

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6562908号
(P6562908)

(45) 発行日 令和1年8月21日 (2019.8.21)

(24) 登録日 令和1年8月2日 (2019.8.2)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/708 (2006.01) A 6 1 K 31/708
A 6 1 P 31/14 (2006.01) A 6 1 P 31/14

請求項の数 60 (全 802 頁)

(21) 出願番号	特願2016-521765 (P2016-521765)	(73) 特許権者	507042604
(86) (22) 出願日	平成26年10月9日 (2014.10.9)		ヤンセン バイオファーマ インク.
(65) 公表番号	特表2016-536288 (P2016-536288A)		アメリカ合衆国 94080 カリフォル
(43) 公表日	平成28年11月24日 (2016.11.24)		ニア州 サウス サン フランシスコ グ
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/059849		ランド アベニュー 260-イー 2階
(87) 国際公開番号	W02015/054465	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成27年4月16日 (2015.4.16)		弁理士 小林 浩
審査請求日	平成29年10月6日 (2017.10.6)	(74) 代理人	100120134
(31) 優先権主張番号	62/016, 288		弁理士 大森 規雄
(32) 優先日	平成26年6月24日 (2014.6.24)	(74) 代理人	100110663
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 杉山 共永
(31) 優先権主張番号	61/890, 136	(74) 代理人	100104282
(32) 優先日	平成25年10月11日 (2013.10.11)		弁理士 鈴木 康仁
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100131392
			弁理士 丹羽 武司

最終頁に続く

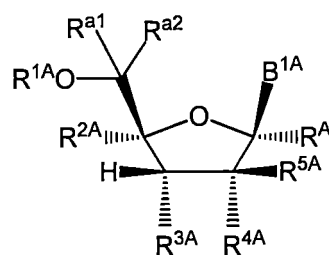
(54) 【発明の名称】 置換ヌクレオシド、置換ヌクレオチドおよびその類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ピコルナウイルス科ウイルス感染症を改善または治療するための、以下の構造を有する式 (I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩を含有する医薬組成物であって、

【化 1】

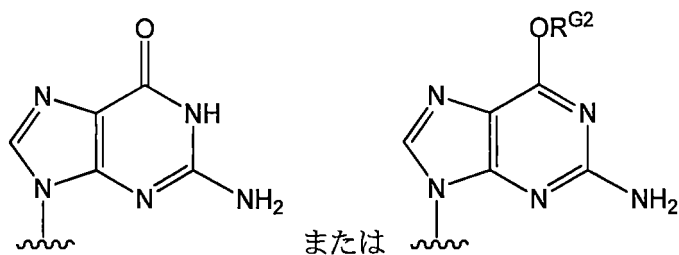


(I)

式中、

B^{1A} は

【化 2】



であり、式中 R^{G2} は非置換 C_{1-6} アルキルであり；

10

R^{2A} はハロであり；

R^{5A} は非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニルおよび非置換 C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され；

R^{3A} はハロ、OH、 $-OC(=O)R^{''A}$ および非置換 O 結合型アミノ酸からなる群から選択され；

R^{4A} は OH およびハロからなる群から選択され；

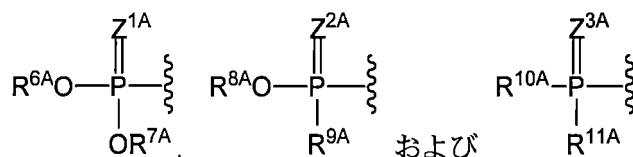
R^{a1} および R^{a2} は独立して水素または重水素であり；

R^A は水素または重水素であり；

R^{1A} は水素、

【化 3】

20

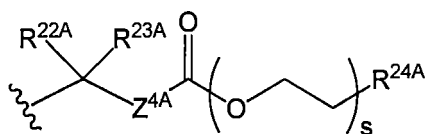


からなる群から選択され；

R^{6A} および R^{7A} は独立して、不在、水素および

【化 4】

30

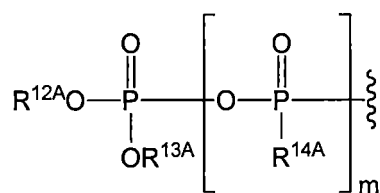


からなる群から選択されるか；または

R^{6A} は

【化 5】

40



であり、 R^{7A} は不在もしくは水素であり；または

R^{8A} は不在、水素、所望により置換されたフェニルまたは所望により置換されたナフチルであり；

R^{9A} は N 結合型アラニン、N 結合型アスパラギン、N 結合型アスパラギン酸、N 結合

50

型システイン、N結合型グルタミン酸、N結合型グルタミン、N結合型グリシン、N結合型プロリン、N結合型セリン、N結合型チロシン、N結合型アルギニン、N結合型ヒスチジン、N結合型イソロイシン、N結合型ロイシン、N結合型リジン、N結合型メチオニン、N結合型フェニルアラニン、N結合型スレオニン、N結合型トリプトファンおよびN結合型バリンからなる群から選択される所望により置換されたN結合型アミノ酸、または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり、前記所望により置換されたN結合型 α -アミノ酸エステル誘導体はN結合型アラニン、N結合型アスパラギン、N結合型アスパラギン酸、N結合型システイン、N結合型グルタミン酸、N結合型グルタミン、N結合型グリシン、N結合型プロリン、N結合型セリン、N結合型チロシン、N結合型アルギニン、N結合型ヒスチジン、N結合型イソロイシン、N結合型ロイシン、N結合型リジン、N結合型メチオニン、N結合型フェニルアラニン、N結合型スレオニン、N結合型トリプトファンおよびN結合型バリンからなる群から選択されるN結合型 α -アミノ酸の、非置換 C_{1-6} アルキルエステル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルエステル、所望により置換された C_6 アリールエステル、所望により置換された C_{10} アリールエステルまたは所望により置換されたベンジルエステルであり；

R^{10A} および R^{11A} は独立して、N結合型アラニン、N結合型アスパラギン、N結合型アスパラギン酸、N結合型システイン、N結合型グルタミン酸、N結合型グルタミン、N結合型グリシン、N結合型プロリン、N結合型セリン、N結合型チロシン、N結合型アルギニン、N結合型ヒスチジン、N結合型イソロイシン、N結合型ロイシン、N結合型リジン、N結合型メチオニン、N結合型フェニルアラニン、N結合型スレオニン、N結合型トリプトファンおよびN結合型バリンからなる群から選択される所望により置換されたN結合型アミノ酸、または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり、前記所望により置換されたN結合型 α -アミノ酸エステル誘導体はN結合型アラニン、N結合型アスパラギン、N結合型アスパラギン酸、N結合型システイン、N結合型グルタミン酸、N結合型グルタミン、N結合型グリシン、N結合型プロリン、N結合型セリン、N結合型チロシン、N結合型アルギニン、N結合型ヒスチジン、N結合型イソロイシン、N結合型ロイシン、N結合型リジン、N結合型メチオニン、N結合型フェニルアラニン、N結合型スレオニン、N結合型トリプトファンおよびN結合型バリンからなる群から選択されるN結合型 α -アミノ酸の、非置換 C_{1-6} アルキルエステル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルエステル、所望により置換された C_6 アリールエステル、所望により置換された C_{10} アリールエステルまたは所望により置換されたベンジルエステルであり；

R^{12A} および R^{13A} は独立して、不在または水素であり；

R^{14A} は O^- 、 OH またはメチルであり；

R^{22A} および R^{23A} は各々水素であり；

R^{24A} は水素、非置換 C_{1-24} アルキルおよび非置換 $-O-C_{1-24}$ アルキルからなる群から選択され；

R^A は非置換 C_{1-24} アルキルであり；

m は0または1であり；

s は0、1、2または3であり；

Z^1A 、 Z^2A 、 Z^3A および Z^4A は各々 O である、
医薬組成物。

【請求項2】

ピコルナウイルス科ウイルスがアフトウイルス属、エンテロウイルス属、ライノウイルス属、ヘパトウイルス属およびパレコウイルス属からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

ピコルナウイルス科ウイルスがエンテロウイルスA型、エンテロウイルスB型、エンテロウイルスC型、エンテロウイルスD型、エンテロウイルスE型、エンテロウイルスF型、エンテロウイルスG型、エンテロウイルスH型およびエンテロウイルスJ型からなる群

10

20

30

40

50

から選択されるエンテロウイルス属である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

ピコルナウイルス科ウイルスがライノウイルス A 型、ライノウイルス B 型およびライノウイルス C 型からなる群から選択されるライノウイルス属である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R^{2A} が F であり；

R^{3A} が OH または F であり；

R^{4A} が OH または F であり；

R^{5A} がメチルまたはエチニルであり；

R^A が水素であり；

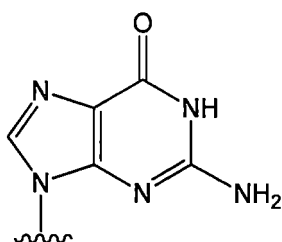
R^{a1} および R^{a2} が両方水素である、

請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

B^{1A} が

【化 6】

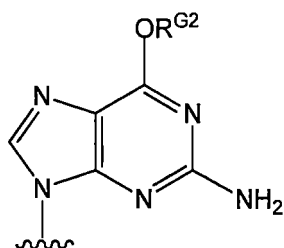


である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

B^{1A} が

【化 7】

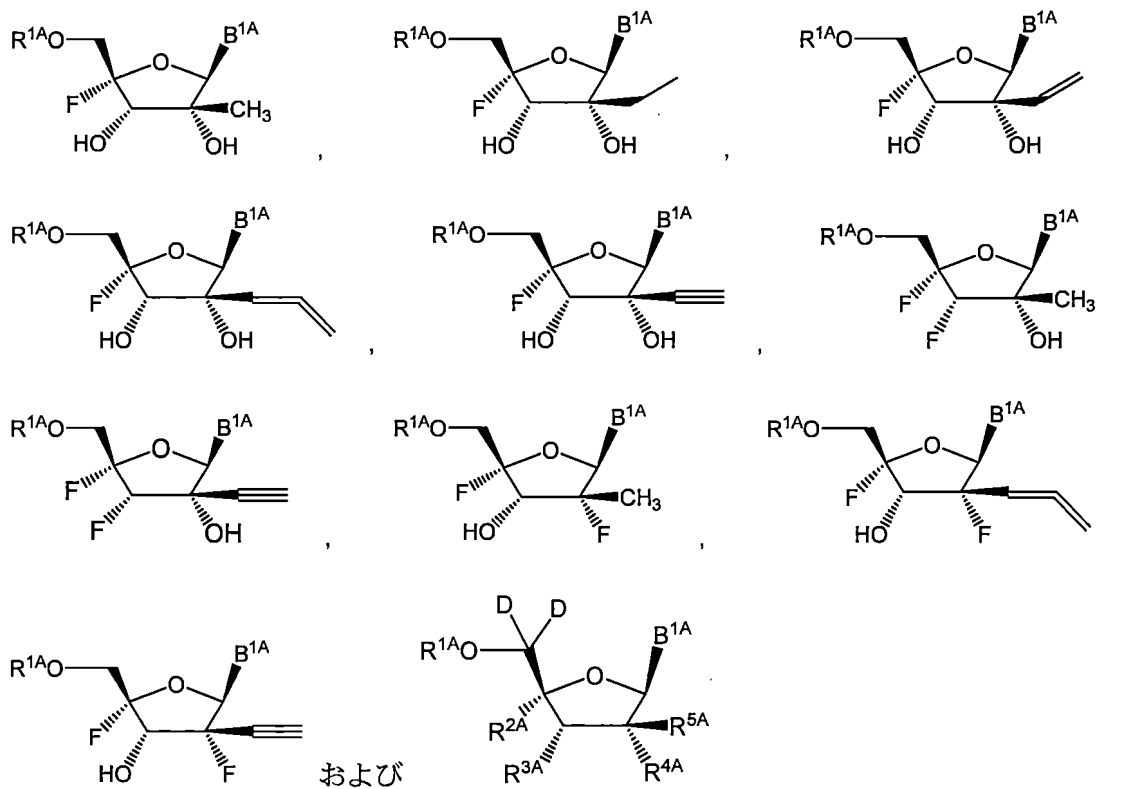


であり、式中 R^{G2} は $-CH_2CH_3$ である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

式 (I) の化合物は

【化 8】

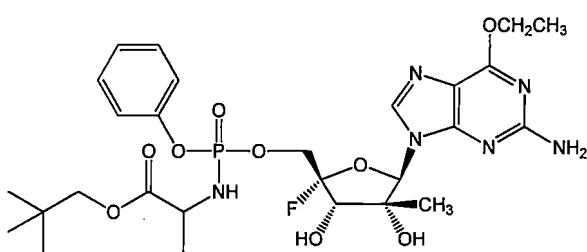
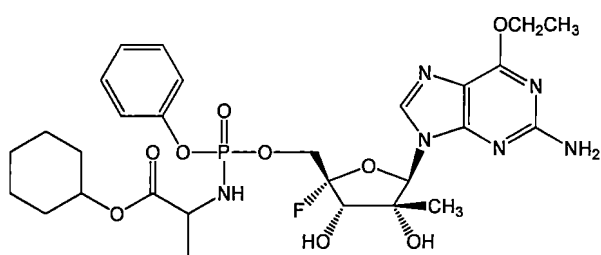
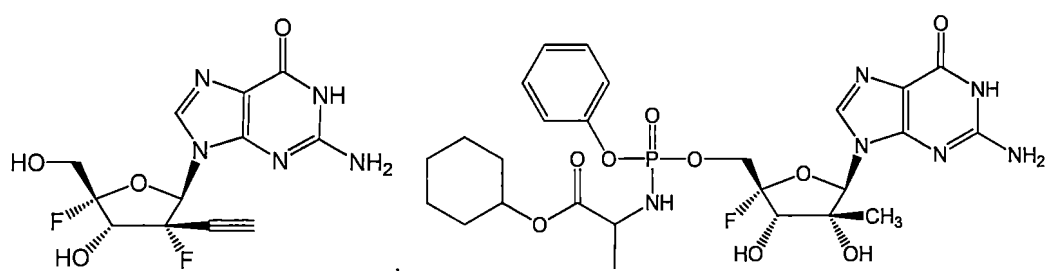
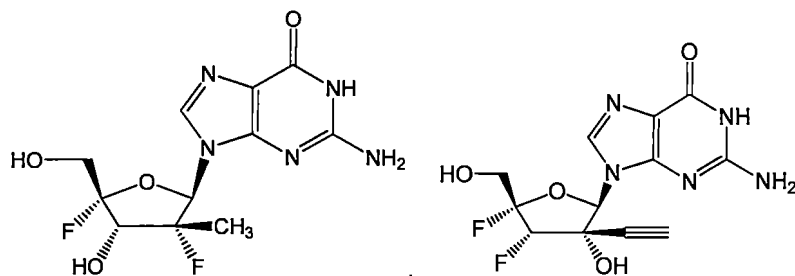
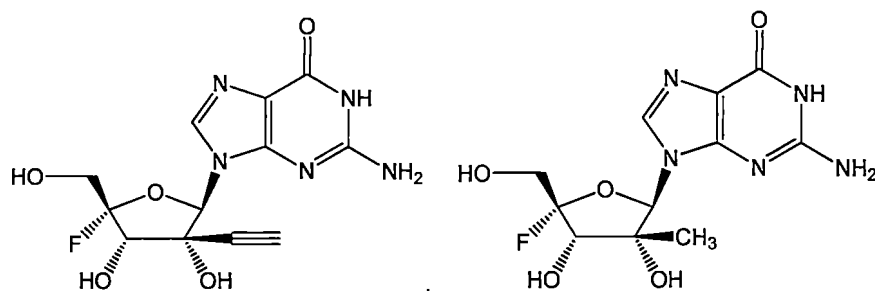


または前述のうちのいずれかの薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

式 (I) の化合物が

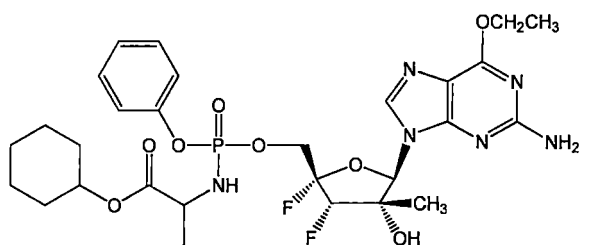
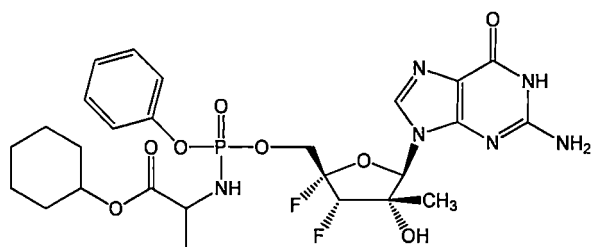
【化 9】



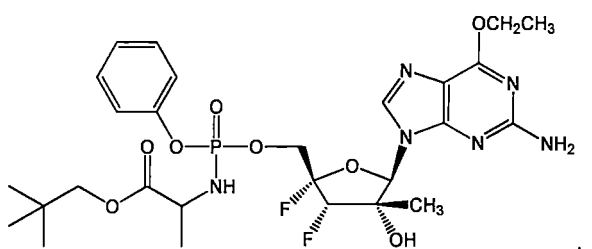
10

20

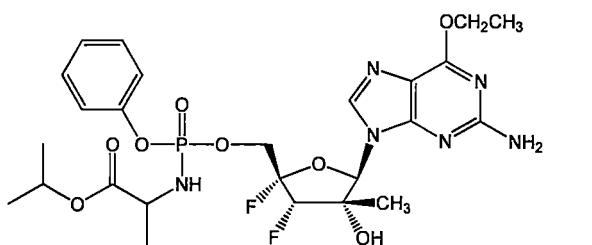
30



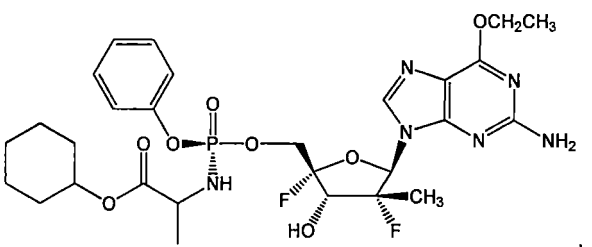
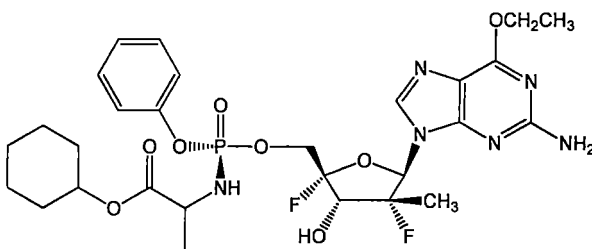
10



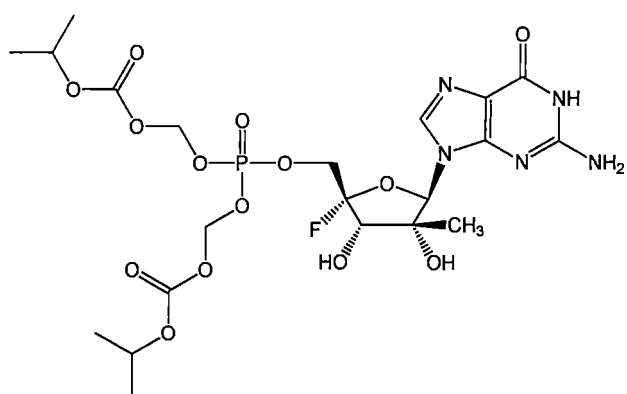
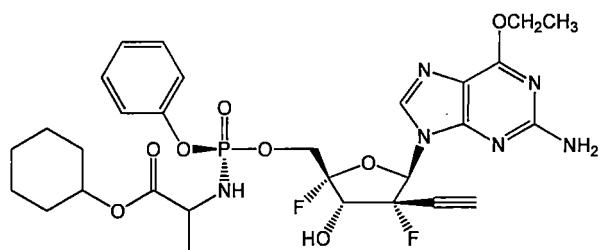
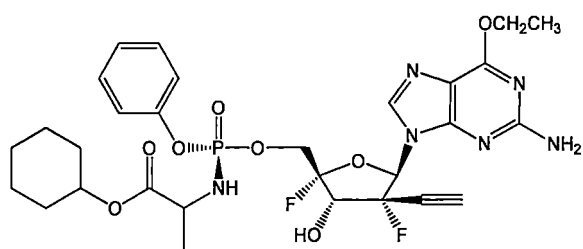
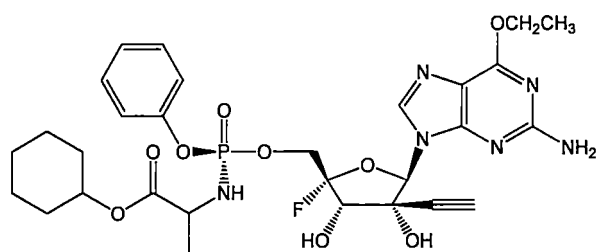
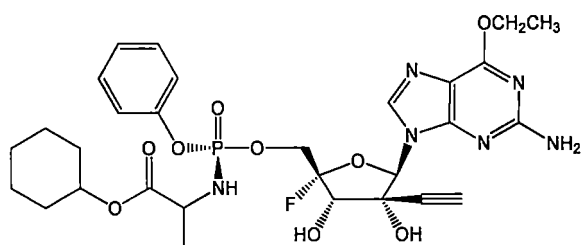
20

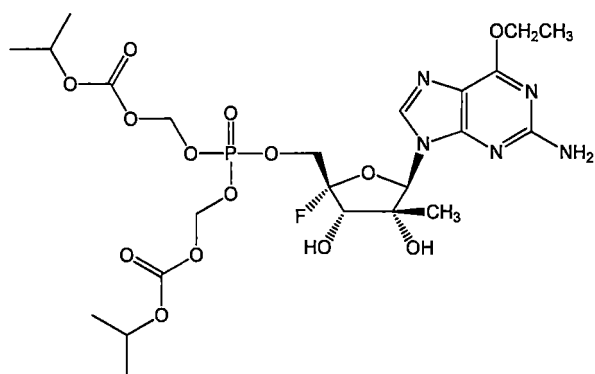


30

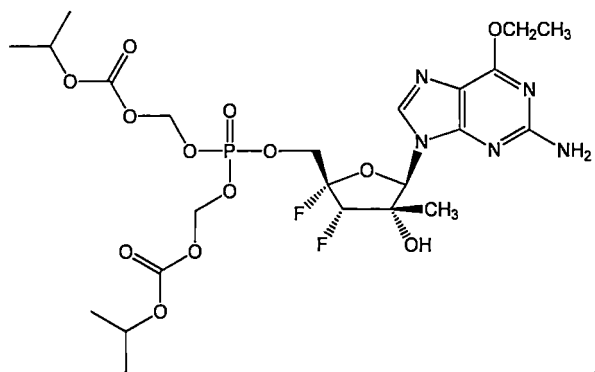


40

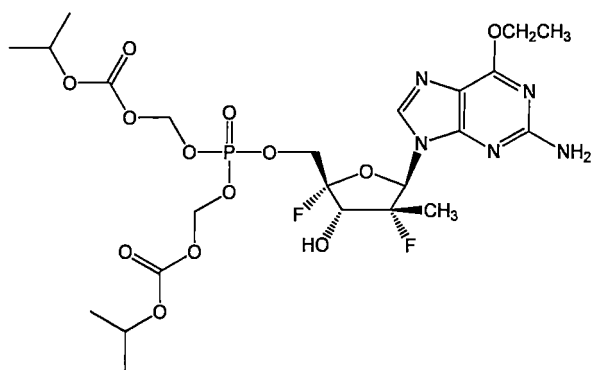




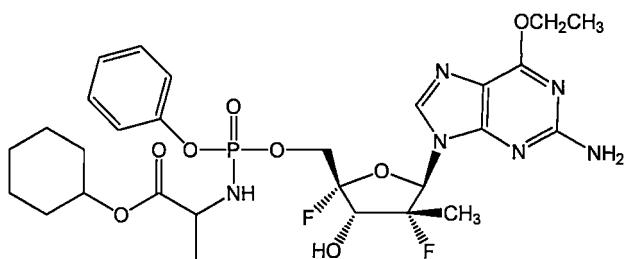
10



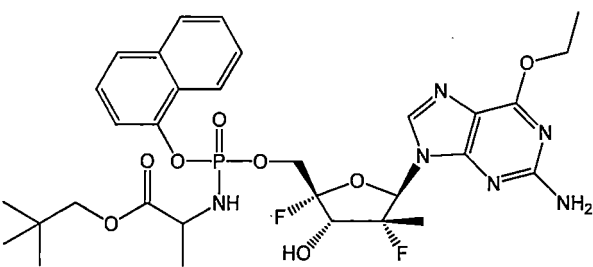
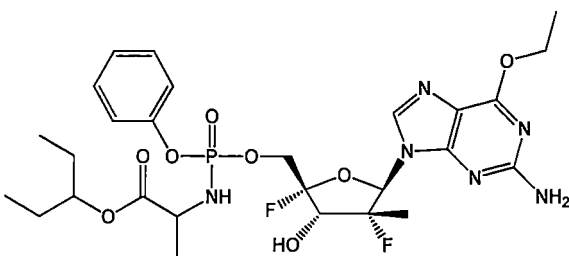
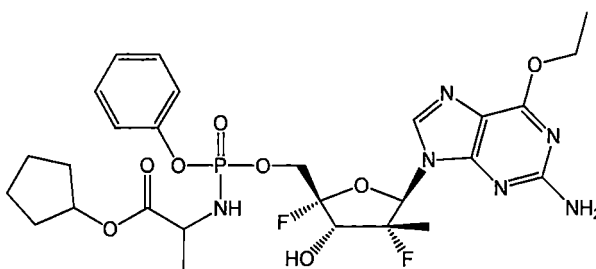
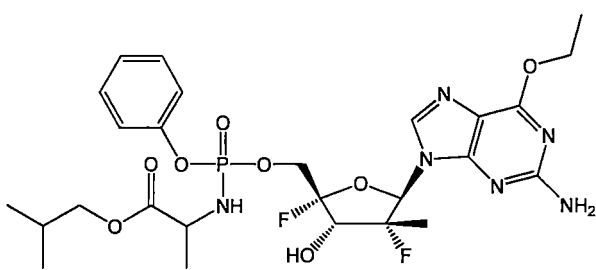
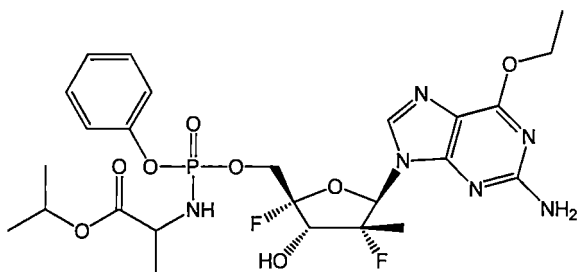
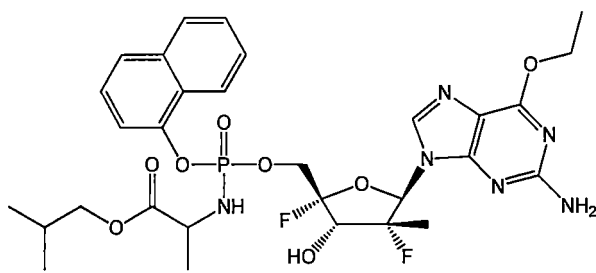
20



