和HATU(18mg,0.047mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌15分钟。

随后,在室温伴随搅拌下向其中添加上述所得固体和三乙胺(5μL,3.63mg,0.036mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液,将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后在减压下将溶剂去除。向所得残余物中添加乙醚,对所得混合物进行超声处理,然后将所得上清液去除,并将所得固体在减压下干燥,得到呈深褐色固体的标题化合物(68mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 767(M+2H)$^{2+}$

[0295] 实例A24-2

[C435]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向20mL圆柱形烧瓶中的实例A24-1(68mg,

0.044mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中添加哌啶(10μL,8.6mg,0.101mmoL),将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后将溶剂在减压下去除。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(12mg,产率:20.64%)。

MS(ESI)m/z 655(M+2H)$^{2+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

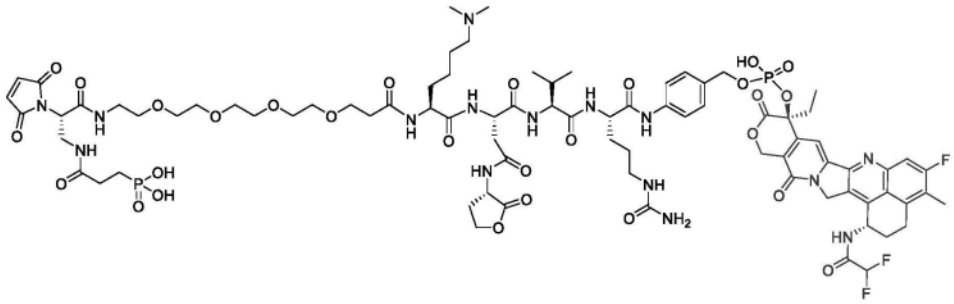
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→50%(6.00min.)-90%(6.50min.)→90%(9.00min.)

[0296] 实例A24

[C436]

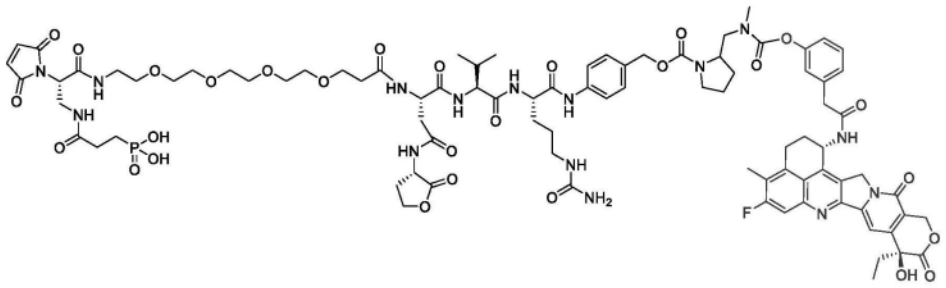


将实例A3-6(13mg,0.023mmoL)和代替实例A3-7的实例A24-2(12mg,9.17μmoL)按照与实例A3相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(8.6mg,产率:50.48%)。

MS(ESI)m/z 930(M+2H)$^{2+}$

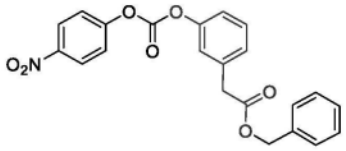
[0297] 实例A25的合成

[C437]



[0298] 实例A25-1

[C438]



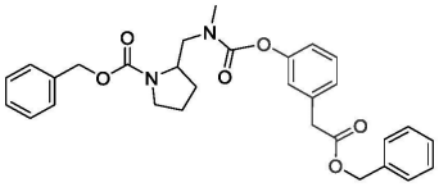
在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向100mL圆底烧瓶中的2-(3-羟基苯基)乙酸苄酯(3.40g,14.03mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(45mL)中的溶液中添加双(4-硝基苯基)碳酸酯(4.70g,15.45mmoL)和N,N-二异丙基乙胺(4.90mL,3.63g,28.1mmoL),并将所得混合物在室

温下搅拌3小时。

在反应完成后,将溶剂在减压下浓缩。向所得残余物中添加水,然后将所得混合溶液用乙酸乙酯萃取。将所得有机层用碳酸氢钠饱和水性溶液洗涤,然后用水洗涤三次,并在减压下浓缩。向所得残余物中添加乙酸乙酯和己烷,将沉淀的固体通过过滤收集,并用己烷/乙酸乙酯(=4/1(V/V))的混合溶剂洗涤,得到呈浅黄色固体的标题化合物(5.88g,产率:定量)。

[0299] 实例A25-2

[C439]



在氩气流下、在室温伴随搅拌下,向30mL圆底烧瓶中的实例A25-1(149.8mg,0.368mmoL)和(S)-2-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯三氟乙酸盐(Angew Chem Int Ed Engl.[德国应用化学国际版]2020年3月2日;59(10):4176-41)(112.3mg,0.294mmoL)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(0.22mL,162.8mg,1.260mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩。将所得残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中,在以下条件下将所得溶液进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(45.5mg,产率:29.91%)。

MS(ESI)m/z 517$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

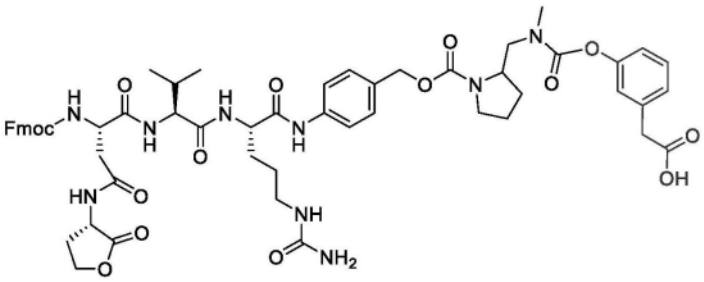
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):50%(0.00min.)→95%(10.00min.)

[0300] 实例A25-3

[C440]



将30mL圆底烧瓶中的实例A25-2(45.6mg,0.088mmoL)、甲磺酸(6.0μL,8.88mg,0.092mmol)和10%钯碳NX-型(用50%水润湿)(19.9mg,9.35μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液在氢气氛下搅拌。

随后,向其中添加实例A2-2(101.1mg,0.105mmoL)和N,N-二甲基甲酰胺(2mL),在室温伴随搅拌下向其中添加N,N-二异丙基乙胺(61μL,45.14mg,0.349mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(24.6mg,产率:24.92%)。

MS(ESI)m/z 1119$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

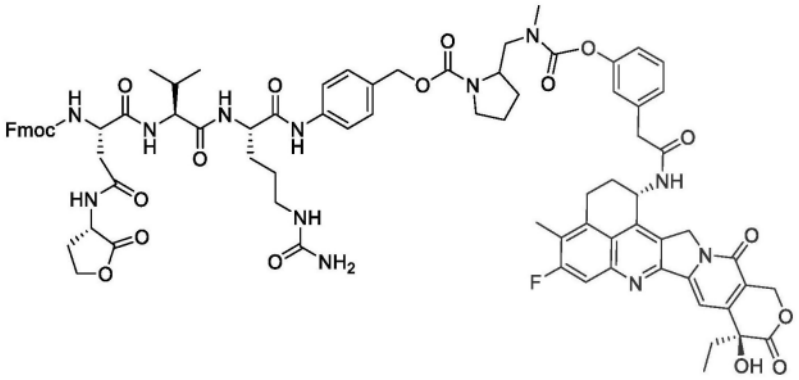
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈中的0.1%甲酸溶液(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→80%(10.00min.)

[0301] 实例A25-4

[C441]



向30mL圆底烧瓶中的实例A25-3(23.6mg,0.021mmoL)和依喜替康甲磺酸盐(10.5mg,0.020mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加三乙胺(8μL,5.81mg,0.057mmoL)和HATU(8.6mg,0.023mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(26.2mg,产率:86.37%)。

MS(ESI)m/z 769$(M+2H)^{2+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

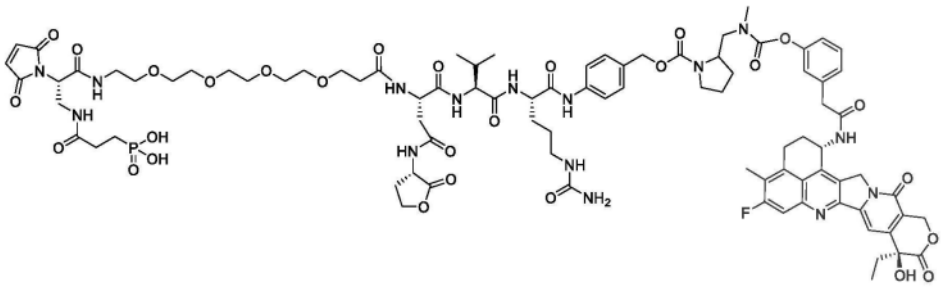
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)→80%(8.00min.)

[0302] 实例A25

[C442]

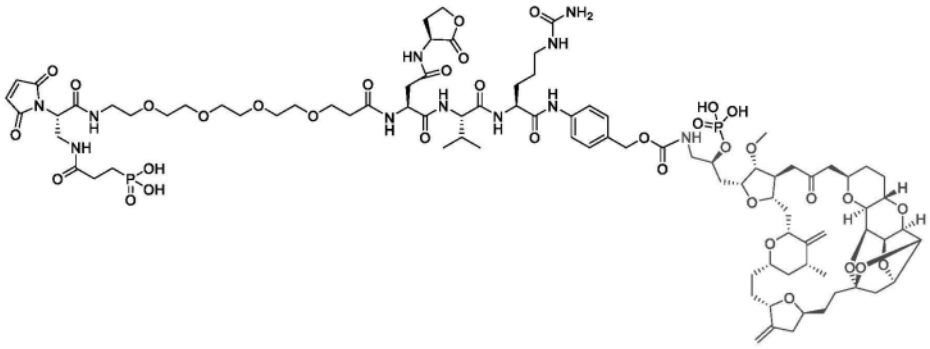


将实例A3-6(11.9mg,0.021mmoL)和代替实例A9-2的实例A25-4(10.0mg,6.51μmoL)按照与实例A9相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(3.8mg,产率:30.91%)。

MS(ESI)m/z 932(M+2H)^{2}

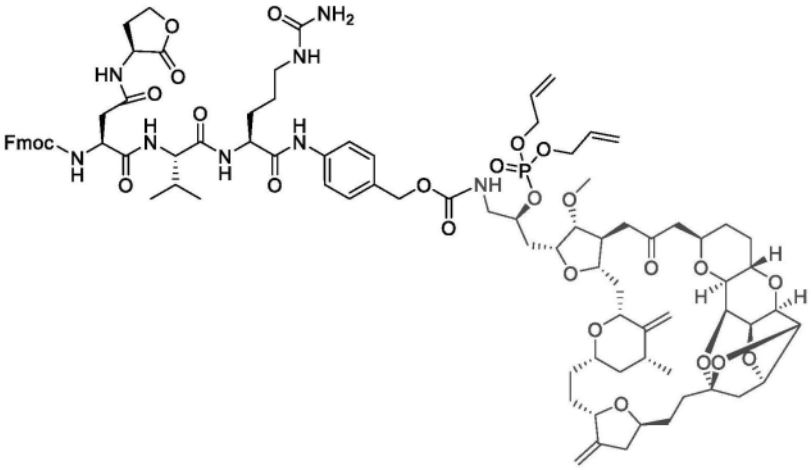
[0303] 实例A26的合成

[C443]



[0304] 实例A26-1

[C444]



在氩气氛伴随搅拌下,向5mL样品管中的实例A14-1(19.2mg,0.012mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的溶液中添加二烯丙基N,N-二异丙基亚磷酰胺(49μL,45.47mg,0.185mmoL),然后在室温下添加1H-四唑(13.0mg,0.186mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

随后,向其中添加30重量%的过氧化氢水(19μL,21.09mg,0.186mmoL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(10.2mg,产率:48.17%)。

MS(ESI)m/z 859(M+2H)^{2}

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

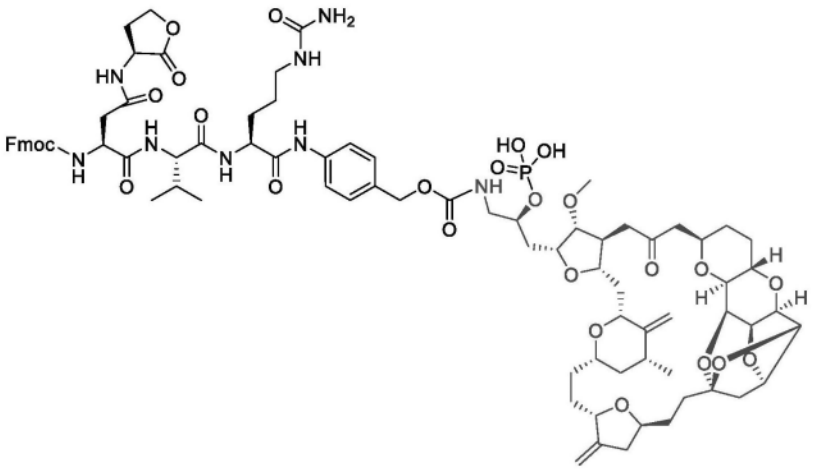
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):50%(0.00min.)→95%(10.00min.)

[0305] 实例A26-2

[C445]



在氩气氛下、在室温伴随搅拌下,向5mL样品管中的实例A26-1(15.1mg,8.80μmoL,包括通过与实例A26-1相同的方法产生的那些)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液中循序添加N-甲基苯胺(3.5μL,3.47mg,0.032mmoL)和四(三苯基膦)钯(2.0mg,1.731μmoL),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将包含目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(9.3mg,产率:64.61%)。

MS(ESI)m/z 819(M+2H)^{2}

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

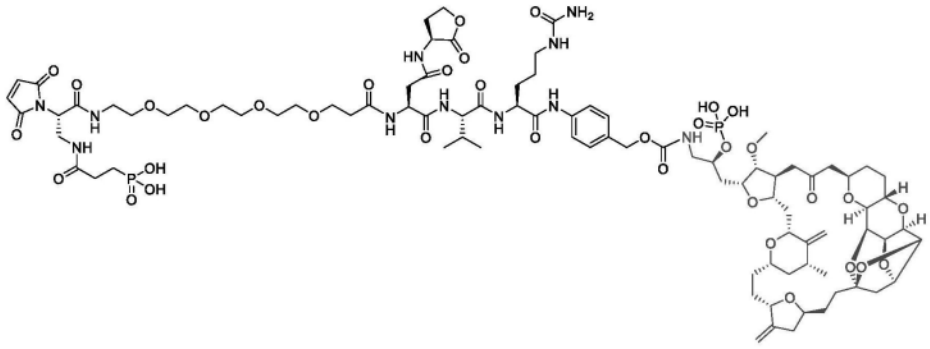
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→70%(8.00min.)

[0306] 实例A26

[C446]



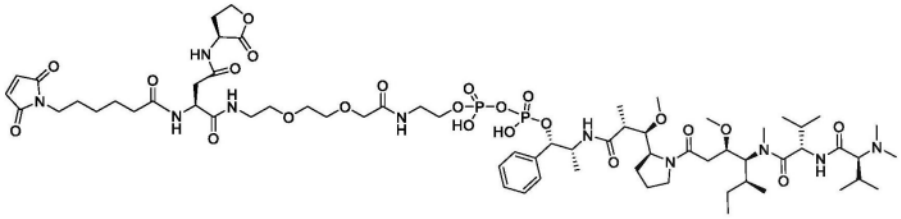
将实例A3-6(11.9mg,0.021mmoL)和代替实例A9-2的实例A26-2(9.3mg,5.69μmoL)按照与实例A9相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(5.4mg,产率:48.39%)。

MS(ESI)m/z 982(M+2H)^{2}

[0307] 实例A27的合成

实例A27

[C447]



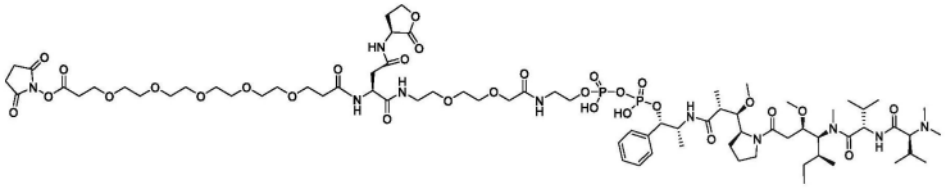
将代替N-琥珀酰亚胺基1-马来酰亚胺-3-氧代-7,10,13,16-四氧杂-4-氮杂十九酸酯的N-琥珀酰亚胺基6-马来酰亚胺己酸酯(9.7mg,0.031mmoL)和代替实例A1-7的实例A19-10(20mg,0.016mmoL)按照与实例A1相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(11.1mg,产率:48.21%)。

MS(DUIS)m/z 1469$(M-H)^-$

[0308] 实例A28的合成

实例A28

[C448]



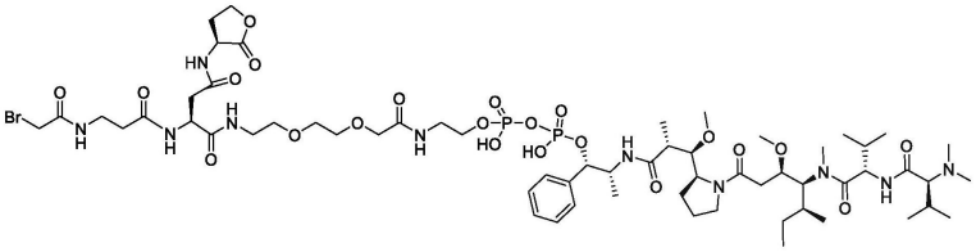
将代替N-琥珀酰亚胺基1-马来酰亚胺-3-氧代-7,10,13,16-四氧杂-4-氮杂十九酸酯的双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)4,7,10,13,16-五氧杂十九烷二酸酯(16.6mg,0.031mmoL)以及代替实例A1-7的实例A19-10(20mg,0.016mmoL)按照与实例A1相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(3.9mg,产率:14.85%)。

MS(ESI)m/z 847$(M-2H)^{2-}$

[0309] 实例A29的合成

实例A29

[C449]



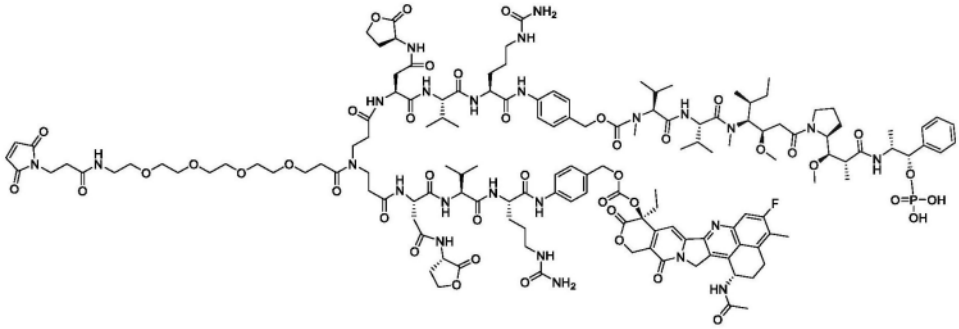
将代替N-琥珀酰亚胺基1-马来酰亚胺-3-氧代-7,10,13,16-四氧杂-4-氮杂十九酸酯的N-琥珀酰亚胺基3-(溴乙酰胺)丙酸酯(9.61mg,0.031mmoL)和代替实例A1-7的实例A19-10(20mg,0.016mmoL)按照与实例A1相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(3.9mg,产率:16.95%)。

MS(DUIS)m/z 736$(M+2H)^{2+}$

[0310] [实例]:缀合物前体(I)和缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)的合成

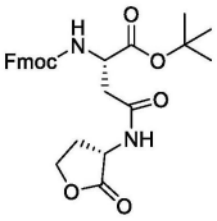
实例1的合成

[C450]



实例1-1

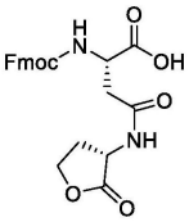
[C451]



将放入200mL茄形烧瓶中的(S)-(-)-α-氨基-γ-丁内酯盐酸盐(1.75g,12.72mmoL)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中,然后添加Fmoc-Asp-叔丁基(5.23g,12.71mmoL)并添加三乙胺(3.65mL)(2.65g,26.2mmoL)。接下来,在室温下添加HATU(4.83g,12.70mmoL),并将混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,向反应溶液中添加水,并将混合溶液用乙酸乙酯萃取两次。将有机层在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(6.16g,产率:97.9%)。

[0311] 实例1-2

[C452]

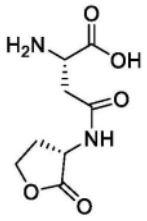


将放入500mL茄形烧瓶中的实例1-1(6.16g,12.46mmoL)溶解于二氯甲烷(60mL)中,然后添加三氟乙酸(60mL)(1.421g,12.46mmoL),将混合物在室温下搅拌2小时,并在反应完成后,在减压下蒸馏去除溶剂。将所得残余物溶解于乙腈(50mL)中,并向其中另外加入乙酸乙酯(50mL)。将沉淀的固体通过过滤收集并用乙酸乙酯洗涤,得到呈无色固体的标题化合物(3.86g,产率70.68%)。

MS(ESI)m/z 439$(M+H)^+$

[0312] 实例1-3

[C453]



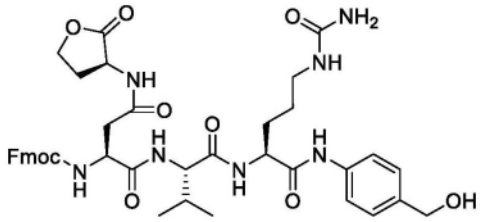
在氩气流伴随搅拌下,向放入30mL圆柱形烧瓶中的实例1-2(298mg,0.680mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液在室温下添加哌啶(0.270mL)(232.2mg,2.73mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,添加二甲苯,并在减压下去除溶剂。向残余物中添加乙醚(4mL)和乙酸乙酯(8mL),对混合物进行超声处理,并将固体通过过滤收集。向收集的固体中添加20%乙腈水性溶液,并将混合物在减压下浓缩。向所得残余物中添加乙酸乙酯并进行过滤。向所得固体中添加乙醚,将混合物过滤并在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(143mg,产率97.32%)。

MS(ESI)m/z 215(M-H)

[0313] 实例1-4

[C454]

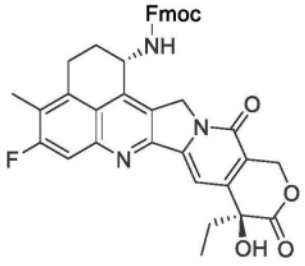


将放入200mL茄形烧瓶中的Val-Cit-PAB(1.90g,5.01mmoL)和实例1-2(2.24g,5.11mmoL)悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(50mL),添加三乙胺(0.71mL)(0.52g,5.09mmoL),然后添加HATU(1.94g,5.10mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。向所得反应溶液中添加水(30mL)和丙酮(20mL),将混合物搅拌30分钟,然后过滤,用水洗涤,然后用丙酮洗涤,得到呈浅黄色固体的标题化合物(3.37g,产率84.13%)。

MS(ESI)m/z 800$(M+H)^+$

[0314] 实例1-5

[C455]



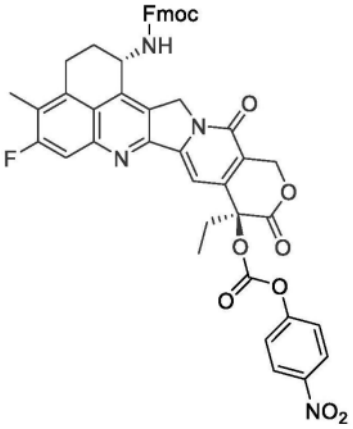
在氩气流伴随搅拌下,向放入50mL茄形烧瓶中的依喜替康甲磺酸盐(200mg,0.376mmoL)在乙腈(7.5mL)/水(3.2mL)中的悬浮液在室温下添加碳酸氢钠(152mg,1.809mmoL)和9-芴甲基氯甲酸酯(117mg,0.452mmoL),并将该混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后,向反应溶液中添加水(28mL),并将混合物在冰冷却下搅拌2小时。将沉淀的固

体分离并在减压下干燥,得到呈浅黄色固体的标题化合物(235mg,产率94.96%)。

MS(ESI)m/z 658(M+H)$^+$

[0315] 实例1-6

[C456]

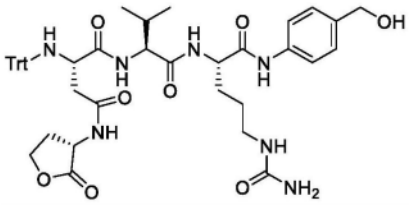


在氩气流伴随搅拌下,向放入30mL圆柱形烧瓶中的实例1-5(235mg,0.357mmoL)在二氯甲烷(6mL)中的溶液在室温下添加4-硝基苯基氯甲酸酯(182mg,0.903mmoL)、三乙胺(0.149mL)(108.17mg,1.069mmoL)和4-二甲基氨基吡啶(65mg,0.532mmoL),并将混合物在室温下搅拌4小时。反应完成后,向反应溶液中添加0.05N盐酸(20mL),并将混合溶液用二氯甲烷(30mL)萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压分馏(Rf值=0.29(已烷/乙酸乙酯=1/1(V/V))、(二氧化硅,M(16g))),并将含有目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体的标题化合物(247mg,产率84.02%)。

MS(ESI)m/z 823(M+H)$^+$

[0316] 实例1-7

[C457]



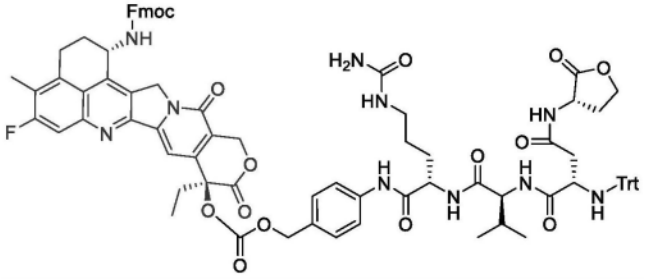
在氩气流伴随搅拌下,向放入100mL茄形烧瓶中的实例1-4(1.496g,1.870mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(14mL)中的溶液在室温下添加哌啶(570μL)(0.49g,5.76mmoL),将混合物在室温下搅拌1.5小时,然后将溶剂在减压下去除。将残余物用乙醚洗涤并在减压下干燥。在氩气流伴随搅拌下,向放入100mL茄形烧瓶中的残余物在N,N-二甲基甲酰胺(21mL)中的溶液在室温下添加碳酸钾(519mg,3.76mmoL),并将混合物在室温下搅拌40分钟。接下来,在室温伴随搅拌下添加三苯甲基氯(626mg,2.246mmoL),并将混合物在室温下搅拌1.5小时。接下来,在室温伴随搅拌下添加三苯甲基氯(210mg,0.753mmoL),并将混合物在室温下搅拌1.5小时。在反应完成后,将滤液在减压下浓缩,将所得残余物进行YAMAZEN中压分馏(二氧化硅,L(40g),乙酸乙酯/甲醇=100/0(V/V)→70/30(V/V),(Rf=0.18(乙酸乙酯/甲醇=95/5(V/V)))),并将含有目标化合物的级分在减压下浓缩,以获得呈白色固体的标题

化合物(886mg,产率57.77%)。

MS(ESI)m/z 821(M+H)$^+$

[0317] 实例1-8

[C458]

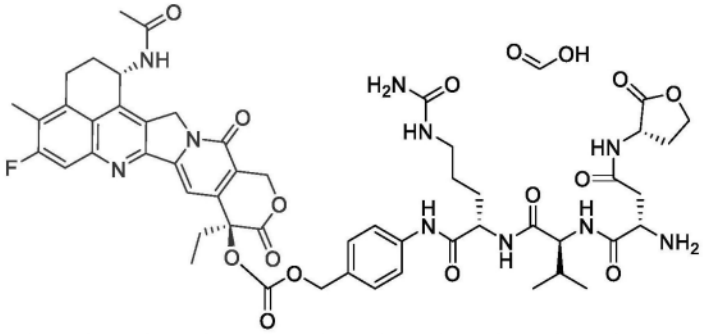


在氩气流伴随搅拌下,向放入50mL茄形烧瓶中的实例1-6(758mg,0.921mmoL)在二氯甲烷(24mL)中的溶液在室温下添加实例1-7(886mg,1.081mmoL)、三乙胺(270μL)(196.02mg,1.937mmoL)和4-二甲基氨基吡啶(220mg,1.801mmoL),并将混合物在室温下搅拌9小时。反应完成后,向反应溶液中添加饱和卤水,并将混合溶液用二氯甲烷萃取。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物进行YAMAZEN中压分馏(二氧化硅,L(40g),乙酸乙酯/甲醇=100/0(V/V)→70/30(V/V),(Rf=0.22(乙酸乙酯/甲醇=95/5(V/V)))),并将含有目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体的标题化合物(674mg,产率48.66%)。

MS(ESI)m/z 1262(M-Trt+H)$^+$

[0318] 实例1-9

[C459]



在空气气氛伴随搅拌下,向放入10mL圆柱形烧瓶中的实例1-8(15mg,9.98μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液在室温下添加哌啶(10μL)(8.6mg,101μmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。在反应完成后,将混合物在减压下浓缩,向残余物中添加二氯甲烷(1mL),添加三乙胺4μL(2.9mg,0.029mmoL),然后在室温下添加乙酸酐(3.0μL)(3.24mg,0.032mmoL),并将混合物在室温下搅拌36小时。在反应完成后,将混合物在减压下浓缩,向残余物中添加N,N-二甲基甲酰胺(1mL),然后添加甲酸(0.5mL)(600mg,27.6mmoL),将混合物在室温下搅拌1小时,然后添加甲醇(1mL),并将混合物在减压下浓缩。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(4.9mg,产率43.58%)。

MS(ESI)m/z 1081(M+H)$^+$

柱:Waters XBrige Prep C18 5μm ODB 19*150mm

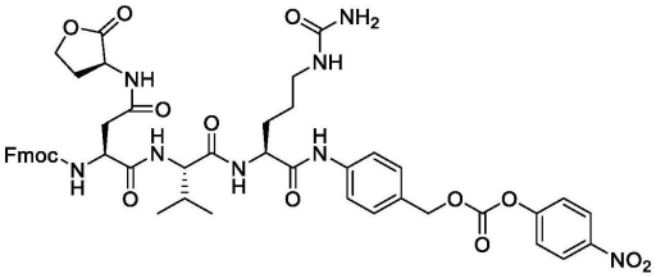
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→60%(10.00min.)

[0319] 实例1-10

[C460]

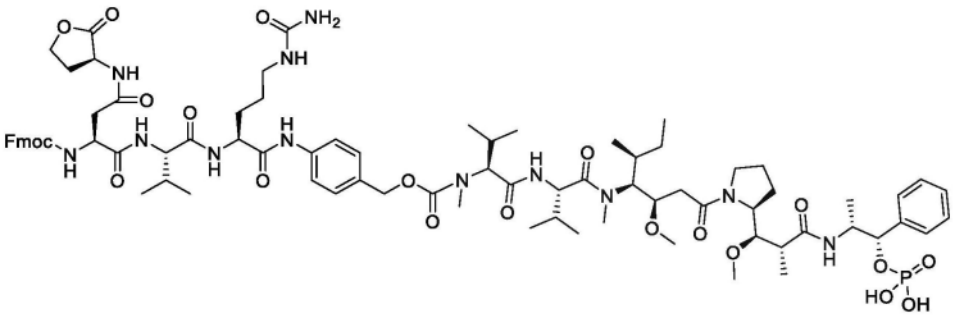


在氩气流伴随搅拌下,向放入100mL茄形烧瓶中的实例1-4(1.027g,1.284mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(12mL)中的溶液在室温下添加双(4-硝基苯基)碳酸酯(760mg,2.498mmoL)和N,N-二异丙基乙胺(440μL)(0.33g,2.52mmoL),并将混合物在室温下搅拌3小时。接下来,在室温伴随搅拌下添加N,N-二甲基甲酰胺(8mL),将混合物在室温下搅拌0.5小时,然后将不溶性物质过滤,并将滤液在减压下浓缩。向残余物中添加乙醚和己烷,将产生的固体过滤,用水洗涤四次,然后用乙醚洗涤,并在减压下干燥,得到呈浅黄色固体的标题化合物(760mg,产率61.34%)。

MS(ESI)m/z 965$(M+H)^+$

[0320] 实例1-11

[C461]



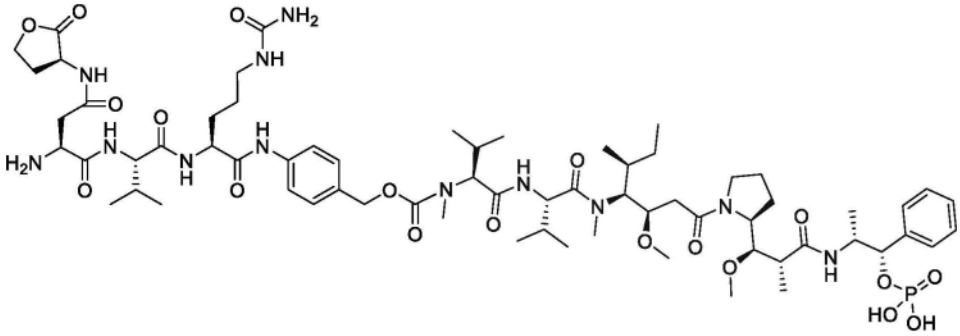
在室温下向放入10mL梨形烧瓶中的实例1-10(76.2mg,0.079mmoL)、U-030(55.1mg,0.069mmoL)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(13.0mg,0.096mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(40μL)(29.68mg,0.230mmoL),然后在室温下添加HATU(112.9mg,0.297mmoL),并将混合物在室温下搅拌18小时。然后,添加实例1-10(22.3mg,0.023mmoL),并将混合物在室温下搅拌6.5小时。

反应完成后,将混合物在减压下浓缩,向残余物中添加乙醚,并将产生的固体通过过滤收集。向所得固体中添加乙腈/水(1/1(V/V))(10mL),将不溶性物质通过过滤去除,然后进行冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(57.4mg,产率51.19%)。

MS(ESI)m/z 812$(M+2H)^{2+}$

[0321] 实例1-12

[C462]

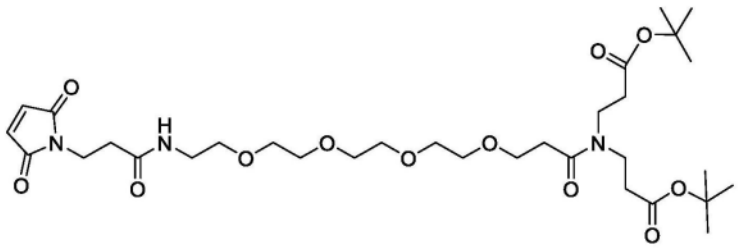


在氩气流伴随搅拌下,向放入100mL梨形烧瓶中的实例1-11(57.4mg,0.035mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液在室温下添加哌啶(11μL)(9.48mg,0.111mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在减压下去除,用乙醚(10mL)洗涤残余物,并将所得固体在减压干燥,得到呈浅黄色固体的标题化合物(51.8mg,产率93.23%)。

MS(ESI)m/z 1402$(M+H)^+$

[0322] 实例1-13

[C463]



在氩气流伴随搅拌下,向放入5mL样品管中的1-马来酰亚胺基-3-氧代-7,10,13,16-四氧杂-4-氮杂十九烷酸N-琥珀酰亚胺基(53.3mg,0.104mmoL)在二氯甲烷(1mL)中的溶液在室温下添加3,3'-亚氨基二丙酸二叔丁酯(27.3mg,0.100mmoL),并将混合物在室温下搅拌18小时。

反应完成后,将溶剂在减压下去除,将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色油状物的标题化合物(20.1mg,产率29.96%)。

MS(ESI)m/z 672$(M+H)^+$

柱:Waters XSelect HSS T3OBD 5μm 19*150mm

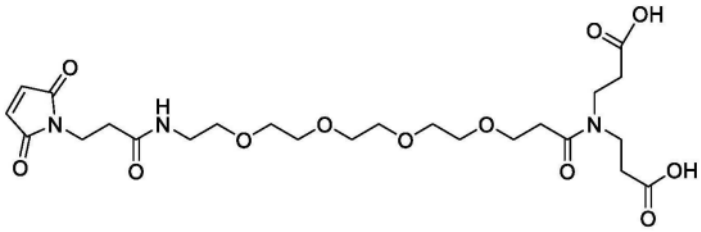
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):50%(0.00min.)→95%(10.00min.)

[0323] 实例1-14

[C464]



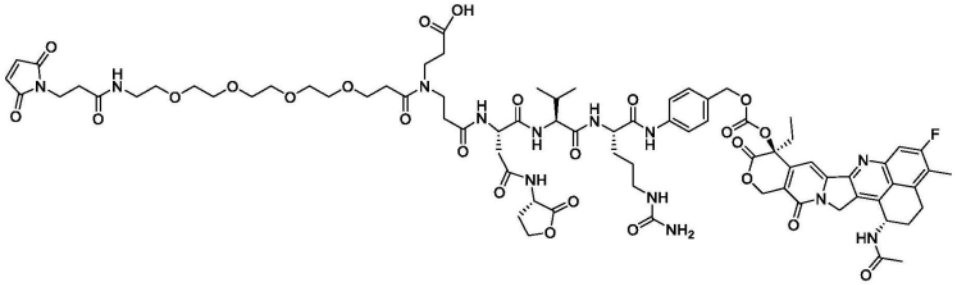
在氮气氛伴随搅拌下,向放入20mL梨形烧瓶中的实例1-13(20.1mg,0.030mmoL)在二氯甲烷(1mL)中的溶液在室温下添加三氟乙酸(1mL)(1,489mg,13.06mmoL),并将混合物在室温下搅拌2.5小时。

反应完成后,将溶剂在减压下浓缩,向所得残余物中添加乙腈(1mL)和水(1mL)并溶解,然后进行冷冻干燥,得到呈无色油状物的标题化合物(20.0mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 560$(M+H)^{+}$

[0324] 实例1-15

[C465]



在氩气流伴随搅拌下,向放入5mL样品管中的实例1-14(8.7mg,0.016mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.4mL)中的溶液添加三乙胺(4.5μL)(3.27mg,0.032mmoL),然后在室温下添加HATU(6.0mg,0.016mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。在室温下将实例1-9(8.8mg,7.81μmoL)添加到反应溶液中并将混合物在室温下搅拌2小时。

反应完成后,将溶剂在减压下去除,将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(4.6mg,产率36.31%)。

MS(ESI)m/z 812$(M+2H)^{2+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

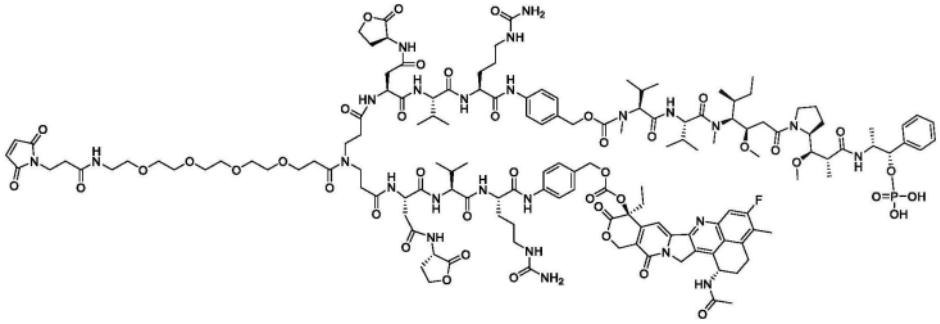
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-0.1%甲酸乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→60%(8.00min.)

[0325] 实例1

[C466]



在氩气流伴随搅拌下,向放入5mL样品管中的实例1-15(4.6mg,2.83μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.4mL)中的溶液添加三乙胺(1.6μL)(1.16mg,0.011mmoL),然后在室温下添加HATU(1.3mg,3.42μmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。在室温下将实例1-12(5.0mg,3.57μmoL)添加到反应溶液中并将混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,将所得反应溶液溶解于50%乙腈水性溶液中,并在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(3.55mg,产率34.54%)。

MS(ESI)m/z 1003$(M+3H)^{3+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

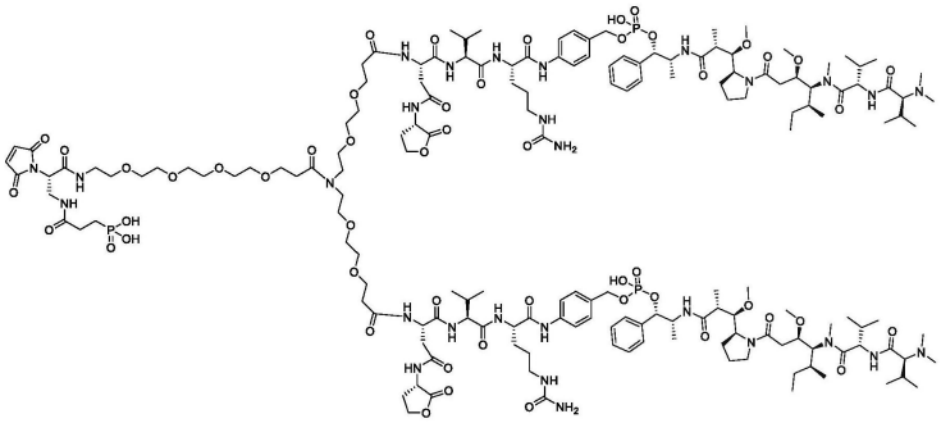
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-0.1%甲酸乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→65%(7.00min.)

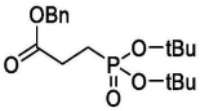
[0326] 实例2的合成

[C467]



实例2-1

[C468]



在氮气流伴随搅拌下,向放入100mL茄形烧瓶中的二叔丁基亚磷酸(1.94g,9.99mmoL)在乙腈(10mL)中的溶液在室温下添加丙烯酸苄酯(1.68mL)(1.78g,10.98mmoL),并将混合物在80℃下搅拌6小时。

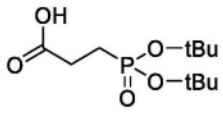
反应完成后,将混合物在减压下浓缩,将所得残余物进行YAMAZEN中压分馏(二氧

化硅,L(40g)、己烷/乙酸乙酯＝70/30(V/V)→50/50(V/V)),并将含有目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(2.23g,产率62.64%)。

MS(ESI)m/z 357(M+H)$^+$

[0327] 实例2-2

[C469]



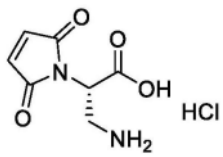
在氮气氛伴随搅拌下,向放入200mL茄形烧瓶中的实例2-1(2.23g,6.26mmol)在乙醇(22mL)中的溶液添加10重量%的NX型钯碳(50重量%的水含量,1.30g,0.611mmoL),并在氢气氛下,将混合物在室温下搅拌2小时。

反应完成后,将混合物通过硅藻土545(商品名)过滤,用乙醇洗涤,在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(1.68g,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 267(M+H)$^+$

[0328] 实例2-3

[C470]

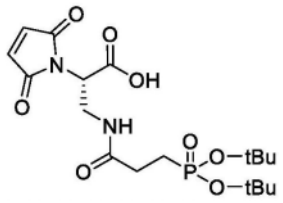


在氩气流伴随搅拌下,向放入100mL茄形烧瓶中的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酸(1.21g,4.26mmoL)(描述于WO2019/195665)在二氯甲烷(4mL)中的溶液在室温下添加在1,4-二噁烷溶液(21.3mL)中的4M氯化氢(3.11g,85mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,将溶剂在减压下去除,向残余物中添加乙酸乙酯,并将产生的固体过滤。将所得固体溶解于甲醇中并在减压下浓缩,得到呈浅黄色泡沫状物的标题化合物(1.17g,产率:定量)。

[0329] 实例2-4

[C471]



在氩气流伴随搅拌下,向放入30mL圆柱形烧瓶中的实例2-2(0.26g,0.976mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液在室温下添加三乙胺(0.13mL)(0.09g,0.933mmoL)和HATU(0.37g,0.973mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。将其用作溶液A。

在氩气流伴随搅拌下,向放入20mL圆柱形烧瓶中的实例2-3(0.21g,0.952mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液在室温下添加三乙胺(0.065mL)(0.045g,0.466mmoL),并将混合物在室温下搅拌10分钟。在室温下将溶液A放入20mL圆柱形烧瓶中,并将混合物在室

温下搅拌6小时。

在反应完成后,将水添加至反应溶液中,将该混合物通过膜过滤器过滤,然后将所得溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,以获得呈无色固体的标题化合物(143.9mg,产率34.96%)。

MS(ESI)m/z 433$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

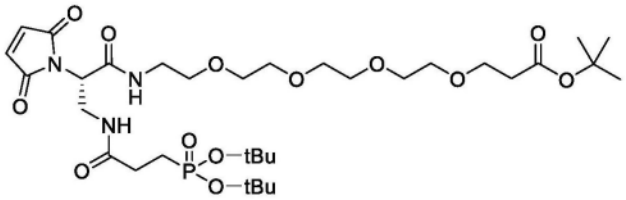
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→36%(5.00min.)

[0330] 实例2-5

[C472]



在氩气流伴随搅拌下,向放入30mL梨形烧瓶中的实例2-4(143.8mg,0.333mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液在室温下添加三乙胺(56μL)(40.66mg,0.402mmoL)和HATU(152.5mg,0.401mmoL),并将混合物在室温下搅拌2分钟。接下来,在室温下添加1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸叔丁酯(112.5mg,0.350mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,将反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(143.5mg,产率58.64%)。

MS(ESI)m/z 734$(M-H)^-$

柱:Waters SunFire Prep C18 5μm ODB 19*150mm

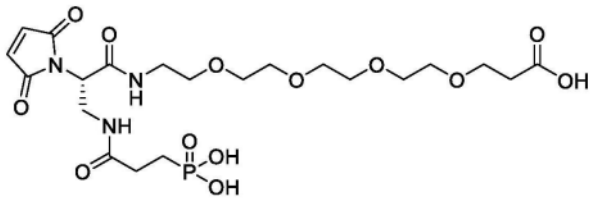
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→60%(8.00min.)

[0331] 实例2-6

[C473]



在氮气流伴随搅拌下,向放入30mL梨形烧瓶中的实例2-5(63.3mg,0.086mmoL)在二氯甲烷(1.5mL)中的溶液在室温下添加三氟乙酸(150μL)(223.35mg,1.959mmoL),并将混合物在室温下搅拌2.5小时。接下来,在室温下添加三氟乙酸(0.5mL)(744.5mg,6.530mmoL),并将混合物在室温下搅拌2小时。

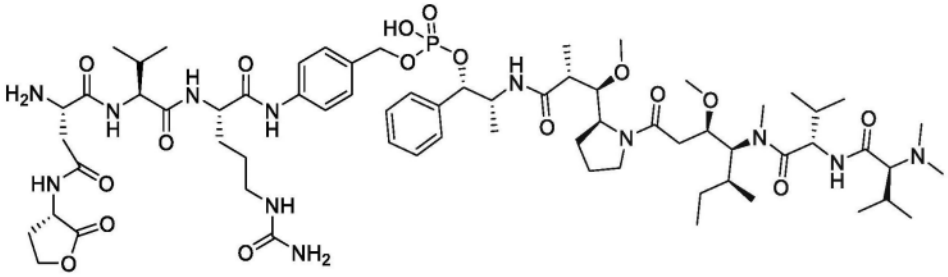
反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩,向残余物中添加乙腈/水(1/1(V/V))

(2mL),并进行冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(56.6mg,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 568(M+H)$^+$

[0332] 实例2-7

[C474]



在氩气氛伴随搅拌下,向放入100mL梨形烧瓶中的实例1-4(340.9mg,0.426mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液在室温下添加3-((双(二异丙基氨基)膦基)氧基)丙腈(255μL)(242.25mg,0.804mmoL)和1H-四唑(56.6mg,0.808mmoL),并将混合物在室温下搅拌15分钟。然后,在室温下添加三异丙基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(215μL)(245.1mg,0.800mmoL),并将混合物在室温下搅拌30分钟。然后,添加U-010(146mg,0.199mmol)和5-(乙基硫代)-1H-四唑(109.4mg,0.840mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。接下来,在冰冷却下,添加叔丁基过氧化氢(330μL)(310.2mg,2.409mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。然后,在冰冷却下,添加二氮杂双环十一烯(600μL)(612mg,4.02mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,添加乙醚(50mL),并将上清液溶液去除。接下来,添加乙醚(25mL),并将上清液溶液去除。接下来,添加乙醚(25mL),将上清液溶液去除,并在减压下干燥。将残余物在以下再循环制备条件下纯化,并将含有目标化合物的级分进行减压,得到呈无色油状物的标题化合物粗产物(185.6mg)。

装置:LC Forte/R(YMC公司)

柱:Xserect HSS C18 19*150mm,5μm

流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-0.1%甲酸乙腈(溶液B)

溶液组成(溶液B):50%

将所得粗产物(185.6mg)在以下再循环制备条件下纯化,并将含有目标化合物的级分进行减压,得到呈白色固体的标题化合物(19.27mg,产率7.04%)。

MS(ESI)m/z 1372(M+H)$^+$

装置:LC Forte/R(YMC公司)

柱:CSH Fluorophenyl Prep 19*150mm,5μm

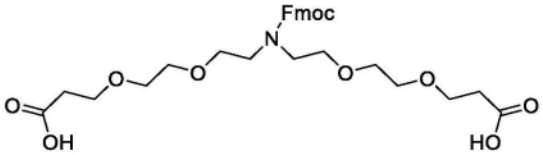
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-0.1%甲酸乙腈(溶液B)

溶液组成(溶液B):20%

[0333] 实例2-8

[C475]



在氮气流伴随搅拌下,向放入100mL梨形烧瓶中的二叔丁基4,7,13,16-四氧杂-10-氮杂十九烷二酸酯(0.45g,1.001mmoL)和三乙胺(153μL)(0.11g,1.098mmoL)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在室温下添加9-芴甲基氯甲酸酯(0.29g,1.121mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。接下来,在室温下添加三氟乙酸(10mL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

在反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩。向残余物中添加水,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,并在减压下蒸馏掉乙酸乙酯。将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(0.49g,产率87.48%)。

MS(ESI)m/z 560(M+H)$^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

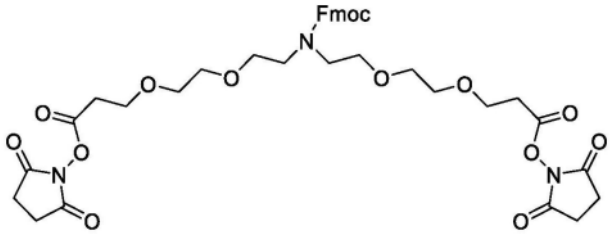
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)→70%(8.00min.)

[0334] 实例2-9

[C476]



在空气气氛伴随搅拌下向放入5mL样品管中的实例2-8(56.0mg,0.100mmoL)和N-羟基琥珀酰亚胺(25.3mg,0.220mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液在室温下添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(47.9mg,0.250mmoL),并将混合物在室温下搅拌3小时。

反应完成后,添加乙腈,并将混合物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色油状物的标题化合物(59.5mg,产率78.88%)。

MS(ESI)m/z 754(M+H)$^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

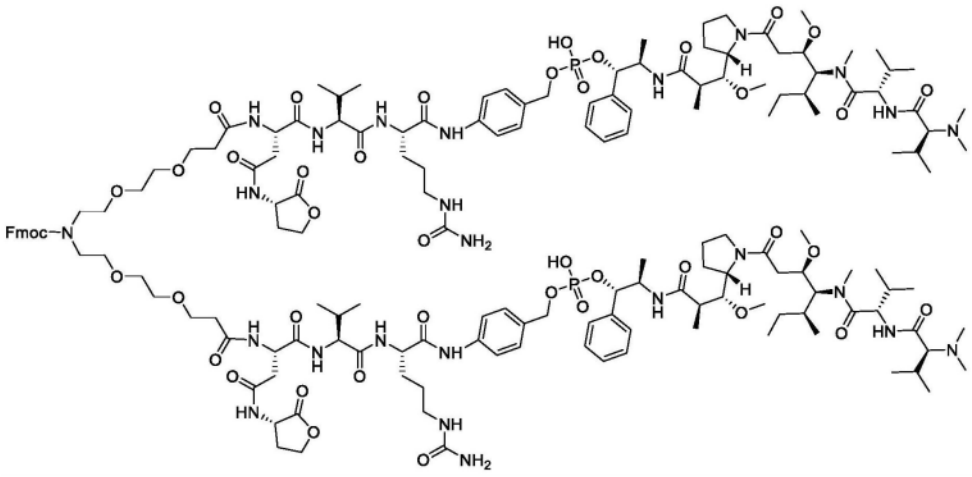
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):50%(0.00min.)→80%(8.00min.)

[0335] 实例2-10

[C477]



在氩气氛伴随搅拌下,向放入5mL样品管中的实例2-7(7.32mg,5.34μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(125μL)中的溶液添加含有三乙胺(0.75μL)(0.54mg,5.38μmoL)的N,N-二甲基甲酰胺(7.5μL),然后在室温下添加含有实例2-9(2.0mg,2.65μmoL)的N,N-二甲基甲酰胺(10μL),并将混合物在室温下搅拌0.5小时。接下来,在室温下添加含有HATU(0.35mg,2.57μmoL)的N,N-二甲基甲酰胺(5μL),并将混合物在室温下搅拌20小时。

反应完成后,添加50%乙腈水性溶液,将混合物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(4.0mg,产率46.15%)。

MS(ESI)m/z 1090$(M+3H)^{3+}$

柱:Waters XSelect CSH 5μm ODB 19mm x 150mm

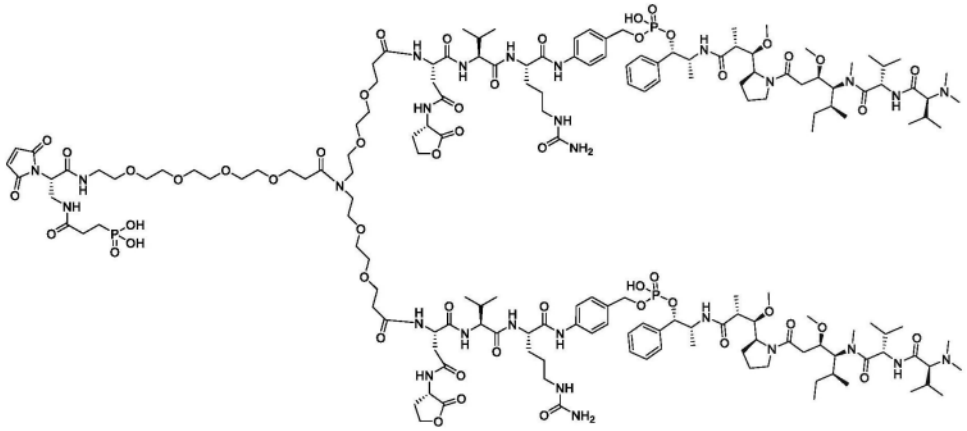
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→70%(8.00min.)

[0336] 实例2

[C478]



在氩气氛伴随搅拌下,向放入5mL样品管中的实例2-10(5.6mg,1.714μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL)中的溶液在室温下添加含有二氮杂双环十一烯(1.5μL)(1.52mg,9.95μmoL)的N,N-二甲基甲酰胺(15μL),将混合物在室温下搅拌0.5小时,然后添加2N盐酸5.1μL。将其用作溶液A。

在氩气氛伴随搅拌下,向放入5mL样品管中的实例2-6(10.9mg,0.019mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL)中的溶液添加三乙胺(8.0μL)(5.81mg,0.057mmoL),然后在室温下添加HATU(7.2mg,0.019μmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。向A溶液中添加反应溶液,并将混合物在室温下搅拌2小时。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分在减压下浓缩,然后冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物粗产物(3.8mg)。

柱:Waters XSelect CSH 5μm ODB 19mm x 150mm

流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):20%(0.00min.)→50%(10.00min.)

接下来,将粗产物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(1.42mg,产率23.05%)。

MS(ESI)m/z 1199$(M+3H)^{3+}$

柱:Waters XSelect CSH 5μm ODB 19mm x 150mm

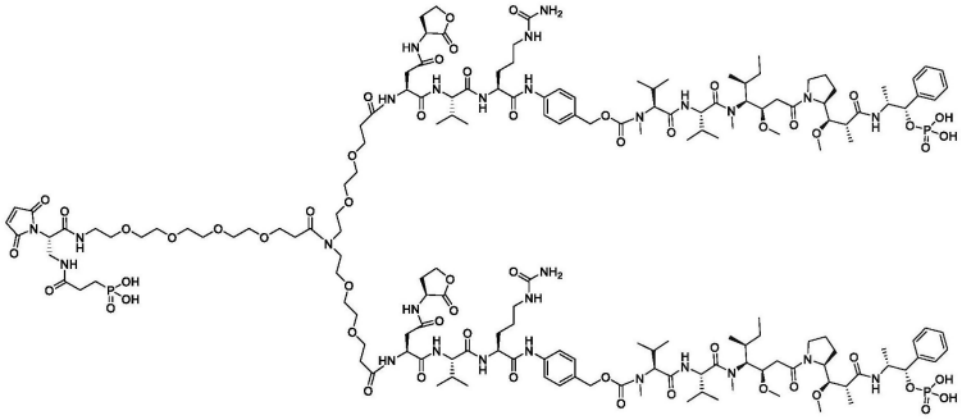
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→60%(10.00min.)