30



40

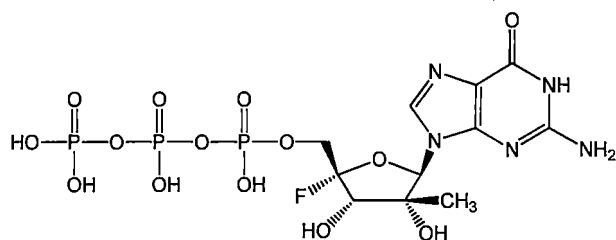
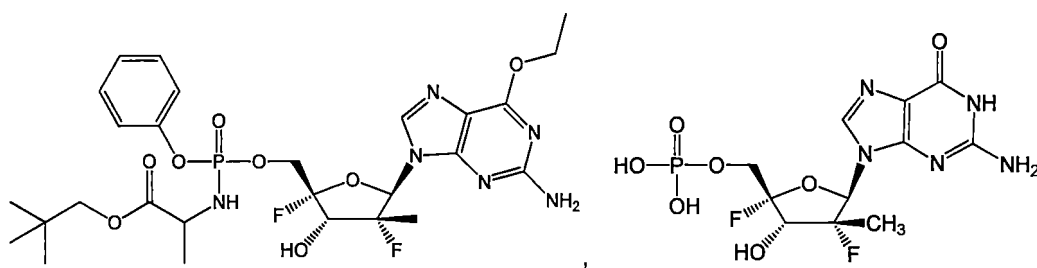


10

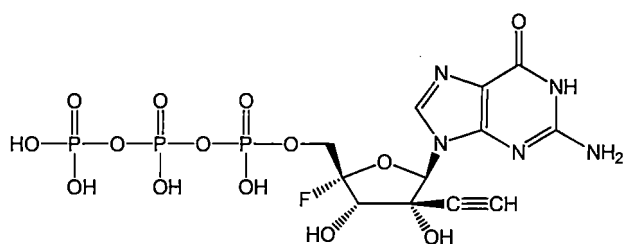
20

30

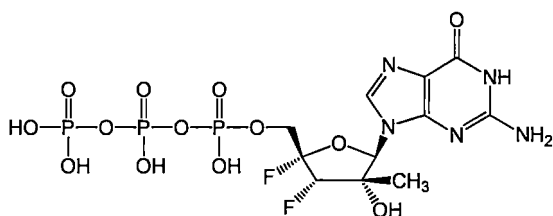
40



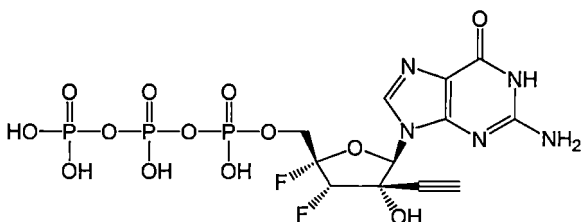
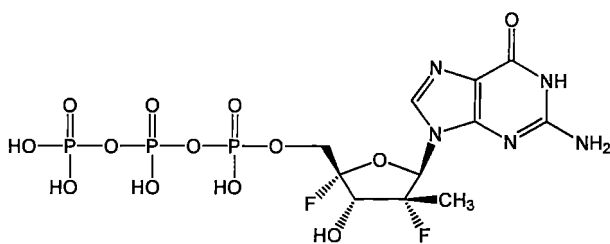
10



20

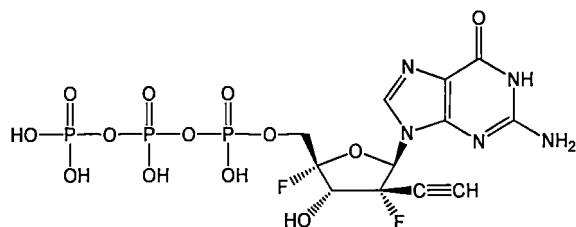


30



40

および



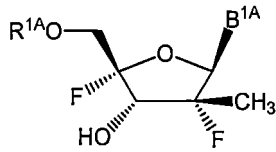
50

または前述のうちのいずれか 1 つの薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

式 (I) の化合物が

【化 10】



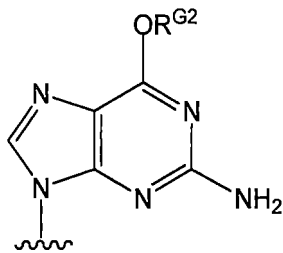
10

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

B^{1A} が

【化 11】



20

であり、式中 R^{G2} は -CH₂CH₃ である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

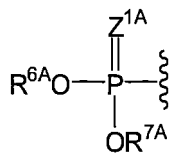
【請求項 12】

R^{1A} が H である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

R^{1A} が

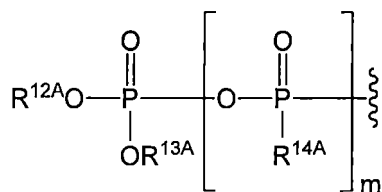
【化 12】



30

であり；R^{6A} が

【化 13】



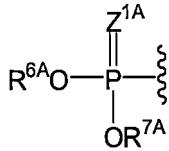
40

であり；R^{7A}、R^{12A} および R^{13A} が独立して、不在または水素であり；m が 1 であり；R^{14A} が O⁻ または OH である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

R^{1A} が

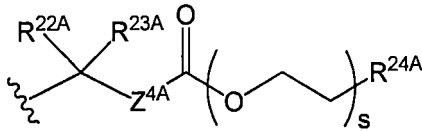
【化 1 4】



であり、R^{6A} および R^{7A} が各々

【化 1 5】

10



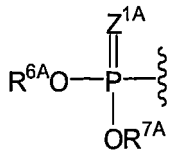
であり；s が 0 であり；R^{22A} および R^{23A} が各々水素であり；R^{24A} が非置換 t
e r t -ブチルである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

R^{1A} が

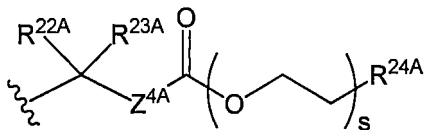
【化 1 6】

20



であり、R^{6A} および R^{7A} が各々

【化 1 7】



30

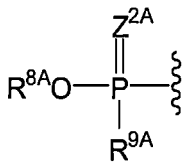
であり；s が 0 であり；R^{22A} および R^{23A} が各々水素であり；R^{24A} が非置換 O
-イソプロピルである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

R^{1A} が

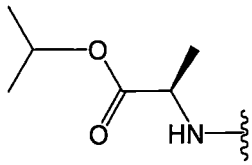
【化 1 8】

40



であり、R^{8A} が非置換フェニルであり；R^{9A} が

【化 1 9】

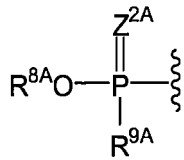


である、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

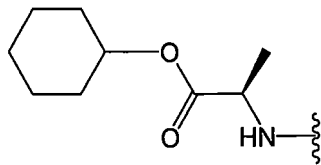
【請求項 1 7】

 R^{1A} が

【化 2 0】

であり、 R^{8A} が非置換フェニルであり； R^{9A} が

【化 2 1】

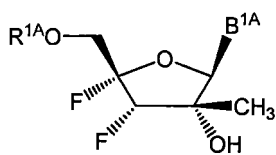


である、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

式 (I) の化合物が

【化 2 2】

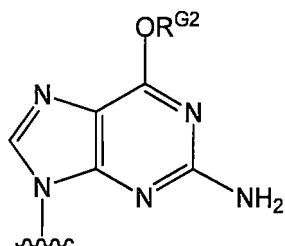


またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

 B^{1A} が

【化 2 3】

であり、式中 R^{G2} は $-CH_2CH_3$ である、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

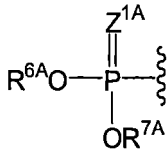
【請求項 20】

R^{1A} が H である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

R^{1A} が

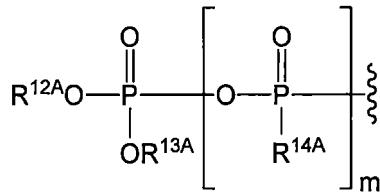
【化 24】



10

であり；R^{6A} が

【化 25】

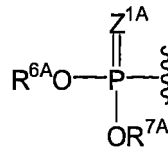
であり；R^{7A}、R^{12A} および R^{13A} が独立して、不在または水素であり；m が 1 であり；R^{14A} が O⁻ または OH である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 22】

R^{1A} が

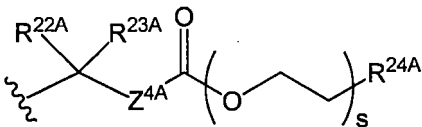
【化 26】



30

であり、R^{6A} および R^{7A} が各々

【化 27】

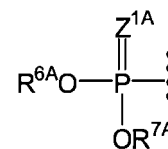
であり；s が 0 であり；R^{22A} および R^{23A} が各々水素であり；R^{24A} が非置換 tert-ブチルである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 23】

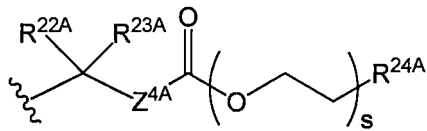
R^{1A} が

【化 28】

であり、R^{6A} および R^{7A} が各々

50

【化 2 9】

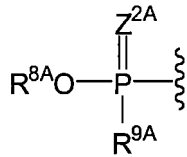


であり；s が 0 であり；R^{22A} および R^{23A} が各々水素であり；R^{24A} が非置換オ
ーイソプロピルである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

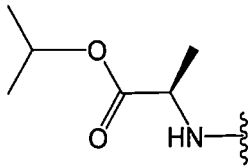
R^{1A} が

【化 3 0】



であり、R^{8A} が非置換フェニルであり；R^{9A} が

【化 3 1】

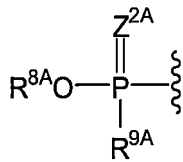


である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

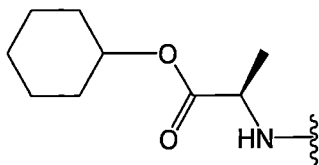
R^{1A} が

【化 3 2】



であり、R^{8A} が非置換フェニルであり；R^{9A} が

【化 3 3】



である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

式 (I) の化合物が

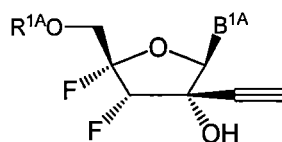
10

20

30

40

【化 3 4】

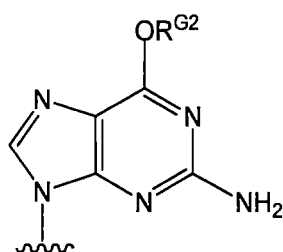


またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

B^{1A}が

【化 3 5】



であり、式中 R^{G 2} は -CH₂CH₃ である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

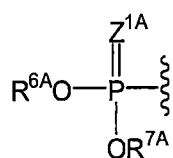
【請求項 2 8】

R^{1A}がHである、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

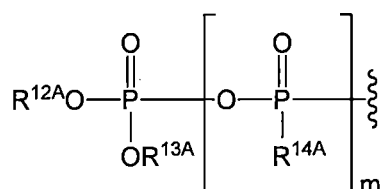
R^{1A}が

【化 3 6】



であり；R^{6A}が

【化 3 7】

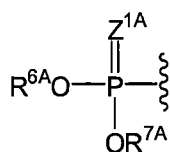


であり；R^{7A}、R^{12A}およびR^{13A}が独立して、不在または水素であり；mが1であり；R^{14A}がO⁻またはOHである、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

R^{1A}が

【化 3 8】



10

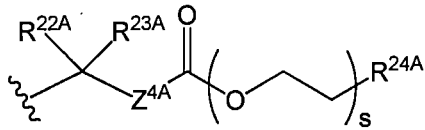
20

30

40

50

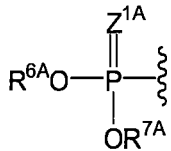
であり、 R^{6A} および R^{7A} が各々
【化 3 9】



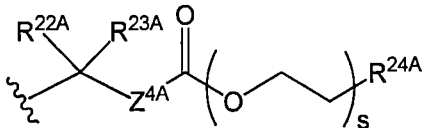
であり； s が 0 であり； R^{22A} および R^{23A} が各々水素であり； R^{24A} が非置換 *tert*-ブチルである、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

R^{1A} が
【化 4 0】



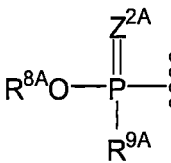
であり、 R^{6A} および R^{7A} が各々
【化 4 1】



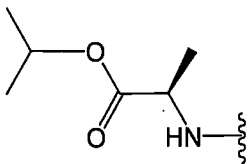
であり； s が 0 であり； R^{22A} および R^{23A} が各々水素であり； R^{24A} が非置換 *O*-イソプロピルである、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

R^{1A} が
【化 4 2】



であり、 R^{8A} が非置換フェニルであり； R^{9A} が
【化 4 3】



である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

R^{1A} が

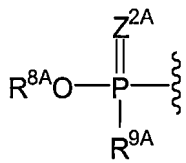
10

20

30

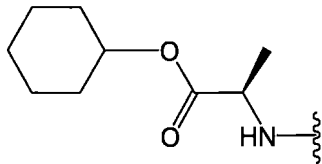
40

【化 4 4】



であり、 R^{8A} が非置換フェニルであり； R^{9A} が

【化 4 5】



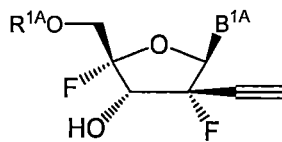
10

である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

式 (I) の化合物が

【化 4 6】



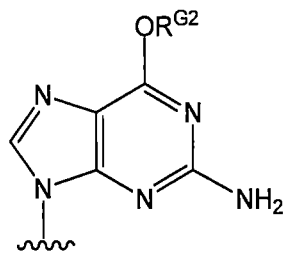
20

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

B^{1A} が

【化 4 7】



30

であり、式中 R^{G2} は $-CH_2CH_3$ である、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

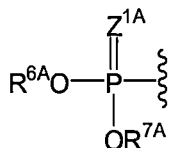
【請求項 3 6】

R^{1A} が H である、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

R^{1A} が

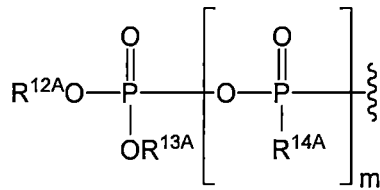
【化 4 8】



40

50

であり； R^{6A} が
【化49】

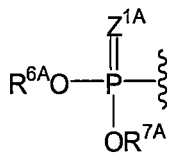


であり； R^{7A} 、 R^{12A} および R^{13A} が独立して、不在または水素であり； m が1で
あり； R^{14A} が O^- または OH である、請求項34に記載の医薬組成物。

10

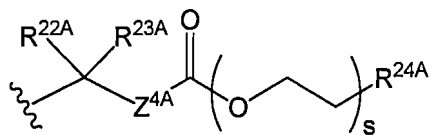
【請求項38】

R^{1A} が
【化50】



であり、 R^{6A} および R^{7A} が各々
【化51】

20

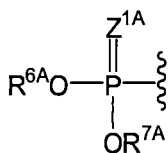


であり； s が0であり； R^{22A} および R^{23A} が各々水素であり； R^{24A} が非置換
tert-ブチルである、請求項34に記載の医薬組成物。

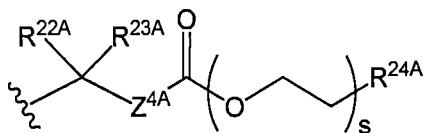
【請求項39】

R^{1A} が
【化52】

30



であり、 R^{6A} および R^{7A} が各々
【化53】



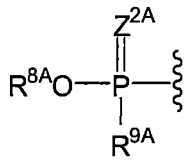
40

であり； s が0であり； R^{22A} および R^{23A} が各々水素であり； R^{24A} が非置換
isopropylである、請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項40】

R^{1A} が

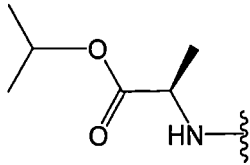
【化 5 4】



であり、R^{8 A} が非置換フェニルであり；R^{9 A} が

【化 5 5】

10



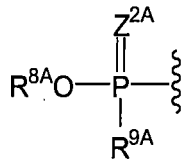
である、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

R^{1 A} が

【化 5 6】

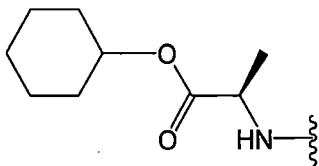
20



であり、R^{8 A} が非置換フェニルであり；R^{9 A} が

【化 5 7】

30



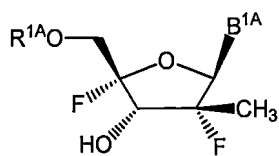
である、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

化合物が

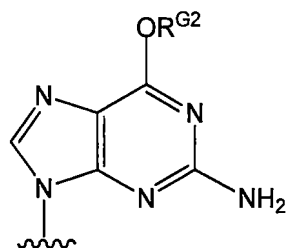
【化 5 8】

40



またはその薬剂的に許容できる塩であり、式中 B^{1 A} は

【化 5 9】



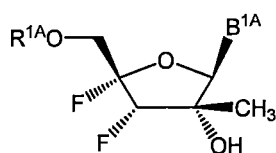
であり； R^{G2} は $-CH_2CH_3$ であり； R^{1A} は水素である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4 3】

化合物が

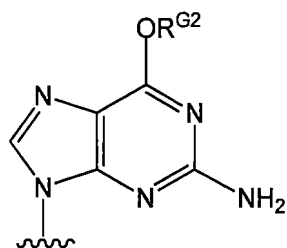
【化 6 0】



20

またはその薬剂的に許容できる塩であり、式中 B^{1A} は

【化 6 1】



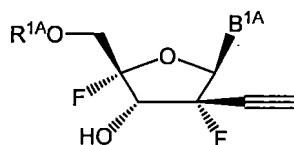
30

であり； R^{G2} は $-CH_2CH_3$ であり； R^{1A} は水素である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

化合物が

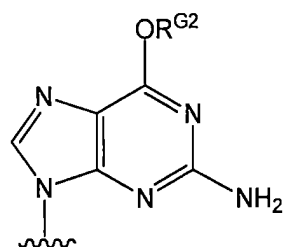
【化 6 2】



40

またはその薬剂的に許容できる塩であり、式中 B^{1A} は

【化 6 3】



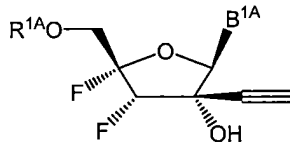
50

であり； R^{G2} は $-CH_2CH_3$ であり； R^{1A} は水素である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

化合物が

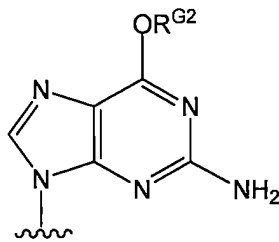
【化 64】



10

またはその薬剂的に許容できる塩であり、式中 B^{1A} は

【化 65】



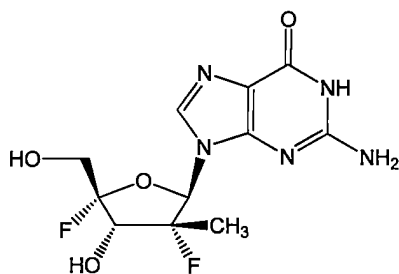
20

であり； R^{G2} は $-CH_2CH_3$ であり； R^{1A} は水素である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 46】

化合物が

【化 66】



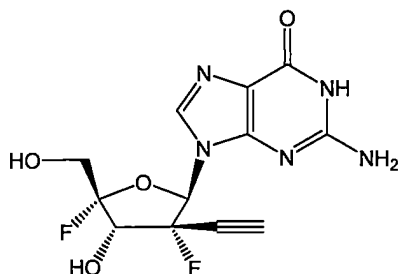
30

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

化合物が

【化 67】



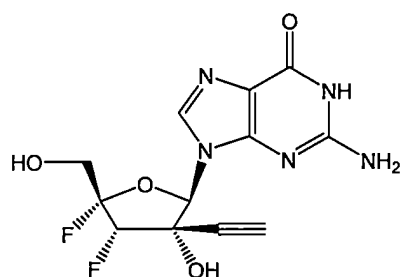
40

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 48】

50

化合物が
【化 6 8】

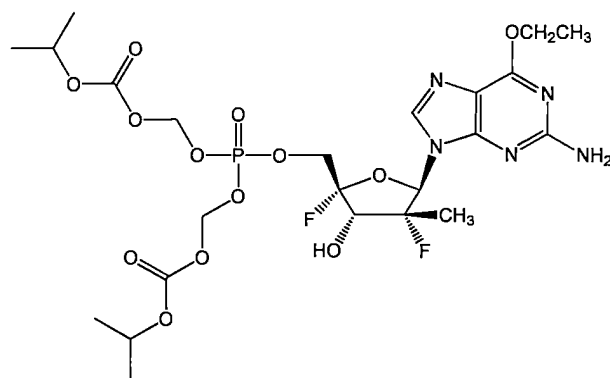


10

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

化合物が
【化 6 9】

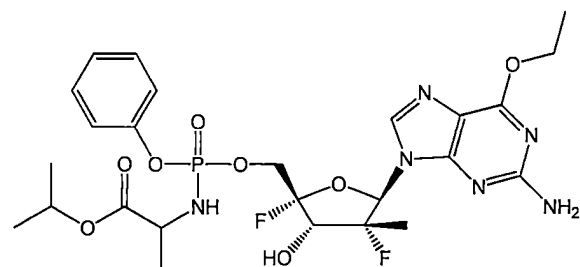


20

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

化合物が
【化 7 0】



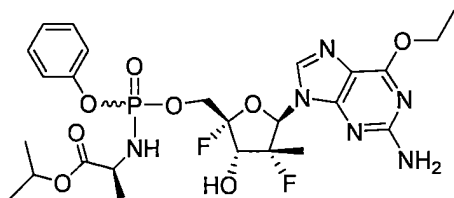
40

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

化合物が

【化 7 1】

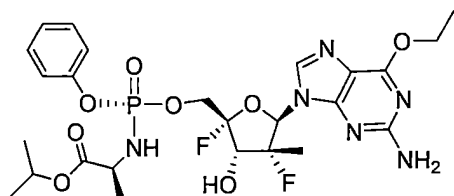


またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 5 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

化合物が

【化 7 2】

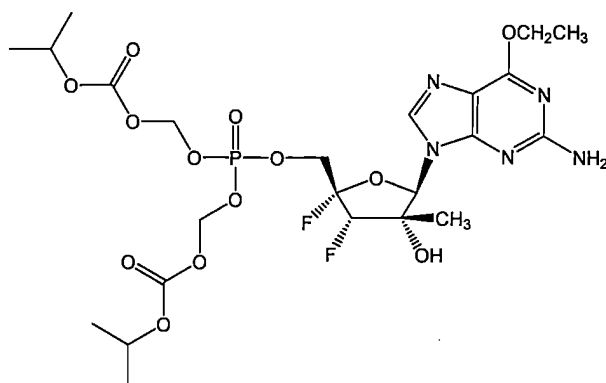


またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 5 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

化合物が

【化 7 3】

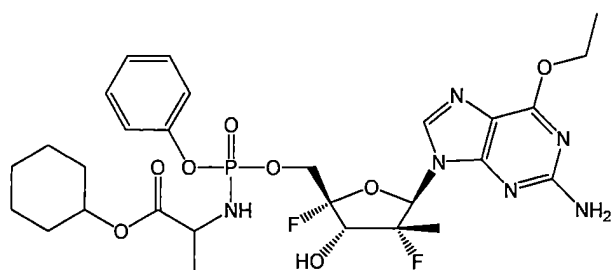


またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

化合物が

【化 7 4】



またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

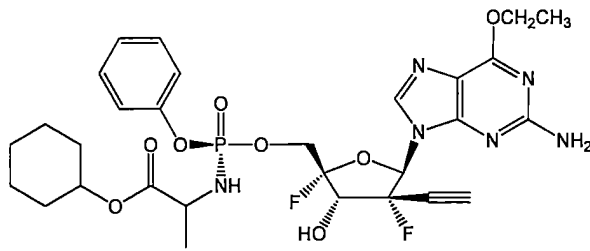
50

物。

【請求項 5 5】

化合物が

【化 7 5】



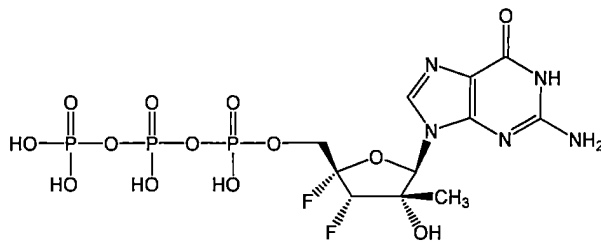
10

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 6】

化合物が

【化 7 6】



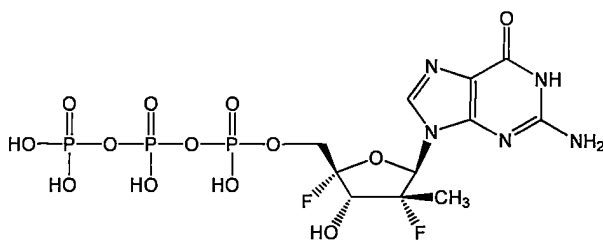
20

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 7】

化合物が

【化 7 7】



30

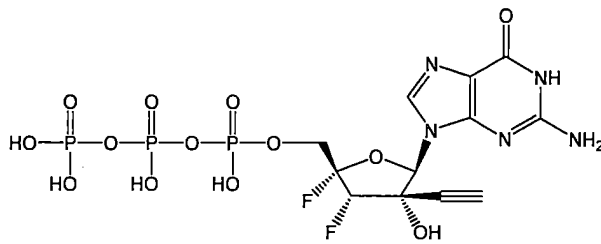
またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 8】