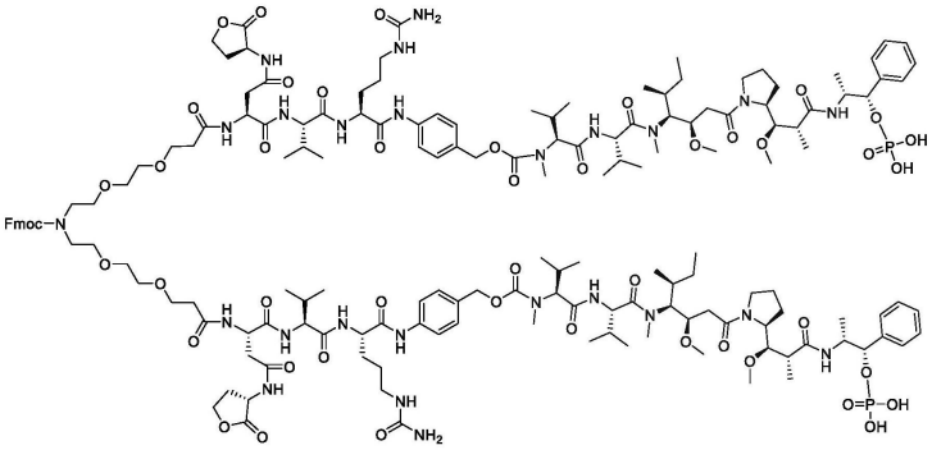
[0337] 实例3的合成

[C479]



实例3-1

[C480]

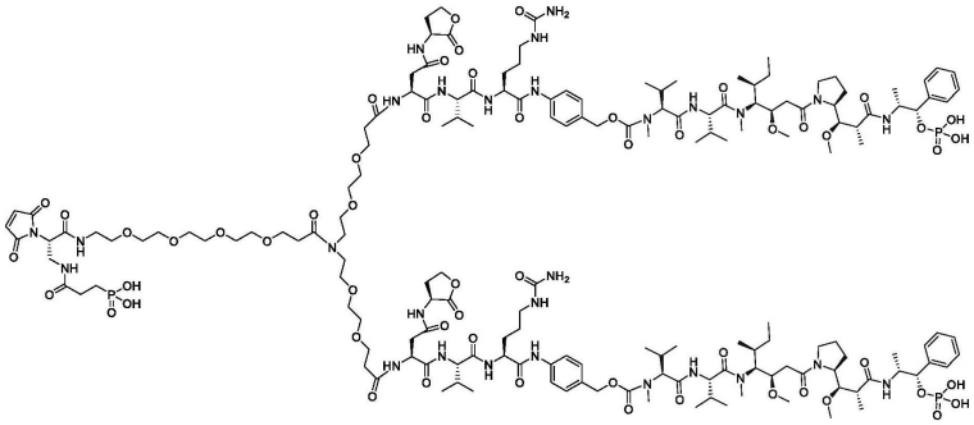


使用代替实例2-9(7.5mg,9.95μmoL)的实例1-12(30.8mg,21.97μmoL)和实例2-7按照与实例2-10相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(9.3mg,产率28.09%)。

MS(ESI)m/z 1110(M+3H)$^{3+}$

[0338] 实例3

[C481]

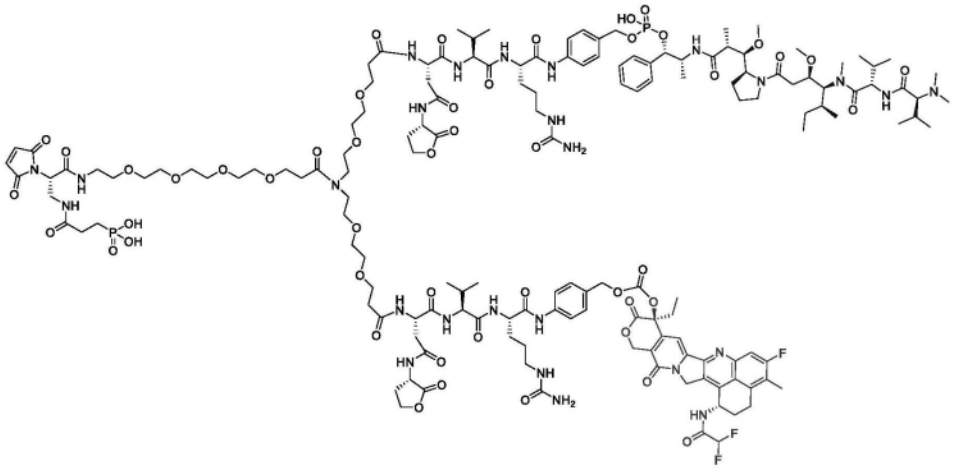


除了使用实例3-1(5.24mg,1.668μmoL)代替实例2-6(11.0mg,0.019mmoL)和实例2-10以外,按照与实例2相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(3.98mg,产率65.28%)。

MS(ESI)m/z 1219(M+3H)$^{3+}$

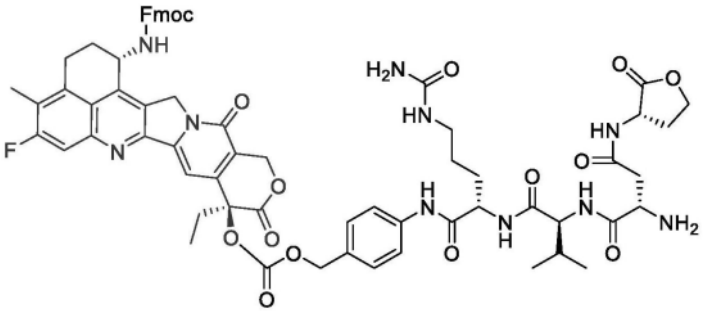
[0339] 实例4的合成

[C482]



实例4-1

[C483]



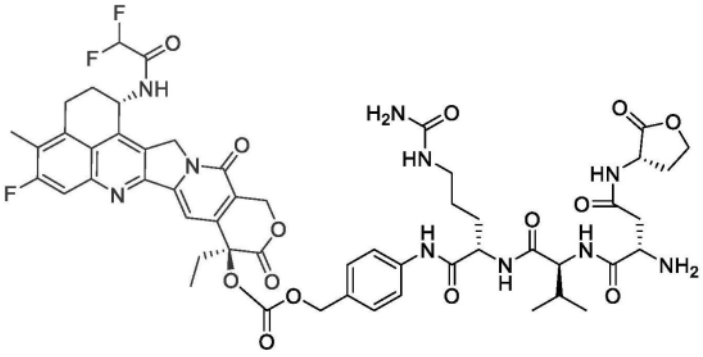
在氩气流伴随搅拌下,向放入300mL茄形烧瓶中的实例1-8(1.33g,0.885mmoL)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在室温下添加三氟乙酸(102μL)(0.15g,1.324mmoL),并将混合物在室温下搅拌1.5小时。接下来,在室温伴随搅拌下添加三氟乙酸(34μL)(0.05g,0.441mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,向反应溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(600μL)(0.44g,3.44mmoL),并添加乙醚(40mL)。将产生的固体过滤,循序用水、乙酸乙酯和乙醚洗涤,然后在减压下干燥,得到呈浅黄色固体的标题化合物(1.00g,产率89.63%)。

MS(ESI)m/z 1262$(M+H)^+$

[0340] 实例4-2

[C484]



在氩气流伴随搅拌下,向放入10mL圆柱形烧瓶中的实例4-1(24.3mg,0.019mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(800μL)中的溶液在室温下添加N,N-二异丙基乙胺(8.5μL)(6.29mg,

0.049mmoL)和三苯甲基氯(7.1mg,0.025mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。接下来,在室温伴随搅拌下添加N,N-二异丙基乙胺(5.6μL)(4.14mg,0.032mmoL)和三苯甲基氯(7.3mg,0.026mmoL),并将混合物在室温下搅拌1.5小时。接下来,在室温伴随搅拌下添加哌啶(5μL)(4.3mg,0.050mmoL),并将混合物在室温下搅拌1.5小时。接下来,在室温伴随搅拌下添加哌啶(4μL)(3.44mg,0.040mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,在减压下去除溶剂,用乙醚进行洗涤。在氩气流伴随搅拌下,向所得残余物在二氯甲烷(800μL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(13μL)(9.62mg,0.074mmoL),然后在0℃下添加2,2-二氟乙酸酐(3μL)(4.8mg,0.028mmoL),并将混合物在室温下搅拌0.5小时。接下来,在室温伴随搅拌下添加N,N-二异丙基乙胺(5μL)(3.7mg,0.029mmoL)和2,2-二氟乙酸酐(3μL)(4.8mg,0.028mmoL),将混合物在室温下搅拌0.5小时,然后将溶剂在减压去除。向所得残余物中添加乙腈(4mL)、水(2mL)和甲酸(120μL)(144mg,3.13mmoL),并将混合物在室温下搅拌2小时。

将反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(5.1mg,产率23.7%)。

MS(ESI)m/z 1118$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

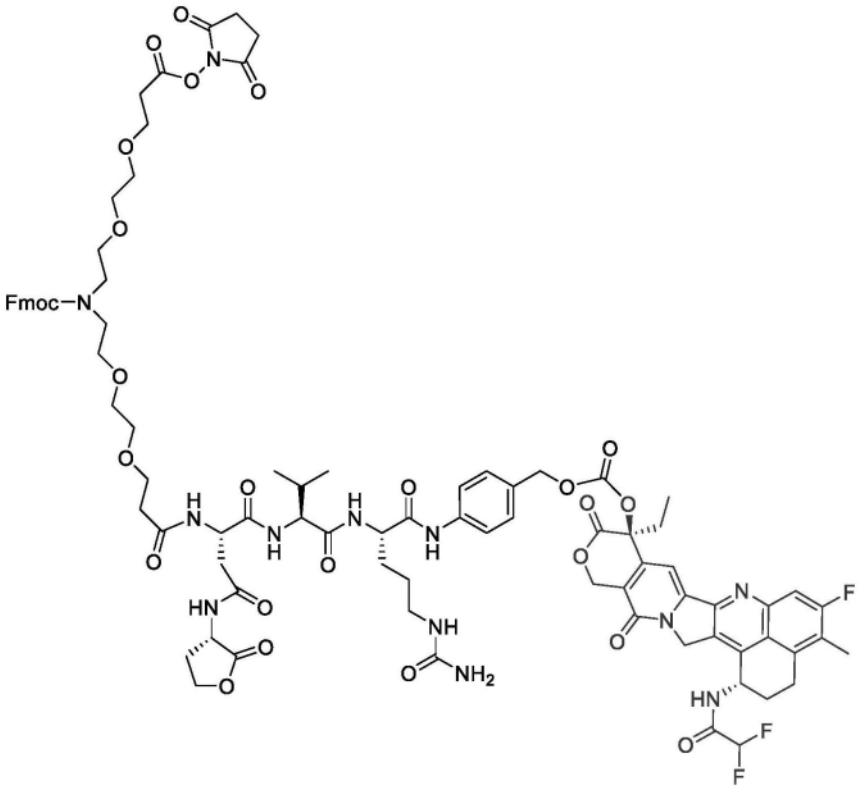
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)→65%(6.00min.)→95%(6.50min.)→95%(9.00min.)

[0341] 实例4-3

[C485]



在氩气氛伴随搅拌下,向放入10mL圆柱形烧瓶中的实例2-9(28.4mg,0.038mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加实例4-2(15.9mg,0.014mmoL),然后在室温下添加N,N-二异丙基乙胺(7μL)(5.18mg,0.040mmoL),并将混合物在室温下搅拌3小时。向所得反应溶液中添加40%乙腈水性溶液(5mL),在以下条件下对混合物进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(7.2mg,产率28.81%)。

MS(ESI)m/z 879(M+2H)$^{2+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

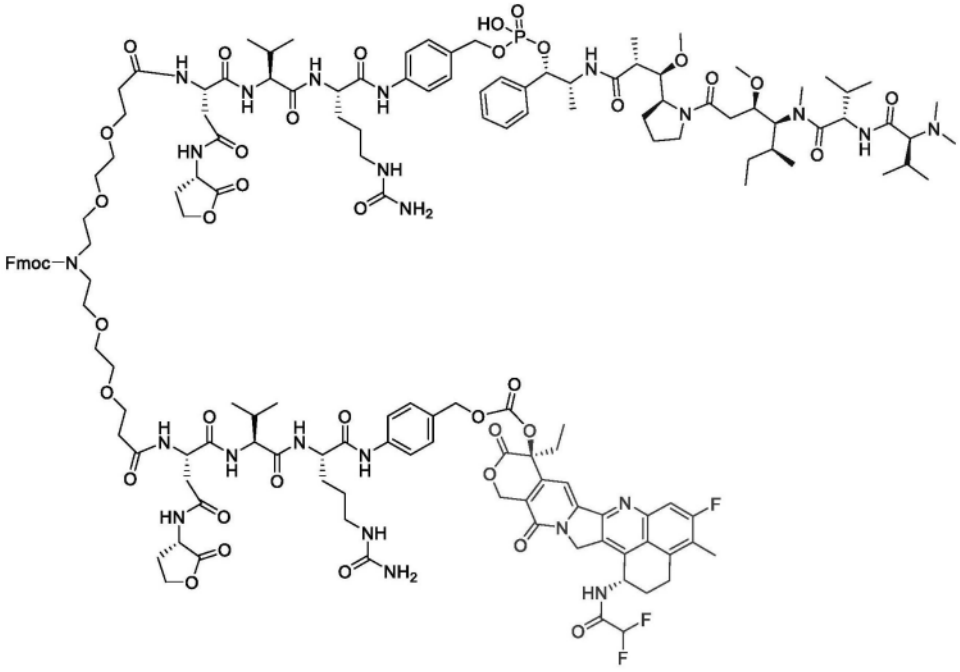
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→60%(10.00min.)

[0342] 实例4-4

[C486]



在氩气氛伴随搅拌下,向放入20mL圆柱形烧瓶中的实例4-3(7.2mg,4.10μmoL)和实例2-7(7.2mg,5.25μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的溶液在室温下添加N,N-二异丙基乙胺(3.2μL)(2.37mg,0.018mmoL),并将混合物在室温下搅拌4小时。接下来,在室温伴随搅拌下添加1-羟基-7-氮杂苯并三唑(1.0mg,7.35μmoL)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1.5mg,7.82μmoL)和N,N-二异丙基乙胺(1μL)(0.74mg,5.73μmoL),并将混合物在室温下搅拌3小时。向所得反应溶液中添加60%乙腈水性溶液(5mL),在以下条件下对混合物进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(3.4mg,产率27.52%)。

MS(ESI)m/z 1005(M+3H)$^{3+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

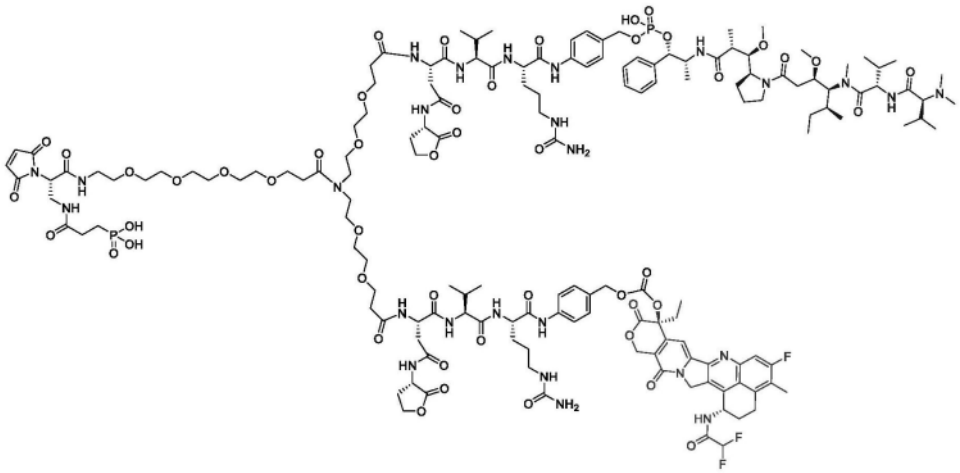
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→60%(10.00min.)

[0343] 实例4

[C487]

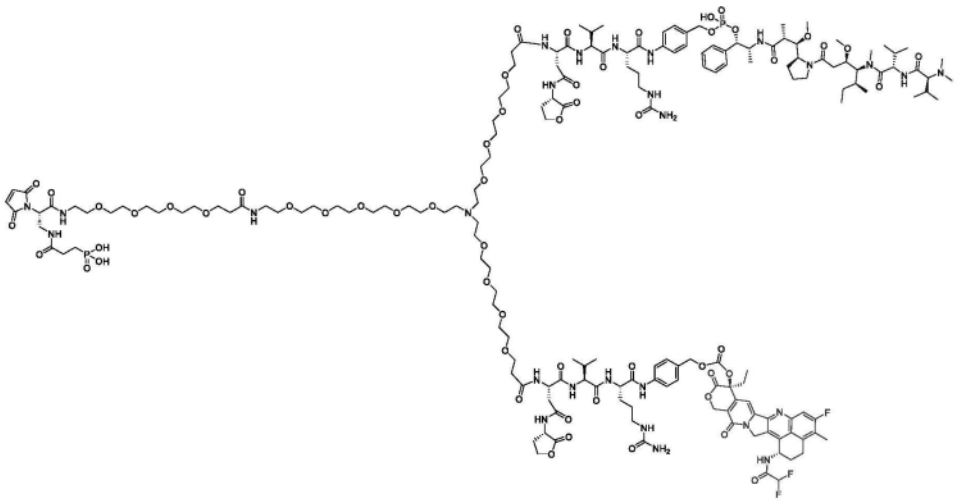


除了使用实例4-4(12mg,3.98μmoL)代替实例2-6(5.1mg,8.99μmoL)和实例2-10以外,按照与实例2相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(3.75mg,产率28.19%)。

MS(ESI)m/z 1114$(M+3H)^{3+}$

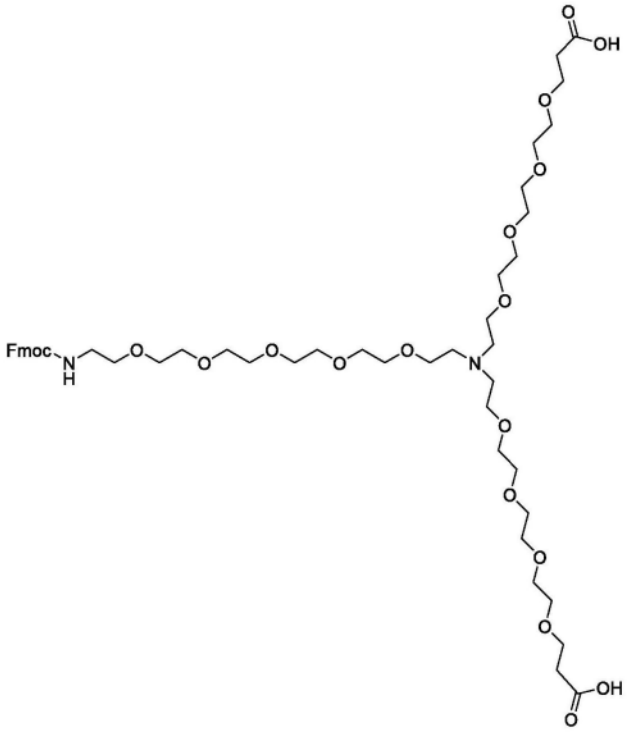
[0344] 实例5的合成

[C488]



实例5-1

[C489]



在空气气氛伴随搅拌下,向放入30mL圆柱形烧瓶中的16-(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-4,7,10,13,19,22,25,28-八氧杂-16-氮杂三十一烷二酸(146mg,0.188mmol)在乙腈/水＝1/1(V/V)(4mL)中的溶液在室温下添加碳酸氢钠(80mg,0.952mmoL)和9-芴甲基氯甲酸酯(62mg,0.240mmoL),并将混合物在室温下搅拌2.5小时。

反应完成后,向反应溶液中添加水(2mL),在以下条件下对混合物进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈浅黄色油状物的标题化合物(122mg,产率64.98%)。

MS(ESI)m/z 1000$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

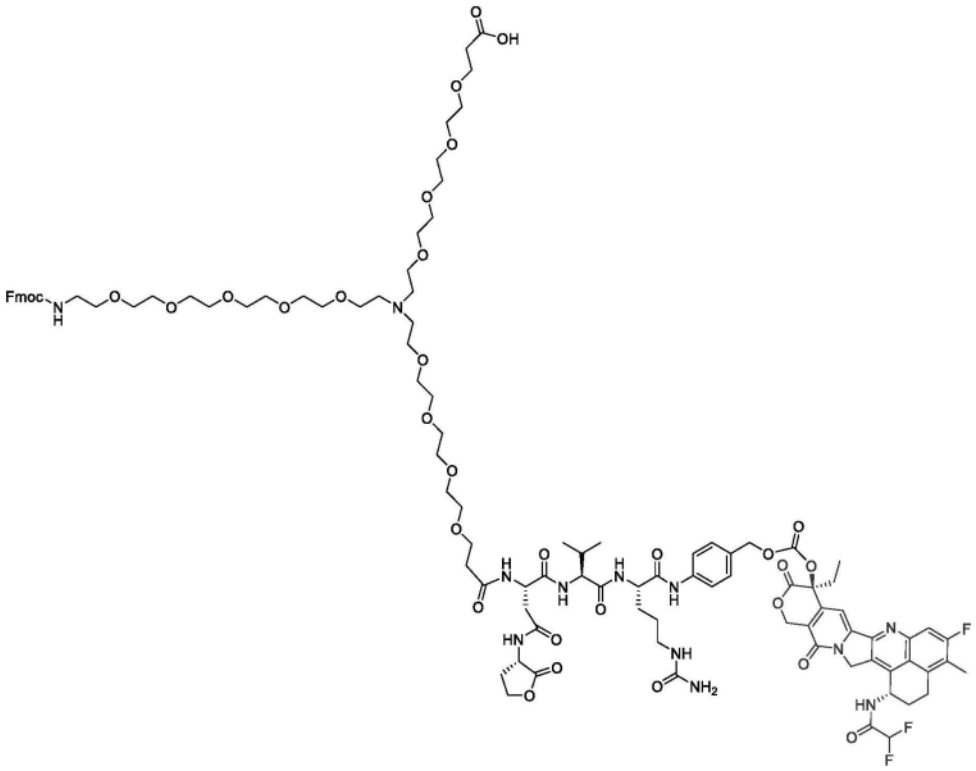
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)→65%(6.00min.)→95%(6.50min.)→95%(9.00min.)

[0345] 实例5-2

[C490]



在氩气流伴随搅拌下,向放入20mL圆柱形烧瓶中的实例5-1(68mg,0.068mmoL)在乙腈(2mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(25μL)(18.5mg,0.143mmoL),然后在室温下添加HATU(33mg,0.087mmoL),并将混合物在室温下搅拌10分钟。接下来,在室温伴随搅拌下添加实例4-2(40mg,0.036mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,添加水(7mL),在以下条件下对混合物进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分在减压下浓缩,得到呈深褐色油状物的标题化合物(45mg,产率59.89%)。

MS(ESI)m/z 1050$(M+2H)^{2+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

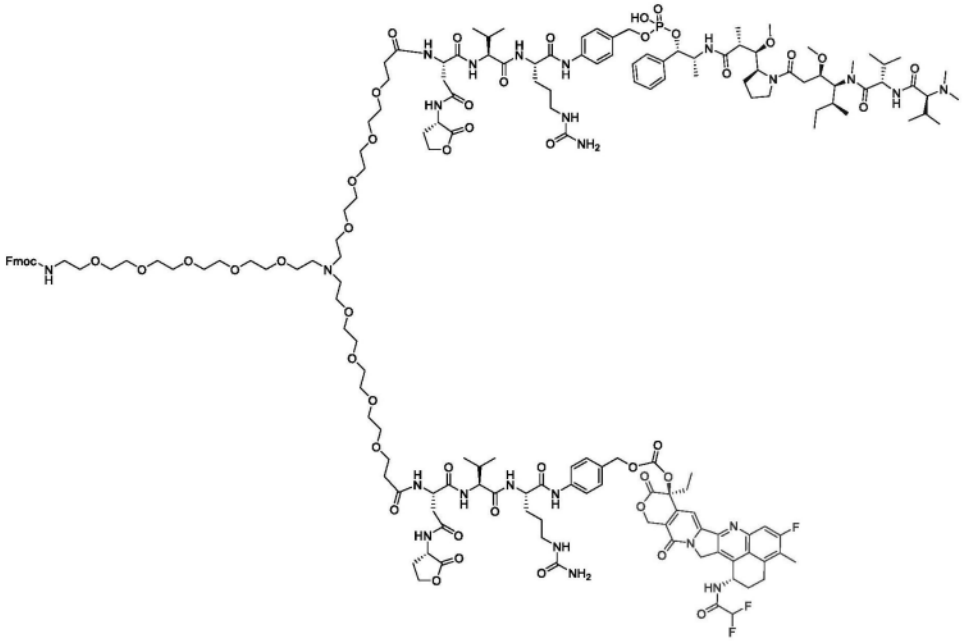
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)→65%(6.00min.)→95%(6.50min.)→95%(9.00min.)

[0346] 实例5-3

[C491]



在氩气流伴随搅拌下,向放入20mL圆柱形烧瓶中的实例5-2(45mg,0.021mmoL)在乙腈(2mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(16μL)(11.84mg,0.092mmoL),然后在室温下添加HATU(11mg,0.029mmoL),并将混合物在室温下搅拌10分钟。接下来,在室温伴随搅拌下添加实例2-7(18mg,0.013mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌45分钟。接下来,添加水并且在减压下去除溶剂。向所得残余物中添加40%乙腈水性溶液(10mL),在以下条件下对混合物进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(29mg,产率64.02%)。

MS(ESI)m/z 1152$(M+3H)^{3+}$

柱Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

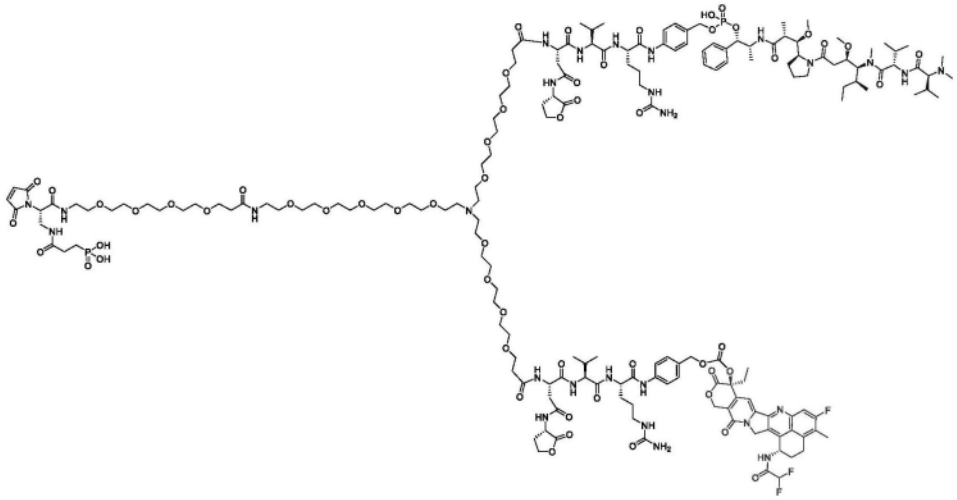
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)→65%(6.00min.)→95%(6.50min.)→95%(9.00min.)

[0347] 实例5

[C492]

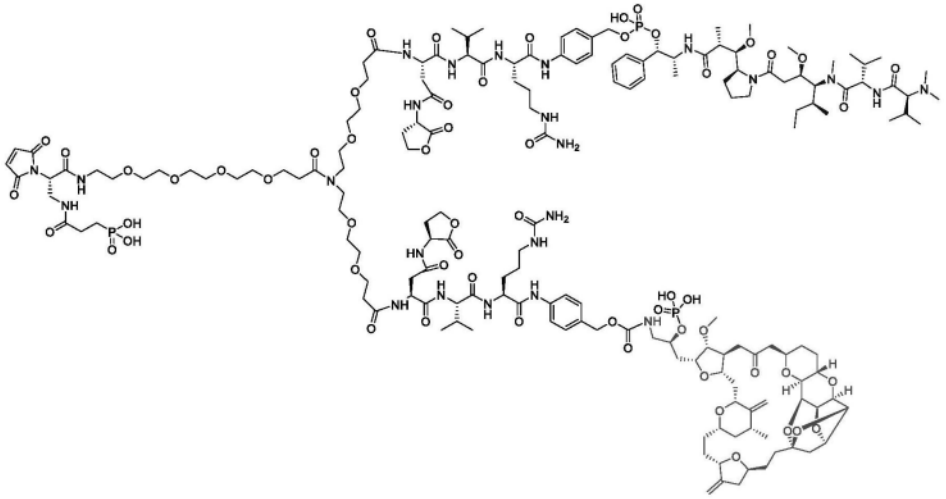


除了使用实例5-3(15mg,4.35μmoL)代替实例2-6(6.3mg,0.011mmoL)和实例2-10以外,按照与实例2相同的方式进行反应,得到呈白色固体的标题化合物(5.2mg,产率31.66%)。

MS(ESI)m/z 1261(M+3H)$^{3+}$

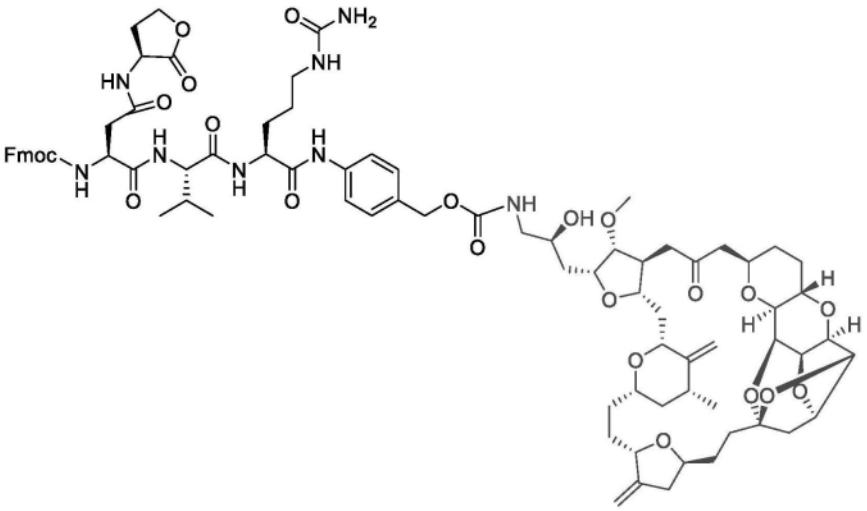
[0348] 实例6的合成

[C493]



实例6-1

[C494]



向放入10mL梨形烧瓶中的实例1-10(23.1mg,0.024mmoL)和艾日布林甲磺酸盐(16.4mg,0.020mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中的溶液循序添加N,N-二异丙基乙胺(10μL)(7.42mg,0.057mmoL)和4-二甲基氨基吡啶(0.25mg,2.046μmoL),并将混合物在室温下搅拌30分钟。

将所得残余物在以下条件下进行制备型HPLC色谱,将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色无定形组分的标题化合物(21.0mg,产率67.98%)。

MS(DUIS)m/z 1555$(M+H)^+$

柱Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

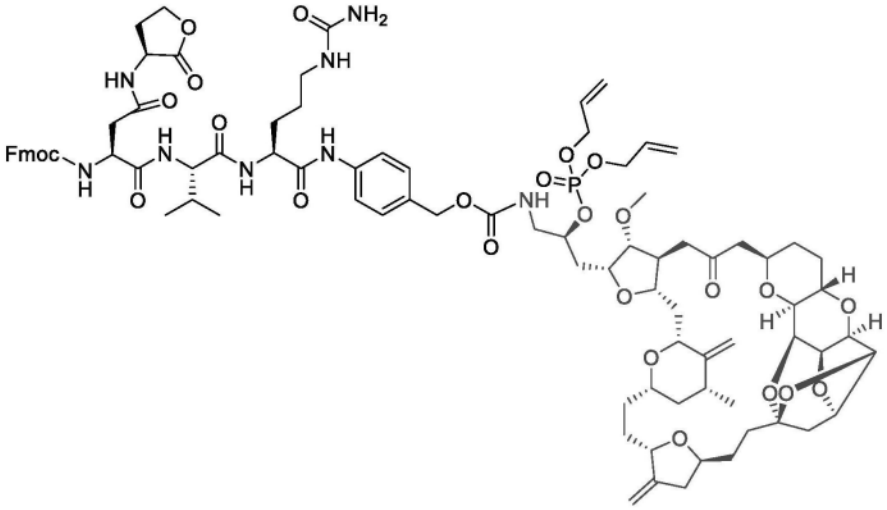
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)→84%(8.00min.)

[0349] 实例6-2

[C495]



在氩气氛伴随搅拌下,向放入5mL样品管中的实例6-1(19.2mg,0.012mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的溶液添加二烯丙基N,N-二异丙基亚磷酰胺(49μL)(45.47mg,0.185mmoL),然后在室温下添加1H-四唑(13.0mg,0.186mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌1小时。

然后,添加30%重量的过氧化氢(19μL)(21.09mg,0.186mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(10.2mg,产率48.17%)。

MS(ESI)m/z 859$(M+2H)^{2}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

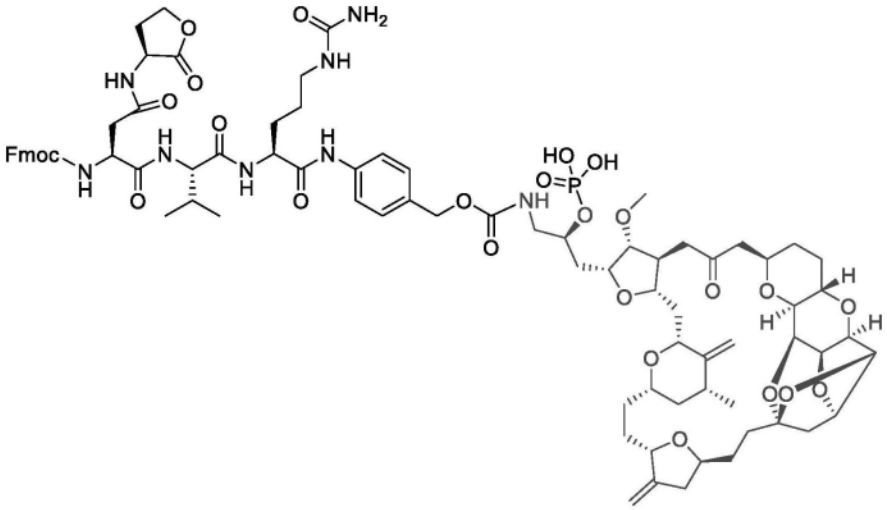
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):50%(0.00min.)→95%(10.00min.)

[0350] 实例6-3

[C496]



在氩气氛伴随搅拌下,向放入5mL样品管中的实例6-2(15.1mg,8.80μmoL,包括按照与实例26-1相同的方法获得的一种物质)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液在室温下循序添加N-甲基苯胺(3.5μL)(3.47mg,0.032mmoL)和四三苯基膦钯(2.0mg,1.731μmoL),并将混合物在室温下搅拌2小时。

将所得反应溶液在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈无色固体的标题化合物(9.3mg,产率64.61%)。

MS(ESI)m/z 819$(M+2H)^{2}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

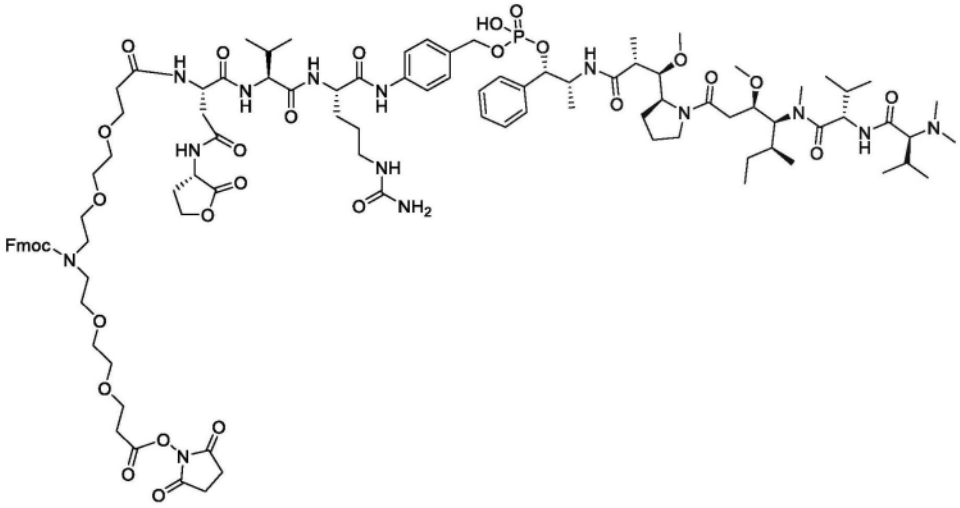
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→70%(8.00min)

[0351] 实例6-4

[C497]



在氩气氛伴随搅拌下,向放入5ml样品管中的实例2-7(99.0mg,0.072mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液在室温下添加实例2-9(42.0mg,0.056mmoL)和1-羟基苯并三唑(4.9mg,0.036mmoL),并将混合物在室温下搅拌90分钟。接下来,添加N,N-二甲基苄基胺(32μL)(29.12mg,0.215mmoL)和实例2-7(11.9mg,8.65μmoL),并将混合物在室温下搅拌16小时。

将所得反应溶液溶解于N,N-二甲基甲酰胺中,并在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物(Rt＝约7.7分钟)的级分冷冻干燥,得到呈无色泡沫状物的标题化合物(26.1mg,产率43.12%)。

MS(ESI)m/z 1006$(M+2H)^{2+}$

柱:Waters Xbridge Amide 5μm ODB 19*150mm

流速:17ml/min。

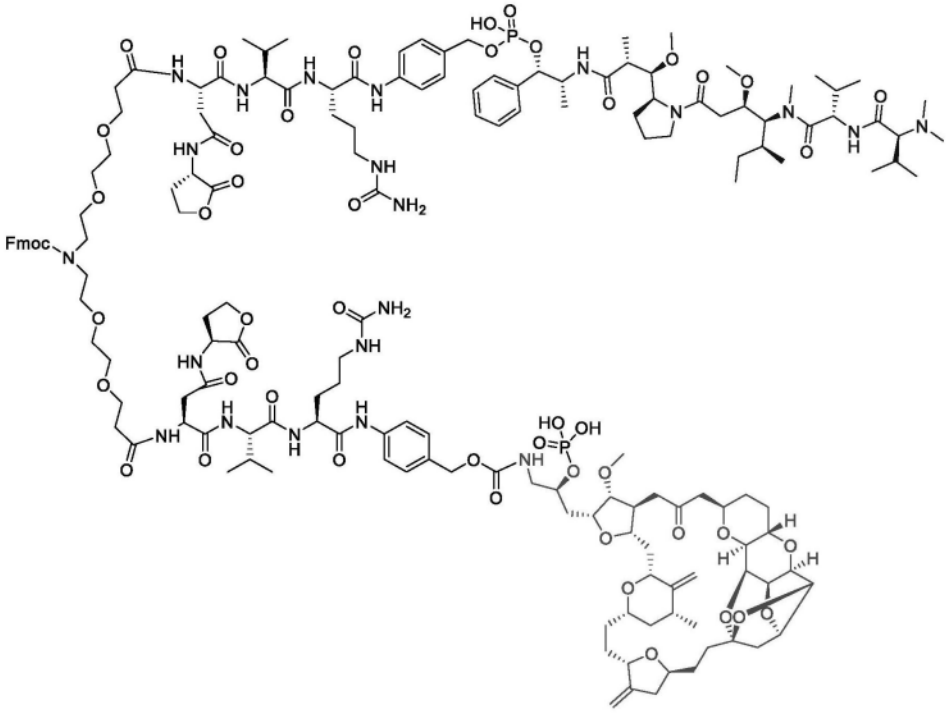
洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):95%(0.00min.)-50%(10.00min.)

(与实例2-10相同,实例2-10的Rt为9.0min)

[0352] 实例6-5

[C498]



在空气气氛搅拌下,向放入5ml样品管中的实例6-3(7.8mg,4.77μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.15mL)中的溶液在室温下添加二氮杂双环十一烯(1.5μL)(1.52mg,9.95μmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。然后循序添加甲磺酸(0.65μL)(0.96mg,10.01μmoL)、三乙胺(3.5μL)(2.54mg,0.025mmoL)和实例6-4(9.9mg,4.92μmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。接下来,添加HATU(1.5mg,3.94μmoL),并将混合物在室温下搅拌12小时。

将甲酸(2.5μL)(3mg,0.065mmoL)添加至所得反应溶液中,将混合物用N,N-二甲基甲酰胺稀释,并在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,以获得呈无色固体的标题化合物(2.8mg,产率17.75%)。

MS(ESI)m/z 1104$(M+3H)^{3+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

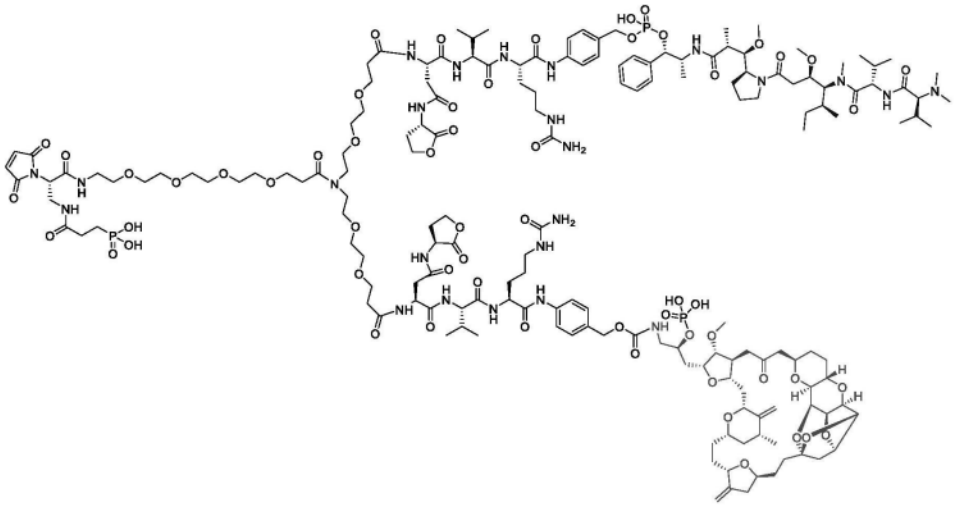
流速:17ml/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)-80%(10.00min.)

[0353] 实例6

[C499]

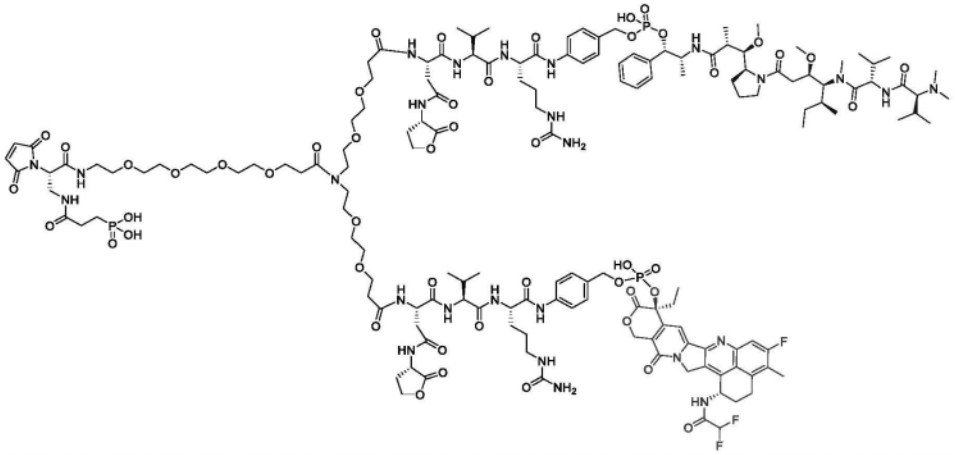


除了使用实例6-5(2.8mg,0.846μmoL)代替实例2-6(10.8mg,0.019mmoL)和实例2-10以外,按照与实例2相同的方式进行反应,得到呈无色固体的标题化合物(1.72mg,产率55.9%)。

MS(ESI)m/z 1213(M+3H)$^{3+}$

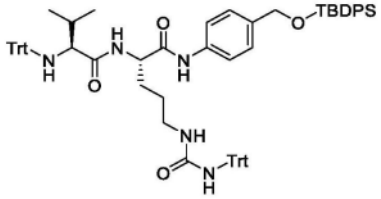
[0354] 实例7的合成

[C500]



[0355] 实例7-1

[C501]



在氩气流伴随搅拌下,向放入500mL茄形烧瓶中的(L)-Val-(L)-Cit-PAB(10.0g,26.4mmoL)在四氢呋喃(100mL)中的溶液添加1H-咪唑(3.59g,52.7mmoL),然后将该混合物在冰上冷却,添加叔丁基二苯基甲硅烷基氯(7.45mL)(7.97g,29.0mmoL),并将混合物在室温下搅拌1.5小时。

接下来,在冰冷却伴随搅拌下添加叔丁基二苯基甲硅烷基氯(0.5mL)(0.54g,1.946mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

反应完成后,向反应溶液中添加乙酸乙酯(300mL),将不溶性物质过滤,并用乙酸乙酯(15mL)进行洗涤。向所得滤液中添加饱和碳酸氢钠水性溶液(100mL)和饱和卤水(100mL),将混合物在室温下搅拌15分钟,然后分离,并将水性层用乙酸乙酯(20mL)萃取两次。将有机层合并,用无水硫酸钠(5g)干燥,过滤,并将滤液在减压下浓缩。

向四氢呋喃(150mL)中添加所得固体,添加饱和氯化铵水性溶液(150mL)和水(20mL),并进行分离。将水性层用乙酸乙酯(20mL)萃取两次并用饱和卤水(50mL)洗涤,将有机层合并并用硫酸钠(5g)干燥,然后在减压下浓缩。

在冰冷却下,向所得残余物在二氯甲烷(200mL)中的溶液添加三乙胺(36.7mL)(26.64g,263mmoL)和三苯甲基氯(36.7g,132mmoL),然后将混合物在室温下搅拌1小时。接下来,在室温伴随搅拌下添加三苯甲基氯(36.7g,132mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

接下来,在室温伴随搅拌下添加三乙胺36.7mL(26.64g,263mmoL)和三苯甲基氯(36.7g,132mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

接下来,在室温伴随搅拌下添加三苯甲基氯(15.0g,53.8mmoL),并将混合物在室温下搅拌30分钟。

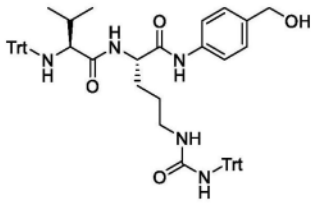
反应完成后,添加水(40mL),进行分离,并将水性层用二氯甲烷(20mL)萃取两次。将有机层合并,用饱和卤水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤,将滤液在减压下浓缩,将沉淀的固体过滤,得到含有目标化合物的溶液。

将溶液在减压下浓缩,并当沉淀出白色固体时,停止浓缩,并将混合物在冰冷却下搅拌30分钟。将固体过滤、用己烷/乙酸乙酯=70/30(V/V)的混合溶剂(50mL)洗涤,在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(30.2459g,产率:定量)。

MS(ESI)m/z 1103$(M+H)^+$

[0356] 实例7-2

[C502]



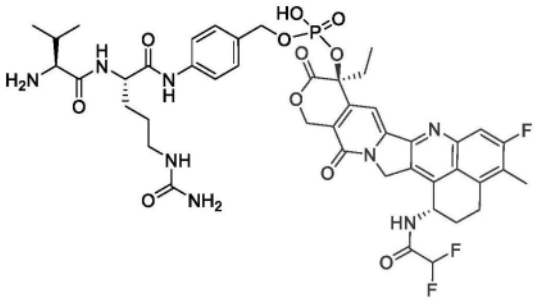
向放入500mL茄形烧瓶中的实例7-1(30.0g,27.2mmoL)在四氢呋喃(270mL)中的溶液在室温下添加1N四正丁基氟化铵(77mL),然后将混合物在室温下搅拌5小时。

在反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩,将所得残余物溶解于二氯甲烷(30mL)中,进行YAMAZEN中压分馏(二氧化硅,3L(135g),二氯甲烷/乙酸乙酯=92/8(V/V)→44/56(V/V),收集含有目标化合物的级分(Rf=0.45(二氯甲烷/乙酸乙酯=50/50(V/V)),将沉淀的固体过滤,用二氯甲烷洗涤,并在减压下干燥,以获得呈白色固体的标题化合物(16.2604g,产率69.16%)。

MS(ESI)m/z 864$(M+H)^+$

[0357] 实例7-3

[C503]



在氩气氛伴随搅拌下,向放入50mL茄形烧瓶中的实例7-2(434mg,0.502mmoL)在二氯甲烷(15mL)中的溶液在室温下循序添加1-烯丙基氧基N,N,N',N'-四异丙基膦二胺(190μL)(171.57mg,0.595mmoL)和1H-四唑(44mg,0.628mmoL),并将该混合物在室温下搅拌1小时。

接下来,添加U-032(99mg,0.193mmoL)和5-(乙基硫代)-1H-四唑(80mg,0.615mmoL),并将混合物在43℃下加热并搅拌3小时。

接下来,进行冰冷却,在冰冷却下添加70%叔丁基过氧化氢水性溶液(145μL)(136.3mg,1.059mmoL),并将混合物在冰冷却下搅拌1小时。

反应完成后,向反应溶液中添加水(10mL),混合溶液用亚甲基氯(15mL)萃取、并将有机层用水洗涤、然后用无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到浅黄色油状物。

在氩气氛伴随搅拌下,向放入100mL茄形烧瓶中的浅黄色油状物在四氢呋喃(15mL)中的溶液在室温下循序添加N-甲基苯胺(57μL)(56.43mg,0.527mmoL)和四三苯基膦钯(47mg,0.041mmoL),将混合物在室温下搅拌2小时,然后将溶剂在减压下去除。

向残余物中添加叔丁基甲基醚,进行超声处理,并将上清液去除。接下来,向残余物中添加水,进行超声处理,将上清液去除,并将混合物在减压下干燥,得到残余物(770mg)。

向放入100mL茄形烧瓶中的残余物在二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下添加三氟乙酸(166μL)(245.68mg,2.155mmoL),并将混合物在室温下搅拌3小时。接下来,在室温下添加三氟乙酸(83μL)(122.84mg,1.077mmoL),并将混合物在室温下搅拌1小时。

在反应完成后,添加叔丁基甲基醚(20mL),将上清液去除,将残余物溶解于30%乙腈水性溶液中,并在以下条件下进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,以获得呈浅黄色固体的标题化合物(65.1mg,产率35.35%)。

MS(ESI)m/z 955$(M+H)^+$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

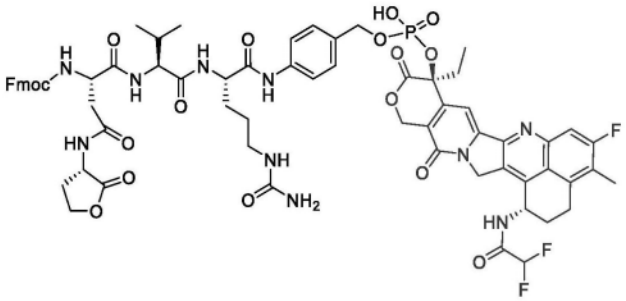
流速:17mL/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):30%(0.00min.)→60%(6.00min.)-90%(6.50min.)→90%(9.00min.)

[0358] 实例7-4

[C504]



在氩气流伴随搅拌下,向放入20mL圆柱形烧瓶中的实例1-2(39mg,0.089mmoL)在乙腈(1.2mL)中的溶液在室温下添加三乙胺(14μL)(10.16mg,0.100mmoL)和HATU(33mg,0.087mmoL),并将该混合物在室温下搅拌15分钟。

接下来,在室温伴随搅拌下添加实例7-3(65mg,0.068mmoL)和三乙胺(10μL)(7.26mg,0.072mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1.8mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌0.5小时。

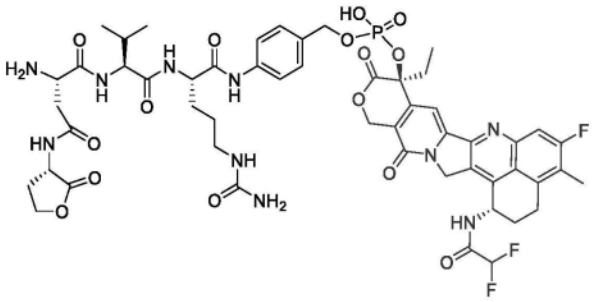
接下来,在室温伴随搅拌下添加实例1-2(12mg,0.027mmoL)、HATU(5.0mg,0.013mmoL)和三乙胺(8μL)(5.81mg,0.057mmoL),并将混合物在室温下搅拌0.5小时。

在反应完成后,将反应溶液在减压下浓缩,向残余物中添加水(4mL)和乙腈(3mL),并将沉淀的固体过滤,用乙酸乙酯洗涤,并在减压下干燥,以获得呈浅黄色固体的标题化合物(60mg,产率64.09%)。

MS(ESI)m/z 1376$(M+H)^+$

[0359] 实例7-5

[C505]



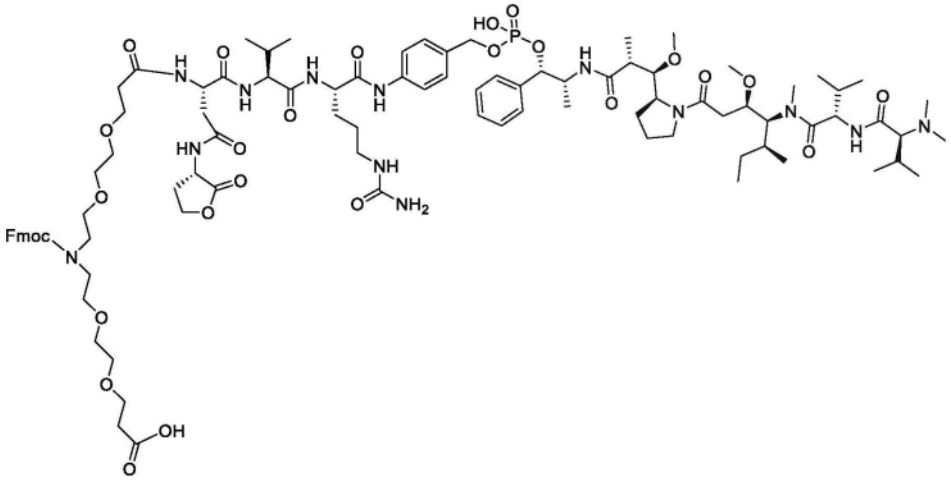
在氩气流伴随搅拌下,向放入10mL圆柱形烧瓶中的实例7-4(60mg,0.044mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液在室温下添加哌啶(0.013mL)(11.14mg,0.131mmoL),将混合物在室温下搅拌1小时,然后将溶剂在减压下去除。

将所得残余物用乙酸乙酯洗涤,然后用乙醚洗涤,并在减压下干燥,得到呈深褐色固体的标题化合物(45mg,产率89.46%)。

MS(ESI)m/z 1154$(M+H)^+$

[0360] 实例7-6

[C506]



在氩气流伴随搅拌下,向放入20mL圆柱形烧瓶中的实例2-8(75mg,0.134mmoL)在乙腈(1mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(30μL)(22.2mg,0.172mmoL),然后在室温下添加HATU(50mg,0.131mmoL),并将混合物在室温下搅拌10分钟。

接下来,在室温伴随搅拌下添加实例2-7(52mg,0.038mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液,将混合物在室温下搅拌1小时,然后添加水,并将溶剂在减压下去除。

向所得反应溶液中添加40%乙腈水性溶液(12mL),在以下条件下对混合物进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(41mg,产率56.53%)。

MS(ESI)m/z 957$(M+2H)^{2+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

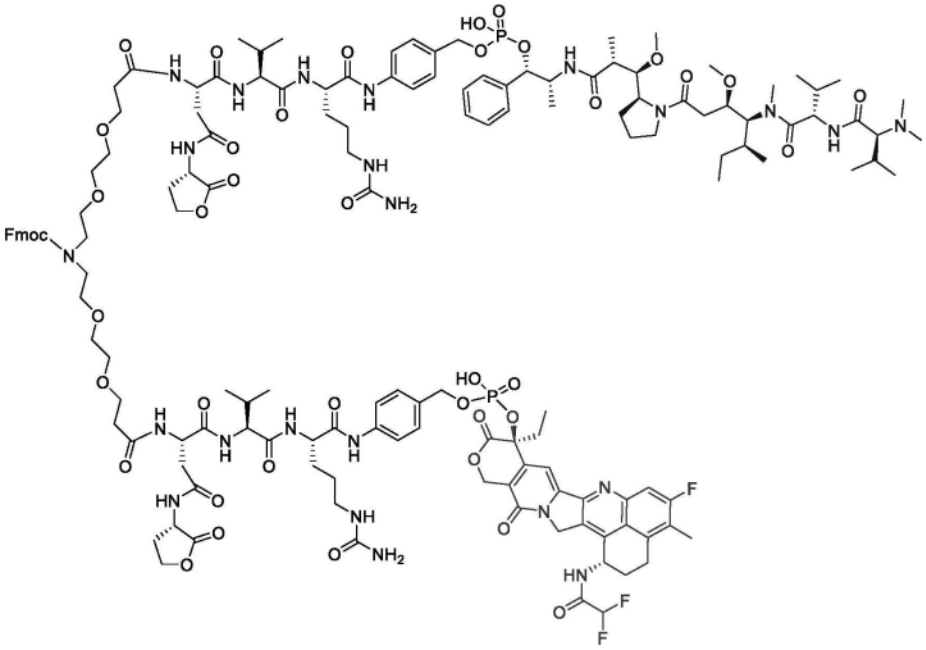
流速:17ml/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)-65%(6.00min.)-95%(6.50min.)-95%(9.00min.)