化合物が

40

【化 7 8】



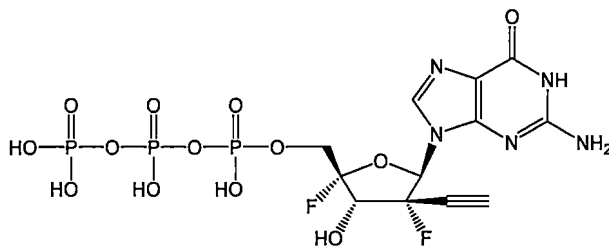
またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 5 9】

化合物が

【化 7 9】



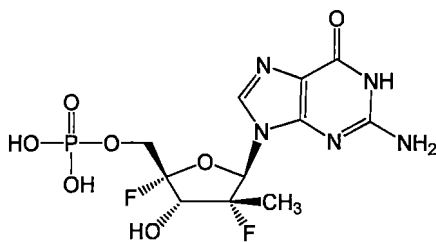
20

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 0】

化合物が

【化 8 0】



30

またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

あらゆる優先権出願の参照による援用

例えば、本出願と共に提出された、アプリケーションデータシートまたは願書における、外国または国内の優先権主張が確認される全ての出願は、37CFR1.57、並びに Rule 4.18 および Rule 20.6 に基づいて参照によって本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

50

分野

本出願は、化学、生化学および医薬の分野に関する。より具体的には、ヌクレオシド、ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体、一つまたは複数のヌクレオシド、ヌクレオチドおよび／またはヌクレオチド類似体を含む医薬組成物、並びにその合成法が、本明細書で開示される。また、ヌクレオシド、ヌクレオチドおよび／またはヌクレオチド類似体を、単独で、もしくは一つまたは複数の他の作用剤との併用療法において用いて、疾患および／または状態を治療する方法が、本明細書で開示される。

【0003】

説明

ヌクレオシド類似体は、インビトロおよびインビボの両方において抗ウイルス活性および抗癌活性を発揮することが示されている化合物の1クラスであり、そのことから、ウイルス感染症の治療を目的とした幅広い研究の対象となっている。ヌクレオシド類似体は、通常は治療効果を持たない化合物であり、宿主酵素またはウイルス酵素によってそれぞれの活性のある代謝拮抗剤に変換されることで、ウイルス増殖や細胞増殖に参与するポリメラーゼを阻害し得る。この活性化は、種々の機構、例えば、一つまたは複数のリン酸基の付加、および他の代謝過程、またはこれらの組合せによって引き起こされる。

【発明の概要】

【0004】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、式(I)の化合物またはその薬剂的に許容できる塩に関する。本明細書で開示される他の実施形態は、式(II)の化合物またはその薬剂的に許容できる塩に関する。

【0005】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染症を改善および／または治療する方法に関し、前記方法は、ピコルナウイルス感染症を患っていることが確認された対象に、有効量の、一つまたは複数の式(I)および／もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩、または一つまたは複数の式(I)および／もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、ピコルナウイルス感染症を改善および／または治療するための薬剤の製造において、一つまたは複数の式(I)および／もしくは式(II)の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩を使用することに関する。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、ピコルナウイルス感染症を改善および／または治療するために使用され得る、一つまたは複数の式(I)および／もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩、または一つまたは複数の式(I)および／もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物に関する。

【0006】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染症を改善および／または治療する方法に関し、前記方法は、ピコナウイルスに感染した細胞を、有効量の、一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)および／もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩)、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、ピコルナウイルス感染症を改善および／または治療するための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)および／もしくは式(II)の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩)を使用することに関し、前記改善および／または治療は、ピコナウイルスに感染した細胞を、有効量の前記化合物と接触させることを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)および／もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩)、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物に関し、前記化合物または医薬組成物は、ピコナウイルスに感染した細胞を有効量の

10

20

30

40

50

前記化合物と接触させることにより、ピコルナウイルス感染症を改善および／または治療するために使用され得る。

【0007】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、ピコルナウイルスの複製を阻害する方法に関し、前記方法は、ピコナウイルスに感染した細胞を、有効量の、一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物、もしくはその薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、ピコルナウイルスの複製を阻害するための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、またはその薬剤的に許容できる塩）を使用することに関し、前記阻害は、ピコナウイルスに感染した細胞を、有効量の前記化合物と接触させることを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物、もしくはその薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物に関し、前記化合物または医薬組成物は、ピコナウイルスに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることによりピコルナウイルスの複製を阻害するために使用され得る。いくつかの実施形態では、ピコルナウイルスは、ライノウイルス、A型肝炎ウイルス、コクサッキーウイルス（coxsackie virus）およびエンテロウイルスから選択され得る。

【0008】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療する方法に関し、前記方法は、フラビウイルス科ウイルス感染症を患っていることが確認された対象に、有効量の、一つまたは複数の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または一つまたは複数の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療するための薬剤の製造において、一つまたは複数の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩を使用することに関する。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療するために使用され得る、一つまたは複数の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または一つまたは複数の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物に関する。

【0009】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療する方法に関し、前記方法は、フラビウイルス科ウイルスに感染した細胞を、有効量の、一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物、もしくはその薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療するための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物、またはその薬剤的に許容できる塩を使用することに関し、前記改善および／または治療は、フラビウイルス科ウイルスに感染した細胞を、有効量の前記化合物と接触させることを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物、もしくはその薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物に関し、前記化合物または医薬組成物は、フラビウイルス科ウイルスに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることにより、フラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療

するために使用され得る。

【0010】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、フラビウイルス科ウイルスの複製を阻害する方法に関し、前記方法は、フラビウイルス科ウイルスに感染した細胞を、有効量の、一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物、もしくはその薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、フラビウイルス科ウイルスの複製を阻害するための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、またはその薬剤的に許容できる塩）を使用することに関し、前記阻害は、フラビウイルス科ウイルスに感染した細胞を、有効量の前記化合物と接触させることを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物、もしくはその薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物に関し、前記化合物または医薬組成物は、フラビウイルス科ウイルスに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることによりフラビウイルス科ウイルスの複製を阻害するために使用され得る。いくつかの実施形態では、フラビウイルス科ウイルスは、C型肝炎ウイルス、西ナイルウイルス、黄熱病ウイルス、デングウイルスおよびフラビウイルス科ウイルス科に含まれる脳炎ウイルスから選択され得る。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1-1】図1はHCVプロテアーゼ阻害剤の例を示している。

【図1-2】図1はHCVプロテアーゼ阻害剤の例を示している。

【図1-3】図1はHCVプロテアーゼ阻害剤の例を示している。

【図2-1】図2はヌクレオシドHCVポリメラーゼ阻害剤の例を示している。

【図2-2】図2はヌクレオシドHCVポリメラーゼ阻害剤の例を示している。

【図3-1】図3は非ヌクレオシドHCVポリメラーゼ阻害剤の例を示している。

【図3-2】図3は非ヌクレオシドHCVポリメラーゼ阻害剤の例を示している。

【図4】図4はNS5A阻害剤の例を示している。

【図5】図5は他の抗ウイルス剤の例を示している。

【図6-1】図6は、 R^{CC1} 、 R^{CC2} 、 R^{CC3a} 、 R^{CC3b} 、 R^{CC4} 、 R^{CC5} 、 R^{CC6} 、 R^{CC7} 、 R^{CC8} 、 R^{CC9} および B^{CC1} が本明細書で定義される通りである、式（CC）の化合物およびその α -チオ三リン酸塩の例を示している。

【図6-2】図6は、 R^{CC1} 、 R^{CC2} 、 R^{CC3a} 、 R^{CC3b} 、 R^{CC4} 、 R^{CC5} 、 R^{CC6} 、 R^{CC7} 、 R^{CC8} 、 R^{CC9} および B^{CC1} が本明細書で定義される通りである、式（CC）の化合物およびその α -チオ三リン酸塩の例を示している。

【図6-3】図6は、 R^{CC1} 、 R^{CC2} 、 R^{CC3a} 、 R^{CC3b} 、 R^{CC4} 、 R^{CC5} 、 R^{CC6} 、 R^{CC7} 、 R^{CC8} 、 R^{CC9} および B^{CC1} が本明細書で定義される通りである、式（CC）の化合物およびその α -チオ三リン酸塩の例を示している。

【図6-4】図6は、 R^{CC1} 、 R^{CC2} 、 R^{CC3a} 、 R^{CC3b} 、 R^{CC4} 、 R^{CC5} 、 R^{CC6} 、 R^{CC7} 、 R^{CC8} 、 R^{CC9} および B^{CC1} が本明細書で定義される通りである、式（CC）の化合物およびその α -チオ三リン酸塩の例を示している。

【図6-5】図6は、 R^{CC1} 、 R^{CC2} 、 R^{CC3a} 、 R^{CC3b} 、 R^{CC4} 、 R^{CC5} 、 R^{CC6} 、 R^{CC7} 、 R^{CC8} 、 R^{CC9} および B^{CC1} が本明細書で定義される通りである、式（CC）の化合物およびその α -チオ三リン酸塩の例を示している。

【図6-6】図6は、 R^{CC1} 、 R^{CC2} 、 R^{CC3a} 、 R^{CC3b} 、 R^{CC4} 、 R^{CC5} 、 R^{CC6} 、 R^{CC7} 、 R^{CC8} 、 R^{CC9} および B^{CC1} が本明細書で定義される通りである、式（CC）の化合物およびその α -チオ三リン酸塩の例を示している。

【図6-7】図6は、 R^{CC1} 、 R^{CC2} 、 R^{CC3a} 、 R^{CC3b} 、 R^{CC4} 、 R^{CC5} 、 R^{CC6} 、 R^{CC7} 、 R^{CC8} 、 R^{CC9} および B^{CC1} が本明細書で定義される通りである、式（CC）の化合物およびその α -チオ三リン酸塩の例を示している。

【図 8-3】 図 8 は、 $R^{B B 1}$ 、 $R^{B B 2}$ 、 $R^{B B 3}$ 、 $R^{B B 4}$ 、 $R^{B B 5}$ 、 $R^{B B 6}$ 、 50

【図 9-1】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している

【図 9-2】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している

【図 9-3】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである。式 (I) の化合物の例を示している。

【図 9-4】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している

【図 9-5】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである。式 (I) の化合物の例を示している

【図 9-6】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している

【図 9-7】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している

【図 9-8】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである。式 (I) の化合物の例を示している。

【図 9-9】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである。式 (I) の化合物の例を示している。

【図 9-10】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 B^{1A} 、 Z^{1B} 、 R^{1B} 、 Z^2 、 O^2 、 R^{1C} 、 R^{2C} 、 R^{3C} 、 R^{4C} 、 R^{5C} 、 B^{1C} 、 Z^{1D} および R^{1D} が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している。

【図 9-11】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 R^1A 、 R^2A 、 R^3A 、 R^4A 、 R^5A 、 B^1A 、 Z^1B 、 R^1B 、 Z^2 、 O^2 、 R^1C 、 R^2C 、 R^3C 、 R^4C 、 R^5C 、 B^1C 、 Z^1D および R^1D が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している。

【図 9-12】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 B^{1A} 、 Z^{1B} 、 R^{1B} 、 Z^2 、 O^2 、 R^{1C} 、 R^{2C} 、 R^{3C} 、 R^{4C} 、 R^{5C} 、 B^{1C} 、 Z^{1D} および R^{1D} が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している。

【図9-25】図9は、 Z^1 、 O^1 、 R^1A 、 R^2A 、 R^3A 、 R^4A 、 R^5A 、 B^1A 、 Z^1B 、 R^1B 、 Z^2 、 O^2 、 R^1C 、 R^2C 、 R^3C 、 R^4C 、 R^5C 、 B^1C 、 Z

50

50

【図 9-50】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 Z

50

10

【図 9-54】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している。

20

【図 9-56】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 R^1A 、 R^2A 、 R^3A 、 R^4A 、 R^5A 、 B^1A 、 Z^1B 、 R^1B 、 Z^2 、 O^2 、 R^1C 、 R^2C 、 R^3C 、 R^4C 、 R^5C 、 B^1C 、 Z^1D および R^1D が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している。

30

【図 9-58】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している。

【図 9-59】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 $R^1 A$ 、 $R^2 A$ 、 $R^3 A$ 、 $R^4 A$ 、 $R^5 A$ 、 $B^1 A$ 、 $Z^1 B$ 、 $R^1 B$ 、 Z^2 、 O^2 、 $R^1 C$ 、 $R^2 C$ 、 $R^3 C$ 、 $R^4 C$ 、 $R^5 C$ 、 $B^1 C$ 、 $Z^1 D$ および $R^1 D$ が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している。

【図 9-60】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 B^{1A} 、 Z^{1B} 、 R^{1B} 、 Z^2 、 O^2 、 R^{1C} 、 R^{2C} 、 R^{3C} 、 R^{4C} 、 R^{5C} 、 B^{1C} 、 Z^{1D} および R^{1D} が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している。

【図 9-61】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 R^1A 、 R^2A 、 R^3A 、 R^4A 、 R^5A 、 B^1A 、 Z^1B 、 R^1B 、 Z^2 、 O^2 、 R^1C 、 R^2C 、 R^3C 、 R^4C 、 R^5C 、 B^1C 、 Z^1D および R^1D が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している。

【図 9-62】図 9 は、 Z^1 、 O^1 、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 B^{1A} 、 Z^{1B} 、 R^{1B} 、 Z^2 、 O^2 、 R^{1C} 、 R^{2C} 、 R^{3C} 、 R^{4C} 、 R^{5C} 、 B^{1C} 、 Z^{1D} および R^{1D} が本明細書で定義された通りである、式 (I) の化合物の例を示している。

【図9-63】図9は、 Z^1 、 O^1 、 R^1A 、 R^2A 、 R^3A 、 R^4A 、 R^5A 、 B^1A 、 Z^1B 、 R^1B 、 Z^2 、 O^2 、 R^1C 、 R^2C 、 R^3C 、 R^4C 、 R^5C 、 B^1C 、 Z^1D および R^1D が本明細書で定義された通りである、式(I)の化合物の例を示している。

【図9-64】図9は、 Z^1 、 O^1 、 R^1A 、 R^2A 、 R^3A 、 R^4A 、 R^5A 、 B^1A 、 Z^1B 、 R^1B 、 Z^2 、 O^2 、 R^1C 、 R^2C 、 R^3C 、 R^4C 、 R^5C 、 B^1C 、 Z^1D および R^1D が本明細書で定義された通りである、式(I)の化合物の例を示している。

【図9-65】図9は、 Z^1 、 O^1 、 R^1A 、 R^2A 、 R^3A 、 R^4A 、 R^5A 、 B^1A 、 Z^1B 、 R^1B 、 Z^2 、 O^2 、 R^1C 、 R^2C 、 R^3C 、 R^4C 、 R^5C 、 B^1C 、 Z^1D および R^1D が本明細書で定義された通りである、式(I)の化合物の例を示している。

10

【図9-66】図9は、 Z^1 、 O^1 、 R^1A 、 R^2A 、 R^3A 、 R^4A 、 R^5A 、 B^1A 、 Z^1B 、 R^1B 、 Z^2 、 O^2 、 R^1C 、 R^2C 、 R^3C 、 R^4C 、 R^5C 、 B^1C 、 Z^1D および R^1D が本明細書で定義された通りである、式(I)の化合物の例を示している。

【発明を実施するための形態】

【0012】

ピコルナウイルス科に含まれるウイルスは、無エンベロープの、プラス鎖の、一本鎖の、球状の、正二十面体カプシドを有するRNAウイルスである。ピコルナウイルスゲノムは、およそ7～8キロベース長であり、IRES（内部リボソーム侵入部位）を有する。これらのウイルスは、3'末端においてポリアデニル化されており、capの代わりに5'末端にVPGタンパク質を有する。ピコルナウイルス科に含まれる属としては、アフトウイルス属、アクアマウイルス属、アビヘパトウイルス属、カルジオウイルス属、コサウイルス属、ディシピウイルス属、エンテロウイルス属、エルボウイルス属、ヘパトウイルス属、コブウイルス属、メグリウイルス属（Megrivirus）、パレコウイルス属、ライノウイルス属、サリウイルス属、サペロウイルス属、セネカウイルス属、テッシュウウイルス属およびトゥレモウイルス属が挙げられる。

20

【0013】

エンテロウイルスは、糞口経路を通じて、および／または呼吸器飛沫のエアロゾルを介して伝染し、高い伝染性を有する。エンテロウイルスの属としては、以下を含むいくつかの種が挙げられる：エンテロウイルスA型、エンテロウイルスB型、エンテロウイルスC型、エンテロウイルスD型、エンテロウイルスE型、エンテロウイルスF型、エンテロウイルスG型、エンテロウイルスH型、エンテロウイルスJ型、ライノウイルスA型、ライノウイルスB型およびライノウイルスC型。以下の血清型も前記エンテロウイルスの種に含まれる：ポリオウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルスおよびエンテロウイルス。

30

【0014】

ライノウイルスは感冒の原因となる。ライノウイルスは、それらの呼吸器経路を通じた伝染および鼻部内での複製から命名されている。免疫は各血清型に対して発達するため、人は生涯、多数のライノウイルスに感染する可能性がある。従って、各血清型は新しい感染症を引き起こす可能性がある。

40

【0015】

A型肝炎感染症は、A型肝炎ウイルスによる感染の結果である。ヘパトウイルスは糞口経路を通じて伝染する。伝染は、汚染した食物もしくは水の摂取により、または感染者との直接的接触を通じて、個人間で起こり得る。

【0016】

パレコウイルスとしては、ヒトパレコウイルス1型（エコーウイルス22型）、ヒトパレコウイルス2型（エコーウイルス23型）、ヒトパレコウイルス3型、ヒトパレコウイルス4型、ヒトパレコウイルス5型およびヒトパレコウイルス6型が挙げられる。

50

【0017】

フラビウイルス科に含まれるウイルスは、エンベロープを有する、プラス鎖の、一本鎖の、球状の、正二十面体形カプシドを有するRNAウイルスである。これらのウイルスは5'末端においてポリアデニル化されているが、3'ポリアデニル化末端を欠く。フラビウイルス科に含まれる属としては以下が挙げられる：フラビウイルス、ペスチウイルスおよびヘパシウイルス。フラビウイルス科ウイルスは主に節足動物媒介性であり、しばしば、蚊およびマダニを介して伝染する。

【0018】

フラビウイルスとしては、いくつかの脳炎ウイルス（例えば、日本脳炎ウイルス（JEV）、セントルイス脳炎ウイルス（SLEV）およびダニ媒介性脳炎ウイルス（TBEV））、デングウイルス1～4（DENV）、西ナイルウイルス（WNV）および黄熱病ウイルス（YFV）が挙げられる。ペスチウイルス属に含まれるウイルスとしては、ウシウイルス性下痢症ウイルス1、ウシウイルス性下痢症ウイルス2、およびブタコレラウイルスが挙げられる。

【0019】

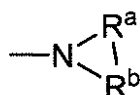
定義

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者により一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての特許、出願、公開された出願および他の刊行物は、特に指示のない限り、それらの全体が参照によって援用される。本明細書のある用語に複数の定義が存在する場合、特に指示のない限り、このセクションにおける定義が優先される。

【0020】

本明細書で使用される場合、あらゆる「R」基、例えば、限定はされないが、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5A 、 R^5B 、 R^6A 、 R^6B 、 R^6C 、 R^6D 、 R^6E 、 R^6F 、 R^6G 、 R^6H 、 R^7A 、 R^7B 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} および R^{A4} は、指示原子に結合している可能性がある置換基を表す。R基は置換されていても非置換であってもよい。2つの「R」基が「一緒になって」と記載された場合、これらのR基およびそれらが結合している原子は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロ環を形成し得る。例えば、限定はされないが、 NR^aR^b 基の R^a および R^b が「一緒になって」と表された場合、それは、 R^a および R^b が互いに共有結合して環

【化1】



を形成することを意味する。さらに、代わりに、2つの「R」基がそれらが結合している原子と「一緒になって」環を形成すると記載された場合、R基は、上記で定義した可変部(variable)または置換基に限定されない。

【0021】

ある基が「所望により置換された」と記載されている場合は常に、その基は非置換であってもよいし、あるいは指示された置換基のうちの一つまたは複数で置換されていてもよい。同様に、ある基が「非置換または置換されている」と記載されている場合で、置換されている場合、置換基は一つまたは複数の指示された置換基から選択され得る。置換基が指示されていない場合、それは、指示された「所望により置換された」または「置換された」基が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（ア

ルキル)、(ヘテロシクリル)アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、アジド、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、アミノ、一置換アミノ基および二置換アミノ基から個々におよび独立して選択される一つまたは複数の基で置換されていてもよいことを意味する。

【0022】

本明細書で使用される場合、「a」および「b」が整数である「C_a~C_b」は、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基内の炭素原子の数、またはシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基の環内の炭素原子の数を指す。すなわち、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルの環、シクロアルケニルの環、アリールの環、ヘテロアリールの環またはヘテロシクリル基の環は、「a」~「b」個(包括的)の炭素原子を含有し得る。従って、例えば、「C₁~C₄アルキル」基は、1~4個の炭素を有する全てのアルキル基、すなわち、CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-および(CH₃)₃C-を指す。アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基に関して「a」も「b」も指定されていない場合、これらの定義に記載される最も広い範囲が仮定されるべきである。

【0023】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、完全飽和した(二重結合も三重結合も有さない)炭化水素基を含む直鎖または分岐状の炭化水素鎖を指す。アルキル基は1~20個の炭素原子を有し得る(本明細書中に現れる場合は常に、「1~20」等の数値範囲は所与の範囲内の各々の整数を指し;例えば、「1~20個の炭素原子」は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等、20個以下の炭素原子からなり得ることを意味し、ただし、本定義は数値範囲が指定されていない場合の用語「アルキル」の出現も包含する)。アルキル基は、1~10個の炭素原子を有する中型アルキルであってもよい。アルキル基は、1~6個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。本化合物のアルキル基は、「C₁~C₄アルキル」または同様の名称で称され得る。例示のみを目的として、「C₁~C₄アルキル」は、アルキル鎖内に1~4個の炭素原子が存在すること、すなわち、アルキル鎖がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルから選択されることを示す。典型的なアルキル基としては、限定はされないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。アルキル基は置換されていても非置換であってもよい。

【0024】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、直鎖または分岐状の炭化水素鎖内に一つまたは複数の二重結合を含有するアルキル基を指す。アルケニル基の例としては、アレニル、ビニルメチルおよびエテニルが挙げられる。アルケニル基は非置換であっても置換されていてもよい。

【0025】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、直鎖または分岐状の炭化水素鎖内に一つまたは複数の三重結合を含有するアルキル基を指す。アルキニルの例としては、エチニルおよびプロピニルが挙げられる。アルキニル基は非置換であっても置換されていてもよい。

【0026】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、完全飽和した(二重結合も三重結合も有さない)単環式または複環式の炭化水素環系を指す。2つ以上の環から構成される

10

20

30

40

50

場合、これらの環は縮合様式で結合され得る。シクロアルキル基は、3～10個の環内原子、または3～8個の環内原子を含有し得る。シクロアルキル基は非置換であっても置換されていてもよい。典型的なシクロアルキル基としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。

【0027】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの環内に一つまたは複数の二重結合を含有する単環式または複環式の炭化水素環系を指し；ただし、2つ以上存在する場合、二重結合は全ての環にわたって完全に非局在化した π 電子系を形成し得ない（そうでない場合、その基は、本明細書で定義されるように、「アリール」である）。2つ以上の環から構成される場合、これらの環は縮合様式で連結され得る。シクロアルケニルは3～10個の環内原子または3～8個の環内原子を含有し得る。シクロアルケニル基は非置換であっても置換されていてもよい。

10

【0028】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、全ての環にわたって完全に非局在化した π 電子系を有する、炭素環式（全て炭素）の単環式または多環式の芳香環系（2個の環状炭素が化学結合を共有する縮合環系を含む）を指す。アリール基内の炭素原子の数は変動し得る。例えば、アリール基は C_6-C_{14} アリール基、 C_6-C_{10} アリール基、または C_6 アリール基であり得る。アリール基の例としては、限定はされないが、ベンゼン、ナフタレンおよびアズレンが挙げられる。アリール基は置換されていても非置換であってもよい。

20

【0029】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、一つまたは複数のヘテロ原子（例えば、1～5個のヘテロ原子）、すなわち、窒素、酸素および硫黄を含むがこれらに限定はされない炭素以外の元素を含有する、単環式、二環式および三環式の芳香環系（完全に非局在化した π 電子系を有する環系）を指す。ヘテロアリール基の環内原子の数は変動し得る。例えば、ヘテロアリール基は、4～14個の環内原子、5～10個の環内原子または5～6個の環内原子を含有し得る。さらに、用語「ヘテロアリール」は、2個の環、例えば、少なくとも1個のアリール環および少なくとも1個のヘテロアリール環、または少なくとも2個のヘテロアリール環が少なくとも1つの化学結合を共有する縮合環系も包含する。ヘテロアリール環の例としては、限定はされないが、フラン、フラザン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンズオキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、チアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリンおよびトリアジンが挙げられる。ヘテロアリール基は置換されていても非置換であってもよい。

30

40

【0030】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」または「ヘテロ脂環式基」は、炭素原子が1～5個のヘテロ原子と共に環系を構成する、3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、最大18員の単環式環系、二環式環系、および三環式環系を指す。ヘテロ環は、全ての環にわたって完全に非局在化した π 電子系が生じないように位置している、一つまたは複数の不飽和結合を所望により含有していてもよい。ヘテロ原子は炭素以外の元素、例えば、限定はされないが、酸素、硫黄、および窒素である。ヘテロ環は一つまたは複数のカルボニル官能基またはチオカルボニル官能基をさらに含有していてもよく、その結果、前記定義にはラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミドおよび環状カルバメート等のオキソ系およびチオ系が含まれる。2つ以上の環から構成される場合、こ