[0361] 实例7-7

[C507]



在氩气流伴随搅拌下,向放入20mL圆柱形烧瓶中的实例7-6(22mg,0.011mmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.6mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(3.6μL)(2.66mg,0.021mmoL),然后在室温下添加HATU(5.5mg,0.014mmoL),并将混合物在室温下搅拌5分钟。

接下来,在室温伴随搅拌下添加实例7-5(12mg,10.41μmoL)在N,N-二甲基甲酰胺(0.6mL)和N,N-二异丙基乙胺(3.6μL)(2.66mg,0.021mmoL)中的溶液,将混合物在室温下搅拌1小时,并将溶剂在减压下去除。

向所得反应溶液中添加40%乙腈水性溶液(5mL),在以下条件下对混合物进行制备型HPLC色谱,并将含有目标化合物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的标题化合物(15.5mg,产率48.86%)。

MS(ESI)m/z 1017$(M+3H)^{3+}$

柱:Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 19*150mm

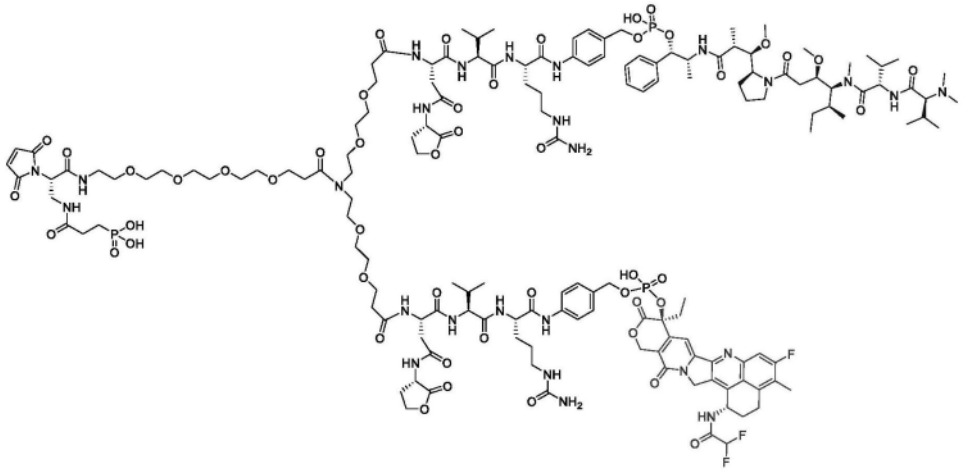
流速:17ml/min。

洗脱溶剂:0.1%甲酸水性溶液(溶液A)-乙腈(溶液B)

梯度(溶液B):40%(0.00min.)-60%(6.00min.)-90%(6.50min.)-90%(9.00min.)

[0362] 实例7

[C508]



通过除使用实例7-6(15mg,4.92μmoL)代替实例2-6(28mg,0.049mmoL)和实例2-10外,进行与实例2相同的反应,得到呈淡黄色固体的标题化合物(6.5mg,产率:39.13%)。

MS(ESI)m/z 1126(M+3H)$^{3+}$

[0363] 进一步地,当本发明的缀合物前体(I)和缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)的接头部分或抗肿瘤药物残基部分包括具有一个或多个不对称中心的一个或多个部分结构并且可能产生一个或多个旋光异构体时,D型和L型旋光异构体两者均涵盖在本发明中。

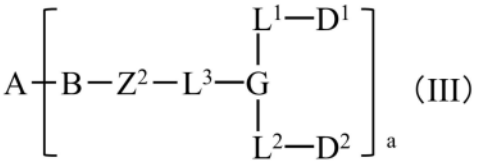
另外,本发明还涵盖用各种放射性或非放射性同位素标记的化合物。构成本发明的缀合物前体(I)和缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)的一个或多个原子还可以包括一个或多个非天然比例的一个或多个原子同位素。原子同位素的实例包括氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘125(^{125}I)和碳14(^{14}C)。另外,本发明的缀合物前体(I)和缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)可以用放射性同位素(例如氚(^{3}H)、碘125(^{125}I)和碳14(^{14}C))进行放射性标记。本发明的所有缀合物前体(I)和缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)的所有同位素变体均涵盖在本发明的范围内,无论它们是否具有放射性。

[0364] [实例]:通过缀合物前体与抗体的反应产生抗体-多药物缀合物(AMDC)(实例1)和AMDC的评价测试(实例2)

实例1.抗体-多药物缀合物(AMDC)的产生

通过使本发明的缀合物前体(I)与“抗体”反应产生的AMDC由以下通式(III)表示。

[C509]

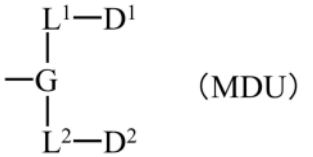


(III)

在上述通式(III)中,“A-”是上述定义的抗体的残基,“-B-”是通过“抗体中的上述定义的官能团”与“上述定义的反应性基团”的反应产生的“衍生自抗体中的官能团的二价残基”,Z^{2}是通过“反应性基团”与“抗体中的所述官能团”的反应产生的“衍生自所述反应性基团的二价残基”,G、L^{1}、L^{2}、L^{3}、D^{1}和D^{2}与上述同义,且a是1至10的整数。

[0365] 其中从上式(III)中去除“A-B-Z^{2}-L^{3}-”的下式的基团可以称为“多药物单元(MDU)”。

[C510]



(MDU)

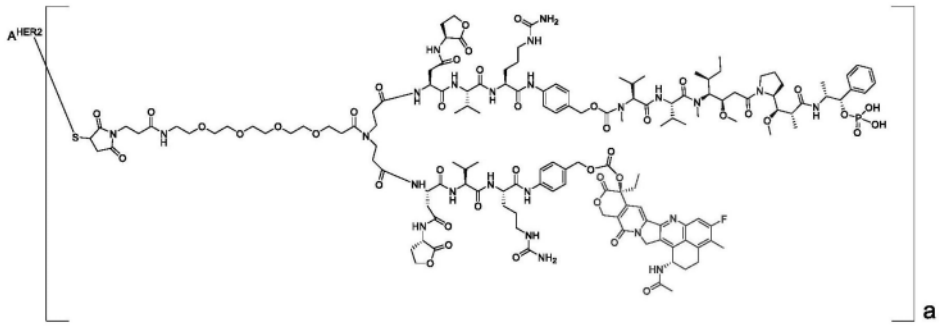
[在该式中,符号与上述同义。]

[0366] 通过使本发明的缀合物前体(I)与抗体反应产生的AMDC的特别实例如示例8所示,但本发明不限于此。

示例8.“使用缀合物前体(I)产生的AMDC的特别实例”

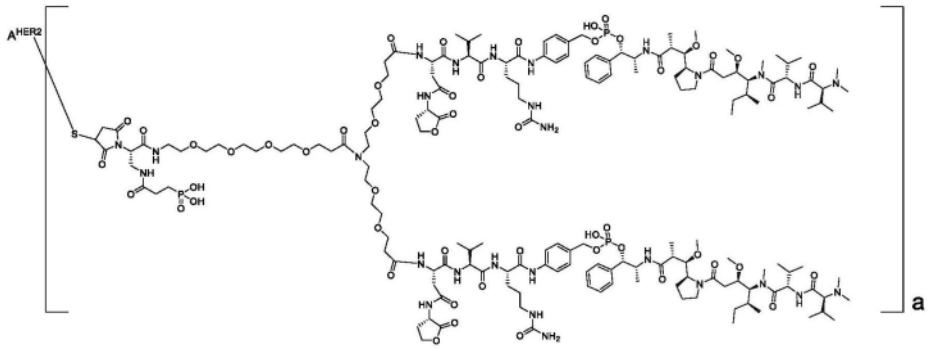
示例8-1

[C511]



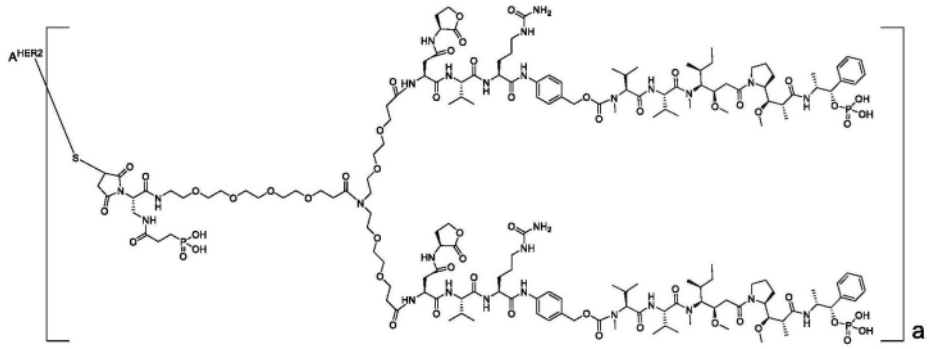
示例8-2

[C512]



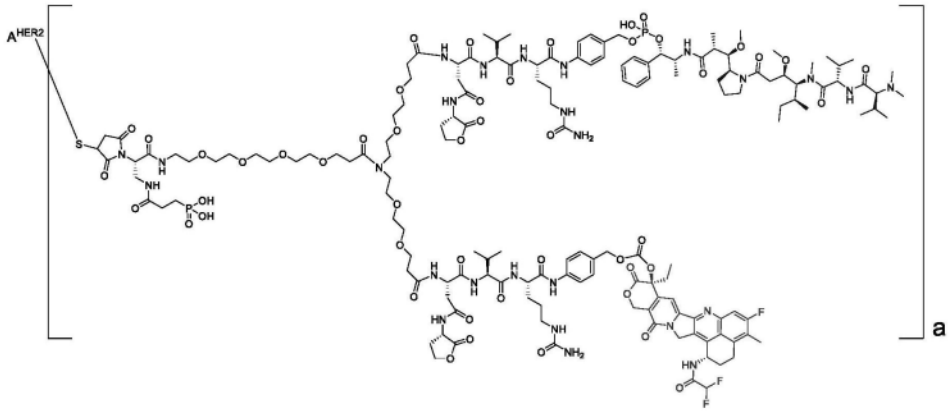
示例8-3

[C513]



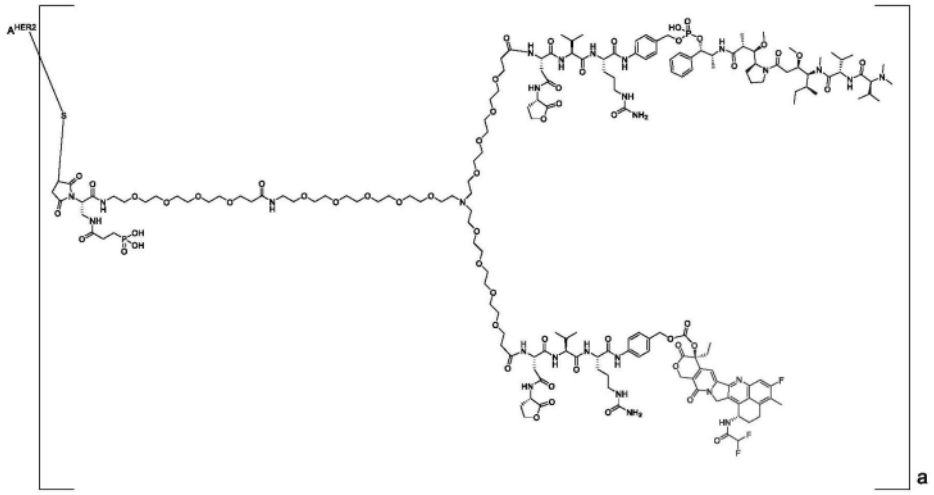
示例8-4

[C514]



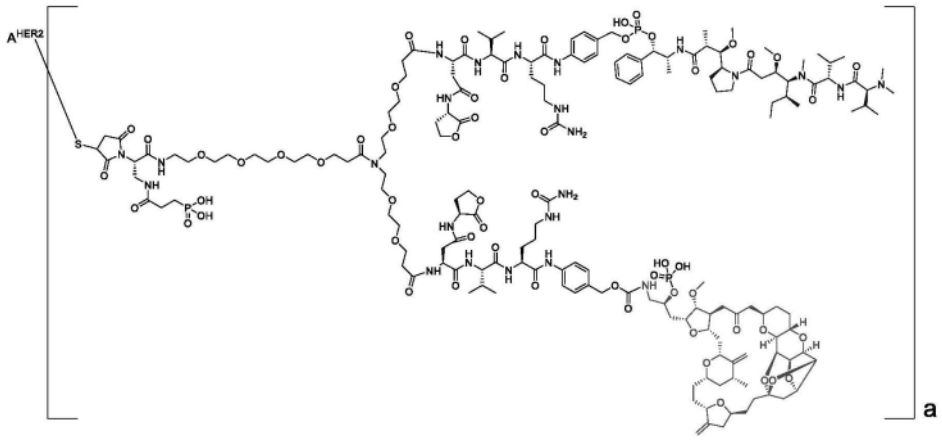
示例8-5

[C515]



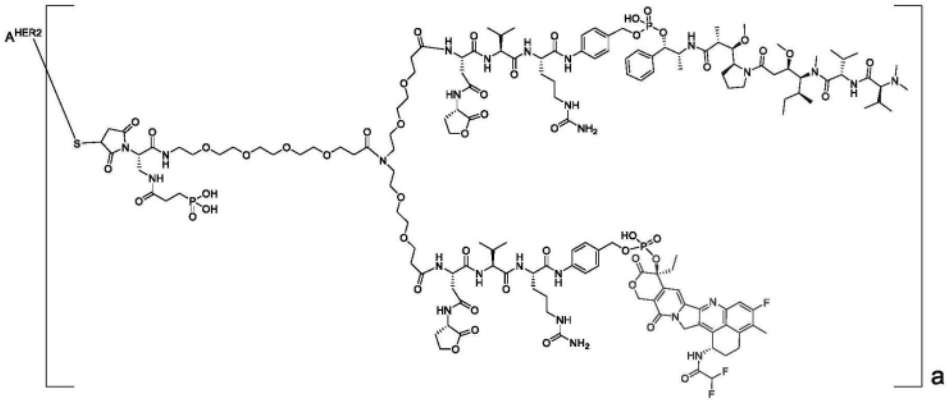
示例8-6

[C516]



示例8-7

[C517]



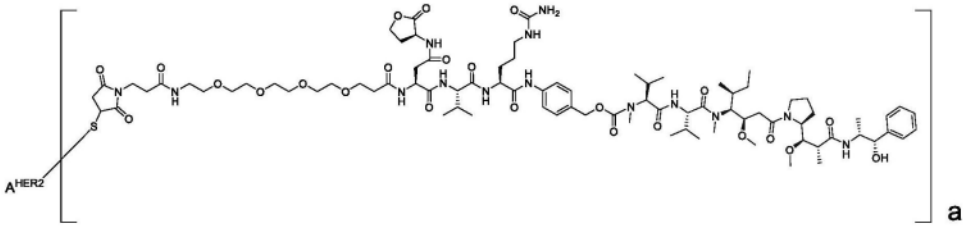
[在该式中的a是1至10的整数。]

[0367] 通过使本发明的实例A系列的化合物反应产生的ADC的特别实例如示例A8系列的ADC所示,但本发明不限于此。

示例A8.“使用实例A系列化合物产生的A8系列的ADC的特别实例”

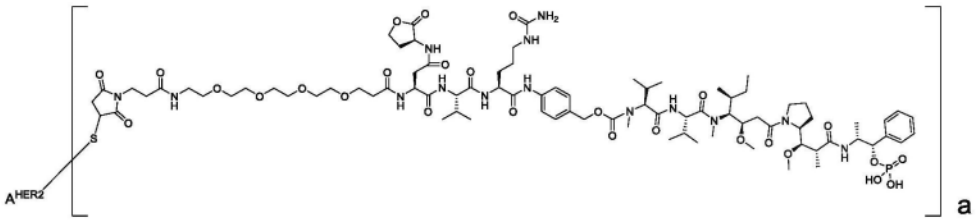
示例A8-1

[C518]



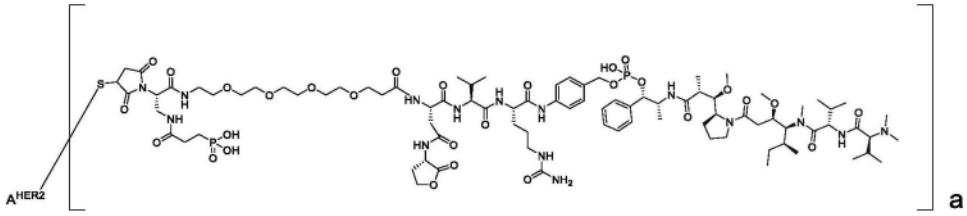
示例A8-2

[C519]



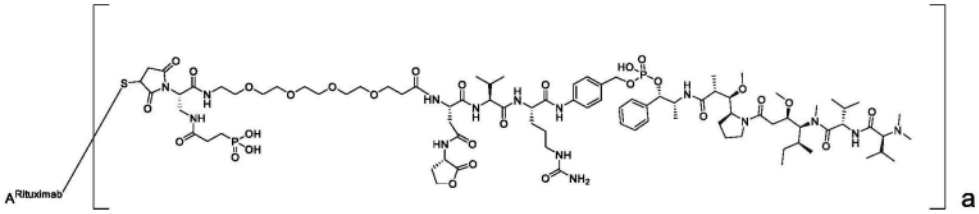
示例A8-3

[C520]



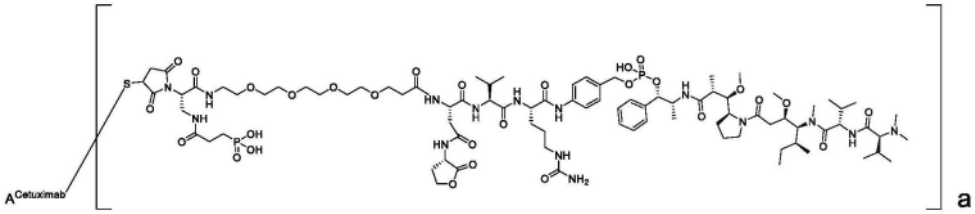
示例A8-3b

[C521]



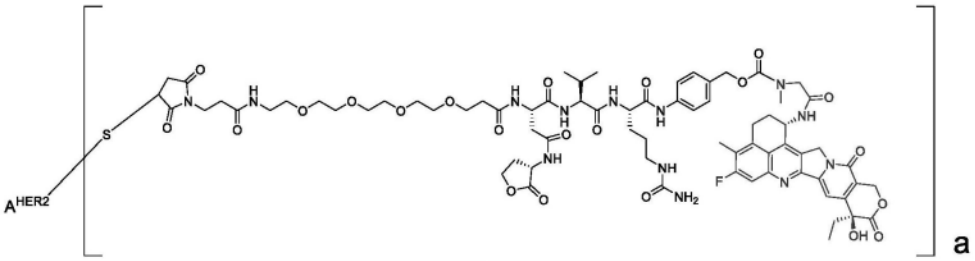
示例A8-3c

[C522]



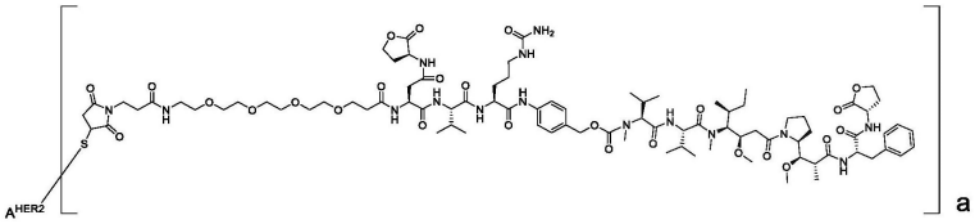
示例A8-4

[C523]



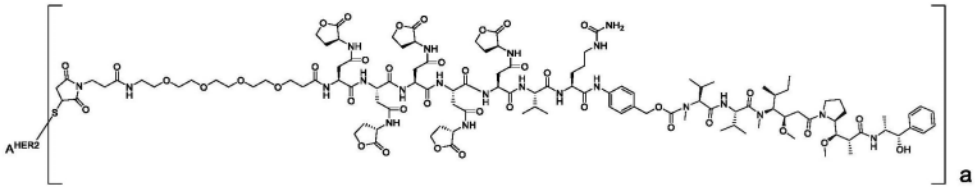
示例A8-5

[C524]



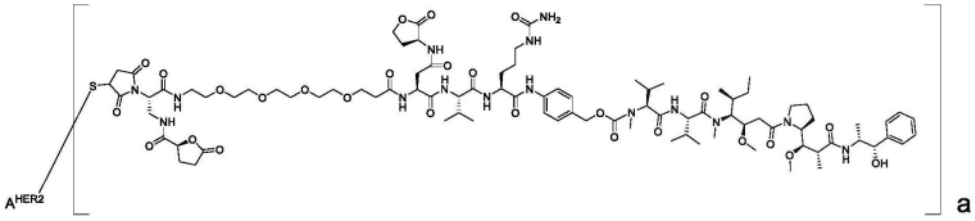
示例A8-6

[C525]



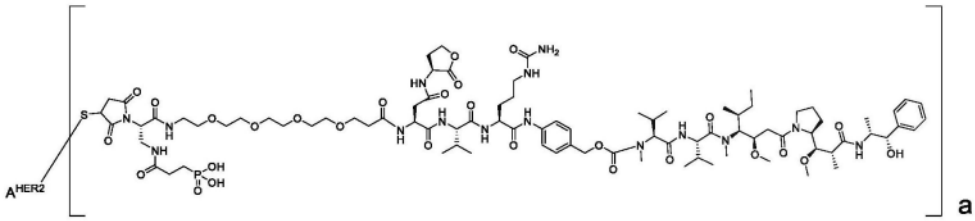
示例A8-7

[C526]



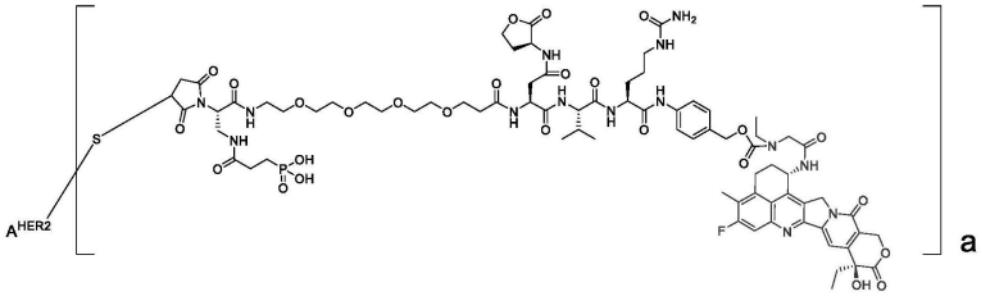
示例A8-8

[C527]



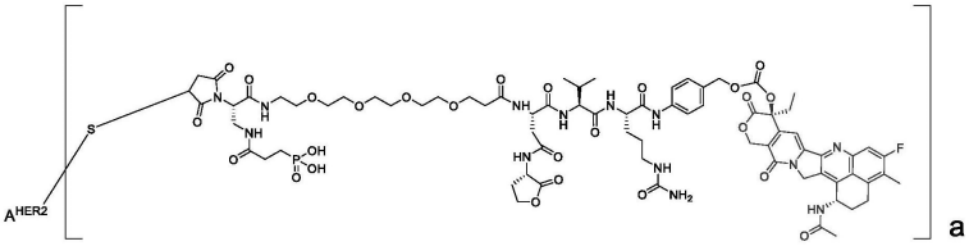
示例A8-9

[C528]



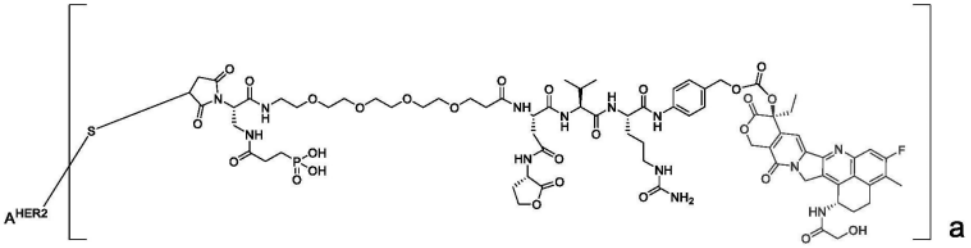
示例A8-10

[C529]



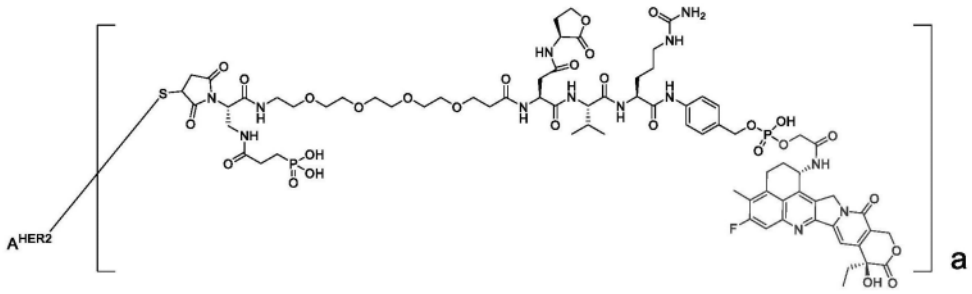
示例A8-11

[C530]



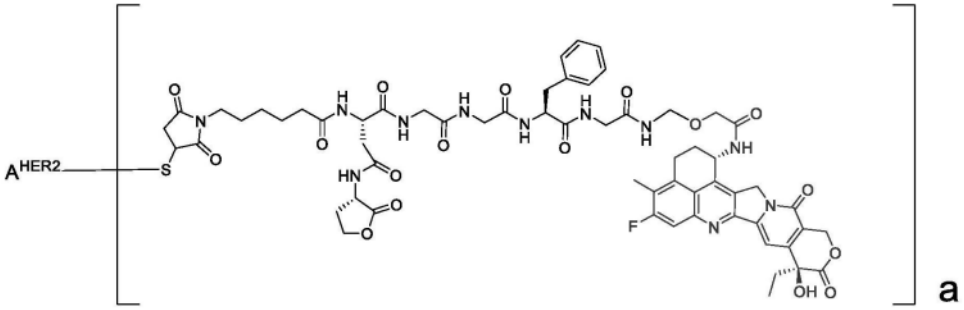
示例A8-12

[C531]



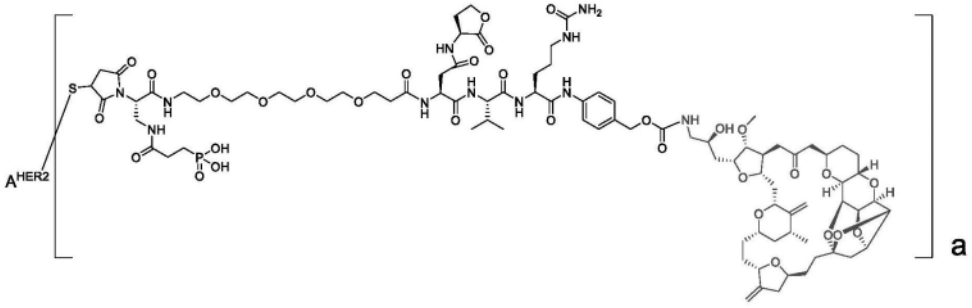
示例A8-13

[C532]



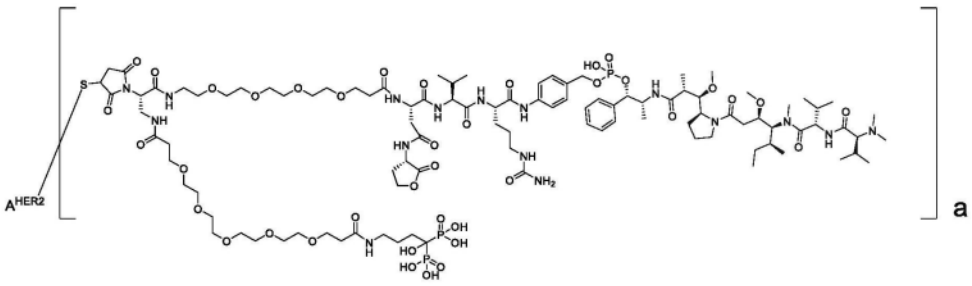
示例A8-14

[C533]



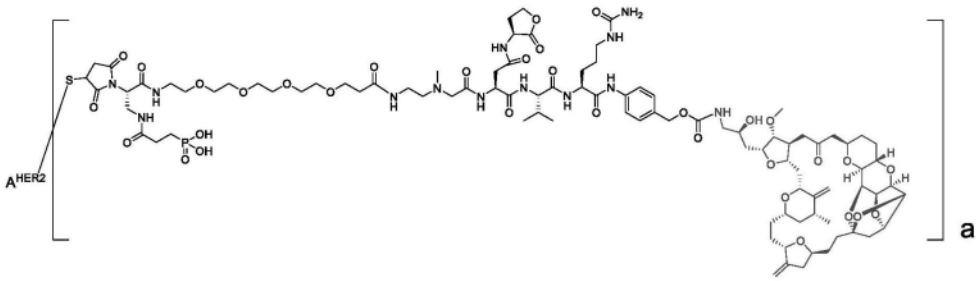
示例A8-15

[C534]



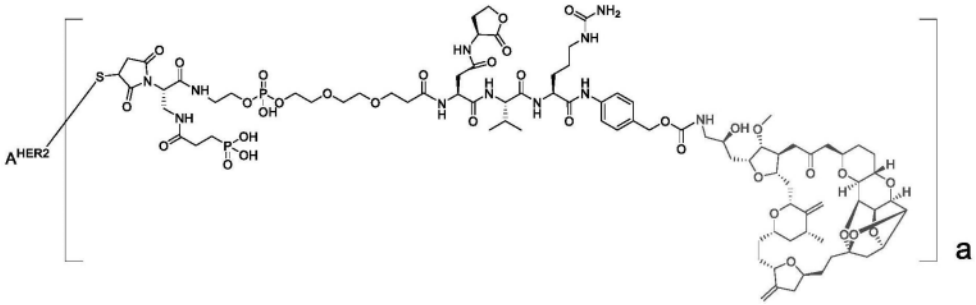
示例A8-16

[C535]



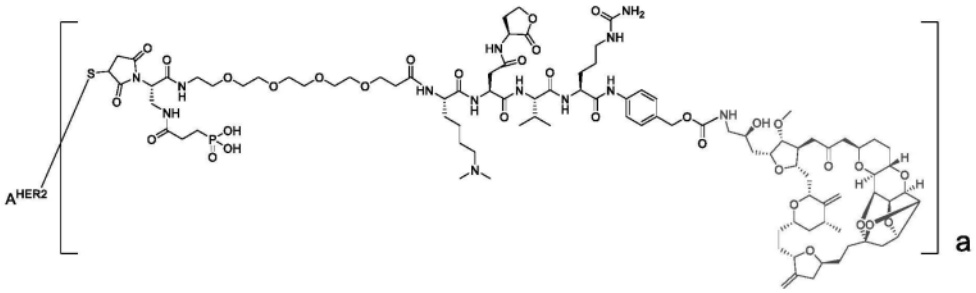
示例A8-17

[C536]



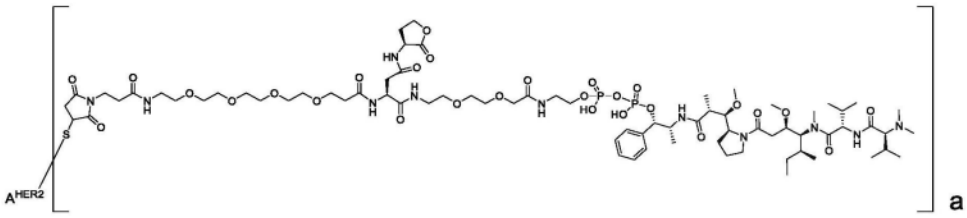
示例A8-18

[C537]



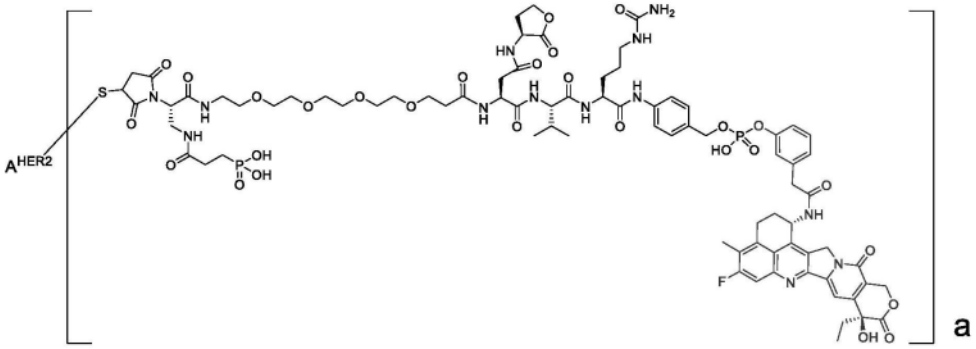
示例A8-19

[C538]



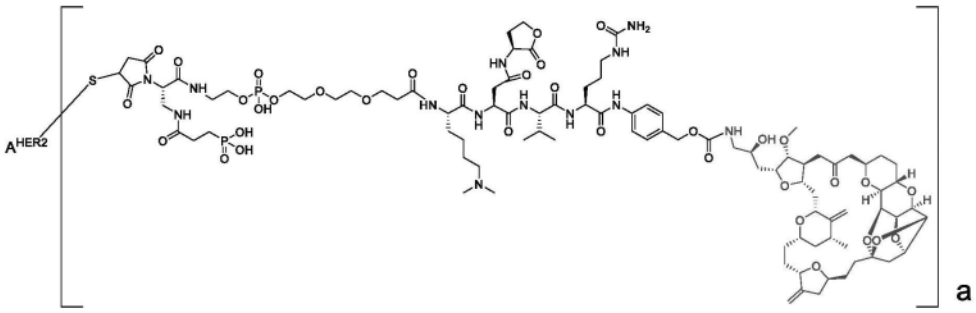
示例A8-20

[C539]



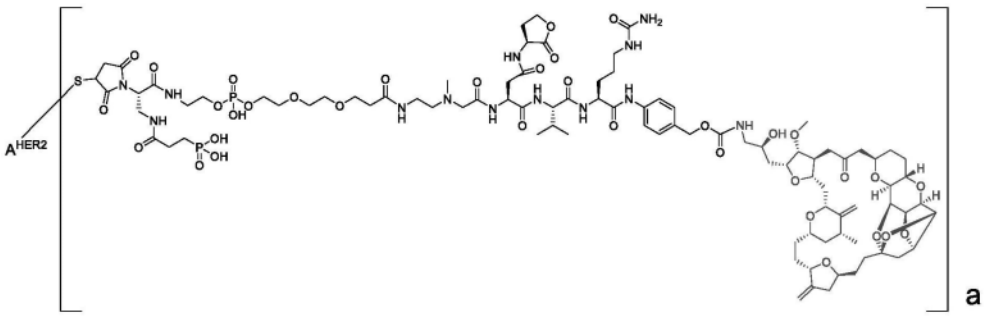
示例A8-21

[C540]



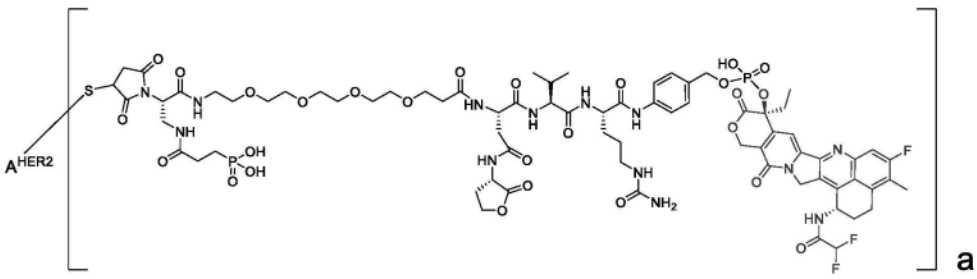
示例A8-22

[C541]



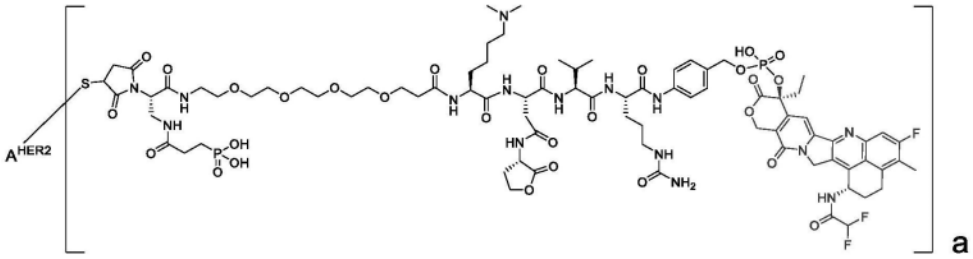
示例A8-23

[C542]



示例A8-24

[C543]



在下文中,将具体描述用于产生所述AMDC的通用方法,但基本上,适当选择并经过必要的修正应用ADC的产生或蛋白质化学修饰中的通用目的的、众所周知的方法(参见以下专利和文献)。

- 日本专利号6186045
- Synthetic Organic Chemistry[合成有机化学],第42卷,第4期(1984)
- Drug Delivery System[药物递送系统],34-1,2019
- Nat.Commun.[自然·通讯],2018,9,2512
- YAKUGAKU ZASSHI[药学杂志],139,第2期(2019)
- Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2019,58,11631-11636...Phosphonamidate literature[膦酰胺文献]
- Chem.Rev.[化学综述]2015,115,2174-2195
- Analytical Sciences[分析科学],2018年1月,第35卷,5-27

[0368] 1.产生方法-1

AMDC(通式(III-1),其中使用本发明的缀合物前体(I)产生的AMDC(通式(III))中的B是-S-(硫醚键))可以根据例如由下式表示的方法产生。

[0369] 用于产生由通式(III-1)表示的ADC的方法

[C544]

A-$(SH)_a$+缀合物前体(I-1)→A-$(S-Z^2-L^3-MDU)_a$ 通式(III-1)

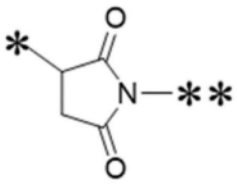
[在该式中,A-(SH)a是上述定义的具有一个或多个巯基基团(-SH)的"抗体",

缀合物前体(I-1)显示缀合物前体(I),其中上述通式(I)中的Z是马来酰亚胺基基团(上式(v))、α-卤代甲基羰基基团(上式(vi))或乙炔基膦酰胺基团(上式(vii))(Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2019,58,11631-11636),

Z^2表示通过上述定义的Z与抗体中的一个或多个SH基团的反应产生的二价残基(亚琥珀酰亚胺基基团、$-CH_2-C(=O)-$基团或顺式乙烯基膦酰胺基团),

亚琥珀酰亚胺基基团是下式:

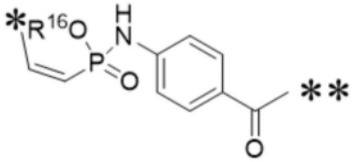
[C545]



[在该式中,*是与"抗体-S-"附接的点,**是与"L^3"附接的点],

顺式乙烯基膦酰胺基团由下式表示:

[C546]



[在该式中,R^{16}是甲基基团、乙基基团、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$基团,*是与“抗体-S-”附接的点,**是与“L^3”附接的点],并且

L^3、MDU和a与上述同义。]

[0370] 上述产生方法可以具体描述如下。

(1)

[C547]

A-$(SH)_a$+马来酰亚胺基-L^3-MDU→A-$(S$-亚琥珀酰亚胺基-L^3-MDU$)_a$ 通式(III-1-1)

或

(2)

[C548]

A-$(SH)_a$+Hal-CH_2-C(=O)-L^3-MDU→A-$(S$-CH_2-C(=O)-L^3-MDU$)_a$ 通式(III-1-2)

或

(3)

[C549]

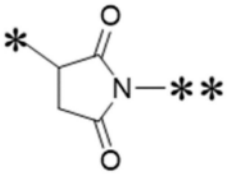
A-$(SH)_a$+乙烯基膦酰胺L^3-MDU→A-$(S$-顺式-乙烯基膦酰胺L^3-MDU$)_a$ 通式(III-1-3)

[在该式中,

A-(SH)a、L^3、MDU、a和Hal与上述同义,

亚琥珀酰亚胺基基团是下式:

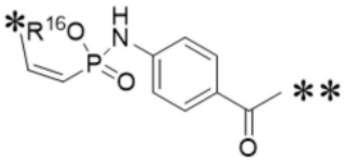
[C550]



[在该式中,*是与“抗体-S-”附接的点且**是与“L^3”附接的点],并且

顺式乙烯基膦酰胺基团由下式表示:

[C551]



[在该式中,R^{16}与上述同义,*是与“抗体-S-”附接的点且**是与“L^3”附接的点]。]

[0371] 以这种方式,通过使具有一个或多个巯基基团的抗体A-(SH)a与根据实例中描述的方法合成的缀合物前体(I)反应可以产生AMDC(通式(III-1))。

[0372] 具有一个或多个巯基基团的抗体A-(SH)a可以通过本领域技术人员众所周知的方

法获得(Hermanson,G.T.,Bioconjugate Techniques[生物缀合技术],第56-136页,456-493,Academic Press[学术出版社](1996))。

[0373] 例如,其实例包括但不限于使特劳特试剂作用于抗体的一个或多个氨基基团;使N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰基硫代烷酸酯作用于抗体的一个或多个氨基基团,然后使羟胺作用于其上;使N-琥珀酰亚胺基-3-(吡啶基二硫代)丙酸酯起作用,然后使还原剂起作用;并使还原剂(如二硫苏糖醇、2-巯基乙醇、三(2-羧基乙基)膦盐酸盐(TCEP))作用于抗体以还原抗体中一个或多个铰链部分处一个或多个二硫键并产生一个或多个巯基基团。

[0374] 特别地,TCEP作为还原剂可在抗体中铰链部分处以0.3至3摩尔当量/二硫键使用,并在包含螯合剂的缓冲溶液中与抗体反应以获得抗体,其中在抗体中一个或多个铰链部分处一个或多个二硫键被部分或完全还原。螯合剂的实例包括乙二胺四乙酸(EDTA)和二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)。螯合剂可以以1mM至20mM的浓度使用。可以使用的缓冲溶液的实例包括磷酸钠、硼酸钠或乙酸钠溶液,以及磷酸盐缓冲盐水。在特别实例中,抗体可以与TCEP在4℃至37℃下反应1至4小时以获得具有部分还原或完全还原的一个或多个巯基基团的抗体A-(SH)a。另外,每个具有一个或多个巯基基团的抗体A-(SH)a可以使用2至20摩尔当量的缀合物前体(I-1)来产生AMDC(式(III-1)),其中每个抗体结合1至10个接头-药物单元(上述通式(III)中的一个或多个“-Z^2-L^3-MDU”部分))。

[0375] 具体而言,将溶解有缀合物前体(I-1)的溶液添加至含有具有一个或多个巯基基团的抗体A-(SH)a的缓冲液中以引起反应。在此,可以使用的缓冲溶液的实例包括磷酸钠、硼酸钠或乙酸钠溶液,以及磷酸盐缓冲盐水。在pH 5至9,且更合适地在约pH 7下引起该反应。用于溶解缀合物前体(I-1)的溶剂的实例包括有机溶剂,例如二甲基亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)和N-甲基-2-吡啶酮(NMP)。将其中溶解有缀合物前体(I-1)的有机溶剂溶液以1%v/v至20%v/v添加至含有具有一个或多个巯基基团的抗体A-(SH)a的缓冲溶液中以引起反应。反应温度为0℃至37℃,且更合适地为10℃至25℃,并且反应时间为0.5至2小时。反应可以通过使用含硫醇试剂使缀合物前体(I-1)的一个或多个未反应的反应性基团失活来终止。含硫醇试剂的实例包括半胱氨酸和N-乙酰基-L-半胱氨酸(NAC)。更具体地,可以以相对于所使用的缀合物前体(I-1)的1至2摩尔当量向其中添加NAC,并且可以将所得混合物在室温下孵育10至30分钟以终止反应。

[0376] 2.产生方法-2

AMDC(通式(III-2),其中使用本发明的缀合物前体(I)产生的AMDC(通式(iii))中的B是-NH-(硫醚键))可以根据例如由下式表示的方法产生。

[0377] 用于产生由通式(III-2)表示的ADC的方法

[C552]

A-$(NH_2)_a$+缀合物前体(1-2)→A-$(NH\text{-}Z^2\text{-}L^3\text{-}MDU)_a$ 通式(III-2)

[在该式中,A-(NH_2)a是具有一个或多个氨基基团(-NH_2)的抗体,

缀合物前体(I-2)表示其中上述通式(I)中的Z是羧基基团或其活性酯,例如N-羟基琥珀酰亚胺基酯基团的缀合物前体,Z^2表示通过上述定义的Z与抗体中的一个或多个NH_2基团的反应产生的二价残基(-C(=O)-基团),并且L^3、MDU和a与上述定义同义。]

[0378] 上述产生方法可以具体描述如下。

(1)

[C553]

$A-(NH_2)_a+HOOC-L^3-MDU\rightarrow A-(NH-C(=O)-L^3-MDU)_a$ 通式(III-2-1)

或

(2)

[C554]

A-(NH2)$_a$+N-羟基琥珀酰亚胺基酯-L^3-MDU→$A-(NH-C(=O)-L^3-MDU)_a$通式(III-2-2)

[在该式中,$A-(NH_2)a$是具有一个或多个氨基基团($-NH_2$)的抗体,并且

L^3、MDU和a与上述同义。]

[0379] 以这种方式,通过使具有一个或多个氨基基团($-NH_2$)的抗体$A-(NH_2)a$与根据实例中描述的方法合成的缀合物前体(I-2)反应可以产生AMDC(通式(III-2))。

[0380] 可以使用的缀合物前体(I-2)的活性酯除了以上例举的N-羟基琥珀酰亚胺基酯之外,还包括其他活性酯,例如,磺基琥珀酰亚胺基酯、N-羟基邻苯二甲酰亚胺基酯、N-羟基磺基邻苯二甲酰亚胺基酯、邻硝基苯基酯、对硝基苯基酯、2,4-二硝基苯基酯、3-磺酰基-4-硝基苯基酯、3-羧基-4-硝基苯基酯和五氟苯基酯。

[0381] 具体而言,每个具有一个或多个氨基基团的抗体($A-(NH_2)a$)可以使用2至20摩尔当量的缀合物前体(I-2)来产生AMDC(通式(III-2)),其中每个抗体结合1至10个接头-多药物单元(上述通式(III)中的一个或多个"$-L^3$-MDU"部分)。

[0382] 具体而言,AMDC(通式(III-2))可以通过使含有抗体($A-(NH_2)a$)的缓冲溶液与其中溶解有缀合物前体(I-2)的溶液反应来产生。在此,可以使用的缓冲溶液的实例包括磷酸钠、硼酸钠或乙酸钠溶液,以及磷酸盐缓冲盐水。可以在pH 5至9,且更合适地在约pH 7下引起该反应。可以用于溶解缀合物前体(I-2)的溶剂的实例包括有机溶剂,例如二甲基亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)和N-甲基-2-吡啶酮(NMP)。将其中溶解有缀合物前体(I-2)的有机溶剂溶液以1%v/v至20%v/v添加至含有抗体($A-(NH_2)a$)的缓冲溶液中以引起反应。反应温度为0℃至37℃,且更合适地为10℃至25℃,并且反应时间为0.5至20小时。

[0383] 3.抗体多药物缀合物(AMDC)的产生中的常规操作

根据上述一般产生方法产生的抗体-多药物缀合物可以通过以下常规操作进行浓缩、缓冲液交换、纯化、抗体浓度的测量以及每个抗体分子结合的"接头-多药物单元($-Z^2-L^3$-MDU)"的平均数量的测量来鉴定。

[0384] 常规操作A:抗体或抗体-多药物缀合物水性溶液的浓缩

将抗体或抗体-多药物缀合物溶液置于Amicon Ultra(50,000MWCO,密理博公司(Millipore Corporation))的容器中,并使用离心机(通用型冷冻离心机5922型,久保田株式会社(Kubota Corporation))通过离心操作(以2000G至3800G离心5至20分钟)进行浓缩。

[0385] 常规操作B:抗体浓度的测量

根据制造商指定的方法,使用酶标仪(FlexStation 3,分子装置有限责任公司(Molecular Device,LLC))测量抗体浓度。此时,使用在抗体之间不同的280nm吸收系数(1.3mLmg-1cm-至1.8mLmg-1cm-1)。

[0386] 常规操作C:抗体的缓冲液交换

根据制造商说明书中描述的方法,将使用Sephadex G-10载剂的NAP-25柱(货号17-0854-02,GE医疗集团日本公司(GE Healthcare Japan Corporation))用磷酸盐缓冲溶液(pH 7.4)(在本说明书中称为PBS6.0/EDTA)平衡。向每个所述NAP-10柱施加1.0mL的抗体水性溶液,然后将用1.5mL的PBS洗脱的级分(1.5mL)分离。按照常规操作A浓缩所述级分,使用常规操作B测量抗体浓度,然后使用PBS调节抗体浓度。

[0387] 常规操作D:抗体-多药物缀合物的纯化

市售磷酸盐缓冲溶液(PBS 7.4,目录号10010-023,英杰公司(Invitrogen))、含有氯化钠(137mM)的磷酸钠缓冲溶液(10mM,pH 6.0;在本说明书中称为"PBS6.0")、或含有山梨醇(5%)的乙酸盐缓冲溶液(10mM,pH 5.5;在本说明书中称为"ABS")中的任一种缓冲溶液用于平衡NAP-10柱。将抗体-药物缀合物的水性反应溶液(约1.0mL)施加到所述NAP-10柱上,并用由制造商规定的量的缓冲溶液洗脱以分离抗体级分。凝胶过滤纯化操作,其中将所述分离的级分再次施加到NAP-10柱上并用缓冲溶液洗脱,总共重复2至3次,以获得抗体多药物缀合物,其中未结合的药物接头和低分子量化合物(三(2-羧基乙基)膦盐酸盐(TCEP)、N-乙酰基-L-半胱氨酸(NAC)和二甲亚砜)被去除。

[0388] 常规操作E:通过吸光度计算抗体-药物缀合物(III)中的抗体浓度以及每个抗体分子(DAR)结合的"接头-多药物单元"的平均数量

抗体-多药物缀合物中的结合药物浓度可以通过以下来计算:测量抗体-多药物缀合物的水性溶液在280nm和370nm两个波长处的UV吸光度,然后进行以下计算。

[0389] 某一波长下的总吸光度等于存在于系统中的所有吸收性化学物质的吸光度之和[吸光度的相加性]。因此,假设抗体和药物的摩尔消光系数在缀合该抗体和药物之前和之后未改变,则抗体-多药物缀合物中的抗体浓度和药物浓度由以下关系等式表示。

$$A280 = AD,280 + AA,280 = \varepsilon D,280CD + \varepsilon A,280CA \quad \text{...等式 (1)}$$

$$A370 = AD,370 + AA,370 = \varepsilon D,370CD + \varepsilon A,370CA \quad \text{...等式 (2)}$$

在这里,A280表示抗体-药物缀合物水性溶液在280nm处的吸光度,A370表示抗体-药物缀合物水性溶液在370nm处的吸光度,AA,280表示抗体在280nm处的吸光度,AA,370表示抗体在370nm处的吸光度,AD,280表示缀合物前体(具有上述通式(I)的化合物;以下同样适用)在280nm处的吸光度,AD,370表示缀合物前体在370nm处的吸光度,εA,280表示抗体在280nm处的摩尔消光系数,εA,370表示抗体在370nm处的摩尔消光系数,εD,280表示缀合物前体在280nm处的摩尔消光系数,εD,370表示缀合物前体在370nm处的摩尔消光系数,CA表示抗体-多药物缀合物中的抗体浓度,以及CD表示抗体-多药物缀合物中的药物浓度。

[0390] 在这里,预先准备的值(计算出的估计值或从化合物的UV测量获得的测量值)被用作εA,280、εA,370、εD,280和εD,370。例如,εA,280可以根据已知的计算方法从抗体的氨基酸序列估算(Protein Science[蛋白质科学],1995,第4卷,2411-2423)。εA,370通常为零。εD,280和εD,370可以使用朗伯-比尔定律(吸光度=摩尔浓度×摩尔消光系数×比色皿光程长度)通过测量其中以一定摩尔浓度溶解有待使用的缀合物前体的溶液的吸光度来获得。CA和CD可以通过测量抗体-药物缀合物水性溶液的A280和A370并将这些值代入等式(1)和(2)以求解联立等式来确定。此外,CD可以除以CA以确定每个抗体结合的"接头-多药物单元"的平均数量。

[0391] 常规操作F:通过半胱氨酸反应性评价计算抗体-多药物缀合物中的DAR

其中通式(III)中的“-B-”是“-S-”的抗体-多药物缀合物(通式;III-1)中的DAR可以通过评价缀合物前体(I-1)与L-半胱氨酸的反应性来计算和估计。换句话说,如果缀合前体(I-1)与L-半胱氨酸在与缀合反应相同的条件下反应且L-半胱氨酸被完全消耗,则DAR估计为8。以下将描述具体方法。

[0392] 将100μL用于缀合中的1.51mM缀合物前体(I-1)二甲基亚砜溶液添加至900μL的134μM L-半胱氨酸PBS/EDTA溶液中。然后,使所得混合物在冰上反应1小时(在此条件下,缀合物前体的量相对于8当量的L-半胱氨酸为10当量)。将480μL的反应后所得溶液添加至微管中,并向其中添加20μL的5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸)(由富士胶片和光纯化学株式会社(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)制造,047-16401)的10mM乙醇溶液。将所得混合物在室温下反应15分钟。将反应后的溶液添加至96孔板中,并使用酶标仪(FlexStation 3,由分子设备有限责任公司(Molecular Device,LLC)制造)测量吸光度(412nm)。使用具有已知浓度的L-半胱氨酸溶液进行相同的操作,并制作校准曲线以计算样品中的L-半胱氨酸浓度。

样品中的L-半胱氨酸残留率(%)按以下等式计算。

样品中的L-半胱氨酸残留率(%)=(a/121)×100

a:样品中的L-半胱氨酸浓度(μM)

使用与进行上述半胱氨酸反应性评价相同批次的缀合物前体(I-1)获得的抗体-多药物缀合物(III-1)的DAR按以下等式计算和估计。

DAR=8×((100-b)/100)

b:样品中的L-半胱氨酸残留率(%)

[0393] 在从本发明的缀合物前体获得的抗体-多药物缀合物(III)中,由于两个药物结合至每个“接头-多药物单元”,因此通过将“每个抗体结合的“接头-多药物单元”的平均数量”乘以“2”的上述方法计算的数值成为与一个抗体结合的药物的平均总数。因此,如果从“结合有两个药物的缀合物前体(III-1)”获得的抗体-多药物缀合物的“每个抗体结合的“接头-多药物单元”的平均数量”被计算为“7”,则与一个抗体结合的药物的平均总数为“2×7=14”。

另外,为了确保足量的缀合物,在相同条件下制备和获得的具有相同水平的平均药物总数(例如,±1水平)的缀合物可以彼此混合以制备新批次。在那种情况下,所得平均药物总数落在混合之前的平均药物总数的范围内。

[0394] 使用本发明的缀合物前体(I)产生的抗体-多药物缀合物或其盐可以被允许静置在大气中或重结晶以吸收水分、吸附其上附着的水、或变成水合物,并且此类含有水的抗体-多药物缀合物或其盐也涵盖在本发明内。

[0395] 4.使用抗体-多药物缀合物(AMDC)的方法

使用本发明的缀合物前体(I)产生的抗体-多药物缀合物(III)可用于抑制肿瘤细胞或癌细胞的生长、诱导肿瘤细胞或癌细胞的细胞死亡、或治疗患者的癌症。所述抗体-多药物缀合物可以在多种情况中用于治疗癌症。所述抗体-多药物缀合物可以用于将药物递送至肿瘤细胞或癌细胞。

[0396] 在一个实施例中,所述抗体-多药物缀合物中的抗体与癌细胞相关抗原或肿瘤细胞相关抗原结合或缔合,并且该抗体-多药物缀合物可以通过受体介导的内吞作用或其他

内化机制掺入(内化)到肿瘤细胞或癌细胞中。抗原可以与肿瘤细胞或癌细胞结合或者可以是与肿瘤细胞或癌细胞缔合的细胞外基质蛋白。一旦进入细胞,药物就会经由切割机制释放到细胞中。另外,药物还可以在肿瘤细胞或癌细胞外部从抗体-多药物缀合物被切割,随后该药物或药物单元渗透到细胞中。