50

これらの環は、縮合様式で結合し得る。さらに、ヘテロシクリルまたはヘテロ脂環式基内のあらゆる窒素は四級化されていてもよい。ヘテロシクリル基またはヘテロ脂環式基は非置換であっても置換されていてもよい。このような「ヘテロシクリル」または「ヘテロ脂環式」基の例の例としては、限定はされないが、1, 3-ダイオキシシ、1, 3-ジオキサシ、1, 4-ジオキサシ、1, 2-ジオキサソラン、1, 3-ジオキサソラン、1, 4-ジオキサソラン、1, 3-オキサチアン、1, 4-オキサチン、1, 3-オキサチオラン、1, 3-ジチオール、1, 3-ジチオラン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロ-1, 4-チアジン、2H-1, 2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキサソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサシ、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソキサゾリン、イソキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジンN-オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、4-ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキサピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホン、およびこれらのベンゾ縮環類似体（例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリンおよび3, 4-メチレンジオキシフェニル）が挙げられる。

【0031】

本明細書で使用される場合、「アラルキル」および「アリール（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として連結されたアリール基を指す。アリール（アルキル）の低級アルキレンおよびアリール基は置換されていても非置換であってもよい。例としては、限定はされないが、ベンジル、2-フェニル（アルキル）、3-フェニル（アルキル）、およびナフチル（アルキル）が挙げられる。

【0032】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアラルキル」および「ヘテロアリール（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として連結されたヘテロアリール基を指す。ヘテロアリール（アルキル）の低級アルキレンおよびヘテロアリール基は置換されていても非置換であってもよい。例としては、限定はされないが、2-チエニル（アルキル）、3-チエニル（アルキル）、フリル（アルキル）、チエニル（アルキル）、ピロリル（アルキル）、ピリジル（アルキル）、イソオキサゾリル（アルキル）、イミダゾリル（アルキル）、およびそれらのベンゾ縮環類似体が挙げられる。

【0033】

「（ヘテロ脂環）アルキル」および「（ヘテロシクリル）アルキル」は、低級アルキレン基を介して置換基として連結されたヘテロ環式基またはヘテロ脂環式基を指す。ヘテロシクリル（アルキル）の低級アルキレンおよびヘテロシクリルは置換されていても非置換であってもよい。例としては、限定はされないが、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル（メチル）、ピペリジン-4-イル（エチル）、ピペリジン-4-イル（プロピル）、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル（メチル）、および1, 3-チアジナン-4-イル（メチル）が挙げられる。

【0034】

「低級アルキレン基」は、それらの末端炭素原子を介して分子断片を連結するための結合を形成する直鎖状-CH₂-繋留基である。例としては、限定はされないが、メチレン（-CH₂-）、エチレン（-CH₂CH₂-）、プロピレン（-CH₂CH₂CH₂-）、およびブチレン（-CH₂CH₂CH₂CH₂-）が挙げられる。低級アルキレン基は、低級アルキレン基の一つまたは複数の水素を、「置換された」の定義下に列挙される置換基で置換することにより、置換され得る。

【0035】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は式-ORを指し、式中Rは、本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアリール（アルキル）ま

10

20

30

40

50

たはヘテロシクリル（アルキル）である。アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、1-メチルエトキシ（イソプロポキシ）、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、フェノキシおよびベンゾキシが非限定的に列挙される。アルコキシは置換されていても非置換であってもよい。

【0036】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基として連結された水素 アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、アラルキル、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）を指す。例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、およびアクリルが挙げられる。アシルは置換されていても非置換であってもよい。

10

【0037】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」は、水素原子のうちの一つまたは複数がヒドロキシ基で置換されているアルキル基を指す。例示的なヒドロキシアルキル基としては、限定はされないが、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピルおよび2, 2-ジヒドロキシエチルが挙げられる。ヒドロキシアルキルは置換されていても非置換であってもよい。

【0038】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、水素原子のうちの一つまたは複数がハロゲンで置換されているアルキル基（例えば、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびトリハロアルキル）を指す。このような基としては、限定はされないが、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-クロロ-2-フルオロメチルおよび2-フルオロイソブチルが挙げられる。ハロアルキルは置換されていても非置換であってもよい。

20

【0039】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、水素原子のうちの一つまたは複数がハロゲンで置換されている-O-アルキル（例えば、モノハロアルコキシ、ジハロアルコキシおよびトリハロアルコキシ）を指す。このような基としては、限定はされないが、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-クロロ-2-フルオロメトキシおよび2-フルオロイソブトキシが挙げられる。ハロアルコキシは置換されていても非置換であってもよい。

30

【0040】

「スルフェニル」基は、Rが水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る「-SR」基を指す。スルフェニルは置換されていても非置換であってもよい。

【0041】

「スルフィニル」基は、Rがスルフェニルに関して定義されたものと同一であり得る「-S(=O)-R」基を指す。スルフィニルは置換されていても非置換であってもよい。

【0042】

「スルホニル」基は、Rがスルフェニルに関して定義されたものと同一であり得る「SO₂R」基を指す。スルホニルは置換されていても非置換であってもよい。

40

【0043】

「O-カルボキシ」基は、Rが本明細書で定義されるような水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る「RC(=O)O-」基を指す。O-カルボキシは置換されていても非置換であってもよい。

【0044】

用語「エステル」および「C-カルボキシ」は、RがO-カルボキシに関して定義され

50

たものと同一であり得る「 $-C(=O)OR$ 」基を指す。エステルおよびC-カルボキシは置換されていても非置換であってもよい。

【0045】

「チオカルボニル」基は、RがO-カルボキシに関して定義されたものと同一であり得る「 $-C(=S)R$ 」基を指す。チオカルボニルは置換されていても非置換であってもよい。

【0046】

「トリハロメタンスルホニル」基は、各Xがハロゲンである「 X_3CSO_2- 」基を指す。

【0047】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、各Xがハロゲンであり、 R_A が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）である、「 $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ 」基を指す。

【0048】

用語「アミノ」は、本明細書で使用される場合、 $-NH_2$ 基を指す。

【0049】

本明細書で使用される場合、用語「ヒドロキシ」は $-OH$ 基を指す。

【0050】

「シアノ」基は「 $-CN$ 」基を指す。

【0051】

用語「アジド」は、本明細書で使用される場合、 $-N_3$ 基を指す。

【0052】

「イソシアナト」基は「 $-NCO$ 」基を指す。

【0053】

「チオシアナト」基は「 $-CNS$ 」基を指す。

【0054】

「イソチオシアナト」基は「 $-NCS$ 」基を指す。

【0055】

「メルカプト」基は「 $-SH$ 」基を指す。

【0056】

「カルボニル」基は $C=O$ 基を指す。

【0057】

「S-スルホンアミド」基は、 R_A および R_B が独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る「 $-SO_2N(R_A R_B)$ 」基を指す。S-スルホンアミドは置換されていても非置換であってもよい。

【0058】

「N-スルホンアミド」基は、Rおよび R_A が独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基を指す。N-スルホンアミドは置換されていても非置換であってもよい。

【0059】

「O-カルバミル」基は、 R_A および R_B が独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る「 $-OC(=O)N(R_A R_B)$ 」基を指す。O-カルバミルは置換されていても非置換であってもよい。

10

20

30

40

50

【0060】

「N-カルバミル」基は、RおよびR_Aが独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る「ROC(=O)N(R_A)-」基を指す。N-カルバミルは置換されていても非置換であってもよい。

【0061】

「O-チオカルバミル」基は、R_AおよびR_Bが独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る「-OC(=S)-N(R_AR_B)」基を指す。O-チオカルバミルは置換されていても非置換であってもよい。

10

【0062】

「N-チオカルバミル」基は、RおよびR_Aが独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る「ROC(=S)N(R_A)-」基を指す。N-チオカルバミルは置換されていても非置換であってもよい。

【0063】

「C-アミド」基は、R_AおよびR_Bが独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る「-C(=O)N(R_AR_B)」基を指す。C-アミドは置換されていても非置換であってもよい。

20

【0064】

「N-アミド」基は、RおよびR_Aが独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る「RC(=O)N(R_A)-」基を指す。N-アミドは置換されていても非置換であってもよい。

30

【0065】

用語「ハロゲン原子」または「ハロゲン」は、本明細書で使用される場合、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素等の、元素周期表第7列の放射線安定性 (radio-stable) 原子のいずれか1つを意味する。

【0066】

置換基の数が指定されていない場合（例えば、ハロアルキル）、一つまたは複数の置換基が存在し得る。例えば「ハロアルキル」は、一つまたは複数の同じまたは異なるハロゲンを含み得る。別の例として、「C₁-C₃アルコキシフェニル」は、1、2または3個の原子を含有する、一つまたは複数の同じまたは異なるアルコキシ基を含み得る。

【0067】

本明細書で使用される場合、いかなる保護基、アミノ酸および他の化合物の略語も、特に指示がない限り、それらの通常の用法、認知されている略語、または生化学命名法に関するIUPAC-IUB委員会 (Biochem. 11:942-944 (1972)を参照) に従う。

40

【0068】

用語「ヌクレオシド」は、当業者によって理解されるその通常の意味で本明細書において使用され、ヘテロ環式塩基またはその互変異性体に結合した、例えば、プリン塩基の9位またはピリミジン塩基の1位を介して結合した、所望により置換されたペントース部分または修飾されたペントース部分から構成される化合物を指す。例としては、限定はされないが、リボース部分を含むリボヌクレオシドおよびデオキシリボース部分を含むデオキシリボヌクレオシドが挙げられる。修飾されたペントース部分は、酸素原子が炭素で置換

50

されており、および／または炭素が硫黄原子または酸素原子で置換されている、ペントース部分である。「ヌクレオシド」は、置換された塩基および／または糖部分を有し得る単量体である。さらに、ヌクレオシドは、巨大なDNAおよび／またはRNAポリマーおよびオリゴマー内に組み込まれ得る。いくつかの場合、ヌクレオシドはヌクレオシド類似体薬剤であり得る。

【0069】

用語「ヌクレオチド」は、当業者によって理解されるその通常の意味で本明細書において使用され、例えば、5'位にペントース部分に結合したリン酸エステルを有するヌクレオシドを指す。

【0070】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロ環式塩基」は、所望により置換されたペントース部分または修飾されたペントース部分に結合している場合がある、所望により置換された窒素含有ヘテロシクリルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロ環式塩基は、所望により置換されたプリン塩基、所望により置換されたピリミジン塩基および所望により置換されたトリアゾール塩基（例えば、1, 2, 4-トリアゾール）から選択され得る。用語「プリン塩基」は、当業者によって理解されるその通常の意味で本明細書において使用され、その互変異性体も包含する。同様に、用語「ピリミジン塩基」は、当業者によって理解されるその通常の意味で本明細書において使用され、その互変異性体も包含する。所望により置換されたプリン塩基の非限定的な列挙には、プリン、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、キサンチン、アロキサンチン、7-アルキルグアニン（例えば7-メチルグアニン）、テオブロミン、カフェイン、尿酸およびイソグアニンが含まれる。ピリミジン塩基の例としては、限定はされないが、シトシン、チミン、ウラシル、5, 6-ジヒドロウラシルおよび5-アルキルシトシン（例えば、5-メチルシトシン）が挙げられる。所望により置換されたトリアゾール塩基の例は1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドである。ヘテロ環式塩基の他の非限定例には、ジアミノプリン、8-オキソ-N⁶-アルキルアデニン（例えば、8-オキソ-N⁶-メチルアデニン）、7-デアザキサンチン、7-デアザグアニン、7-デアザアデニン、N⁴, N⁴-エタノシトシン、N⁶, N⁶-エタノ-2, 6-ジアミノプリン、5-ハロウラシル（例えば、5-フルオロウラシルおよび5-ブロモウラシル）、プソイドシトシン、イソシトシン、イソグアニン、並びに米国特許第5, 432, 272号および同第7, 125, 855号に記載される他のヘテロ環式塩基が含まれ、前記米国特許はさらなるヘテロ環式塩基の開示という限定された目的のために参照によって本明細書に援用される。いくつかの実施形態では、ヘテロ環式塩基はアミンまたはエノール保護基で所望により置換され得る。

【0071】

用語「-N連結型アミノ酸」は、主鎖のアミノ基または一置換アミノ基を介して指示部分に結合したアミノ酸を指す。前記アミノ酸が-N連結型アミノ酸において結合している場合、主鎖のアミノ基または一置換アミノ基の一部である水素の1つは存在せず、前記アミノ酸は窒素を介して結合している。N結合型アミノ酸は置換されていても非置換であってもよい。

【0072】

用語「-N連結型アミノ酸エステル誘導体」は、主鎖カルボン酸基がエステル基に変換されているアミノ酸を指す。いくつかの実施形態では、前記エステル基は、アルキル-O-C(=O)-、シクロアルキル-O-C(=O)-、アリール-O-C(=O)-およびアリール(アルキル)-O-C(=O)-から選択される式を有する。エステル基の非限定的な列挙には、以下の置換および非置換バージョンが含まれる：メチル-O-C(=O)-、エチル-O-C(=O)-、n-プロピル-O-C(=O)-、イソプロピル-O-C(=O)-、n-ブチル-O-C(=O)-、イソブチル-O-C(=O)-、tert-ブチル-O-C(=O)-、ネオペンチル-O-C(=O)-、シクロプロピル-O-C(=O)-、シクロブチル-O-C(=O)-、シクロペンチル-O-C(=O)-、シクロヘキシル-O-C(=O)-、フェニル-O-C(=O)-、ベンジル-O

—C(=O)—およびナフチル—O—C(=O)—。N結合型アミノ酸エステル誘導体は置換されていても非置換であってもよい。

【0073】

用語「—O連結型アミノ酸」は、その主鎖カルボン酸基由来のヒドロキシを介して指示された部分に結合しているアミノ酸を指す。アミノ酸が—O連結型アミノ酸において結合している場合、その主鎖カルボン酸基由来のヒドロキシの一部である水素は存在せず、前記アミノ酸は酸素を介して結合している。O結合型アミノ酸は置換されていても非置換であってもよい。

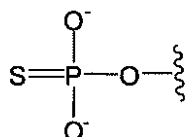
【0074】

本明細書で使用される場合、用語「アミノ酸」は、あらゆるアミノ酸（標準アミノ酸および非標準アミノ酸の両方）、例えば、限定はされないが、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸および δ -アミノ酸を指す。適切なアミノ酸の例としては、限定はされないが、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファンおよびバリンが挙げられる。適切なアミノ酸のさらなる例としては、限定はされないが、オルニチン、ヒブシン、2-アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、 γ -アミノ酪酸、シトルリン、 β -アラニン、 α -エチルグリシン、 α -プロピルグリシンおよびノルロイシンが挙げられる。

【0075】

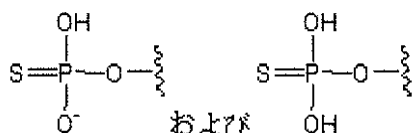
用語「ホスホロチオエート」および「ホスホチオエート」は、一般式

【化2】



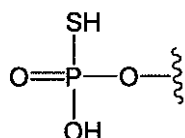
の化合物、そのプロトン化形態（例えば、

【化3】



) およびその互変異性体（例えば、

【化4】



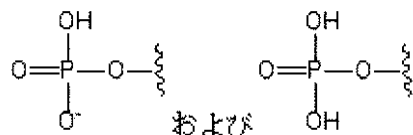
) を指す。

【0076】

本明細書で使用される場合、用語「ホスフェート」は、当業者によって理解されるその

通常の意味で使用され、そのプロトン化形態（例えば、

【化 5】



）も包含する。本明細書で使用される場合、用語「モノホスフェート」、「ジホスフェート」および「トリホスフェート」は、当業者によって理解されるその通常の意味で使用され、プロトン化形態も包含する。

【0077】

用語「保護基 (protecting group)」および「保護基 (protecting groups)」は、本明細書で使用される場合、分子内の既存の基が望まれない化学反応を起こすことを防ぐために分子に付加される、あらゆる原子または原子団を指す。保護基部分の例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, および J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973 に記載されており、これらは共に適切な保護基を開示するという限定された目的のために参照によって本明細書に援用される。保護基部分は、ある特定の反応条件に対し安定であり、且つ当該技術分野より知られている方法論を用いて好都合な段階で容易に除去されるように、選択され得る。保護基の非限定的な列举には、ベンジル；置換ベンジル；アルキルカルボニルおよびアルコキシカルボニル（例えば、*t*-ブトキシカルボニル (BOC)、アセチル、またはイソブチリル）；アリールアルキルカルボニルおよびアリールアルコキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）；置換メチルエーテル（例えばメトキシメチルエーテル）；置換エチルエーテル；置換ベンジルエーテル；テトラヒドロピラニルエーテル；シリル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリルオキシメチル、[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルまたは*t*-ブチルジフェニルシリル）；エステル（例えば安息香酸エステル）；炭酸（例えばメトキシメチルカーボネート）；スルホン酸（例えばトシル酸またはメシル酸）；非環式ケタール（例えばジメチルアセタール）；環式ケタール（例えば、1, 3-ジオキサソラン、1, 3-ジオキサソランおよび本明細書に記載のもの）；非環式アセタール；環式アセタール（例えば、本明細書に記載のもの）；非環式ヘミアセタール；環式ヘミアセタール；環式ジチオケタール（例えば、1, 3-ジチアソランまたは 1, 3-ジチオラン）；オルトエステル（例えば、本明細書に記載のもの）およびトリアリールメチル基（例えば、トリチル；モノメトキシトリチル (MMTr)；4, 4'-ジメトキシトリチル (DMTr)；4, 4', 4''-トリメトキシトリチル (TMTr)；および本明細書に記載のもの）が含まれる。

【0078】

用語「薬剂的に許容できる塩」は、投与された生物に対し有意な刺激作用を生じず、化合物の生物活性および特性を抑止しない、化合物の塩を指す。いくつかの実施形態では、前記塩は化合物の酸付加塩である。医薬塩は、化合物を、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸または臭化水素酸）、硫酸、硝酸およびリン酸等の無機酸と反応させることによって得ることができる。医薬塩は、化合物を、脂肪族または芳香族のカルボン酸またはスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、サリチル酸またはナフタレンスルホン酸等の有機酸と反応させることによって得ることができる。医薬塩は、化合物を塩基と反応させて、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩等の塩、ジシクロヘキシルアミン、*N*-メチル-*D*-グルカミン、トリス（ヒロ

ドキシメチル) メチルアミン、 C_1-C_7 アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン等の有機塩基の塩、並びにアルギニンおよびリジン等のアミノ酸との塩を形成することによっても得ることができる。

【0079】

特に添付の特許請求の範囲における、本願で使用される用語および句、並びにその変形語は、特に明確な記載がない限り、限定的とは逆に、非限定的 (open ended) と解釈されるべきである。上記の例として、用語「を含む (including)」は、「を含むがこれらに限定はされない (including, without limitation)」、「を含むがこれらに限定はされない (including but not limited to)」等を意味するように読まれるべきであり；用語「を含んで成る (comprising)」は、本明細書で使用される場合、「を含む (including)」10、「を含有する (containing)」、または「を特徴とする (characterized by)」と同義であり、包括的または非限定的 (open-ended) であり、追加の未記載の要素または方法段階を除外せず；用語「を有する (having)」は、「を少なくとも有する (having at least)」と解釈されるべきであり；用語「を含む (includes)」は、「を含むがこれらに限定はされない (includes but is not limited to)」と解釈されるべきであり；用語「例」は、議論されている物品の典型的な実例を提供するために使用され、その網羅的または限定的な列挙ではなく；「好ましくは (preferably)」、「好ましい (preferred)」20、「所望の (desired)」、または「望ましい (desirable)」のような用語、および同様の意味の語の使用は、ある特定の特徴が構造または機能にとって決定的、必須、さらには重要であることを示していると理解されるべきではなく、特定の実施形態において利用されてもされなくてもよい代替的または追加の特徴を単に強調する目的であると理解されるべきである。さらに、用語「を含んで成る (comprising)」は、句「を少なくとも有する (having at least)」または「少なくとも含む (including at least)」と同義であると解釈されるべきである。工程に関連して使用される場合、用語「を含んで成る (comprising)」は、前記工程が少なくとも記載された段階を含むが、追加の段階を含んでいてもよいことを意味する。化合物、組成物またはデバイスに関連して使用される場合、用語「を含んで成る (comprising)」は、前記化合物、組成物またはデバイスが少なくとも記載された特徴または成分を含むが、追加の特徴または成分を含んでいてもよいことを意味する。同様に、接続詞「および」で連結された物品群は、それら物品の各々すべてがその分類中に存在することを要求していると読まれるべきではなく、特に明確な記載がない限りは「および／または」と読まれるべきである。同様に、接続詞「または」で連結された物品群は、その群中の相互排他性を要求していると読まれるべきではなく、特に明確な記載がない限りは「および／または」と読まれるべきである。30

【0080】

本明細書における実質的に全ての複数形および／または単数形の使用に関して、当業者は、文脈および／または使用法に適切である場合、複数形から単数形に、および／または単数形から複数形に変形することができる。明確さのために、様々な単数形／複数形の変換が本明細書に明記される場合がある。不定冠詞「a」または「an」は多数性を排除するものではない。単一の処理装置または他のユニットは、特許請求の範囲に記載されるいくつかの物品の機能を果たし得る。ある特定の基準が相互に異なる従属クレームに記載されているという単なる事実は、これらの基準の組合せを有利に使用することができないことを示すものではない。特許請求の範囲の中のいかなる引用符号も、範囲を限定するものと解釈されるべきではない。40

【0081】

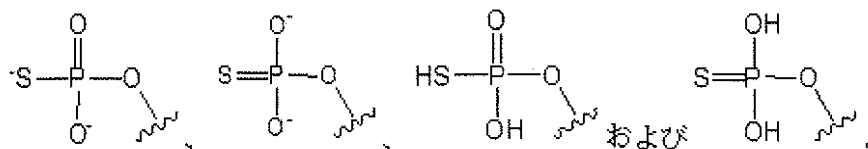
一つまたは複数のキラル中心を有する本明細書に記載のあらゆる化合物において、絶対立体化学により明白に示されていない場合、各々の中心は独立してR-立体配置もしくはS-立体配置またはその混合物であり得ることが理解される。従って、本明細書で提供される化合物は、鏡像異性的に純粋である、鏡像異性的に濃縮されている、ラセミ混合物である、ジアステレオ異性的に純粋である、ジアステレオ異性的に濃縮されている、または立体異性体の混合物である場合がある。さらに、EまたはZと定義することのできる幾何50

異性体を生み出す一つまたは複数の二重結合を有する本明細書に記載のあらゆる化合物においては、各々の二重結合が独立してEまたはZ その混合物であり得ると理解される。

【0082】

同様に、記載されるあらゆる化合物に、全ての互変異性型も包含されることが意図されていると理解される。例えば、リン酸およびホスホロチオエート基の全ての互変異性体が包含されることが意図される。ホスホロチオエートの互変異性体の例としては以下が挙げられる：

【化6】



10

さらに、当該技術分野において公知のヘテロ環式塩基の全ての互変異性体、例えば、天然および非天然のプリン塩基およびピリミジン塩基の互変異性体が、包含されることが意図される。

【0083】

20

本明細書で開示される化合物が空の原子価を有する場合、これらの原子価は、水素またはその同位元素、例えば、水素-1（プロチウム）および水素-2（ジウテリウム）で満たされることになっていることを理解されたい。

【0084】

本明細書に記載の化合物が同位体標識され得ることが理解される。ジウテリウム等の同位元素との置換は、例えば、インビボにおける半減期の延長または必要用量の減少等の、より大きな代謝的安定性から生じるある特定の治療上の利点を与え得る。化合物構造内に示される各々の化学元素は、前記元素のあらゆる同位元素を包含し得る。例えば、ある化合物構造において、水素原子は明示されていてもよいし、化合物内に存在していると理解されてもよい。水素原子が存在し得る化合物のあらゆる位置において、水素原子は、水素-1（プロチウム）および水素-2（ジウテリウム）を含むがこれらに限定はされない、水素のあらゆる同位元素であり得る。従って、本明細書における化合物に対する言及は、文脈によって特に明示されない限り、全ての可能な同位体形態を包含する。

30

【0085】

本明細書に記載の方法および組合せは、結晶形（多形としても知られており、これは、化合物の同一の元素組成の異なる結晶充填配置を含む）、非晶相、塩、溶媒和化合物、および水和物を含むと理解される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、水、エタノール等の薬剤的に許容できる溶媒との溶媒和形態で存在する。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態で存在する。溶媒和化合物は化学量論的または非化学量論的な量の溶媒を含有し、水、エタノール等の薬剤的に許容できる溶媒を用いた結晶化の過程で形成され得る。溶媒が水である場合には水和物が形成され、あるいは、溶媒がアルコールである場合にはアルコールが形成される。さらに、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態だけでなく、非溶媒和形態でも存在し得る。概して、本明細書で提供される化合物および方法の目的のために、溶媒和形態は非溶媒和形態と等価であると見なされる。

40

【0086】

数値範囲が提供される場合、上限および下限、並びに各々の範囲の上限と下限の間にある数値は、実施形態に包含されるものと理解される。

【0087】

使用法

50

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染症を治療および／または改善する方法に関し、前記方法は、ピコルナウイルスに感染した対象に、有効量の一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）を含む医薬組成物を投与することを含み得る。本明細書で開示される他の実施形態は、ピコルナウイルス感染症を治療および／または改善する方法に関し、前記方法は、前記ウイルス感染症を患っていることが確認された対象に、有効量の一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）を含む医薬組成物を投与することを含み得る。

10

【0088】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染症の改善および／または治療のための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）を使用することに関し、前記改善および／または治療は、ピコルナウイルスに感染した対象に、有効量の一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）を投与することを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）に関し、前記化合物は、ピコルナウイルスに感染した対象に有効量の一つまたは複数の本明細書に記載の化合物を投与することによりピコルナウイルス感染症を改善および／または治療するために使用され得る。

20

【0089】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染症を改善および／または治療する方法に関し、前記方法は、前記ウイルスに感染した細胞を、有効量の一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）を含む医薬組成物と接触させることを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、ピコルナウイルス感染症の改善および／または治療のための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）を使用することに関し、前記改善および／または治療は、前記ウイルスに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）に関し、前記化合物は、ピコルナウイルスに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることによりピコルナウイルス感染症を改善および／または治療するために使用され得る。

30

40

【0090】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、ピコルナウイルスの複製を阻害する方法に関し、前記方法は、前記ウイルスに感染した細胞を、有効量の一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）を含む医薬組成物と接触させることを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、ピコルナウイルスの複製を阻害するための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）を使用することに関し、前記阻害は、前記ウイルスに感染し

50

た細胞を有効量の前記化合物と接触させることを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩）に関し、前記化合物は、前記ウイルスに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることによりピコルナウイルスの複製を阻害するために使用され得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩は、ピコルナウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害し得、従って、RNAの複製を阻害し得る。いくつかの実施形態では、ピコルナウイルスのポリメラーゼは、ピコルナウイルスに感染した細胞を、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩）と接触させることにより阻害され得る。

10

【0091】

いくつかの実施形態では、ピコルナウイルスは、アフトウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ヘパトウイルスおよびパレコウイルスから選択され得る。エンテロウイルス属の中には、エンテロウイルスA型、エンテロウイルスB型、エンテロウイルスC型、エンテロウイルスD型、エンテロウイルスE型、エンテロウイルスF型、エンテロウイルスG型、エンテロウイルスH型およびエンテロウイルスJ型を含む、エンテロウイルスのいくつかの種が存在する。それぞれのエンテロウイルス種にはいくつかの血清型が含まれる。エンテロウイルス血清型の例としては以下が挙げられる：ポリオウイルス1型、ポリオウイルス2型、ポリオウイルス3型、エコーウイルス1型、エコーウイルス2型、エコーウイルス3型、エコーウイルス4型、エコーウイルス5型、エコーウイルス6型、エコーウイルス7型、エコーウイルス9型、エコーウイルス11型、エコーウイルス12型、エコーウイルス13型、エコーウイルス14型、エコーウイルス15型、エコーウイルス16型、エコーウイルス17型、エコーウイルス18型、エコーウイルス19型、エコーウイルス20型、エコーウイルス21型、エコーウイルス24型、エコーウイルス25型、エコーウイルス26型、エコーウイルス27型、エコーウイルス29型、エコーウイルス30型、エコーウイルス31型、エコーウイルス32型、エコーウイルス33型、エンテロウイルス68型、エンテロウイルス69型、エンテロウイルス70型、エンテロウイルス71型およびビリユイスク（viluisk）ヒト脳脊髄炎ウイルス。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩）は、エンテロウイルス感染症を改善および／または治療し得る。例えば、有効量の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩を、エンテロウイルスに感染した対象に投与することにより、並びに／または、エンテロウイルスに感染した細胞を接触させることにより。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩）は、エンテロウイルスの複製を阻害し得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩は、エンテロウイルスに対して有効であり得、それにより、エンテロウイルス感染症の一つまたは複数の症状を改善し得る。いくつかの実施形態では、エンテロウイルスはエンテロウイルスA型であり得る。他の実施形態では、エンテロウイルスはエンテロウイルスB型であり得る。さらに他の実施形態では、エンテロウイルスはエンテロウイルスC型であり得る。またさらに他の実施形態では、エンテロウイルスはエンテロウイルスD型であり得る。他の実施形態では、エンテロウイルスはエンテロウイルスE型であり得る。さらに他の実施形態では、エンテロウイルスはエンテロウイルスF型であり得る。またさらに他の実施形態では、エンテロウイルスはエンテロウイルスG型であり得る。いくつかの実施形態では、エンテロウイルスはエンテロウイルスH型であり得る。他の実施形態では、エンテロウイルスはエンテロウイルスJ型であり得る。

20

30

40

【0092】

コクサッキーウイルスはA群およびB群に分けられる。A群のコクサッキーウイルスは、弛緩性麻痺を引き起こすことが認められ、一方、B群のコクサッキーウイルスは、痙性麻痺を引き起こすことが認められた。20種超のA群の血清型（CV-A1、CV-A2

50

、CV-A3、CV-A4、CV-A5、CV-A6、CV-A7、CV-A8、CV-A9、CV-A10、CV-A11、CV-A12、CV-A13、CV-A14、CV-A15、CV-A16、CV-A17、CV-A18、CV-A19、CV-A20、CV-A21、CV-A22およびCV-A23）および6種のB群の血清型（CV-B1、CV-B2、CV-B3、CV-B4、CV-B5およびCV-B6）が認められている。コクサッキーウイルス感染症に対する特異的療法は、現在承認されていない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、コクサッキーウイルス感染症を改善および／または治療し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、コクサッキーウイルスの複製を阻害し得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、コクサッキーウイルス感染症の一つまたは複数の症状の改善によって示されるように、コクサッキーウイルスに対して有効であり得る。いくつかの実施形態では、コクサッキーウイルス感染症は、有効量の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を、コクサッキーウイルスに感染した対象に投与することにより、並びに／または、コクサッキーウイルスに感染した細胞を接触させることにより、改善、治療および／または阻害され得る。いくつかの実施形態では、コクサッキーウイルスはコクサッキーウイルスA型であり得る。他の実施形態では、コクサッキーウイルスはコクサッキーウイルスB型であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（一つまたは複数の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、コクサッキーAウイルスによって引き起こされる手、食物および口の疾患を改善および／または治療し得る。

【0093】

エンテロウイルス属に含まれるさらなる種としては、ライノウイルスA型、ライノウイルスB型およびライノウイルスC型が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、ライノウイルス感染症を改善および／または治療し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、ライノウイルスの複製を阻害し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、ライノウイルス複数の血清型に対して有効であり得る。例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、2、5、10、20、40、60、80またはそれより多いライノウイルス血清型を改善および／または治療するために使用され得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、ライノウイルスに対して有効であり得、それにより、ライノウイルス感染症の一つまたは複数の症状を改善し得る。いくつかの実施形態では、ライノウイルス感染症は、有効量の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を、ライノウイルスに感染した対象に投与することにより、並びに／または、ライノウイルスに感染した細胞を接触させることにより、改善、治療および／または阻害され得る。いくつかの実施形態では、コクサッキーウイルスはコクサッキーウイルスA型であり得る。いくつかの実施形態では、ライノウイルスはライノウイルスA型であり得る。他の実施形態では、ライノウイルスはライノウイルスB型であり得る。さらに他の実施形態では、ライノウイルスはライノウイルスC型であり得る。

【0094】

エンテロウイルスの別の種はヘパトウイルスである。A型肝炎はヘパトウイルスの1つの血清型である。A型肝炎のいくつかのヒト遺伝子型、IA、IB、IIA、IIB、III AおよびIII Bが知られている。遺伝子型Iが最も一般的である。現在のところ、A型肝炎感染症を治療するための特異的療法は存在しない。むしろ、治療は事実上、支持

的なものである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、A型肝炎ウイルス感染症等のヘパトウイルス感染症を改善および／または治療し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、ヘパトウイルス（例えば、A型肝炎ウイルス）の複製を阻害し得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、A型肝炎の遺伝子型 I を治療および／または改善し得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、2 以上の A 型肝炎遺伝子型、例えば、2、3、4、5 または 6 つの A 型肝炎遺伝子型に対して有効である。いくつかの実施形態では、ヘパトウイルス感染症は、有効量の式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を、ヘパトウイルスに感染した対象に投与することにより、並びに／または、ヘパトウイルスに感染した細胞を接触させることにより、改善、治療および／または阻害され得る。

【0095】

パレコウイルスはエンテロウイルスの別の種である。パレコウイルスの血清型としては、ヒトパレコウイルス 1 型（エコーウイルス 2 2 型）、ヒトパレコウイルス 2 型（エコーウイルス 2 3 型）、ヒトパレコウイルス 3 型、ヒトパレコウイルス 4 型、ヒトパレコウイルス 5 型およびヒトパレコウイルス 6 型が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、パレコウイルス感染症を改善および／または治療し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、パレコウイルスの複製を阻害し得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、2 つ以上のパレコウイルス血清型に対して有効である。いくつかの実施形態では、パレコウイルス感染症は、有効量の式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を、パレコウイルスに感染した対象に投与することにより、並びに／または、パレコウイルスに感染した細胞を接触させることにより、改善、治療および／または阻害され得る。

【0096】

ピコルナウイルスの他の属としては以下が挙げられる：アクアマウイルス属、アビヘパトウイルス属、カルジオウイルス属、コサウイルス属、ディシピウイルス属、エルボウイルス属、コブウイルス属、メグリウイルス属、サリウイルス属、サペロウイルス属、セネカウイルス属、テッショウウイルス属およびトゥレモウイルス属。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、アクアマウイルス属、アビヘパトウイルス属、カルジオウイルス属、コサウイルス属、ディシピウイルス属、エルボウイルス属、コブウイルス属、メグリウイルス属、サリウイルス属、サペロウイルス属、セネカウイルス属、テッショウウイルス属およびトゥレモウイルス属から選択されるウイルスによって引き起こされるピコルナウイルス感染症を改善および／または治療し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、アクアマウイルス属、アビヘパトウイルス属、カルジオウイルス属、コサウイルス属、ディシピウイルス属、エルボウイルス属、コブウイルス属、メグリウイルス属、サリウイルス属、サペロウイルス属、セネカウイルス属、テッショウウイルス属およびトゥレモウイルス属から選択されるピコルナウイルスの複製を阻害し得る。本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、アクアマウイルス属、アビヘパトウイルス属、カルジオウイルス属、コサウイルス属、ディシピウイルス属、エルボウイルス属、コブウイルス属、メグリウイルス属、サリウイルス属、サペロウイルス属、セネカウイルス属、テッショウウイルス属およびトゥレモウイルス属から選択されるウイルスを

、有効量の本明細書に記載の化合物を前記ウイルスに感染した対象に投与することにより、および／または、前記ウイルスに感染した細胞を有効量の本明細書に記載の化合物と接触させることにより、改善、治療および／または阻害し得る。

【0097】

いくつかの実施形態では、有効量の式（I）および／式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または有効量の一つまたは複数の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、2つ以上のピコルナウイルス属を治療するのに有効であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、2つ以上のピコルナウイルス種を改善および／または治療するために使用され得る。一例として、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、2、3、4、5、またはそれより多いエンテロウイルス種を改善および／または治療するために使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、本明細書に記載の複数のピコルナウイルス血清型を治療するのに有効であり得る。例えば、本明細書に記載の化合物（一つまたは複数の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）は、2、5、10、15またはそれより多いコクサッキーウイルス血清型を治療するのに有効であり得る。

【0098】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症を治療および／または改善する方法に関し、前記方法は、フラビウイルス科に感染した対象に、有効量の一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）を含む医薬組成物を投与することを含み得る。本明細書で開示される他の実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症を治療および／または改善する方法に関し、前記方法は、対象に、有効量の一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）を含む医薬組成物を投与することを含み得る。本明細書に記載のいくつかの実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療するための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）を使用することに関し、前記改善および／または治療は、有効量の一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）を投与することを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）に関し、前記化合物は、対象に有効量の一つまたは複数の本明細書に記載の化合物を投与することによりフラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療するために使用され得る。

【0099】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療する方法に関し、前記方法は、前記ウイルスに感染した細胞を、有効量の一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）を含む医薬組成物と接触させることを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療するための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、

式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）を使用することに関し、前記改善および／または治療は、前記ウイルスに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）に関し、前記化合物は、フラビウイルス科ウイルスに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることにより、フラビウイルス科ウイルス感染症を改善および／または治療するために使用され得る。

【0100】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、フラビウイルス科ウイルスの複製を阻害する方法に関し、前記方法は、前記ウイルスに感染した細胞を、有効量の一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）を含む医薬組成物と接触させることを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、フラビウイルス科ウイルスの複製を阻害するための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）を使用することに関し、前記阻害は、前記ウイルスに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）に関し、前記化合物は、フラビウイルス科ウイルスに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることにより、フラビウイルス科ウイルスの複製を阻害するために使用され得る。いくつかの実施形態では、フラビウイルス科ウイルスのポリメラーゼは、フラビウイルス科ウイルスに感染した細胞を、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）と接触させ、それにより、RNAの複製を阻害することによって、阻害され得る。

【0101】

HCVは、フラビウイルス科に含まれる、エンベロープを有するプラス鎖、RNAウイルスである。NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5AおよびNS5B等の、HCVの種々の非構造タンパク質が存在する。NS5Bは、HCV RNAの複製に関与するRNA依存性RNAポリメラーゼであると考えられている。

【0102】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、HCV感染症を改善および／または治療する方法に関し、前記方法は、HCVに感染した細胞を、有効量の一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）、または一つもしくは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩）を含む医薬組成物と接触させることを含み得る。本明細書に記載の他の実施形態は、HCV感染症を改善および／または治療するための薬剤の製造において、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）を使用することに関し、前記改善および／または治療は、HCVに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることを含み得る。本明細書に記載のさらに他の実施形態は、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩）に関し、前記化合物は、HCVに感染した細胞を有効量の前記化合物と接触させることにより、HCV感染症を改善および／または治療するために使用され得る。

【0103】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、NS5Bポリメラーゼ活性を阻害する方法に関し、前記方法は、C型肝炎ウイルスに感染した細胞を、有効量の式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩と接触させることを含み得

る。本明細書に記載のいくつかの実施形態は、NS5Bポリメラーゼ活性を阻害する方法に関し、前記方法は、C型肝炎ウイルスに感染した対象に、有効量の式(I)および／もしくは式(II)の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩を投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、式(I)および／もしくは式(II)の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害し、それによって、HCV RNAの複製を阻害し得る。いくつかの実施形態では、式(I)および／もしくは式(II)の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、HCVポリメラーゼ(例えば、NS5Bポリメラーゼ)を阻害し得る。

【0104】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、肝線維症、肝硬変および肝臓がんから選択される状態のうちの一つまたは複数を患う対象において、肝線維症、肝硬変および肝臓がんから選択される状態を治療する方法に関し、前記方法は、前記対象に、有効量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物(例えば、式(I)および／もしくは式(II)の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩)を投与することを含み得、ここで、肝臓状態はHCV感染によって引き起こされる。本明細書に記載のいくつかの実施形態は、HCV感染症を有する対象に、有効量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物(例えば、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩)を投与することを含み得る、前記対象における肝機能を上昇させる方法に関する。また、HCV感染症を有する対象に、有効量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物(例えば、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩)を投与することにより、前記対象におけるウイルス性肝障害をさらに低減または除去するための方法が企図される。いくつかの実施形態では、この方法は、肝疾患の進行を遅延または停止することを含み得る。他の実施形態では、前記疾患の過程が逆行され得、肝機能における均衡状態または改善が企図される。いくつかの実施形態では、C型肝炎ウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩)と接触させることにより、肝線維症、肝硬変および／もしくは肝臓がんが治療され得；肝機能が上昇され得；ウイルス性肝障害が低減もしくは除去され得；肝疾患の進行が遅延もしくは停止され得；肝疾患の過程が逆行され得、並びに／または、肝機能が改善もしくは維持され得る。

【0105】

種々のHCV遺伝子型、および各遺伝子型に含まれる種々の亜型が存在する。例えば、現在、11(1~11に番号を付けられた)の主なHCV遺伝子型が存在することが知られている。ただし、これらの遺伝子型は6つの主な遺伝子型に分類される場合もある。これらの遺伝子型のそれぞれは、さらに、亜型(1a~1c; 2a~2c; 3a~3b; 4a~4e; 5a; 6a; 7a~7b; 8a~8b; 9a; 10a; および11a)に細分される。いくつかの実施形態では、有効量の式(I)および／もしくは式(II)の化合物もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または有効量の式(I)および／もしくは式(II)の化合物もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、少なくとも1つのHCV遺伝子型を治療するのに有効であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩)は、11種全てのHCV遺伝子型を治療するのに有効であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩)は、3以上、5以上、7以上、または9以上のHCV遺伝子型を治療するのに有効であり得る。いくつかの実施形態では、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、標準的治療よりも多数のHCV遺伝子型に対してより有効であり得る。いくつかの実施形態では、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、標準的治療よりも、特定のHCV遺伝子型に対してより有効であり得る(例えば、遺伝子型1、2、3、4、5および／または6)。

【0106】

H C V感染症を治療するための方法の有効性を判定するための様々な指標が、当業者に知られている。適切な指標の例としては、限定はされないが、ウイルス量の減少、ウイルス複製の減少、セロコンバージョン（ウイルスが患者血清中で検出不可になる）までの時間の短縮、治療に対する持続的ウイルス反応の速度の増加、臨床成績における罹患率または死亡率の減少、肝機能減少の速度の減少；肝機能の均衡状態；肝機能の改善；アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、総ビリルビン、抱合型ビリルビン、 γ グルタミルトランスぺプチダーゼおよび／または疾患応答の他の指標を含む、肝機能障害の一つまたは複数のマーカーの減少が挙げられる。同様に、有効量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物（例えば、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩）を用いた治療の成功によって、H C V感染対象における肝臓がんの発生率が減少され得る。

10

【0107】

いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩の有効量は、H C Vのウイルス力価を検出不可能なレベルまで、例えば、約100～約500国際単位／mL血清まで、約50～約100国際単位／mL血清まで、約10～約50国際単位／mL血清まで、または約15～約25国際単位／mL血清まで減少させるのに有効な量である。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩の有効量は、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩の投与前のH C Vのウイルス量と比較して、H C Vのウイルス量を減少させるのに有効な量である。例えば、H C Vのウイルス量は、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩の投与前に測定され、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩を用いた治療計画（treatment regime）の完了後（例えば、完了の1ヵ月後）に再度測定される。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩の有効量は、H C Vのウイルス量を、約25国際単位／mL血清を下回るまで減少させるのに有効な量であり得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩の有効量は、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩の投与前のウイルス量と比較して、約1.5対数～約2.5対数減少、約3対数～約4対数減少、または約5対数超の減少の範囲で、対象の血清中のH C Vウイルス力価の減少を達成するのに有効な量である。例えば、H C Vのウイルス量は、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩の投与前に測定され得、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩を用いた治療計画（treatment regime）の完了後（例えば、完了の1ヵ月後）に再度測定され得る。

20

30

【0108】

いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、治療計画（treatment regime）の完了後（例えば、完了の1ヵ月後）に測定された場合に、対象における治療前レベルに対して、C型肝炎ウイルスの複製における少なくとも1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍以上の減少をもたらし得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、治療前レベルに対して、約2～約5倍、約10～約20倍、約15～約40倍、または約50～約100倍の範囲で、C型肝炎ウイルスの複製の減少をもたらし得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、標準的治療に従って投与されるリバビリンと併用されたペグインターフェロンによって達成されるC型肝炎ウイルス減少の減少と比較して、1～1.5対数、1.5対数～2対数、2対数～2.5対数、2.5～3対数、3対数～3.5対数または3.5～4対数より多いC型肝炎ウイルス複製の減少の範囲で、C型肝炎ウイルス複製の減少をもたらし得、あるいは、リバビリンおよびペグインターフェロンを用いた標準的治療の6ヵ月後に達成される減少と比較

40

50

して、より短い期間で、例えば、1ヵ月、2ヵ月、または3ヵ月以内で、その標準的治療と同じ減少を達成し得る。

【0109】

いくつかの実施形態では、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩の有効量は、持続的ウイルス反応(例えば、検出不可能または実質的に検出不可能なHCV RNA(例えば、約500国際単位／ミリリットル血清未満、約200国際単位／ミリリットル血清未満、約100国際単位／ミリリットル血清未満、約25国際単位／ミリリットル血清未満、または約15国際単位／ミリリットル血清未満)が、治療中止後に少なくとも約1ヵ月間、少なくとも約2ヵ月間、少なくとも約3ヵ月間、少なくとも約4ヵ月間、少なくとも約5ヵ月間、または少なくとも約6ヵ月間、対象の血清中に見出される)を達成するのに有効な量である。

10

【0110】

いくつかの実施形態では、有効量の式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、肝線維症のマーカーのレベルを、未処置対象またはプラセボ処置対象におけるマーカーのレベルと比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、もしくは少なくとも約80%、またはそれより多く、減少させることができる。血清マーカーを測定する方法は、当業者に公知であり、例えば、所与の血清マーカーに特異的な抗体を用いる、免疫学に基づく方法、例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、ラジオイムノアッセイ等が含まれる。マーカーの例の非限定的な列挙には、公知の方法を用いて、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、γグルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)および総ビリルビン(TBIL)のレベルを測定することが含まれる。一般的に、約45IU/L(国際単位s/liter)未満のALTレベル、10~34IU/Lの範囲のAST、44~147IU/Lの範囲のALP、0~51IU/Lの範囲のGGT、0.3~1.9mg/dLの範囲のTBILが、正常と見なされている。いくつかの実施形態では、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩の有効量は、ALT、AST、ALP、GGTおよび／またはTBILレベルを正常レベルと見なされているレベルまで減少させるのに有効な量であり得る。

20

30

【0111】

HCV感染症を有すると臨床により診断された対象には、「未処置の」対象(例えば、HCVの治療を以前に受けていない対象、具体的には、IFN-αに基づく、および／またはリバビリンに基づく治療を以前に受けていない対象)およびHCVに対する以前の治療が失敗している個人(「治療失敗」対象)が含まれる。治療失敗対象には、「非応答者」(すなわち、HCV力価が以前のHCV治療、例えば、以前のIFN-α単独療法、以前のIFN-αおよびリバビリン併用療法、または以前のpeg化IFN-αおよびリバビリン併用療法によって有意にまたは十分に減少されなかった対象(0.5対数IU/mL以下))；および「再発者」(すなわち、以前にHCVを治療された対象、例えば、以前にIFN-α単独療法を、以前にIFN-αおよびリバビリン併用療法を、または以前にpeg化IFN-αおよびリバビリン併用療法を受けた対象で、そのHCV力価が減少し、その後増加した対象)が含まれる。

40

【0112】

いくつかの実施形態では、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、HCVを患う治療失敗対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、HCVを患う非応答者対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、HCVを患う再発者対象に投与され得る。

50

【0113】

ある期間の後、感染体は一つまたは複数の治療薬に対する耐性を生じる可能性がある。用語「耐性」は、本明細書で使用される場合、ウイルス株が、治療薬に対して遅延した、緩和されたおよび／または無の応答を提示することを示す。例えば、抗ウイルス剤での処置後、耐性ウイルスに感染した対象のウイルス量は、非耐性株に感染した対象によって示されるウイルス量減少の量と比較して、より小さな程度までしか減少しない場合がある。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、一つまたは複数の異なる抗HCV剤（例えば、従来の標準的治療で使用される作用剤）に対して耐性のHCV株に感染した対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、耐性HCV株の発生は、対象が式（I）および／もしくは（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩で処置された場合、他のHCV剤（例えば、従来の標準的治療で使用される作用剤）への耐性を有するHCV株の発生と比較して遅延される。

10

【0114】

いくつかの実施形態では、有効量の式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩が、他の抗HCV薬物治療が禁忌である対象に投与され得る。例えば、リバビリンと併せたペグインターフェロンαの投与は、異常ヘモグロビン症（例えば、重症型サラセミア、鎌状赤血球貧血）を有する対象および現行の治療法に対し血液系の副作用の危険がある他の対象には禁忌である。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、インターフェロンおよび／またはリバビリンに高感受性である対象に提供され得る。

20

【0115】

HCVの治療を受けている対象の中には、ウイルス量リバウンド（viral load rebound）を起こす者がいる。本明細書で使用される「ウイルス量リバウンド」という用語は、治療終了前の最下点を上回る、ウイルス量の0.5対数IU/mL以上の持続的な増加を指し、ここで最下点とは、ベースラインからの0.5対数IU/mL以上の減少のことである。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、ウイルス量リバウンドを起こしている対象に投与され得、または、前記対象を治療するために使用された場合にこのようなウイルス量リバウンドを防止し得る。

30

【0116】

HCVを治療するための標準的治療は、いくつかの副作用（有害事象）と関連してきた。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、標準的治療に従ってリバビリンおよびペグインターフェロンで治療されているHCV患者において観察され得る副作用の数および／または重症度を減少させ得る。副作用の例としては限定はされないが、発熱、倦怠感、頻拍、悪寒、頭痛、関節痛、筋肉痛、疲労、感情鈍麻、食欲不振、悪心、嘔吐、認知変化、無力症、嗜眠状態、自発性の喪失、易刺激性、錯乱、抑うつ、重度抑うつ、自殺念慮、貧血症、白血球数減少、および薄毛が挙げられる。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、一つまたは複数の他のHCV剤（例えば、従来の標準的治療で使用される作用剤）と関連している一つまたは複数の有害作用または副作用のためにHCV治療を中止した対象に提供され得る。

40

【0117】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩）は、フラビウイルス感染症を改善および／または治療し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩）は、フラビウイルスの複製を阻害し得る。

【0118】

いくつかの実施形態では、フラビウイルスは西ナイルウイルスであり得る。西ナイル感

50

染は、西ナイル熱または重度の西ナイル疾患（西ナイル脳炎もしくは髄膜炎または西ナイルポリオ脊髄炎とも称される）をもたらす得る。西ナイル熱の症状としては、発熱、頭痛、疲労、体の痛み、悪心、嘔吐、皮膚発疹（体幹部上）およびリンパ腺の腫れが挙げられる。西ナイル疾患の症状としては、頭痛、高熱、頸部硬直、昏迷、失見当識、昏睡、振戦、痙攣、筋力低下および麻痺が挙げられる。西ナイルウイルス感染症の現在の治療は支持的であり、現在利用可能なヒトに対するワクチン接種は存在しない。

【0119】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩）は、DENV-1、DENV-2、DENV-3およびDENV-4等のデングウイルスを治療および／または改善し得る。デングウイルス感染症は、デング出血熱および／またはデングショック症候群を引き起こし得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩）は、デング出血熱および／またはデングショック症候群を治療および／または改善し得る。世界保健機関（WHO）によれば、デング熱の全世界での発生率はここ数十年間で劇的に増加している。現在のところ、デングウイルス感染症に対する治療は存在しない。さらに、1つのデングウイルス血清型の感染からの回復は、その他の血清型に対しては部分的且つ一次的な免疫しか与えない。別の血清型による後の感染は、重度のデング熱（以前はデング出血熱として知られていた）を発症する可能性を増加させる。デング熱感染は、以下の症状のうちの一つまたは複数と同時に起こる、高熱（およそ104°F）を伴うと疑われる：激しい頭痛、眼の奥の痛み、筋痛および関節痛、悪心、嘔吐、腺の腫れ並びに発疹。