[0397] 在一个实施例中,抗体与肿瘤细胞或癌细胞结合。

在另一个实施例中,抗体与肿瘤细胞或癌细胞表面上的肿瘤细胞或癌细胞抗原结合。

[0398] 在一个实施例中,抗体与肿瘤细胞或癌细胞抗原结合,该抗原是与肿瘤细胞或癌细胞缔合的细胞外基质蛋白。

[0399] 抗体对特定肿瘤细胞或癌细胞的特异性对于确定哪种肿瘤或癌症得到最有效地治疗很重要。例如,靶向造血系统癌症中存在的癌细胞抗原的所述抗体药物缀合物可用于治疗血液恶性肿瘤(例如,抗CD30、抗CD70、抗CD19和抗CD33结合抗体可用于治疗血液恶性肿瘤)。所述靶向实体瘤上存在的癌细胞抗原的抗体-药物缀合物可用于治疗此类实体瘤。

[0400] 可以使用从本发明的缀合物前体(I)获得的抗体-药物缀合物(III)治疗的癌症没有限制,但其实例包括淋巴瘤(霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤)、造血系统癌症如白血病和实体瘤。造血系统癌症的实例包括滤泡性淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、急性髓系白血病、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤。实体瘤的实例包括纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、结直肠癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻腔癌、喉癌、扁平上皮癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆道癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎型癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸肿瘤、小细胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、皮肤癌、黑色素瘤、成神经细胞瘤、和视网膜母细胞瘤。

[0401] 5,抗体-多药物缀合物(AMDC)的产生实例

使用本发明的缀合物前体(I)通过以下方法产生抗体-多药物缀合物(AMDC)。将在以下每个产生实例中获得的抗体-多药物缀合物表示为通式(III')。

通式(III')

[C555]

$A-(B-Z^2-L^3-MDU)_{a'}$ 通式(III′)

(在该式中,A、B、Z^2、L^3、MDU与上述同义,且a′是在以下每个产生实例中获得的每个抗体-多药物缀合物中每个抗体分子结合的接头-多药物单元($-Z^2-L^3-MDU$)的平均数量(在下文中该数量关于AMDC被称为"DAR"),并且是从1到10的数字,其可以包括小数,并且在本说明书中显示到小数点后第一位)。

[0402] AMDC产生实例1.以示例8-1为表示的AMDC的产生

1-1.通过纯化赫赛汀制备抗HER2抗体(曲妥珠单抗)

曲妥珠单抗是通过纯化赫赛汀(中外制药有限公司(Chugai Pharmaceutical

Co.,Ltd.)制造)制备的。向磷酸盐缓冲盐水(以下称为“PBS”)(pH7.2,由赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific)制造,20012-043)中添加EDTA(由赛默飞世尔科技公司制造,AM9260G),使得最终浓度变为10mM(以下称为“PBS/EDTA”)。根据制造商指定的方法用PBS/EDTA平衡NAP-10柱(由GE医疗集团(GE Healthcare)制造,17085402)。将赫赛汀在PBS/EDTA(1mL)中的溶液应用于NAP-10柱,然后收集用PBS/EDTA(1.5mL)洗脱的级分(1.5mL)。使用酶标仪(FlexStation 3,由分子装置公司制造)测量该级分在280nm处的吸光度以测量抗体浓度(将1.47mLmg^{-1}cm^{-1}用作在280nm处的消光系数)。

[0403] 1-2.曲妥珠单抗的还原:

使用PBS/EDTA将上述1-1.中获得的曲妥珠单抗溶液浓度调节为1mg/mL至10mg/mL。将该溶液(0.99mL)放入1.5mL微管中,并向其中添加TCEP盐酸盐(209-19861,由富士胶片和光纯化学株式会社制造)在PBS/EDTA中的溶液(10μL,相对于一个抗体分子的6.9当量)。将所得混合物在37℃下孵育2小时以还原抗体中铰链部分的二硫键。

[0404] 1-3.还原的曲妥珠单抗和缀合物前体(I)的缀合物形成:

向还原的曲妥珠单抗溶液(900μL)中添加含有实例1(示例编号2-1)中获得的化合物的二甲基亚砜溶液(由富士胶片和光纯化学株式会社(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)制造,043-07216)(100μL,相对于一个抗体分子的10当量),并将所得混合物在冰上反应1小时。接下来,向其中添加L-半胱氨酸(由富士胶片和光纯化学株式会社制造,039-20652)在PBS/EDTA(相对于一个抗体分子的10当量)中的溶液,并且进一步进行反应15分钟以停止缀合物形成的反应。

[0405] 1-4.抗体多药物缀合物的纯化:

根据制造商指定的方法,用PBS(pH 7.4,赛默飞世尔科技公司,10010-023)平衡NAP-10柱。向该NAP-10柱施加上述1-3中获得的抗体多药物缀合物的水性反应溶液(1mL),并收集用PBS(1.5mL,pH 7.4)洗脱的级分(1.5mL)。将该收集的级分再次施加至NAP-10柱,并收集类似地洗脱的级分。

[0406] 1-5.抗体多药物缀合物中的抗体浓度和每个抗体分子结合的接头多药物单元(-Z^2-L^3-MDU)的平均数量的测量:

根据上述与产生方法相关的常规操作中的“常规操作E”测量和计算上述1-4中获得的抗体多药物缀合物的DAR。因此,实例1的抗体-多药物缀合物的DAR为7.5。

[0407] AMDC产生实例2至7

使用各种缀合物前体(I)进行与AMDC产生实例1中相同的反应和处理操作,以获得AMDC产生实例2至7的抗体-多药物缀合物。结果与AMDC产生实例1的结果一起总结在下表2中。

[0408] [表2]

表2

AMDC 产生实例	AMDC 的结构	DAR	
		常	a’

		规操作	
1	示例8-1	E	7.5
2	示例8-2	F	7.1
3	示例8-3	F	8.0
4	示例8-4	E	6.7
5	示例8-5	E	7.3
6	示例8-6		
7	示例8-7	F	7.9

[0409] 通过以下方法合成抗体-药物缀合物(ADC产生实例1至24)。将在以下ADC产生实例1至24中获得的抗体-药物缀合物表示为通式(I'-1)。

通式(I'-1):

[C556]

$A—(B\text{-}L\text{-}D)_{a'}$ (I'-1)

(在该式中,A、B、L和D与上述同义,且a'是实例中获得的抗体-药物缀合物中每个抗体分子(DAR)结合的接头-药物(L-D)单元的平均数量,并且是1到10的数字,其可以包括小数,并且在本说明书中显示到小数点后第一位)。在ADC产生实例1至24中,将实例A1至A24用作接头-药物单元(即,-L-D)。

[0410] ADC产生实例1.ADC产生实例1的合成(示例A8-1的结构)

1-1.通过纯化赫赛汀制备抗HER2抗体(曲妥珠单抗)

曲妥珠单抗是通过纯化赫赛汀(中外制药有限公司(Chugai Pharmaceutical Co.,Ltd.)制造)制备的。向磷酸盐缓冲溶液(以下称为PBS)(pH 7.2,20012-043,由赛默飞世尔科技公司制造)中添加EDTA(AM9260G,由赛默飞世尔科技公司制造),使得浓度变为10mM(以下称为PBS/EDTA)。按照制造商说明中的方法,用PBS/EDTA平衡NAP-10柱(17085402,由GE医疗集团制造)。将赫赛汀在PBS/EDTA(1mL)中的溶液装载到每个NAP-10柱上,然后收集用PBS/EDTA(1.5mL)洗脱的级分(1.5mL)。使用酶标仪(FlexStation3,由分子装置公司制造)测量该级分在280nm处的吸光度,并由此测量抗体浓度(将1.47$mLmg^{-1}cm^{-1}$用作在280nm处的消光系数)。

[0411] 1-2.曲妥珠单抗的还原:

使用PBS/EDTA将上述1-1中获得的曲妥珠单抗溶液浓度调节为1mg/mL至10mg/mL。将该溶液(0.99mL)放入1.5mL微管中,并然后向其中添加TCEP盐酸盐(209-19861,由富士胶片和光纯化学株式会社制造)在PBS/EDTA中的溶液(10μL,相对于一个抗体分子的6.9当量)。将所得混合物在37℃下孵育2小时以还原抗体中铰链部分的二硫键。

[0412] 1-3.还原的曲妥珠单抗和反应性前体的缀合物形成(实例A1):

向还原的曲妥珠单抗溶液(900μL)中添加含有实例A1中获得的化合物的二甲基亚砜(043-07216,由富士胶片和光纯化学株式会社制造)的溶液(100μL,相对于一个抗体分子的10当量或20当量),并将混合物在冰上反应1小时。接下来,添加L-半胱氨酸(039-20652,由富士胶片和光纯化学株式会社制造)在PBS/EDTA中的溶液(10μL,相对于一个抗体分子的10当量),使混合物另外反应15分钟,并且缀合物形成的反应停止。

[0413] 1-4.抗体-药物缀合物的纯化:

按照制造商说明书中所述的方法,用PBS(pH 7.4,10010-023,由赛默飞世尔科技公司制造)平衡NAP-10柱。将上述1-3中获得的抗体-药物缀合物的反应水性溶液(1mL)装载到该NAP-10柱上,并收集用PBS(1.5mL,pH 7.4)洗脱的级分(1.5mL)。将制备级分再次装载到NAP-10柱,并以相同的方式收集洗脱的级分。

[0414] 1-5.每个抗体分子(DAR)结合的接头-药物单元的平均数量和抗体-药物缀合物中的抗体浓度的计算:

根据上述与产生方法相关地描述的一般缀合物处理步骤中的“缀合物处理步骤E”测量或根据“缀合物处理步骤F”估计上述1-4中获得的抗体-药物缀合物的DAR。结果,本发明的实例A1的抗体-药物缀合物的DAR为8.0。

关于实例A3b和A3c,除了从利妥昔单抗BS(协和麒麟有限公司(Kyowa KirinCo.,Ltd.))纯化的抗CD20抗体(利妥昔单抗)或从爱必妥(默克生物制药有限公司(Merck BioPharma Co.,Ltd.))纯化的抗EGFR抗体(西妥昔单抗)用于代替实例A1的制备A1-1中所使用的抗HER2抗体之外,根据与实例A1相同的方法产生抗体-药物缀合物。

[0415] 本ADC产生实例及比较性化合物通过使用各反应性前体(实例A1至A24)、MC-Val-Cit-PAB-MMAE(美迪化学表达公司(MedChemExpress),CAS号646502-53-6)和Mal-PEG2-Val-Cit-PAB-艾日布林(化学景公司(Chem Scene),CAS号2130869-18-8)并进行与ADC产生实例1相同的反应和处理操作(对于产生实例11,实例A11是反应性前体,以相对于抗体的20当量使用)进行产生。产生实例和比较性化合物的DAR结果与产生实例1一起总结在下表1中。

比较性化合物-1是使用MC-Val-Cit-PAB-MMAE作为反应前体获得的抗体-药物缀合物,并且

比较性化合物-2是使用Mal-PEG2-VAl-Cit-PAB-艾日布林作为反应前体获得的抗体-药物缀合物。

[0416] [表3]

表3

实例编号（反应性前体）	ADC 产生实例（其结构）	A	B	DAR	
				常规操作	a’
A1	ADC 产生实例 1（示例 A8-1）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	8.0
A2	ADC 产生实例 2（示例 A8-2）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	7.9
A3	ADC 产生实例 3（示例 A8-3）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	8.0
A3	ADC 产生实例 3b（示例 A8-3b）	抗 CD20 抗体残基	-S-	F	8.0
A3	ADC 产生实例 3c（示例 A8-3c）	抗 EGFR 抗体残基	-S-	F	8.0
A4	ADC 产生实例 4（示例 A8-4）	抗 HER2 抗体残基	-S-	E	7.0
A5	ADC 产生实例 5（示例 A8-5）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	8.0
A6	ADC 产生实例 6（示例 A8-6）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	8.0
A7	ADC 产生实例 7（示例 A8-7）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	8.0
A8	ADC 产生实例 8（示例 A8-8）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	7.1
A9	ADC 产生实例 9（示例 A8-9）	抗 HER2 抗体残基	-S-	E	6.7
A10	ADC 产生实例 10（示例 A8-10）	抗 HER2 抗体残基	-S-	E	7.1
A11	ADC 产生实例 11（示例 A8-11）	抗 HER2 抗体残基	-S-	E	8.0
A12	ADC 产生实例 12（示例 A8-12）	抗 HER2 抗体残基	-S-	E	7.0
A13	ADC 产生实例 13（示例 A8-13）	抗 HER2 抗体残基	-S-	E	6.8

A14	ADC 产生实例 14（示例 A8-14）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	7.9
A15	ADC 产生实例 15（示例 A8-15）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	7.3
A16	ADC 产生实例 16（示例 A8-16）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	7.3
A17	ADC 产生实例 17（示例 A8-17）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	8.0
A18	ADC 产生实例 18（示例 A8-18）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	6.6
A19	ADC 产生实例 19（示例 A8-19）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	6.7
A20	ADC 产生实例 20（示例 A8-20）	抗 HER2 抗体残基	-S-	E	4.8
A21	ADC 产生实例 21（示例 A8-21）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	7.9
A22	ADC 产生实例 22（示例 A8-22）	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	8.0
A23	ADC 产生实例 23（示例 A8-23）	抗 HER2 抗体残基	-S-	E	8.8
A24	ADC 产生实例 24（示例 A8-24）	抗 HER2 抗体残基	-S-	E	9.3
比较性化合物-1	比较性 ADC 产生实例-1	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	8.1
比较性化合物-2	比较性 ADC 产生实例-2	抗 HER2 抗体残基	-S-	F	8.0

[0417] 测试实例

[测试实例1:微管蛋白聚合抑制测试]

为测量微管蛋白聚合抑制作用,使用微管蛋白聚合测定试剂盒(细胞骨架公司(Cytoskeleton)制造,BK011P)。在冰冷却下制备含有猪微管蛋白、GTP、$MgCl_2$、EGTA、甘油和荧光报道分子的PIPES缓冲液作为反应溶液。将反应溶液用冰冷却直至使用。通过含有1.5%DMSO的水性溶液制备测试化合物溶液,并以5μL/孔向96孔板(由康宁公司(Corning Inc.)制造,3686)中添加。以50μL/孔向其中添加反应溶液,将板置于内部温度预先设定为37℃的酶标仪(FlexStation 3,由分子设备有限责任公司制造)中,并开始各孔荧光强度测

量(激发波长:360nm,检测波长:420nm)。每分钟测量一次荧光强度,持续测量60分钟。

微管蛋白聚合抑制率(%)按以下等式计算。

微管蛋白聚合抑制率(%)=((a-b)/a)×100

a:媒剂处理孔中荧光强度增加的平均量(n=2)

b:测试化合物处理孔中荧光强度增加的平均量(n=2)

荧光强度增加的量:(从测量开始51至60分钟后的平均荧光强度)-(从测量开始1至6分钟后的平均荧光强度)

使用EXSUS(由CAC Croit公司制造)表示微管蛋白聚合抑制率与测试化合物浓度之间的关系(S形曲线回归),并计算微管蛋白聚合抑制率变为50%时的测试化合物浓度(IC_{50}值)。

[0418] 在该测试中,本说明书中披露的"抗肿瘤药物分子或其类似物、或其衍生物(以本说明书中的U-化合物为例)"显示出优异的微管蛋白聚合抑制活性。例如,U-008(产生实例8)、U-009(产生实例9)、U-010(产生实例10)、U-011(产生实例11)、U-012(产生实例12)、U-013(产生实例13)、U-014(产生实例14)、U-015(产生实例15)、U-016(产生实例16)、U-017(产生实例17)、U-018(产生实例18)、U-019(产生实例19)、U-020(产生实例20)、U-021(产生实例21)、U-030(产生实例30),以及U-031(产生实例31)的各IC_{50}值为3μM或更低,并且与在相同条件下试验的MMAE的水平几乎相同。

[0419] [测试实例2:拓扑异构酶I活性抑制测试]

为了测量拓扑异构酶I活性抑制作用,使用人DNA拓扑异构酶I测定试剂盒(由ProFoldin公司制造,HRA100K)。向含有KCl、DTT、$MgCl_2$、EDTA和BSA的Tris-HCl缓冲液中添加人拓扑异构酶I(由西格玛公司(Sigma)制造,T9069)以制备反应溶液。将反应溶液(35.2μL)和由含有10%DMSO的水性溶液制备的测试化合物溶液(4.4μL)在1.5mL微管中混合,并将所得混合物在37℃下反应10分钟。随后,向其中添加超螺旋质粒DNA(4.4μL),并将所得混合物在37℃下反应60分钟。反应后,以40μL/孔向96孔板(由康宁公司制造,3904)中添加该溶液,并向其中添加用试剂盒附带的缓冲液稀释10倍的Dye H19溶液(250μL)。使用酶标仪(Infinite F500,由TECAN公司制造)测量每孔的荧光强度(激发波长:485nm,检测波长:535nm)。

拓扑异构酶I活性抑制率(%)按以下等式计算。

拓扑异构酶I活性抑制率(%)=((a-b)/(c-b))×100

a:测试化合物处理孔中的荧光强度

b:媒剂处理孔中的荧光强度

c:无拓扑异构酶I的孔中的荧光强度

使用EXSUS(由CAC Croit公司制造)表示拓扑异构酶I活性抑制率与测试化合物浓度之间的关系(S形曲线回归),并计算拓扑异构酶I活性抑制率变为50%时的测试化合物浓度(IC_{50}值)。

[0420] 在该测试中,本说明书中披露的"抗肿瘤药物分子或其类似物、或其衍生物(以本说明书中的U-化合物为例)"显示出优异的拓扑异构酶I抑制活性。例如,U-001(产生实例1)、U-002(产生实例2)、U-003(产生实例3)、U-004(产生实例4)、U-005(产生实例5)、U-006(产生实例6),以及U-007(产生实例7)的各IC_{50}值为15μM或更低,并且与在相同条件下试验

的依喜替康的水平几乎相同。

[0421] [测试实例3:细胞生长抑制测试]

3-1.HER2阳性人胃癌细胞系(NCI-N87)的生长抑制测试

NCI-N87通常用作HER2过表达细胞系(Clin Cancer Res[临床癌症研究];22(20)2016年10月15日)。NCI-N87(ATCC公司,CRL-5822)在含有10%胎牛血清(由康宁公司制造,35-011-CV)和1%青霉素/链霉素(由赛默飞世尔科技公司制造,15140-122)的RPMI 1640培养基(ATCC公司改良)(由赛默飞世尔科技公司制造,A10491-01)中培养。将细胞以1.0×10^3个细胞/100μL/孔接种至96孔板(由康宁公司制造,353377)。将细胞在5%CO_2下、在37℃下培养过夜,然后将该培养基更换为新的培养基(95μL/孔),并用PBS(由赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific)制造,10010-023)调整至2μg/mL的测试化合物或抗HER2抗体(曲妥珠单抗)以5μL/孔(处理浓度:100ng/mL)处理这些细胞。将细胞在5%CO_2下于37℃培养6天,然后以100μL/孔向其中添加CellTiter-Glo(由普洛麦格公司(Promega)制造,G9241),并使用酶标仪(FlexStation 3,由分子装置有限责任公司制造)来测量每个孔的发光量。

生长抑制率(%)按以下等式计算。

生长抑制率(%)=((a-b)/(a-c))×100

a:媒剂处理孔中的平均发光量(n=3)

b:测试化合物处理孔中的平均发光量(n=3)

c:测试化合物处理前的平均发光量(n=3)

[0422] 如表4中所示,在该测试中,产生实例1、2、3、4、5和7中本发明的AMDC多药物表现出比抗HER2抗体更好的细胞生长抑制活性。

[表4]

表4

AMDC 产生实例编号	AMDC 多药物的抑制率 (%)	抗 HER2 抗体的抑制率 (%)
1	95	25
2	102	14
3	97	14
4	100	22
5	101	25
6		
7	107	23

[0423] 另外,在该测试中,ADC产生实例的化合物表现出细胞生长抑制活性,并且其中,ADC产生实例1、2、3、5、6、7、8、14、15、16、17、18、19、21和22的化合物表现出极其优于抗HER2抗体的细胞生长抑制活性。在该测试中,抗HER2抗体的细胞生长抑制活性为14%至35%。

[0424] 3-2.HER2阴性人乳腺癌细胞系(MDA-MB-231)的生长抑制测试

MDA-MB-231通常用作三阴性乳腺癌细胞系,并已知不表达或弱表达HER2(Breast Cancer[乳腺癌](Auckl).2010年5月20日;4:35-41)。将MDA-MB-231(ECACC,92020424)在含

有10％胎牛血清(由康宁公司制造,35-011-CV)和1％青霉素/链霉素(由赛默飞世尔科技公司制造,15140-122)的Leibovitz's L-15培养基(ATCC公司改良)(由赛默飞世尔科技公司制造,11415-064)中培养。将细胞以1.0×10^3个细胞/100μL/孔接种至96孔板(由康宁公司制造,353377)。将细胞在37℃下培养过夜,然后将培养基更换为新的培养基(95μL/孔),并用测试化合物以5μL/孔(处理浓度:100ng/mL)处理细胞,该测试化合物用PBS(由赛默飞世尔科技公司制造,10010-023)调整至2μg/mL。将细胞在下于37℃培养6天,然后以100μL/孔向其中添加CellTiter-Glo(由普洛麦格公司制造,G9241),并使用酶标仪(FlexStation3,由分子设备有限责任公司制造)来测量每个孔的发光量。

与测试实例3-1相同的方式计算生长抑制率(％)。

[0425] 在该测试中,产生实例1、2、3、4、5和7的AMDC多药物的生长抑制率为10％或更低,并且它们表现出几乎无细胞生长抑制活性。

在上述测试实例5(3-1和3-2)中,产生实例1、2、3、4、5和7的AMDC多药物对HER2阴性细胞表现出几乎无细胞生长抑制作用,但表现出对HER2阳性细胞的细胞生长抑制作用明显强于抗HER2抗体。该结果表明,产生实施例1、2、3、4、5和7的ADMC多药物与HER2阳性细胞特异性结合,然后掺入细胞内,与缀合物结合的抗肿瘤药物在细胞内释放,并且这些药物有助于细胞生长抑制作用。

[0426] [测试实例4:皮下植入HER2过表达人胃癌细胞系(NCI-N87)的裸鼠中的肿瘤生长抑制测试]

将人胃癌细胞系(NCI-N87)(由ATCC公司制造,代码号CRL-5822)在含有10％FBS(由康宁公司制造,35-011-CV)和1％青霉素/链霉素(由赛默飞世尔科技公司制造,15140-122)的RPMI 1640培养基(由赛默飞世尔科技公司制造,A10491-01)中培养。使用PBS(由赛默飞世尔科技公司制造,10010-023)和Matrigel(由康宁公司制造,356231)的混合溶剂(最终体积1:1)制备5.0×10^7个细胞/mL的细胞悬浮液。将制备的细胞悬浮液以每只小鼠0.1mL皮下注射至BALB/c-nu/nu小鼠(雌性,由查尔斯河实验室日本公司(Charles River Laboratories Japan,Inc.)提供)的右写腹区域。将小鼠饲养规定时间后,用电子卡尺(由三丰公司(Mitutoyo Corporation)制造)测量肿瘤的长径(mm)和短径(mm),并通过以下等式计算肿瘤体积。

肿瘤体积(mm^3)＝(长径)×(短径)×(短径)×0.5

选择肿瘤体积在50mm^3至500mm^3范围内的个体,分成具有几乎相同水平的肿瘤体积的组,然后向他们静脉内施用测试化合物或单独的溶剂。将施用开始的第一天设为第0天,并在第21天测量肿瘤体积。将施用溶剂的对照组中从第0天开始的肿瘤体积增加设为100％,并计算在测试化合物的各施用剂量中的肿瘤体积抑制率(％)。

[0427] 在该测试中,以1mg/kg施用时,AMDC产生实例2显示出100％或更高的肿瘤体积抑制率(如图1所示),并且AMDC产生实例3、4、5和6显示出50％或更高的肿瘤体积抑制率(如图2、图3、图4和图5所示)。另外,在该测试中,以3mg/kg施用时,AMDC产生实例4和5显示出100％或更高的肿瘤体积抑制率,如图6和图7所示。基于这些结果,证实本发明的抗体-多药物缀合物具有明显的肿瘤抑制或肿瘤消退效果。

[0428] 另外,在该测试中,ADC产生实例5、10、11、14、16和17的化合物在3mg/kg的剂量下显示出50％或更高的肿瘤体积抑制率,ADC产生实例A、A、A、A、A、A、A和18的化合物在3mg/kg

的剂量下表现出100％或更高的肿瘤体积抑制率,并且ADC产生实例2、3、15和19的化合物在1mg/kg的剂量下显示出100％或更高的肿瘤体积抑制率。基于这些结果,证实本发明的抗体-药物缀合物具有明显的肿瘤抑制或肿瘤消退效果。

[0429] [测试实例5:使用人肝溶酶体级分的代谢测试]

向反应组合物溶液(X10分解代谢缓冲液(由积水赛诺科技公司(SEKISUI-Xenotech,LLC.)制造,K5200))(60μL)(其中将人肝溶酶体(由积水赛诺科技公司制造,货号H610.L 2.5mg/mL)(相当于0.125mg蛋白质)悬浮)和蒸馏水(由富士胶片和光纯化学株式会社制造,用于HPLC)(10μL)中添加溶解于PBS中的1.2μM测试化合物(AMDC产生实例中产生的ADMC)(25μL)以制备反应溶液。将反应溶液在37℃下孵育24小时后,在以下条件下通过LC-MS/MS(高效液相色谱/质谱仪系统)对从AMDC中释放到反应溶液中的"抗肿瘤药物分子或其类似物或其衍生物"进行定量。

LC-MS/MS分析条件

LC:LC20或LC30HPLC系统(岛津公司)

柱:Phenomenex Kinetex C18(50x 2.1mm,2.6μm)

柱温:40℃

流速:0.4mL/min

流动相A:0.1％甲酸水性溶液,流动相B:0.1％甲酸、50％乙腈/甲醇混合物

梯度:0min至1min;A/B＝90/10→10/90,1min至3min;A/B＝10/90,3min在5min;A/B＝90/10

MS:Q-Trap3200(SCIEX)

电离:ESI

模式:正或负

[0430] 药物的释放率(％)按以下等式计算。

[数学式1]

$$\text{游离比率}(\%)=\frac{\text{抗肿瘤药物分子定量值}(\text{nM})}{\text{反应溶液中测试化合物的浓度}(\text{nM})\times\text{DAR}}\times 100$$

当负载相同抗肿瘤药物的多个分子时,由于无法确定负载所释放的药物的位置,因此将计算的释放率(％)除以负载的分子数并以数值表示。

[0431] 如下表5中所示,证实与AMDC产生实例1、2、3、4、5和7中获得的AMDC结合的多个"抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物"被释放。这里,各药物的释放率(％)是各药物名称后括号内所示的数值,其中药物1表示与D^1对应的抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物,以及药物2表示与D^2对应的抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物。

[表5]

表5

AMDC 产生实例	释放率 (％)

编号	药物 1	药物 2
1	U-030(36)	U-001(29)
2	U-031(73)	
3	U-030(80)	
4	U-031(81)	U-032(92)
5	U-031(77)	U-032(85)
6		
7	U-031(112)	U-033(106)

[表1]

表6

ADC 产生实例编号	药物	释放率（%）
1	MMAE	68
2	U-030	96
3	U-031	81
4	U-003	76
5	U-029	7.3
6	MMAE	78
7	MMAE	86
8	MMAE	60
9	U-036	98
10	U-001	61
11	DXd	64
12	U-035	3.5
13	DXd	76
14	艾日布林	61
15	U-031	84
16	艾日布林	72
17	艾日布林	56
18	艾日布林	75
19	U-031	1.1
20	U-034	54

[0432] [测试实例6:使用人肝组织蛋白酶B的代谢测试]

向人肝组织蛋白酶B(由西格玛奥德里奇有限责任公司(Sigma-Aldrich Co.LLC)制造,货号C8571 25μg/小瓶)(相当于400单位/mL)(5μL)、X10分解代谢缓冲液(由积水赛诺

科技公司制造,K5200)(10μL)、2.5mM牛血清白蛋白(由富士胶片和光纯化学株式会社制造,货号012-15093)(5μL)和蒸馏水(由富士胶片和光纯化学株式会社制造,用于HPLC)(55μL)中添加溶解于PBS中的1.2μM测试化合物(AMDC产生实例中产生的AMDC)(25μL)以制备反应溶液。将反应溶液在37℃下孵育24小时后,在以下条件下通过LC-MS/MS(高效液相色谱/质谱仪系统)对从AMDS中释放到反应溶液中的"抗肿瘤药物分子或其类似物或其衍生物"进行定量。

LC-MS/MS分析条件

LC:LC20或LC30HPLC系统(岛津公司)

柱:Phenomenex Kinetex C18(50x2.1mm,2.6μm)

柱温:40℃

流速:0.4mL/min

流动相A:0.1%甲酸水性溶液,流动相B:0.1%甲酸、50%乙腈/甲醇混合物

梯度:0min至1min;A/B=90/10→10/90,1min至3min;A/B=10/90,3min在5min;A/B=90/10

MS:Q-Trap3200(SCIEX)

电离:ESI

模式:正或负

[0433] 药物的释放率(%)按以下等式计算。

[数学式2]

$$游离比率(\%)=\frac{抗肿瘤药物分子定量值(nM)}{反应溶液中测试化合物的浓度(nM)\times DAR}\times 100$$

当负载相同抗肿瘤药物分子的多个分子时,由于无法确定释放的药物负载的位置,因此将计算的释放率(%)除以负载的分子数并以数值表示。

[0434] 如下表7中所示,证实与AMDC产生实例1、2、3、4、5和7中获得的AMDC结合的多个"抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物"被释放。这里,药物的释放率(%)为药物名称后括号内所示的数值,其中药物1是与D^1对应的抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物,以及药物2表示与D^2对应的抗肿瘤药物分子或其类似物,或其衍生物。

[表7]

表7

实例编号	释放率(%)	
	药物1	药物2
1	U-030(44)	U-001(30)
2	U-031(91)	
3	U-030(71)	
4	U-031(75)	U-032(83)
5	U-031(85)	U-032(107)
6		
7	U-031(139)	U-033(121)

[表8]

表8

实例编号	药物	释放率（%）
1	MMAE	71
2	U-030	96
3	U-031	97
4	U-003	97
5	U-029	8.3
6	MMAE	67
7	MMAE	65
8	MMAE	41
9	U-036	40
10	U-001	28
11	DXd	30
12	U-035	106
13	DXd	24
14	艾日布林	50
15	U-031	102
16	艾日布林	62
17	艾日布林	58
18	艾日布林	64
19	U-031	0.87
20	U-034	11

[0435] [测试实例7:药代动力学测试]

将曲妥珠单抗或测试化合物静脉内施用给雌性小鼠(BALB/c,查尔斯河实验室日本公司)。在规定的时间期后,从颈静脉或腹静脉采集血液,并离心以制备血清。将所得血清冷冻保存直至测量。

使用SHIKARIQ-TRAS(马特里克斯生物技术公司(MATRIKS BIOTEK)制造)根据制造商规定的方法测量血清曲妥珠单抗浓度。

通过以下等式计算从施用3天后的血清曲妥珠单抗残留率(%)。

3天后血清曲妥珠单抗残留率(%)＝(a/b)×100

a:从施用3天后的血清曲妥珠单抗浓度(ng/mL)

b:从施用5分钟后的血清曲妥珠单抗浓度(ng/mL)

[0436] AMDC产生实例2、4和5中获得的抗体-多药物缀合物的残留率为30％或更高,这等于或高于曲妥珠单抗的残留率。

ADC产生实例1至24中获得的抗体-药物缀合物的残留率示于表4中,并且全部等于或高于曲妥珠单抗的残留率。另一方面,从MC-Val-Cit-PAB-MMAE(由美迪化学表达公司

(MedChemExpress)制造,CAS号646502-53-6)获得的抗体-药物缀合物(比较性对照化合物-1)的残留率为5.4%至13%。

[表9]

表9

ADC 产生实例编号	施用后 3 天的血清曲妥珠单抗残留率（%）
1	35
2	27
3	32
4	31
5	37
6	57
7	34
8	24
9	20
10	23
11	28
12	18
13	25
14	59
15	28
16	64
17	69
18	73
19	28
20	25
21	46
22	47
23	21
24	31
曲妥珠单抗	21 至 33
比较性 ADC 产生实例 -1	5.4 至 13

[0437] [测试实例8:尺寸排阻色谱分析]

作为AMDC产生实例化合物的稳定性指标,进行尺寸排阻色谱分析(以下称为“SEC分析”)。

SEC分析条件:

装置:HITACHI LC-2000

柱:Agilent AdvanceBio SEC300Å,7.8x300mm,2.7μm

洗脱液:磷酸盐缓冲盐水(PBS,由和光公司(WAKO)制造)

温度:室温

流速:0.8mL/min

检测波长:220nm

注射体积:5μL

分析时间:25min

[0438] 图8显示了AMDC产生实例2的SEC分析HPLC图。

观察到AMDC产生实例2的抗体-药物缀合物具有尖锐的主峰,并且存在痕量被认为是聚集体的峰,表明其是稳定的。例如,这同样适用于AMDC产生实例3、4、6和7。

[工业实用性]

[0439] 使用本发明的缀合物前体(I)或其盐产生的抗体-多药物缀合物已被证实有希望作为具有优异的抗肿瘤效果和安全性的癌症治疗剂,因为其在施用于活体后被选择性地递送至靶肿瘤细胞,并且释放到所述细胞中的抗肿瘤药物发挥各自的功能。因此,本发明的缀合物前体(I)或其盐可用于产生优异的抗体-多药物缀合物,并且本发明的缀合物前体合成中间体(II-1)和(II-2)或其盐本发明可用作所述缀合物前体(I)的合成中间体。

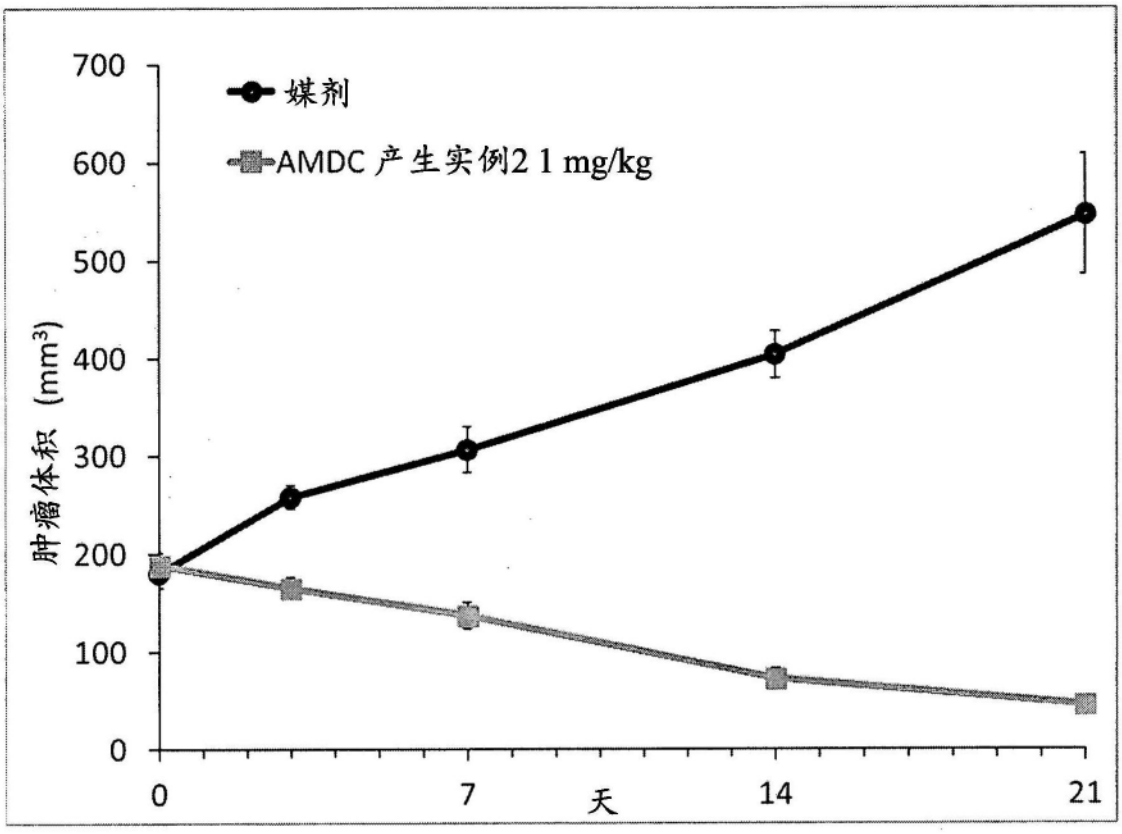

700
600
500
400
300
200
100
0
肿瘤体积 (mm³)
媒剂
AMDC 产生实例2 1 mg/kg
0
7
14
21
天

图1

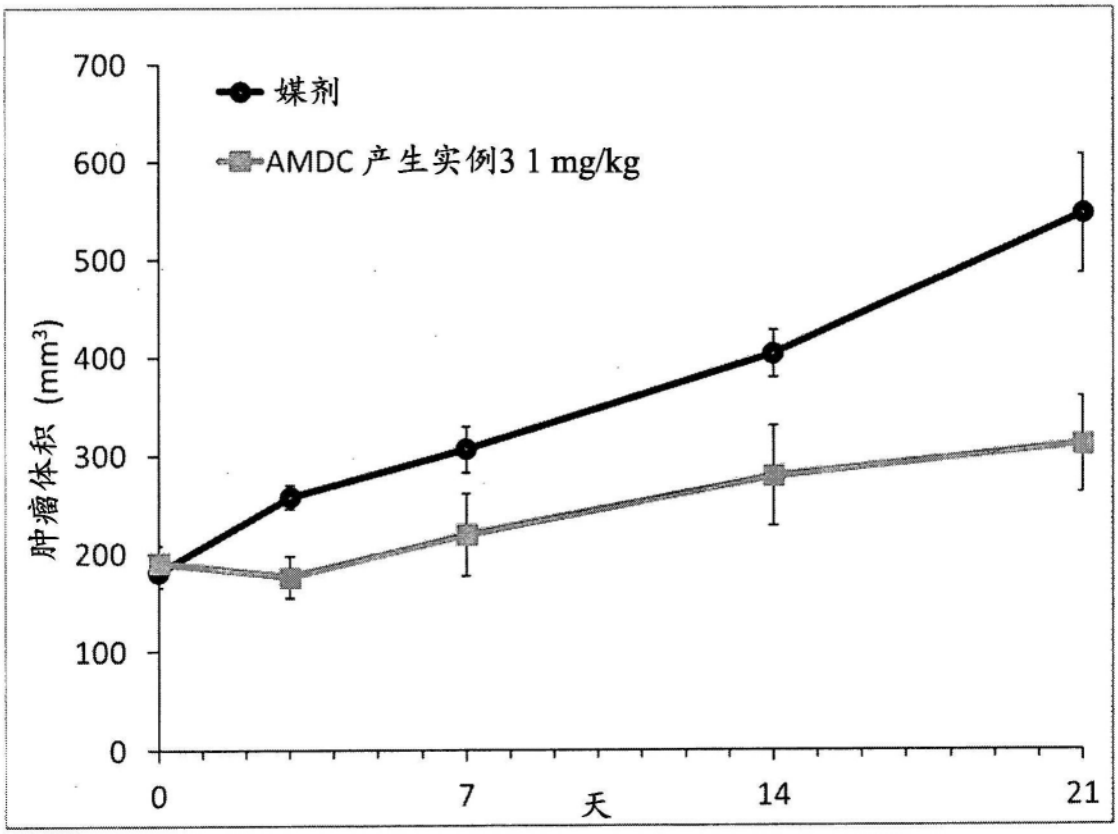

700
600
500
400
300
200
100
0
媒剂
AMDC 产生实例3 1 mg/kg
肿瘤体积 (mm³)
0
7
14
21
天

图2

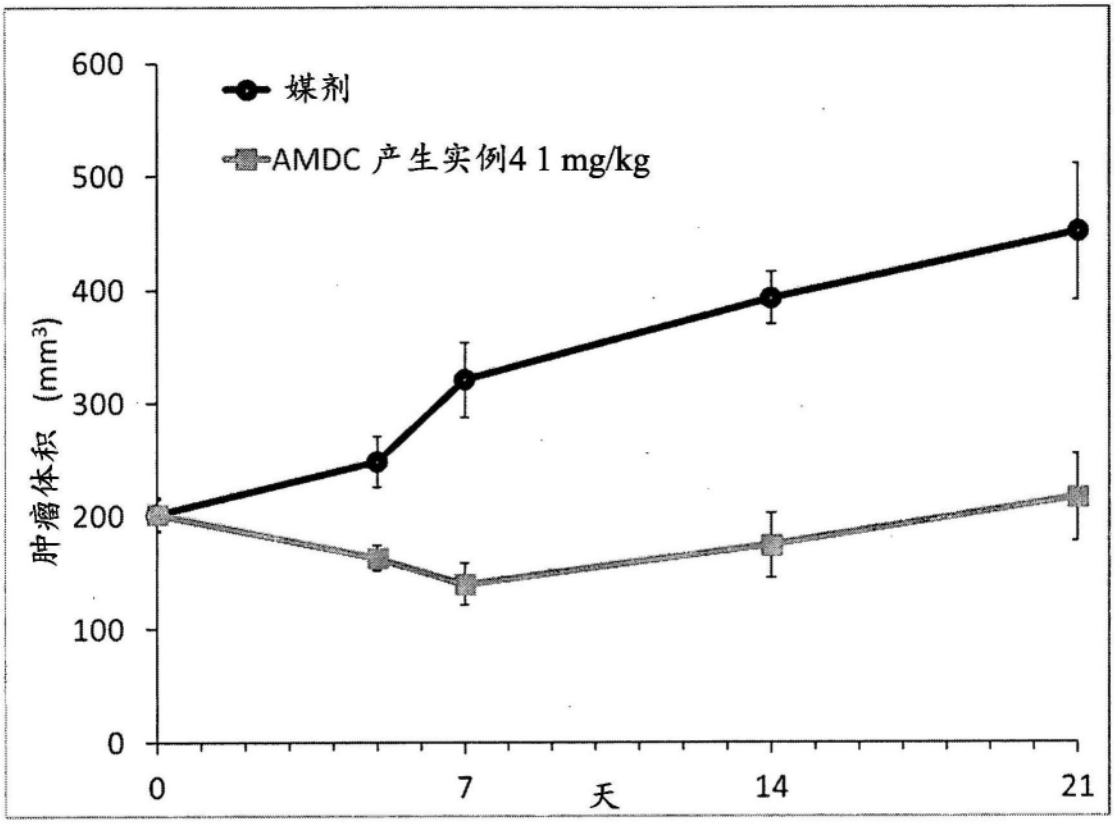


图3

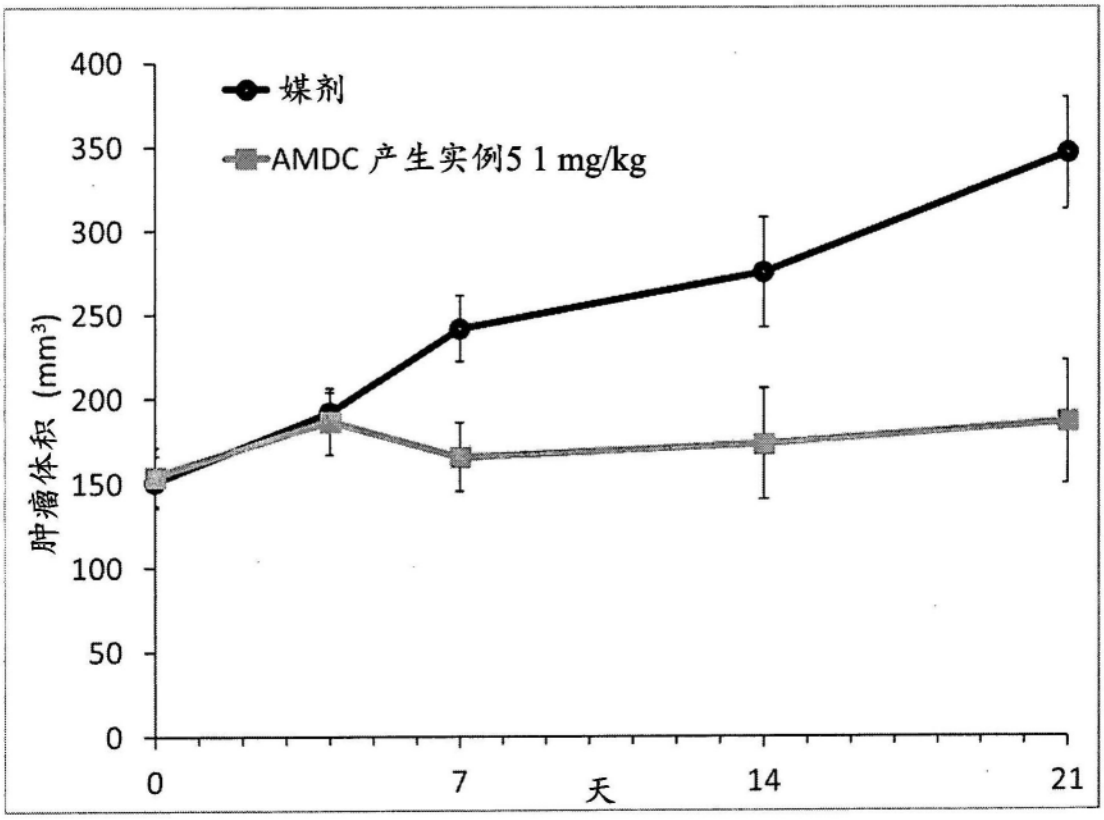

媒剂
AMDC 产生实例5 1 mg/kg
肿瘤体积 (mm³)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
7
14
21
天

图4

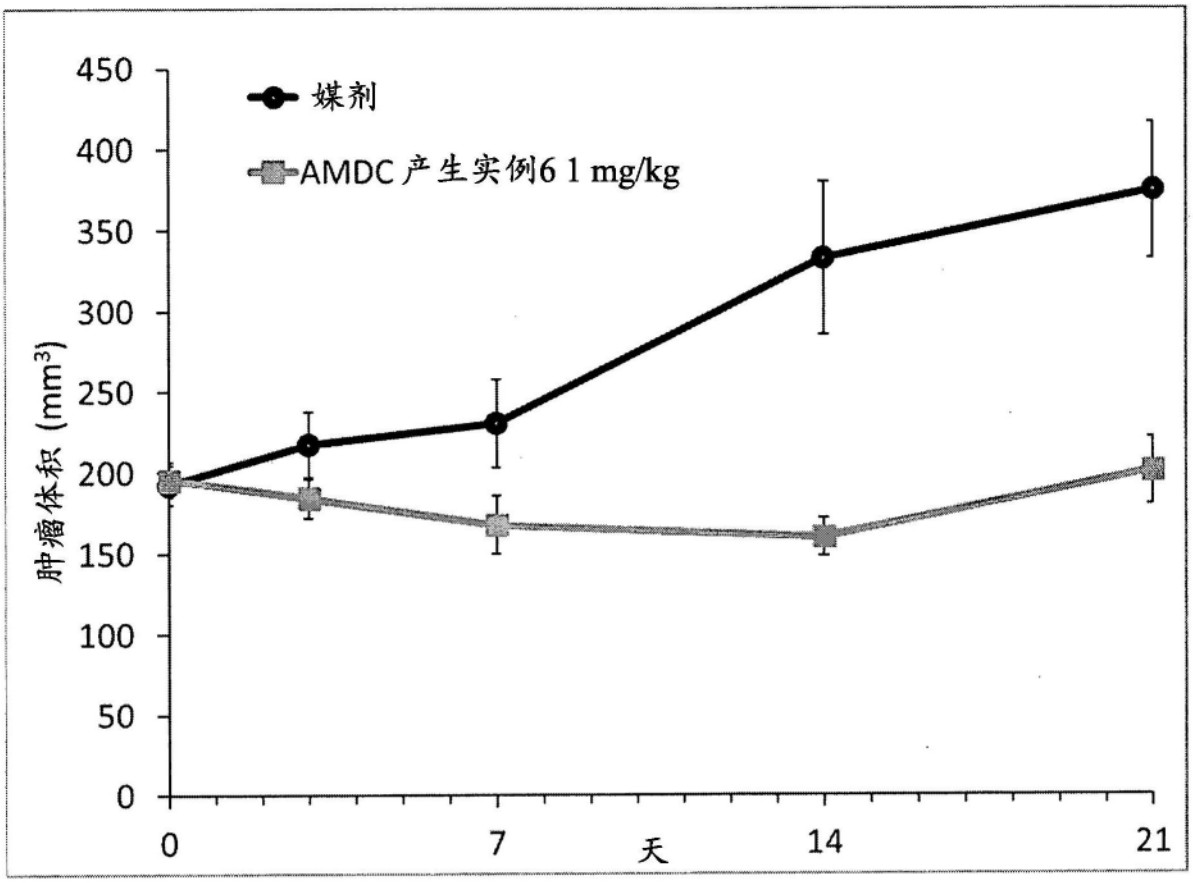

媒剂
AMDC产生实例6 1 mg/kg
肿瘤体积 (mm³)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
7
14
21
天

图5

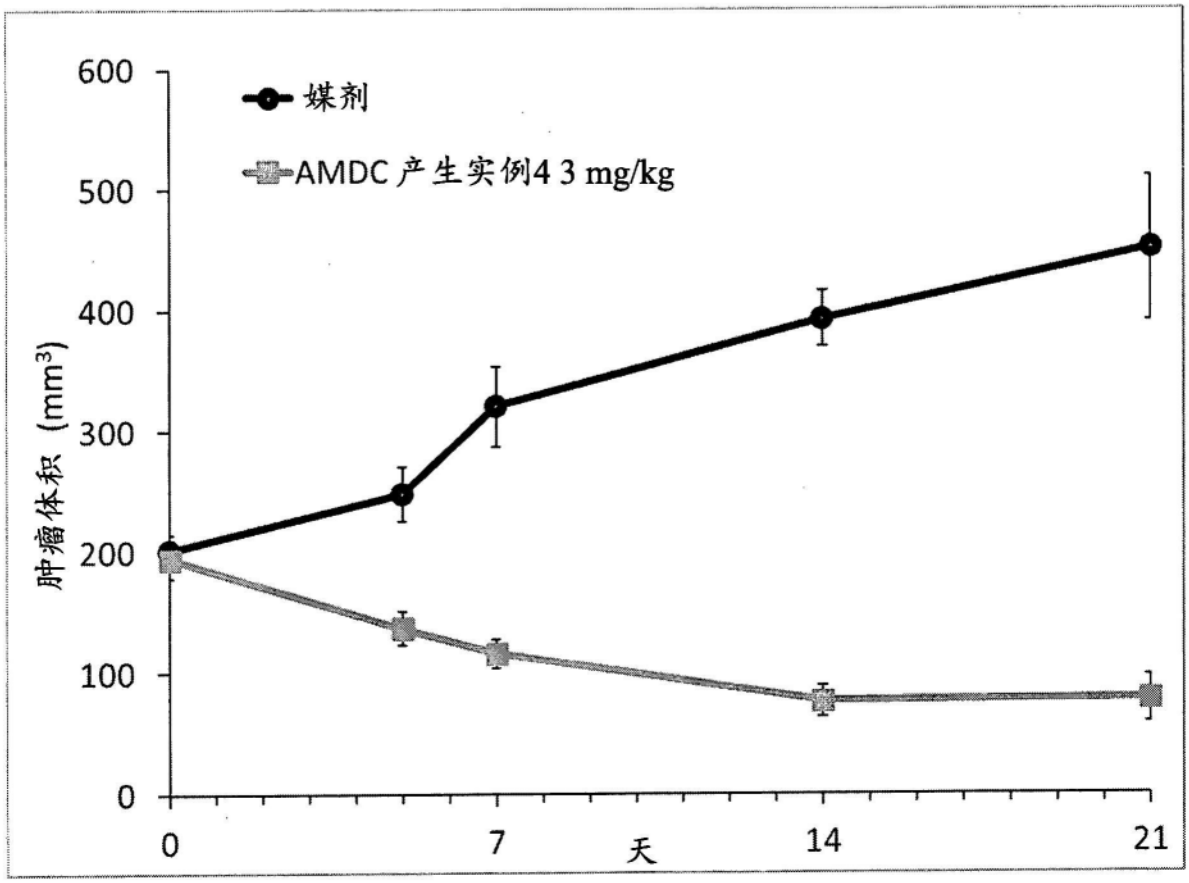


图6

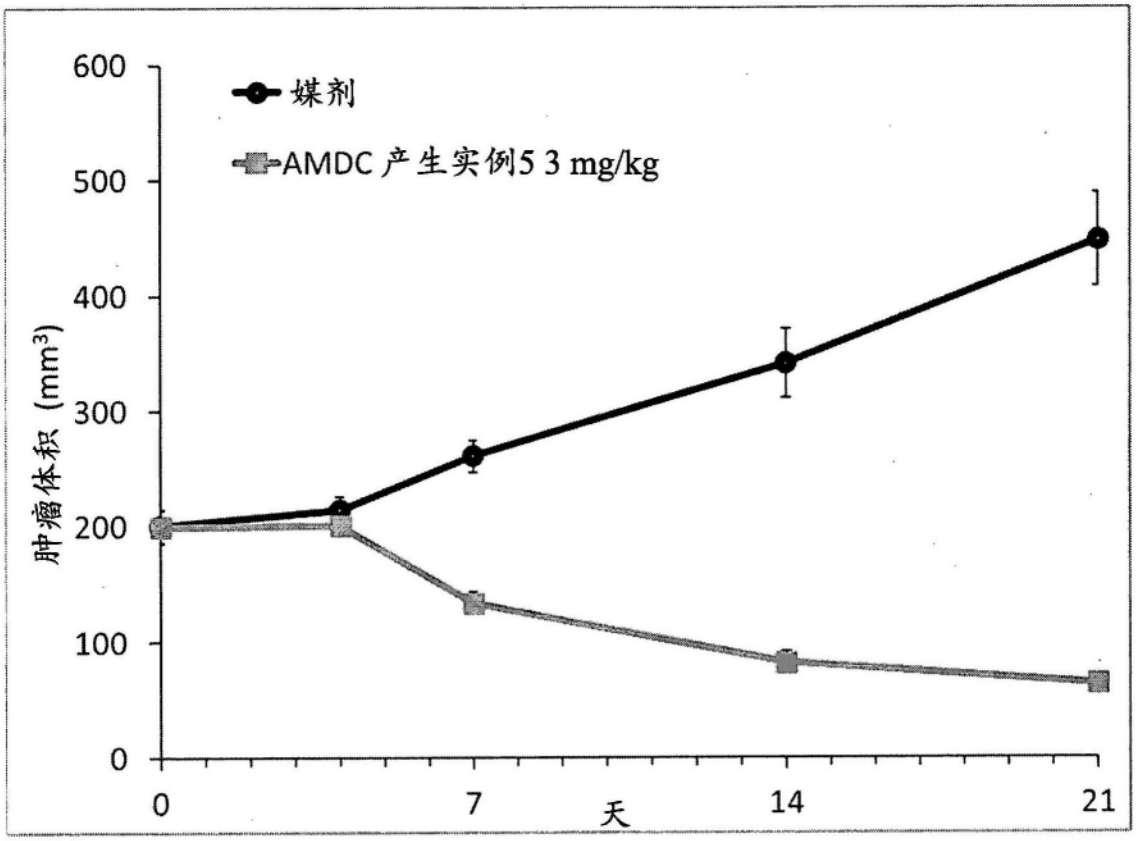
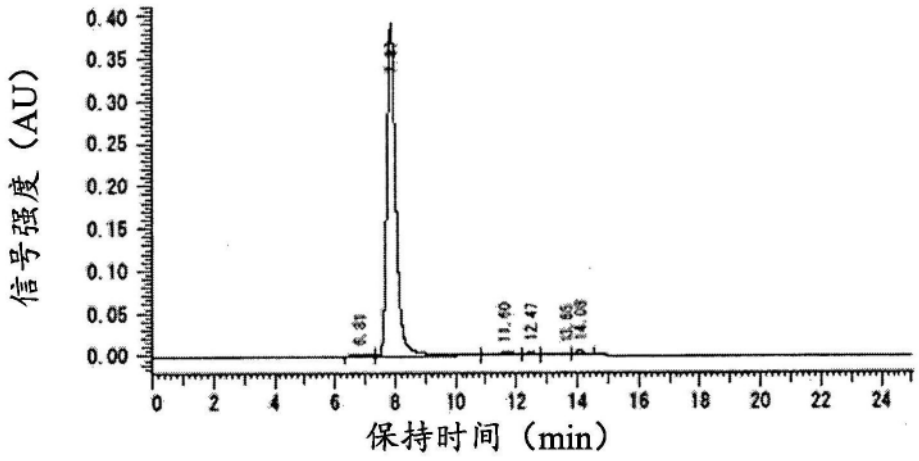


图7



编号	RT	面积	浓度1	BC
1	6.81	17852	0.424	BV
2	7.87	4038308	95.945	VV
3	11.60	52238	1.241	TBV
4	12.47	28000	0.665	TVB
5	13.65	27383	0.651	TBV
6	14.08	45214	1.074	TVB
		4208995	100.000	

图8