【0120】

黄熱は急性ウイルス性出血性疾患である。WHOによって提供されているように、50%に至る無処置重症者が黄熱により死亡している。30,000件の死亡を引き起こしている推定200,000症例の黄熱が、毎年世界中で発生している。他のフラビウイルスと同様に、黄熱に対する治療法や特異的療法は存在しておらず、リバビリンおよびインターフェロンを用いた治療は不十分である。いくつかの実施形態では、フラビウイルスは黄熱病ウイルスであり得る。黄熱感染の症状としては、発熱、顕著な背部痛を伴う筋痛、頭痛、悪寒、食欲不振、悪心、嘔吐、黄疸および出血（例えば口、鼻、眼および／または胃から）が挙げられる。

【0121】

またさらに他の実施形態では、フラビウイルスはフラビウイルス属に含まれる脳炎ウイルスであり得る。脳炎ウイルスの例としては、限定はされないが、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルスおよびダニ媒介脳炎が挙げられる。ウイルス性脳炎により脳および／または髄膜の炎症が引き起こされる。症状としては、高熱、頭痛、光に対する過敏症、頸部および背中の硬直、嘔吐、錯乱、発作、麻痺および昏睡が挙げられる。日本脳炎、セントルイス脳炎およびダニ媒介脳炎等の脳炎感染に対する特異的療法は存在していない。

【0122】

ピコルナウイルス感染症および／またはフラビウイルス科ウイルス感染症の治療法の有効性を決定するための種々の指標が当業者に知られている。適切な指標の例としては、限定はされないが、ウイルス量の減少、ウイルス複製の減少、セロコンバージョン（ウイルスが患者血清中で検出不可）までの時間の短縮、臨床成績における罹患率もしくは死亡率の減少、および／または疾患応答の他の指標が挙げられる。さらなる指標としては、一つまたは複数の全体的な生活の質の健康指標、例えば、疾患期間の減少、疾患重症度の減少、正常な健康および正常な活性に戻るまでの時間の短縮、並びに一つまたは複数の症状を改善するまでの時間の短縮が挙げられる。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、標準的治療（HCVに対する）を受けている対象または未処置対象（ピコルナウイルス、およびHCV以外の他のフラビウイルス科の感染症）と比較して、前記指標のうちの一つまたは複数の減少、改

善または正の徴候をもたらし得る。ピコルナウイルス感染症の影響／症状が本明細書に記載されており、例えば、限定はされないが、発熱、水疱、発疹、髄膜炎、結膜炎、急性出血性結膜炎（AHC）、咽喉炎、鼻閉、鼻水、くしゃみ、咳、食欲不振、筋痛、頭痛、疲労、悪心、黄疸、脳炎、ヘルパンギナ、心筋炎、心外膜炎、髄膜炎、ボルンホルム病、筋肉痛、鼻閉、筋力低下、食欲不振、発熱、嘔吐、腹痛、腹部不快感、暗色尿および筋痛が挙げられる。フラビウイルス科ウイルス感染症の影響／症状も本明細書に記載されている。

【0123】

いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、標準的治療（HCVに対する）を受けている対象または未処置対象（ピコルナウイルス、およびHCV以外の他のフラビウイルス科の感染症）と比較して、ピコルナウイルス感染症またはフラビウイルス科ウイルス感染症と関連した一つまたは複数の症状の期間および／または重症度の減少をもたらし得る。表1は、標準的治療（HCVに対する）または未処置対象（ピコルナウイルス、およびHCV以外の他のフラビウイルス科の感染症）と比較した場合の、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩を用いて得られた改善の割合のいくつかの実施形態を提供している。例として以下が挙げられる：いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、HCVに対する標準的治療を受けている非応答者の割合よりも10%少ない非応答者の割合をもたらし；いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、黄熱病ウイルス感染症に対して未処置の対象が経験する疾患期間と比較して約10%～約30%の範囲でより短い疾患期間をもたらし；いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩は、デングウイルス感染症に対して未処置の対象が経験する同一症状の重症度と比較して25%より少ない症状（例えば、本明細書に記載される症状のうちの1つ）の重症度をもたらす。副作用および／または症状の重症度を定量化する方法は当業者に公知である。

10

20

【表 1 - 1】

表 1

非応答者の割合	再発者の割合	耐性の割合	ウイルス量 リバウンド の割合	副作用の数	副作用の重症度
10%未満	10%未満	10%未満	10%未満	10%未満	10%未満
25%未満	25%未満	25%未満	25%未満	25%未満	25%未満
40%未満	40%未満	40%未満	40%未満	40%未満	40%未満
50%未満	50%未満	50%未満	50%未満	50%未満	50%未満
60%未満	60%未満	60%未満	60%未満	60%未満	60%未満
70%未満	70%未満	70%未満	70%未満	70%未満	70%未満
80%未満	80%未満	80%未満	80%未満	80%未満	80%未満
90%未満	90%未満	90%未満	90%未満	90%未満	90%未満
約10%～約 30%未満	約10%～約 30%未満	約10%～約 30%未満	約10%～約 30%未満	約10%～約 30%未満	約10%～約 30%未満
約20%～約 50%未満	約20%～約 50%未満	約20%～約 50%未満	約20%～約 50%未満	約20%～約 50%未満	約20%～約 50%未満
約30%～約 70%未満	約30%～約 70%未満	約30%～約 70%未満	約30%～約 70%未満	約30%～約 70%未満	約30%～約 70%未満
約20%～約 80%未満	約20%～約 80%未満	約20%～約 80%未満	約20%～約 80%未満	約20%～約 80%未満	約20%～約 80%未満
疾患期間	疾患期間	疾患期間	症状の重症 度	症状の重症 度	症状の重症 度
10%未満	60%未満	約10%～約 30%未満	10%未満	60%未満	約10%～約 30%未満
25%未満	70%未満	約20%～約 50%未満	25%未満	70%未満	約20%～約 50%未満

10

20

30

40

【表 1－2】

表 1

非応答者の割合	再発者の割合	耐性の割合	ウイルス量 リバウンド の割合	副作用の数	副作用の重 症度
40%未満	80%未満	約30%～約 70%未満	40%未満	80%未満	約30%～約 70%未満
50%未満	90%未満	約20%～約 80%未満	50%未満	90%未満	約20%～約 80%未満

10

【0124】

いくつかの実施形態では、前記化合物は、 R^{1A} が水素である、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩であり得る。他の実施形態では、前記化合物は、一リン酸塩、二リン酸塩、もしくは三リン酸塩、または上記の薬剤的に許容できる塩である、式（I）および／もしくは式（II）の化合物であり得る。さらに他の実施形態では、前記化合物は、チオーリン酸塩、 α -チオ二リン酸塩、もしくは α -チオ三リン酸塩、または上記の薬剤的に許容できる塩である、式（I）および／または式（II）の化合物であり得る。いくつかの実施形態では、ピコルナウイルス感染症を改善および／または治療するため、および／またはピコルナウイルスの複製を阻害するために使用され得る、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、段落[0165]～[0283]に記載される実施形態のいずれかにおいて提供される実施形態のいずれかであり得る。

20

【0125】

本明細書で使用される場合、「対象」とは、治療、観察または実験の対象物である動物を指す。「動物」には、魚、甲殻類、爬虫類および、特に哺乳類等の、冷血および温血の脊椎動物および無脊椎動物が含まれる。「哺乳動物」には、限定はされないが、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、雌ウシ、ウマ、サル、チンパンジー、および類人猿等の霊長類、並びに、特にヒトが含まれる。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

30

【0126】

本明細書で使用される場合、用語「治療する（treating）」、「治療（treatment）」、「治療的（therapeutic）」、または「治療法（therapy）」は、必ずしも疾患または状態の完全な治癒または消滅を意味する必要はない。疾患または状態のいかなる望まれない徴候または症状の、いかなる程度のいかなる軽減も、治療および／または治療法と見なされ得る。さらに、治療は、患者の全体的な幸福感または外見を悪化させ得る行為を含む場合がある。

40

【0127】

用語「治療有効量」および「有効量」は、指示された生物学的応答または薬剤応答を誘発する活性化合物または医薬品の量を示すために使用される。例えば、化合物の有効量は、疾患の症状を予防、軽減または改善する、または治療中の対象の生存時間を延長させるのに必要な量であり得る。この応答は、組織、系、動物またはヒトにおいて生じる場合があり、治療中の疾患の徴候または症状の軽減を含む。有効量の決定は、本明細書で提供される開示に鑑みて、十分に当業者の能力の範囲内である。用量として必要とされる本明細書で開示される化合物の有効量は、投与経路、治療中の動物の種類（例えばヒト）、および検討中の特定の動物の身体的特徴に依存する。前記用量は、所望の効果を達成するよう

50

調節することができるが、体重、食事、同時投薬および医薬分野における当業者が認知する他の要因等の要因に依存する。

【0128】

当業者であれば容易に想到できることであるが、投与されるべき有用なインビボ投与量および特定の投与様式は、年齢、体重、病気の重症度、および治療される哺乳類種、使用される特定の化合物、並びにこれらの化合物が使用される特定の使用に応じて変化する。所望の結果を達成するのに必要な投与量レベルである、有効投与量レベルの決定は、通例の方法、例えば、ヒト臨床試験およびインビトロ研究を用いて、当業者が達成可能である。

【0129】

投与量は、所望の効果および治療指標に応じて広い範囲に亘り得る。あるいは、投与量は、当業者によって理解されるように、患者の表面積に基づいて算出され得る。正確な投与量は薬剤毎に決定されるが、ほとんどの場合、投与量に関するいくつかの一般化がなされ得る。成人患者に対する一日投与計画は、例えば、 $0.01\text{ mg} \sim 3000\text{ mg}$ の各活性成分の経口投与量、好ましくは $1\text{ mg} \sim 700\text{ mg}$ 、例えば $5 \sim 200\text{ mg}$ であり得る。投与は、1回投与であってもよいし、対象が必要とする場合は1日以上に亘って与えられる一連の2回以上の投与であってもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、持続的療法の期間中、例えば、1週間以上または数ヶ月間または数年間、投与される。いくつかの実施形態では、式(I)および/もしくは式(II)の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、標準的治療の範囲内の作用剤の投与頻度と比較してより、少ない頻度で投与され得る。いくつかの実施形態では、式(I)および/もしくは式(II)の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、1日1回投与され得る。例えば、式(I)および/もしくは式(II)の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、HCV感染症を患う患者に1日1回投与され得る。いくつかの実施形態では、式(I)および/もしくは式(II)の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩を用いた治療計画(treatment regime)の合計時間は、標準的治療を用いた治療計画(treatment regime)の合計時間と比較してより短くなり得る。

【0130】

化合物のヒト投与量が少なくともいくつかの状態に対して確立されている場合、それらと同じ投与量、または前記確立されたヒト投与量の約 $0.1\% \sim 500\%$ 、より好ましくは約 $25\% \sim 250\%$ である投与量を使用され得る。ヒト投与量が確立されていない場合、新たに発見された医薬組成物の場合、適切なヒト投与量は、 ED_{50} 値もしくは ID_{50} 値から、または動物における毒性研究および有効性研究によって適切と認められる、インビトロ研究もしくはインビボ研究から得られる他の適切な値から、推量され得る。

【0131】

薬剤的に許容できる塩の投与の場合、投与量は遊離塩基として算出され得る。当業者には理解されることであるが、ある特定の状況では、特に侵攻性の疾患または感染を効果的且つ積極的に治療するために、上記の好ましい用量域を上回る量で、さらには大きく上回る量で、本明細書で開示される化合物を投与する必要がある場合がある。

【0132】

投与量および投与間隔を個々に調節することで、調節効果を維持するのに十分な活性部分の血漿レベル、すなわち最小有効濃度(MEC)を提供することができる。MECは化合物毎に異なるが、インビトロデータから推定することができる。MECを達成するのに必要な投与量は、個々の特徴および投与経路に依存する。しかしながら、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを用いることで、血漿中濃度を決定することができる。投与間隔も、MEC値を用いて決定することができる。組成物は、 $10 \sim 90\%$ の割合で、好ましくは $30 \sim 90\%$ の割合で、最も好ましくは $50 \sim 90\%$ の割合で、MECを上回る血漿レベルを維持する投与計画を用いて投与されるべきである。局所投与または選択的取り込みの場合、薬剤の有効局所濃度は血漿中濃度とは関連がない場合がある。

【0133】

留意すべきことであるが、主治医であれば、毒性または臓器不全の理由から投与をいつどのように終了、中段、または調節するかが分かる。逆に、主治医であれば、臨床応答が十分でない場合に、処置をより高いレベルに調節しなければならないことも知っている（毒性の防止）。目的の障害を管理する際の投与量の規模は、治療されるべき状態の重症度および投与経路によって異なる。状態の重症度は、例えば、標準的な予後評価法によって部分的に評価することができる。さらに、用量および、おそらくは投与頻度も、個々の患者の年齢、体重、および応答によって異なる。上記で論じた計画に類似した計画を、獣医学に用いることができる。

【0134】

本明細書で開示される化合物は、公知の方法を用いることで、有効性および毒性について評価することができる。細胞株、例えば哺乳類細胞株、好ましくはヒト細胞株に対するインビトロにおける毒性を決定することにより、例えば、特定の化合物の毒性学、またはある特定の化学的部分を共有する前記化合物の一部の毒性学を確立することができる。そのような研究の結果によって、動物、例えば哺乳類、またはより具体的にはヒトにおける毒性がしばしば予測される。あるいは、公知の方法を用いて、マウス、ラット、ウサギ、またはサル等の動物モデルにおける特定の化合物の毒性を決定することができる。インビトロ法、動物モデル、またはヒト臨床試験等のいくつかの認知された方法を用いて、特定の化合物の有効性を確立することができる。有効性を決定するためのモデルを選択する場合、当業者は、技術の現状による案内によって、適切なモデル、用量、投与経路および／または投与計画を選択することができる。

【0135】

本明細書に記載されるように、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、リン酸塩またはチオリン酸塩の電荷を中和する部分を有し得る。リン酸塩またはチオリン酸塩上の電荷を中和することにより、化合物の親油性増加の結果として、細胞膜の浸透が促進され得る。細胞内に吸収され取り込まれると、前記リンに結合した基は、エステラーゼ、プロテアーゼおよび／または他の酵素によって容易に取り除かれ得る。いくつかの実施形態では、前記リンに結合した基は、単純な加水分解によって取り除かれ得る。細胞内において、このように放出されたリン酸塩はその後、細胞酵素によって二リン酸塩または活性三リン酸塩に代謝され得る。同様に、チオリン酸塩は、 α -チオ二リン酸塩または α -チオ三リン酸塩に代謝され得る。さらに、いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩等の、本明細書に記載の化合物上の置換基の変化は、異性化等の望ましくない作用を低減することにより、このような化合物の有効性の維持を助け得る。

【0136】

いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩のチオリン酸塩のリン酸化は、立体選択的であり得る。例えば、式（I）および／または式（II）の化合物のチオリン酸塩は、リン酸化されることで、5'-O-亜リン酸（phosphorous）原子についての（R）または（S）ジアステレオマーに富化され得る α -チオ二リン酸塩化合物および／または α -チオ三リン酸塩化合物を与え得る。例えば、 α -チオ二リン酸塩化合物および／または α -チオ三リン酸塩化合物の5'-O-亜リン酸原子についての（R）および（S）立体配置の一方は、5'-O-亜リン酸（phosphorous）原子についての（R）または（S）立体配置の他方の量と比較して、50%超、75%以上、90%以上、95%以上または99%以上の量で存在し得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩のリン酸化は、5'-O-亜リン酸（phosphorous）原子において（R）-立体配置を有する化合物の形成をもたらし得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩のリン酸化は、5'-O-亜リン酸（phosphorous）原子において（S）-立体配置を有する化合物の形成をもたらし得る。

【0137】

いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (I I) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、RNA 合成の連鎖停止剤として作用し得る。例えば、式 (I) および／または式 (I I) の化合物は、この化合物が RNA 鎖内に組み込まれるとさらなる伸長の発生が確認されなくなるような部分を 2' - 炭素位に含有し得る。例えば、式 (I) および／もしくは式 (I I) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルまたは所望により置換された C_{2-6} アルキニル等の非水素 2' - 炭素修飾を含有し得る。

【0138】

いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (I I) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、増加した代謝安定性および／または血漿中安定性を有し得る。いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (I I) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、加水分解に対してより抵抗性および／または酵素変換反応に対してより抵抗性であり得る。例えば、式 (I) および／もしくは式 (I I) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、OH として O^1 を有し、 R^A 、 R^{2A} 、 R^{5A} 、 R^{a1} および R^{a2} がそれぞれ水素であり、 R^{3A} および R^{4A} がそれぞれ OH である以外は構造において同一である化合物と比較して、増加した代謝的安定性、増加した血漿中安定性を有し得、加水分解に対してより抵抗性であり得、および／または、酵素変換反応に対してより抵抗性であり得る。いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (I I) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、増加した特性を有し得る。例となる特性の非限定的な列举には、限定はされないが、生物学的半減期の延長、生物学的利用能の増加、作用強度の増加、持続的なインビボ反応、投与間隔の増加、投与量の減少、細胞毒性の減少、病状を治療するための必要量の減少、ウイルス量の減少、セロコンバージョン（すなわち、ウイルスが患者血清中で検出不可能になる）までの時間の減少、持続的ウイルス反応の増加、臨床成績における罹患率または死亡率の減少、対象の服薬率の増加、肝臓状態（例えば、肝線維症、肝硬変および／または肝臓がん）の減少、並びに他の薬物治療との適合性が含まれる。いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (I I) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、24 時間を超える生物学的半減期を有し得る。いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (I I) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、OH として O^1 を有し、 R^A 、 R^{2A} 、 R^{5A} 、 R^{a1} および R^{a2} がそれぞれ水素であり、 R^{3A} および R^{4A} がそれぞれ OH である以外は構造において同一である化合物と比較して、より強力な抗ウイルス活性を有し得る。

【0139】

さらに、いくつかの実施形態では、リン酸塩またはチオリン酸塩の電荷を中和する部分の存在は、化合物の分解を阻害することによって、化合物の安定性を増加させ得る。また、いくつかの実施形態では、リン酸塩またはチオリン酸塩の電荷を中和する部分の存在は、化合物をインビボにおける切断に対してより抵抗性にし、持続的で広範な有効性を提供し得る。いくつかの実施形態では、リン酸塩またはチオリン酸塩の電荷を中和する部分は、化合物をより親油性にすることで、式 (I) および／または式 (I I) の化合物による細胞膜の浸透を促進し得る。いくつかの実施形態では、リン酸塩またはチオリン酸塩の電荷を中和する部分は、経口バイオアベイラビリティを増加させ、水溶液中での安定性を増加させ、および／または副生物に関連する毒性のリスクを減少させ得る。いくつかの実施形態では、比較を目的として、式 (I) および／または式 (I I) の化合物は、OH として O^1 を有し、 R^A 、 R^{2A} 、 R^{5A} 、 R^{a1} および R^{a2} がそれぞれ水素であり、 R^{3A} および R^{4A} がそれぞれ OH である以外は構造において同一である化合物と比較され得る。

【0140】

併用療法

いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩等の本明細書で開示される化合物、または本明細書に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、ピコルナウイルス感染症および／またはフラビウイルス科ウイルス感染症を治療、改善および／または阻害するための一つまたは複数の追加の作用剤と併せて使用され得る。

【0141】

いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、単一の医薬組成物において、一つまたは複数の追加の作用剤と一緒に投与され得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、2つ以上の別々の医薬組成物として、一つまたは複数の追加の作用剤と一緒に投与され得る。例えば、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は1つの医薬組成物中で投与され得、追加の作用剤の少なくとも1つは第二の医薬組成物中で投与され得る。少なくとも2つの追加の作用剤が存在する場合、追加の作用剤のうちの一つまたは複数は、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩を含む第一の医薬組成物中に存在し得、他の追加の作用剤の少なくとも1つは第二の医薬組成物中に存在し得る。

【0142】

式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物、並びに一つまたは複数の追加の作用剤を使用する場合の投与量および投与スケジュールは、当業者の知識の範囲内である。例えば、当該技術分野において承認されている投与量および投与スケジュールを用いる従来の標準的治療法を行う場合、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、本明細書に記載の有効量および投与プロトコルを用いて、その治療法に加えて、または併用療法の作用剤の1つの代わりに、投与され得る。

【0143】

一つまたは複数の追加の作用剤と併せた、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩の投与の順番は変動し得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、全ての追加の作用剤の前に投与され得る。他の実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、少なくとも1つの追加の作用剤の前に投与され得る。さらに他の実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、一つまたは複数の追加の作用剤と同時に投与され得る。またさらに他の実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、少なくとも1つの追加の作用剤の投与の後に投与され得る。いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、全ての追加の作用剤の投与の後に投与され得る。

【0144】

いくつかの実施形態では、一つまたは複数の追加の作用剤と組み合わせた、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩の組合せは、相加効果をもたらし得る。いくつかの実施形態では、一つまたは複数の追加の作用剤と組み合わせた、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩の組合せは、相乗効果をもたらし得る。いくつかの実施形態では、一つまたは複数の追加の作用剤と組み合わせた、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩の組合せは、強力な相乗効果をもたらし得る。いくつかの実施形態では、一つまたは複数の追加の作用剤と組み合わせた、式（I）および／もしくは

式（ⅠⅠ）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩の組合せは、拮抗的ではない。

【0145】

本明細書で使用される場合、用語「拮抗的」は、各化合物の活性が個別に（すなわち、単一の化合物として）決定された場合の、組み合わせた化合物の活性の総和と比較して、化合物の組合せの活性がより小さいことを意味する。本明細書で使用される場合、用語「相乗効果」は、各化合物の活性が個別に決定された場合の、組み合わせた化合物の個々の活性の総和よりも、化合物の組合せの活性がより大きいことを意味する。本明細書で使用される場合、用語「相加効果」は、各化合物の活性が個別に決定された場合の、組み合わせた化合物の個々の活性の総和と、化合物の組合せの活性がおおよそ等しいことを意味する。

10

【0146】

一つまたは複数の追加の作用剤と組み合わせ、式（Ⅰ）および／または（ⅠⅠ）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩を使用する潜在的利点は、一つまたは複数の追加の作用剤が、式（Ⅰ）の化合物またはその薬剤的に許容できる塩無しで投与された際に、同じ治療結果を達成するのに必要な量と比較した場合の、本明細書で開示される病状（例えば、ピコルナウイルス感染症および／またはフラビウイルス科ウイルス感染症）の治療に効果的な、一つまたは複数の追加の作用剤の必要量の減少であり得る。例えば、HCVの治療において、図1～9における化合物（その薬剤的に許容できる塩を含む）の量は、単独療法として投与された場合に同一のウイルス量減少を達成するのに必要な、図1～9における化合物（その薬剤的に許容できる塩を含む）の量と比較して少なくなり得る。一つ

20

【0147】

上記の一つまたは複数の追加の作用剤と組み合わせ、式（Ⅰ）および／または（ⅠⅠ）の化合物または上記の薬剤的に許容できる塩を使用するさらなる利点には、式（Ⅰ）および／もしくは（ⅠⅠ）の化合物もしくは上記の薬剤的に許容できる塩と、上記の一つもしくは複数の追加の作用剤との間の交差耐性が皆無かそれに近いこと；式（Ⅰ）および／もしくは（ⅠⅠ）の化合物もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、並びに上記の一つもしくは

30

【0148】

ピコルナウイルス感染症および／またはHCV以外のフラビウイルス科ウイルス感染症の治療において、式（Ⅰ）および／もしくは式（ⅠⅠ）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式（Ⅰ）および／もしくは式（ⅠⅠ）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物と併せて使用され得る追加の作用剤の例としては、限定はされないが、リバビリンおよびインターフェロン（例えば、本明細書に記載されるもの）が挙げられる。

40

【0149】

HCVの治療において、式（Ⅰ）および／もしくは式（ⅠⅠ）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式（Ⅰ）および／もしくは式（ⅠⅠ）の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物と併せて使用され得る追加の作用剤の例

50

としては、限定はされないが、HCVを治療するための従来の標準的治療において現在使用されている作用剤、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、他の抗ウイルス化合物、式(AA)の化合物、(薬剤的に許容できる塩、および式(AA)の化合物またはその薬剤的に許容できる塩を含み得る医薬組成物を含む)、式(BB)の化合物(薬剤的に許容できる塩、および式(BB)の化合物またはその薬剤的に許容できる塩を含み得る医薬組成物を含む)、式(CC)の化合物(薬剤的に許容できる塩、および式(CC)の化合物またはその薬剤的に許容できる塩を含み得る医薬組成物を含む)、および/またはこれらの組合せが挙げられる。いくつかの実施形態では、式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、1つ、2つ、3つまたはそれより多い本明細書に記載の追加の作用剤と一緒に使用され得る。式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物の組合せの例の非限定的な列挙は、表A、表B、表C、表Dおよび表Eに提供される。

10

【0150】

いくつかの実施形態では、式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、従来の標準的治療において現在使用されている作用剤と併せて使用され得る。例えば、HCVの治療において、本明細書で開示される化合物は、ペグインターフェロン- α -2a(商標PEGASYS(登録商標))およびリバビリン、ペグインターフェロン- α -2b(商標PEG-イントロン(登録商標))およびリバビリン、ペグインターフェロン- α -2a、ペグインターフェロン- α -2b、またはリバビリンと併せて使用され得る。

20

【0151】

いくつかの実施形態では、式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、従来の標準的治療において現在使用されている作用剤と置き換えられ得る。例えば、HCVの治療において、式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、リバビリンの代わりに使用され得る。

30

【0152】

いくつかの実施形態では、式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、ペグインターフェロン等のインターフェロンと併せて使用され得る。適切なインターフェロンの例としては、限定はされないが、ペグインターフェロン- α -2a(商標PEGASYS(登録商標))、ペグインターフェロン- α -2b(商標PEG-イントロン(登録商標))、インターフェロンアルファコン-1(商標INFERGEN(登録商標))、ペグインターフェロン λ および/またはこれらの組合せが挙げられる。

40

【0153】

いくつかの実施形態では、式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式(I)および/もしくは式(II)の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、HCVプロテアーゼ阻害剤と併せて使用され得る。例となるHCVプロテアーゼ阻害剤の非限定的な列挙には以下が含まれる: VX-950(TELAPREVIR(登録商標))、MK-5172、ABT-450、BILN-2061、BI-201335、BMS-650032、SCH503034(BOCEPREVIR(登録商標))、GS-9256、GS-9451、IDX-320、ACH-1625、ACH-2684、TMC-435、ITMN-191

50

(DANOPREVIR (登録商標)) および／またはこれらの組合せ。式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物と併せて使用するのに適切なさらなる HCV プロテアーゼ阻害剤として、VP-19744、PSI-879、VCH-759/VX-759、HCV-371、IDX-375、GL-60667、JTK-109、PSI-6130、R1479、R-1626、R-7182、MK-0608、INX-8014、INX-8018、A-848837、A-837093、BILB-1941、VCH-916、VCH-716、GSK-71185、GSK-625433、XTL-2125 および PCT 公開番号 WO2012/142085 (HCV プロテアーゼ阻害剤、HCV ポリメラーゼ阻害剤および NS5A 阻害剤のその開示という限定された目的のために参照によって本明細書に援用される) において開示されるものが挙げられる。例となる HCV プロテアーゼ阻害剤の非限定的な列挙には、図 1 における番号 1001~1016 の化合物が含まれる。

10

【0154】

いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、HCV ポリメラーゼ阻害剤と併せて使用され得る。いくつかの実施形態では、HCV ポリメラーゼ阻害剤はヌクレオシド阻害剤であり得る。他の実施形態では、HCV ポリメラーゼ阻害剤は非ヌクレオシド阻害剤であり得る。適切なヌクレオシド阻害剤の例としては、限定はされないが、RG7128、PSI-7851、PSI-7977、INX-189、PSI-352938、PSI-661、4'-アジドウリジン (4'-アジドウリジンの公知のプロドラッグも含む)、GS-6620、IDX-184、および TMC649128 並びに／またはこれらの組合せが挙げられる。例となるヌクレオシド阻害剤の非限定的な列挙には、図 2 における番号 2001~2012 の化合物が含まれる。適切な非ヌクレオシド阻害剤の例としては、限定はされないが、ABT-333、ANA-598、VX-222、HCV-796、BI-207127、GS-9190、PF-00868554 (FILIBUVIR (登録商標))、VX-497 および／またはこれらの組合せが挙げられる。例となる非ヌクレオシド阻害剤の非限定的な列挙には、図 3 における番号 3001~3014 の化合物が含まれる。式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物と併せて使用するのに適切なさらなる HCV ポリメラーゼ阻害剤として、VX-500、VX-813、VBY-376、TMC-435350、EZ-058、EZ-063、GS-9132、ACH-1095、IDX-136、IDX-316、ITMN-8356、ITMN-8347、ITMN-8096、ITMN-7587、VX-985、および PCT 公開番号 WO2012/142085 において開示されるものが挙げられる。

20

30

【0155】

いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、NS5A 阻害剤と併せて使用され得る。NS5A 阻害剤の例としては、BMS-790052、PPI-461、ACH-2928、GS-5885、BMS-824393 および／またはこれらの組合せが挙げられる。例示的な NS5A 阻害剤の非限定的な列挙には、図 4 における番号 4001~4012 の化合物が含まれる。式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物と併せて使用するのに適切なさらなる NS5A 阻害剤として、A-832、PPI-1301 および PCT 公開番号 WO2012/142085 において開示されるものが挙げられる。

40

【0156】

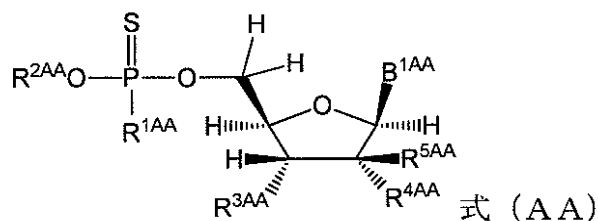
50

いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、他の抗ウイルス化合物と併せて使用され得る。他の抗ウイルス化合物の例としては、限定はされないが、Debio-025、MIR-122 阻害剤 (例えば、Miravirsen (SPC3649))、シクロスポリン A および／またはこれらの組み合わせが挙げられる。例となる他の抗ウイルス化合物の非限定的な列挙には、図 5 における番号 5001～5011 の化合物が含まれる。

【0157】

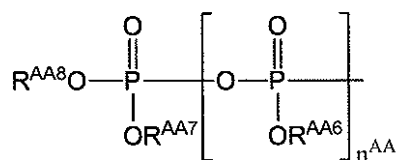
いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩、または式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物は、式 (AA) の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、または式 (AA) の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩を含む医薬組成物 (その内容がその全体において参照によって援用される、2012 年 12 月 20 日に出願された米国特許出願公開第 2013/0164261 A1 号を参照) と併せて使用され得：

【化 7】



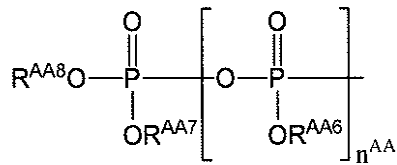
式中、B^{AA1} は所望により置換されたヘテロ環式塩基または保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基であり得；R^{AA1} は O⁻、OH、所望により置換された N 結合型アミノ酸および所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体から選択され得；R^{AA2} は不在であるか、または水素、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたヘテロシクリルおよび

【化 8】



から選択され得、式中、R^{AA6}、R^{AA7} および R^{AA8} は独立して不在または水素であり得、n^{AA} は 0 または 1 であり得；ただし、R^{AA1} が O⁻ または OH である場合、R^{AA2} は不在、水素または

【化 9】

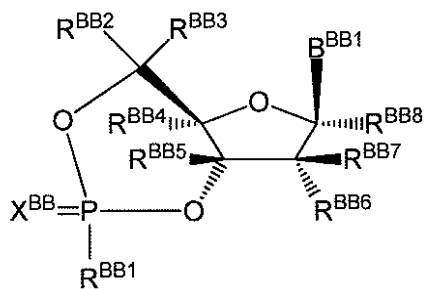


であり； $\text{R}^{\text{AA}3}$ は水素、ハロゲン、 $-\text{OR}^{\text{AA}9}$ および $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}10}$ から選択され得； $\text{R}^{\text{AA}4}$ はハロゲン、 $-\text{OR}^{\text{AA}11}$ および $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}12}$ から選択され得；あるいは、 $\text{R}^{\text{AA}3}$ および $\text{R}^{\text{AA}4}$ は共にカルボニル基によって連結された酸素原子であり得； $\text{R}^{\text{AA}5}$ は所望により置換された C_{2-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニル、所望により置換された C_{2-6} アルキニルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルから選択され得；あるいは、 $\text{R}^{\text{AA}4}$ および $\text{R}^{\text{AA}5}$ は一緒になって $-(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-\text{O}-$ または $-\text{O}-(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-$ を形成し得； $\text{R}^{\text{AA}9}$ および $\text{R}^{\text{AA}11}$ は独立して水素または所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得； $\text{R}^{\text{AA}10}$ および $\text{R}^{\text{AA}12}$ は独立して所望により置換された C_{1-6} アルキルまたは所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルであり得る。式 (AA) の化合物の例の非限定的な列举には、図 7 における番号 7000-7027 の化合物が含まれる。

【0158】

いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩、または式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物は、式 (BB) の化合物もしくはその薬剂的に許容できる塩、または式 (BB) の化合物もしくはその薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物（その内容がそれらの全体において参照によって援用される、2012年6月28日に公開された米国特許出願公開第2012/0165286号を参照）と併せて使用され得：

【化 10】



式 (BB)

式中、 $\text{B}^{\text{BB}1}$ は所望により置換されたヘテロ環式塩基または保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基であり得； X^{BB} は O （酸素）または S （硫黄）であり得； $\text{R}^{\text{BB}1}$ は $-\text{Z}^{\text{BB}}-\text{R}^{\text{BB}9}$ 、所望により置換された N 結合型アミノ酸および所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体から選択され得； Z^{BB} は O （酸素）、 S （硫黄）および N ($\text{R}^{\text{BB}10}$) から選択され得； $\text{R}^{\text{BB}2}$ および $\text{R}^{\text{BB}3}$ は独立して水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニル、所望により置換された C_{2-6} アルキニル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキルおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得；あるいは、 $\text{R}^{\text{BB}2}$ および $\text{R}^{\text{BB}3}$ は一緒になって、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換された C_{3-6}

₆ アリールおよび所望により置換された C₃ - ₆ ヘテロアリールから選択される基を形成し得；R^{BB4} は水素、ハロゲン、アジド、シアノ、所望により置換された C₁ - ₆ アルキル、所望により置換された C₂ - ₆ アルケニル、所望により置換された C₂ - ₆ アルキニルおよび所望により置換されたアレニルから選択され得；R^{BB5} は水素または所望により置換された C₁ - ₆ アルキルであり得；R^{BB6} は水素、ハロゲン、アジド、アミノ、シアノ、所望により置換された C₁ - ₆ アルキル、-OR^{BB11} および-OC(=O)R^{BB12} から選択され得；R^{BB7} は水素、ハロゲン、アジド、シアノ、所望により置換された C₁ - ₆ アルキル、-OR^{BB13} および-OC(=O)R^{BB14} から選択され得；R^{BB8} は水素、ハロゲン、アジド、シアノ、所望により置換された C₁ - ₆ アルキル、-OR^{BB15} および-OC(=O)R^{BB16} から選択され得；R^{BB9} は所

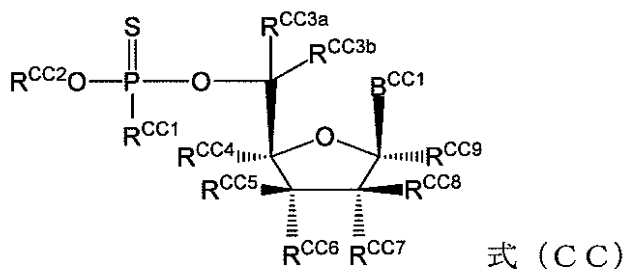
望により置換されたアルキル、所望により置換されたアルケニル、所望により置換されたアルキニル、所望により置換されたシクロアルキル、所望により置換されたシクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたヘテロシクリル、所望により置換されたアリール (C₁ - ₆ アルキル)、所望により置換されたヘテロアリール (C₁ - ₆ アルキル) および所望により置換されたヘテロシクリル (C₁ - ₆ アルキル) から選択され得；R^{BB10} は水素、所望により置換されたアルキル、所望により置換されたアルケニル、所望により置換されたアルキニル、所望により置換されたシクロアルキル、所望により置換されたシクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたヘテロシクリル、所望により置換されたアリール (C₁ - ₆ アルキル)、所望により置換されたヘテロアリール (C₁ - ₆ アルキル) および所望により置換されたヘテロシクリル (C₁ - ₆ アルキル) から選択され得；R^{BB11}、R^{BB13} および R^{BB15} は独立して水素または所望により置換された C₁ - ₆ アルキルであり得；R^{BB12}、R^{BB14} および R^{BB16} は独立して所望により置換された C₁ - ₆ アルキルまたは所望により置換された C₃ - ₆ シクロアルキルであり得る。いくつかの実施形態では、R^{BB2} および R^{BB3} の少なくとも一方は水素ではない。例となる式 (BB) の化合物の非限定的な

列挙には、図 8 における番号 8000 ~ 8016 の化合物が含まれる。

【0159】

いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩、または式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、もしくは上記の薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物は、式 (CC) の化合物もしくはその薬剂的に許容できる塩、または式 (CC) の化合物もしくはその薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物（その内容がそれらの全体において参照によって援用される、2012年3月22日に公開された米国特許出願公開第2012/0071434号を参照）と併せて使用され得：

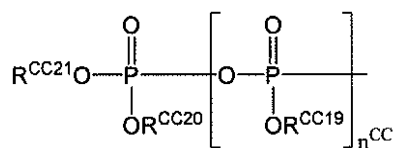
【化11】



式中、B^{CC1} は所望により置換されたヘテロ環式塩基または保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基であり得；R^{CC1} は O⁻、OH、所望により置換された N 結合型アミノ酸および所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体から選

択され得； R^{CC2} は所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたヘテロシクリルおよび

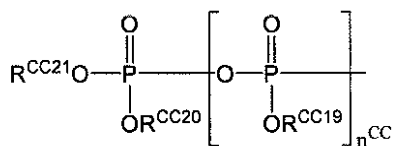
【化12】



10

から選択され得、式中、 R^{CC19} 、 R^{CC20} および R^{CC21} は独立して不在または水素であり得、 n^{CC} は0または1であり得；ただし、 R^{CC1} が O^- または OH である場合、 R^{CC2} は

【化13】



20

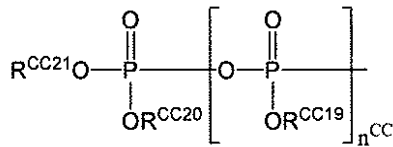
であり； R^{CC3a} および R^{CC3b} は独立して水素、重水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニル、所望により置換された C_{2-6} アルキニル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキルおよびアリール（ C_{1-6} アルキル）から選択され得；あるいは、 R^{CC3a} および R^{CC3b} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得； R^{CC4} は水素、アジド、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され得； R^{CC5} は水素、ハロゲン、アジド、シアノ、所望により置換された C_{1-6} アルキル、 $-OR^{CC10}$ および $-OC(=O)R^{CC11}$ から選択され得； R^{CC6} は水素、ハロゲン、アジド、シアノ、所望により置換された C_{1-6} アルキル、 $-OR^{CC12}$ および $-OC(=O)R^{CC13}$ から選択され得； R^{CC7} は水素、ハロゲン、アジド、シアノ、所望により置換された C_{1-6} アルキル、 $-OR^{CC14}$ および $-OC(=O)R^{CC15}$ から選択され得；あるいは、 R^{CC6} および R^{CC7} は共にであり、カルボニル基によって連結され得； R^{CC8} は水素、ハロゲン、アジド、シアノ、所望により置換された C_{1-6} アルキル、 $-OR^{CC16}$ および $-OC(=O)R^{CC17}$ から選択され得； R^{CC9} は水素、アジド、シアノ、所望により置換された C_{1-6} アルキルおよび $-OR^{CC18}$ から選択され得； R^{CC10} 、 R^{CC12} 、 R^{CC14} 、 R^{CC16} および R^{CC18} は独立して水素および所望により置換された C_{1-6} アルキルから選択され得； R^{CC11} 、 R^{CC13} 、 R^{CC15} および R^{CC17} は独立して所望により置換された C_{1-6} アルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルから選択され得。いくつかの実施形態では、 R^{CC3a} 、 R^{CC3b} 、 R^{CC4} 、 R^{CC5} 、 R^{CC7} 、 R^{CC8} および R^{CC9} が全て水素である場合、 R^{CC6} はアジドではない。いくつかの実施形態では、 R^{CC3a} が水素であり、 R^{CC3b} が水素であり、 R^{CC4} が H であり、 R^{CC5} が OH または H であり、 R^{CC6} が水素、 OH 、または $-OC(=O)CH_3$ であり、 R^{CC7} が水素、 OH 、 $OCCH_3$ または $-OC(=O)CH_3$ であり、 R^{CC8} が水素、 OH または $OCCH_3$ であり、 R^{CC9} が H であり、 B^{CC1} が所望により置換されたアデニン、所望により置換されたグアニン、所望により置換されたウラシルまたは所望により置換されたヒポキサンチンで

30

40

50

【化 1 4】



10

$$\text{R}^{\text{CC21}}\text{O}-\text{P}\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{\text{CC20}} \end{array}\right)-\left[\text{O}-\text{P}\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{\text{CC19}} \end{array}\right)\right]_{n\text{CC}}$$

20

30

40

【0162】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、ピコルナウイルスおよび／またはフラビウイルス科ウイルスの複製を阻害する方法に関し、前記方法は、前記ウイルスに感染した細胞を、インターフェロン、リバビリン、式(AA)の化合物、式(BB)の化合物および式(CC)の化合物から選択される一つもしくは複数の作用剤、または前記化合物のいずれかの薬剂的に許容できる塩と組み合わせた、有効量の式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剂的に許容できる塩と接触させることを含む得る。本明細書に記載のいくつかの実施形態は、C型肝炎ウイルスの複製を阻害する方法に関し、前記方法は、C型肝炎ウイルスに感染した細胞を、インターフェロン、リバビリン、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、抗ウイルス化合物、式(AA)の化合物、式(BB)の化合物および式(CC)の化合物から選択される一つもしくは複数の作用剤、または前記化合物のいずれかの薬剂的に許容できる塩と組み合わせた、有効量の式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剂的に許容できる塩と接触させることを含む得る。

10

【0163】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、ピコルナウイルスおよび／またはフラビウイルス科ウイルスの複製を阻害する方法に関し、前記方法は、前記ウイルスに感染した対象に、インターフェロン、リバビリン、式(AA)の化合物、式(BB)の化合物および式(CC)の化合物から選択される一つもしくは複数の作用剤、または前記化合物のいずれかの薬剂的に許容できる塩と組み合わせた、有効量の式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剂的に許容できる塩を投与することを含む得る。本明細書に記載のいくつかの実施形態は、C型肝炎ウイルスの複製を阻害する方法に関し、前記方法は、C型肝炎ウイルスに感染した対象に、インターフェロン、リバビリン、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、抗ウイルス化合物、式(AA)の化合物、式(BB)の化合物、式(CC)の化合物から選択される一つもしくは複数の作用剤、または前記化合物のいずれかの薬剂的に許容できる塩と組み合わせた、有効量の式(I)および／もしくは式(II)の化合物または上記の薬剂的に許容できる塩を投与することを含む得る。

20

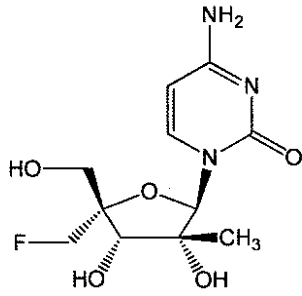
【0164】

式(I)および／もしくは式(II)の化合物もしくは上記の薬剂的に許容できる塩、または本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物と、一つまたは複数の追加の作用剤との組合せの例の非限定的な列挙は、表A、B、C、DおよびEに提供される。表A、B、C、DおよびE中のそれぞれの番号付けされたX化合物およびY化合物は、図1～9に提供される対応する名称および／または構造を有する。表A、B、C、DおよびE中の番号付けされた化合物には、前記化合物の薬剂的に許容できる塩、および前記化合物またはその薬剂的に許容できる塩を含有する医薬組成物も包含される。例えば、1001には、1001に対応する化合物、その薬剂的に許容できる塩、並びに化合物1001および／またはその薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物が包含される。表A、B、C、DおよびEに例示される組合せは、式X：Yで表され、これは、化合物Xと化合物Yとの組合せを表す。例えば、表Aで1001：9044と表される組合せは、化合物1001と化合物9044との組合せ（化合物1001の薬剂的に許容できる塩および／または化合物9044の薬剂的に許容できる塩も含む）、並びに化合物1001および9044を含む医薬組成物（化合物1001の薬剂的に許容できる塩および／または化合物9044の薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物も含む）を表す。従って、表Aで1001：9044と表される組合せは、Telaprevir（化合物1001、図1に示される）と

30

40

【化 1 6】



10

(化合物 9044、図 9 に示される) との組合せ (化合物 1001 の薬剂的に許容できる塩および／または化合物 9044 の薬剂的に許容できる塩も含む)、並びに化合物 1001 および化合物 9044 を含む医薬組成物 (化合物 1001 の薬剂的に許容できる塩および／または化合物 9044 の薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物も含む) を表す。表 A、B、C、D および E に提供されるそれぞれの組合せは、1 つ、2 つ、3 つまたはそれより多い本明細書に記載の追加の作用剤と一緒に使用され得る。本明細書に記載のいくつかの実施形態では、作用剤の組合せが使用されることで、ウイルスおよび／またはウイルス感染症が治療、改善および／または阻害され得、ここで、前記ウイルスは、ピコルナウイルスおよび／またはフラビウイルス科ウイルスであり得、前記ウイルス感染小はピコルナウイルス感染症および／またはフラビウイルス科ウイルスであり得る。

20

【表 2 - 1】

表 A : 化合物 X および化合物 Y の組合せ例

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9006	1001 : 9007	1001 : 9008	1001 : 9018	1001 : 9020	1001 : 9021
1002 : 9006	1002 : 9007	1002 : 9008	1002 : 9018	1002 : 9020	1002 : 9021
1003 : 9006	1003 : 9007	1003 : 9008	1003 : 9018	1003 : 9020	1003 : 9021
1004 : 9006	1004 : 9007	1004 : 9008	1004 : 9018	1004 : 9020	1004 : 9021
1005 : 9006	1005 : 9007	1005 : 9008	1005 : 9018	1005 : 9020	1005 : 9021
1006 : 9006	1006 : 9007	1006 : 9008	1006 : 9018	1006 : 9020	1006 : 9021
1007 : 9006	1007 : 9007	1007 : 9008	1007 : 9018	1007 : 9020	1007 : 9021
1008 : 9006	1008 : 9007	1008 : 9008	1008 : 9018	1008 : 9020	1008 : 9021
1009 : 9006	1009 : 9007	1009 : 9008	1009 : 9018	1009 : 9020	1009 : 9021
1010 : 9006	1010 : 9007	1010 : 9008	1010 : 9018	1010 : 9020	1010 : 9021
1011 : 9006	1011 : 9007	1011 : 9008	1011 : 9018	1011 : 9020	1011 : 9021
1012 : 9006	1012 : 9007	1012 : 9008	1012 : 9018	1012 : 9020	1012 : 9021
1013 : 9006	1013 : 9007	1013 : 9008	1013 : 9018	1013 : 9020	1013 : 9021
1014 : 9006	1014 : 9007	1014 : 9008	1014 : 9018	1014 : 9020	1014 : 9021
1015 : 9006	1015 : 9007	1015 : 9008	1015 : 9018	1015 : 9020	1015 : 9021
1016 : 9006	1016 : 9007	1016 : 9008	1016 : 9018	1016 : 9020	1016 : 9021
2001 : 9006	2001 : 9007	2001 : 9008	2001 : 9018	2001 : 9020	2001 : 9021
2002 : 9006	2002 : 9007	2002 : 9008	2002 : 9018	2002 : 9020	2002 : 9021
2003 : 9006	2003 : 9007	2003 : 9008	2003 : 9018	2003 : 9020	2003 : 9021
2004 : 9006	2004 : 9007	2004 : 9008	2004 : 9018	2004 : 9020	2004 : 9021
2005 : 9006	2005 : 9007	2005 : 9008	2005 : 9018	2005 : 9020	2005 : 9021
2006 : 9006	2006 : 9007	2006 : 9008	2006 : 9018	2006 : 9020	2006 : 9021
2007 : 9006	2007 : 9007	2007 : 9008	2007 : 9018	2007 : 9020	2007 : 9021
2008 : 9006	2008 : 9007	2008 : 9008	2008 : 9018	2008 : 9020	2008 : 9021
2009 : 9006	2009 : 9007	2009 : 9008	2009 : 9018	2009 : 9020	2009 : 9021
2010 : 9006	2010 : 9007	2010 : 9008	2010 : 9018	2010 : 9020	2010 : 9021
2011 : 9006	2011 : 9007	2011 : 9008	2011 : 9018	2011 : 9020	2011 : 9021
2012 : 9006	2012 : 9007	2012 : 9008	2012 : 9018	2012 : 9020	2012 : 9021

10

20

30

【表 2 - 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9025	1001 : 9026	1001 : 9036	1001 : 9038	1001 : 9039	1001 : 9040
1002 : 9025	1002 : 9026	1002 : 9036	1002 : 9038	1002 : 9039	1002 : 9040
1003 : 9025	1003 : 9026	1003 : 9036	1003 : 9038	1003 : 9039	1003 : 9040
1004 : 9025	1004 : 9026	1004 : 9036	1004 : 9038	1004 : 9039	1004 : 9040
1005 : 9025	1005 : 9026	1005 : 9036	1005 : 9038	1005 : 9039	1005 : 9040
1006 : 9025	1006 : 9026	1006 : 9036	1006 : 9038	1006 : 9039	1006 : 9040
1007 : 9025	1007 : 9026	1007 : 9036	1007 : 9038	1007 : 9039	1007 : 9040
1008 : 9025	1008 : 9026	1008 : 9036	1008 : 9038	1008 : 9039	1008 : 9040
1009 : 9025	1009 : 9026	1009 : 9036	1009 : 9038	1009 : 9039	1009 : 9040
1010 : 9025	1010 : 9026	1010 : 9036	1010 : 9038	1010 : 9039	1010 : 9040
1011 : 9025	1011 : 9026	1011 : 9036	1011 : 9038	1011 : 9039	1011 : 9040
1012 : 9025	1012 : 9026	1012 : 9036	1012 : 9038	1012 : 9039	1012 : 9040
1013 : 9025	1013 : 9026	1013 : 9036	1013 : 9038	1013 : 9039	1013 : 9040
1014 : 9025	1014 : 9026	1014 : 9036	1014 : 9038	1014 : 9039	1014 : 9040
1015 : 9025	1015 : 9026	1015 : 9036	1015 : 9038	1015 : 9039	1015 : 9040
1016 : 9025	1016 : 9026	1016 : 9036	1016 : 9038	1016 : 9039	1016 : 9040
2001 : 9025	2001 : 9026	2001 : 9036	2001 : 9038	2001 : 9039	2001 : 9040
2002 : 9025	2002 : 9026	2002 : 9036	2002 : 9038	2002 : 9039	2002 : 9040
2003 : 9025	2003 : 9026	2003 : 9036	2003 : 9038	2003 : 9039	2003 : 9040
2004 : 9025	2004 : 9026	2004 : 9036	2004 : 9038	2004 : 9039	2004 : 9040
2005 : 9025	2005 : 9026	2005 : 9036	2005 : 9038	2005 : 9039	2005 : 9040
2006 : 9025	2006 : 9026	2006 : 9036	2006 : 9038	2006 : 9039	2006 : 9040
2007 : 9025	2007 : 9026	2007 : 9036	2007 : 9038	2007 : 9039	2007 : 9040
2008 : 9025	2008 : 9026	2008 : 9036	2008 : 9038	2008 : 9039	2008 : 9040
2009 : 9025	2009 : 9026	2009 : 9036	2009 : 9038	2009 : 9039	2009 : 9040
2010 : 9025	2010 : 9026	2010 : 9036	2010 : 9038	2010 : 9039	2010 : 9040
2011 : 9025	2011 : 9026	2011 : 9036	2011 : 9038	2011 : 9039	2011 : 9040
2012 : 9025	2012 : 9026	2012 : 9036	2012 : 9038	2012 : 9039	2012 : 9040

10

20

30

【表 2 - 3】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9041	1001 : 9042	1001 : 9043	1001 : 9044	1001 : 9045	1001 : 9047
1002 : 9041	1002 : 9042	1002 : 9043	1002 : 9044	1002 : 9045	1002 : 9047
1003 : 9041	1003 : 9042	1003 : 9043	1003 : 9044	1003 : 9045	1003 : 9047
1004 : 9041	1004 : 9042	1004 : 9043	1004 : 9044	1004 : 9045	1004 : 9047
1005 : 9041	1005 : 9042	1005 : 9043	1005 : 9044	1005 : 9045	1005 : 9047
1006 : 9041	1006 : 9042	1006 : 9043	1006 : 9044	1006 : 9045	1006 : 9047
1007 : 9041	1007 : 9042	1007 : 9043	1007 : 9044	1007 : 9045	1007 : 9047
1008 : 9041	1008 : 9042	1008 : 9043	1008 : 9044	1008 : 9045	1008 : 9047
1009 : 9041	1009 : 9042	1009 : 9043	1009 : 9044	1009 : 9045	1009 : 9047
1010 : 9041	1010 : 9042	1010 : 9043	1010 : 9044	1010 : 9045	1010 : 9047
1011 : 9041	1011 : 9042	1011 : 9043	1011 : 9044	1011 : 9045	1011 : 9047
1012 : 9041	1012 : 9042	1012 : 9043	1012 : 9044	1012 : 9045	1012 : 9047
1013 : 9041	1013 : 9042	1013 : 9043	1013 : 9044	1013 : 9045	1013 : 9047
1014 : 9041	1014 : 9042	1014 : 9043	1014 : 9044	1014 : 9045	1014 : 9047
1015 : 9041	1015 : 9042	1015 : 9043	1015 : 9044	1015 : 9045	1015 : 9047
1016 : 9041	1016 : 9042	1016 : 9043	1016 : 9044	1016 : 9045	1016 : 9047
2001 : 9041	2001 : 9042	2001 : 9043	2001 : 9044	2001 : 9045	2001 : 9047
2002 : 9041	2002 : 9042	2002 : 9043	2002 : 9044	2002 : 9045	2002 : 9047
2003 : 9041	2003 : 9042	2003 : 9043	2003 : 9044	2003 : 9045	2003 : 9047
2004 : 9041	2004 : 9042	2004 : 9043	2004 : 9044	2004 : 9045	2004 : 9047
2005 : 9041	2005 : 9042	2005 : 9043	2005 : 9044	2005 : 9045	2005 : 9047
2006 : 9041	2006 : 9042	2006 : 9043	2006 : 9044	2006 : 9045	2006 : 9047
2007 : 9041	2007 : 9042	2007 : 9043	2007 : 9044	2007 : 9045	2007 : 9047
2008 : 9041	2008 : 9042	2008 : 9043	2008 : 9044	2008 : 9045	2008 : 9047
2009 : 9041	2009 : 9042	2009 : 9043	2009 : 9044	2009 : 9045	2009 : 9047
2010 : 9041	2010 : 9042	2010 : 9043	2010 : 9044	2010 : 9045	2010 : 9047
2011 : 9041	2011 : 9042	2011 : 9043	2011 : 9044	2011 : 9045	2011 : 9047
2012 : 9041	2012 : 9042	2012 : 9043	2012 : 9044	2012 : 9045	2012 : 9047

10

20

30

【表 2 - 4】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9048	1001:9049	1001:9051	1001:9052	1001:9053	1001:9054
1002:9048	1002:9049	1002:9051	1002:9052	1002:9053	1002:9054
1003:9048	1003:9049	1003:9051	1003:9052	1003:9053	1003:9054
1004:9048	1004:9049	1004:9051	1004:9052	1004:9053	1004:9054
1005:9048	1005:9049	1005:9051	1005:9052	1005:9053	1005:9054
1006:9048	1006:9049	1006:9051	1006:9052	1006:9053	1006:9054
1007:9048	1007:9049	1007:9051	1007:9052	1007:9053	1007:9054
1008:9048	1008:9049	1008:9051	1008:9052	1008:9053	1008:9054
1009:9048	1009:9049	1009:9051	1009:9052	1009:9053	1009:9054
1010:9048	1010:9049	1010:9051	1010:9052	1010:9053	1010:9054
1011:9048	1011:9049	1011:9051	1011:9052	1011:9053	1011:9054
1012:9048	1012:9049	1012:9051	1012:9052	1012:9053	1012:9054
1013:9048	1013:9049	1013:9051	1013:9052	1013:9053	1013:9054
1014:9048	1014:9049	1014:9051	1014:9052	1014:9053	1014:9054
1015:9048	1015:9049	1015:9051	1015:9052	1015:9053	1015:9054
1016:9048	1016:9049	1016:9051	1016:9052	1016:9053	1016:9054
2001:9048	2001:9049	2001:9051	2001:9052	2001:9053	2001:9054
2002:9048	2002:9049	2002:9051	2002:9052	2002:9053	2002:9054
2003:9048	2003:9049	2003:9051	2003:9052	2003:9053	2003:9054
2004:9048	2004:9049	2004:9051	2004:9052	2004:9053	2004:9054
2005:9048	2005:9049	2005:9051	2005:9052	2005:9053	2005:9054
2006:9048	2006:9049	2006:9051	2006:9052	2006:9053	2006:9054
2007:9048	2007:9049	2007:9051	2007:9052	2007:9053	2007:9054
2008:9048	2008:9049	2008:9051	2008:9052	2008:9053	2008:9054
2009:9048	2009:9049	2009:9051	2009:9052	2009:9053	2009:9054
2010:9048	2010:9049	2010:9051	2010:9052	2010:9053	2010:9054
2011:9048	2011:9049	2011:9051	2011:9052	2011:9053	2011:9054
2012:9048	2012:9049	2012:9051	2012:9052	2012:9053	2012:9054

10

20

30

【表 2 - 5】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9055	1001 : 9056	1001 : 9058	1001 : 9060	1001 : 9061	1001 : 9062
1002 : 9055	1002 : 9056	1002 : 9058	1002 : 9060	1002 : 9061	1002 : 9062
1003 : 9055	1003 : 9056	1003 : 9058	1003 : 9060	1003 : 9061	1003 : 9062
1004 : 9055	1004 : 9056	1004 : 9058	1004 : 9060	1004 : 9061	1004 : 9062
1005 : 9055	1005 : 9056	1005 : 9058	1005 : 9060	1005 : 9061	1005 : 9062
1006 : 9055	1006 : 9056	1006 : 9058	1006 : 9060	1006 : 9061	1006 : 9062
1007 : 9055	1007 : 9056	1007 : 9058	1007 : 9060	1007 : 9061	1007 : 9062
1008 : 9055	1008 : 9056	1008 : 9058	1008 : 9060	1008 : 9061	1008 : 9062
1009 : 9055	1009 : 9056	1009 : 9058	1009 : 9060	1009 : 9061	1009 : 9062
1010 : 9055	1010 : 9056	1010 : 9058	1010 : 9060	1010 : 9061	1010 : 9062
1011 : 9055	1011 : 9056	1011 : 9058	1011 : 9060	1011 : 9061	1011 : 9062
1012 : 9055	1012 : 9056	1012 : 9058	1012 : 9060	1012 : 9061	1012 : 9062
1013 : 9055	1013 : 9056	1013 : 9058	1013 : 9060	1013 : 9061	1013 : 9062
1014 : 9055	1014 : 9056	1014 : 9058	1014 : 9060	1014 : 9061	1014 : 9062
1015 : 9055	1015 : 9056	1015 : 9058	1015 : 9060	1015 : 9061	1015 : 9062
1016 : 9055	1016 : 9056	1016 : 9058	1016 : 9060	1016 : 9061	1016 : 9062
2001 : 9055	2001 : 9056	2001 : 9058	2001 : 9060	2001 : 9061	2001 : 9062
2002 : 9055	2002 : 9056	2002 : 9058	2002 : 9060	2002 : 9061	2002 : 9062
2003 : 9055	2003 : 9056	2003 : 9058	2003 : 9060	2003 : 9061	2003 : 9062
2004 : 9055	2004 : 9056	2004 : 9058	2004 : 9060	2004 : 9061	2004 : 9062
2005 : 9055	2005 : 9056	2005 : 9058	2005 : 9060	2005 : 9061	2005 : 9062
2006 : 9055	2006 : 9056	2006 : 9058	2006 : 9060	2006 : 9061	2006 : 9062
2007 : 9055	2007 : 9056	2007 : 9058	2007 : 9060	2007 : 9061	2007 : 9062
2008 : 9055	2008 : 9056	2008 : 9058	2008 : 9060	2008 : 9061	2008 : 9062
2009 : 9055	2009 : 9056	2009 : 9058	2009 : 9060	2009 : 9061	2009 : 9062
2010 : 9055	2010 : 9056	2010 : 9058	2010 : 9060	2010 : 9061	2010 : 9062
2011 : 9055	2011 : 9056	2011 : 9058	2011 : 9060	2011 : 9061	2011 : 9062
2012 : 9055	2012 : 9056	2012 : 9058	2012 : 9060	2012 : 9061	2012 : 9062

10

20

30

【表 2－6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9063	1001:9064	1001:9065	1001:9066	1001:9067	1001:9068
1002:9063	1002:9064	1002:9065	1002:9066	1002:9067	1002:9068
1003:9063	1003:9064	1003:9065	1003:9066	1003:9067	1003:9068
1004:9063	1004:9064	1004:9065	1004:9066	1004:9067	1004:9068
1005:9063	1005:9064	1005:9065	1005:9066	1005:9067	1005:9068
1006:9063	1006:9064	1006:9065	1006:9066	1006:9067	1006:9068
1007:9063	1007:9064	1007:9065	1007:9066	1007:9067	1007:9068
1008:9063	1008:9064	1008:9065	1008:9066	1008:9067	1008:9068
1009:9063	1009:9064	1009:9065	1009:9066	1009:9067	1009:9068
1010:9063	1010:9064	1010:9065	1010:9066	1010:9067	1010:9068
1011:9063	1011:9064	1011:9065	1011:9066	1011:9067	1011:9068
1012:9063	1012:9064	1012:9065	1012:9066	1012:9067	1012:9068
1013:9063	1013:9064	1013:9065	1013:9066	1013:9067	1013:9068
1014:9063	1014:9064	1014:9065	1014:9066	1014:9067	1014:9068
1015:9063	1015:9064	1015:9065	1015:9066	1015:9067	1015:9068
1016:9063	1016:9064	1016:9065	1016:9066	1016:9067	1016:9068
2001:9063	2001:9064	2001:9065	2001:9066	2001:9067	2001:9068
2002:9063	2002:9064	2002:9065	2002:9066	2002:9067	2002:9068
2003:9063	2003:9064	2003:9065	2003:9066	2003:9067	2003:9068
2004:9063	2004:9064	2004:9065	2004:9066	2004:9067	2004:9068
2005:9063	2005:9064	2005:9065	2005:9066	2005:9067	2005:9068
2006:9063	2006:9064	2006:9065	2006:9066	2006:9067	2006:9068
2007:9063	2007:9064	2007:9065	2007:9066	2007:9067	2007:9068
2008:9063	2008:9064	2008:9065	2008:9066	2008:9067	2008:9068
2009:9063	2009:9064	2009:9065	2009:9066	2009:9067	2009:9068
2010:9063	2010:9064	2010:9065	2010:9066	2010:9067	2010:9068
2011:9063	2011:9064	2011:9065	2011:9066	2011:9067	2011:9068
2012:9063	2012:9064	2012:9065	2012:9066	2012:9067	2012:9068

10

20

30

【表 2 - 7】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9069	1001 : 9070	1001 : 9071	1001 : 9072	1001 : 9073	1001 : 9074
1002 : 9069	1002 : 9070	1002 : 9071	1002 : 9072	1002 : 9073	1002 : 9074
1003 : 9069	1003 : 9070	1003 : 9071	1003 : 9072	1003 : 9073	1003 : 9074
1004 : 9069	1004 : 9070	1004 : 9071	1004 : 9072	1004 : 9073	1004 : 9074
1005 : 9069	1005 : 9070	1005 : 9071	1005 : 9072	1005 : 9073	1005 : 9074
1006 : 9069	1006 : 9070	1006 : 9071	1006 : 9072	1006 : 9073	1006 : 9074
1007 : 9069	1007 : 9070	1007 : 9071	1007 : 9072	1007 : 9073	1007 : 9074
1008 : 9069	1008 : 9070	1008 : 9071	1008 : 9072	1008 : 9073	1008 : 9074
1009 : 9069	1009 : 9070	1009 : 9071	1009 : 9072	1009 : 9073	1009 : 9074
1010 : 9069	1010 : 9070	1010 : 9071	1010 : 9072	1010 : 9073	1010 : 9074
1011 : 9069	1011 : 9070	1011 : 9071	1011 : 9072	1011 : 9073	1011 : 9074
1012 : 9069	1012 : 9070	1012 : 9071	1012 : 9072	1012 : 9073	1012 : 9074
1013 : 9069	1013 : 9070	1013 : 9071	1013 : 9072	1013 : 9073	1013 : 9074
1014 : 9069	1014 : 9070	1014 : 9071	1014 : 9072	1014 : 9073	1014 : 9074
1015 : 9069	1015 : 9070	1015 : 9071	1015 : 9072	1015 : 9073	1015 : 9074
1016 : 9069	1016 : 9070	1016 : 9071	1016 : 9072	1016 : 9073	1016 : 9074
2001 : 9069	2001 : 9070	2001 : 9071	2001 : 9072	2001 : 9073	2001 : 9074
2002 : 9069	2002 : 9070	2002 : 9071	2002 : 9072	2002 : 9073	2002 : 9074
2003 : 9069	2003 : 9070	2003 : 9071	2003 : 9072	2003 : 9073	2003 : 9074
2004 : 9069	2004 : 9070	2004 : 9071	2004 : 9072	2004 : 9073	2004 : 9074
2005 : 9069	2005 : 9070	2005 : 9071	2005 : 9072	2005 : 9073	2005 : 9074
2006 : 9069	2006 : 9070	2006 : 9071	2006 : 9072	2006 : 9073	2006 : 9074
2007 : 9069	2007 : 9070	2007 : 9071	2007 : 9072	2007 : 9073	2007 : 9074
2008 : 9069	2008 : 9070	2008 : 9071	2008 : 9072	2008 : 9073	2008 : 9074
2009 : 9069	2009 : 9070	2009 : 9071	2009 : 9072	2009 : 9073	2009 : 9074
2010 : 9069	2010 : 9070	2010 : 9071	2010 : 9072	2010 : 9073	2010 : 9074
2011 : 9069	2011 : 9070	2011 : 9071	2011 : 9072	2011 : 9073	2011 : 9074
2012 : 9069	2012 : 9070	2012 : 9071	2012 : 9072	2012 : 9073	2012 : 9074

10

20

30

【表 2 - 8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9075	1001:9076	1001:9077	1001:9078	1001:9079	1001:9080
1002:9075	1002:9076	1002:9077	1002:9078	1002:9079	1002:9080
1003:9075	1003:9076	1003:9077	1003:9078	1003:9079	1003:9080
1004:9075	1004:9076	1004:9077	1004:9078	1004:9079	1004:9080
1005:9075	1005:9076	1005:9077	1005:9078	1005:9079	1005:9080
1006:9075	1006:9076	1006:9077	1006:9078	1006:9079	1006:9080
1007:9075	1007:9076	1007:9077	1007:9078	1007:9079	1007:9080
1008:9075	1008:9076	1008:9077	1008:9078	1008:9079	1008:9080
1009:9075	1009:9076	1009:9077	1009:9078	1009:9079	1009:9080
1010:9075	1010:9076	1010:9077	1010:9078	1010:9079	1010:9080
1011:9075	1011:9076	1011:9077	1011:9078	1011:9079	1011:9080
1012:9075	1012:9076	1012:9077	1012:9078	1012:9079	1012:9080
1013:9075	1013:9076	1013:9077	1013:9078	1013:9079	1013:9080
1014:9075	1014:9076	1014:9077	1014:9078	1014:9079	1014:9080
1015:9075	1015:9076	1015:9077	1015:9078	1015:9079	1015:9080
1016:9075	1016:9076	1016:9077	1016:9078	1016:9079	1016:9080
2001:9075	2001:9076	2001:9077	2001:9078	2001:9079	2001:9080
2002:9075	2002:9076	2002:9077	2002:9078	2002:9079	2002:9080
2003:9075	2003:9076	2003:9077	2003:9078	2003:9079	2003:9080
2004:9075	2004:9076	2004:9077	2004:9078	2004:9079	2004:9080
2005:9075	2005:9076	2005:9077	2005:9078	2005:9079	2005:9080
2006:9075	2006:9076	2006:9077	2006:9078	2006:9079	2006:9080
2007:9075	2007:9076	2007:9077	2007:9078	2007:9079	2007:9080
2008:9075	2008:9076	2008:9077	2008:9078	2008:9079	2008:9080
2009:9075	2009:9076	2009:9077	2009:9078	2009:9079	2009:9080
2010:9075	2010:9076	2010:9077	2010:9078	2010:9079	2010:9080
2011:9075	2011:9076	2011:9077	2011:9078	2011:9079	2011:9080
2012:9075	2012:9076	2012:9077	2012:9078	2012:9079	2012:9080

10

20

30

【表 2－9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9081	1001:9082	1001:9083	1001:9084	1001:9085	1001:9086
1002:9081	1002:9082	1002:9083	1002:9084	1002:9085	1002:9086
1003:9081	1003:9082	1003:9083	1003:9084	1003:9085	1003:9086
1004:9081	1004:9082	1004:9083	1004:9084	1004:9085	1004:9086
1005:9081	1005:9082	1005:9083	1005:9084	1005:9085	1005:9086
1006:9081	1006:9082	1006:9083	1006:9084	1006:9085	1006:9086
1007:9081	1007:9082	1007:9083	1007:9084	1007:9085	1007:9086
1008:9081	1008:9082	1008:9083	1008:9084	1008:9085	1008:9086
1009:9081	1009:9082	1009:9083	1009:9084	1009:9085	1009:9086
1010:9081	1010:9082	1010:9083	1010:9084	1010:9085	1010:9086
1011:9081	1011:9082	1011:9083	1011:9084	1011:9085	1011:9086
1012:9081	1012:9082	1012:9083	1012:9084	1012:9085	1012:9086
1013:9081	1013:9082	1013:9083	1013:9084	1013:9085	1013:9086
1014:9081	1014:9082	1014:9083	1014:9084	1014:9085	1014:9086
1015:9081	1015:9082	1015:9083	1015:9084	1015:9085	1015:9086
1016:9081	1016:9082	1016:9083	1016:9084	1016:9085	1016:9086
2001:9081	2001:9082	2001:9083	2001:9084	2001:9085	2001:9086
2002:9081	2002:9082	2002:9083	2002:9084	2002:9085	2002:9086
2003:9081	2003:9082	2003:9083	2003:9084	2003:9085	2003:9086
2004:9081	2004:9082	2004:9083	2004:9084	2004:9085	2004:9086
2005:9081	2005:9082	2005:9083	2005:9084	2005:9085	2005:9086
2006:9081	2006:9082	2006:9083	2006:9084	2006:9085	2006:9086
2007:9081	2007:9082	2007:9083	2007:9084	2007:9085	2007:9086
2008:9081	2008:9082	2008:9083	2008:9084	2008:9085	2008:9086
2009:9081	2009:9082	2009:9083	2009:9084	2009:9085	2009:9086
2010:9081	2010:9082	2010:9083	2010:9084	2010:9085	2010:9086
2011:9081	2011:9082	2011:9083	2011:9084	2011:9085	2011:9086
2012:9081	2012:9082	2012:9083	2012:9084	2012:9085	2012:9086

10

20

30

【表 2 - 1 0】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9088	1001:9089	1001:9094	1001:9095	1001:9096	1001:9097
1002:9088	1002:9089	1002:9094	1002:9095	1002:9096	1002:9097
1003:9088	1003:9089	1003:9094	1003:9095	1003:9096	1003:9097
1004:9088	1004:9089	1004:9094	1004:9095	1004:9096	1004:9097
1005:9088	1005:9089	1005:9094	1005:9095	1005:9096	1005:9097
1006:9088	1006:9089	1006:9094	1006:9095	1006:9096	1006:9097
1007:9088	1007:9089	1007:9094	1007:9095	1007:9096	1007:9097
1008:9088	1008:9089	1008:9094	1008:9095	1008:9096	1008:9097
1009:9088	1009:9089	1009:9094	1009:9095	1009:9096	1009:9097
1010:9088	1010:9089	1010:9094	1010:9095	1010:9096	1010:9097
1011:9088	1011:9089	1011:9094	1011:9095	1011:9096	1011:9097
1012:9088	1012:9089	1012:9094	1012:9095	1012:9096	1012:9097
1013:9088	1013:9089	1013:9094	1013:9095	1013:9096	1013:9097
1014:9088	1014:9089	1014:9094	1014:9095	1014:9096	1014:9097
1015:9088	1015:9089	1015:9094	1015:9095	1015:9096	1015:9097
1016:9088	1016:9089	1016:9094	1016:9095	1016:9096	1016:9097
2001:9088	2001:9089	2001:9094	2001:9095	2001:9096	2001:9097
2002:9088	2002:9089	2002:9094	2002:9095	2002:9096	2002:9097
2003:9088	2003:9089	2003:9094	2003:9095	2003:9096	2003:9097
2004:9088	2004:9089	2004:9094	2004:9095	2004:9096	2004:9097
2005:9088	2005:9089	2005:9094	2005:9095	2005:9096	2005:9097
2006:9088	2006:9089	2006:9094	2006:9095	2006:9096	2006:9097
2007:9088	2007:9089	2007:9094	2007:9095	2007:9096	2007:9097
2008:9088	2008:9089	2008:9094	2008:9095	2008:9096	2008:9097
2009:9088	2009:9089	2009:9094	2009:9095	2009:9096	2009:9097
2010:9088	2010:9089	2010:9094	2010:9095	2010:9096	2010:9097
2011:9088	2011:9089	2011:9094	2011:9095	2011:9096	2011:9097
2012:9088	2012:9089	2012:9094	2012:9095	2012:9096	2012:9097

10

20

30

【表 2 - 1 1】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9098	1001 : 9099	1001 : 9100	1001 : 9101	1001 : 9102	1001 : 9103
1002 : 9098	1002 : 9099	1002 : 9100	1002 : 9101	1002 : 9102	1002 : 9103
1003 : 9098	1003 : 9099	1003 : 9100	1003 : 9101	1003 : 9102	1003 : 9103
1004 : 9098	1004 : 9099	1004 : 9100	1004 : 9101	1004 : 9102	1004 : 9103
1005 : 9098	1005 : 9099	1005 : 9100	1005 : 9101	1005 : 9102	1005 : 9103
1006 : 9098	1006 : 9099	1006 : 9100	1006 : 9101	1006 : 9102	1006 : 9103
1007 : 9098	1007 : 9099	1007 : 9100	1007 : 9101	1007 : 9102	1007 : 9103
1008 : 9098	1008 : 9099	1008 : 9100	1008 : 9101	1008 : 9102	1008 : 9103
1009 : 9098	1009 : 9099	1009 : 9100	1009 : 9101	1009 : 9102	1009 : 9103
1010 : 9098	1010 : 9099	1010 : 9100	1010 : 9101	1010 : 9102	1010 : 9103
1011 : 9098	1011 : 9099	1011 : 9100	1011 : 9101	1011 : 9102	1011 : 9103
1012 : 9098	1012 : 9099	1012 : 9100	1012 : 9101	1012 : 9102	1012 : 9103
1013 : 9098	1013 : 9099	1013 : 9100	1013 : 9101	1013 : 9102	1013 : 9103
1014 : 9098	1014 : 9099	1014 : 9100	1014 : 9101	1014 : 9102	1014 : 9103
1015 : 9098	1015 : 9099	1015 : 9100	1015 : 9101	1015 : 9102	1015 : 9103
1016 : 9098	1016 : 9099	1016 : 9100	1016 : 9101	1016 : 9102	1016 : 9103
2001 : 9098	2001 : 9099	2001 : 9100	2001 : 9101	2001 : 9102	2001 : 9103
2002 : 9098	2002 : 9099	2002 : 9100	2002 : 9101	2002 : 9102	2002 : 9103
2003 : 9098	2003 : 9099	2003 : 9100	2003 : 9101	2003 : 9102	2003 : 9103
2004 : 9098	2004 : 9099	2004 : 9100	2004 : 9101	2004 : 9102	2004 : 9103
2005 : 9098	2005 : 9099	2005 : 9100	2005 : 9101	2005 : 9102	2005 : 9103
2006 : 9098	2006 : 9099	2006 : 9100	2006 : 9101	2006 : 9102	2006 : 9103
2007 : 9098	2007 : 9099	2007 : 9100	2007 : 9101	2007 : 9102	2007 : 9103
2008 : 9098	2008 : 9099	2008 : 9100	2008 : 9101	2008 : 9102	2008 : 9103
2009 : 9098	2009 : 9099	2009 : 9100	2009 : 9101	2009 : 9102	2009 : 9103
2010 : 9098	2010 : 9099	2010 : 9100	2010 : 9101	2010 : 9102	2010 : 9103
2011 : 9098	2011 : 9099	2011 : 9100	2011 : 9101	2011 : 9102	2011 : 9103
2012 : 9098	2012 : 9099	2012 : 9100	2012 : 9101	2012 : 9102	2012 : 9103

10

20

30

【表 2 - 1 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9104	1001 : 9105	1001 : 9106	1001 : 9107	1001 : 9108	1001 : 9109
1002 : 9104	1002 : 9105	1002 : 9106	1002 : 9107	1002 : 9108	1002 : 9109
1003 : 9104	1003 : 9105	1003 : 9106	1003 : 9107	1003 : 9108	1003 : 9109
1004 : 9104	1004 : 9105	1004 : 9106	1004 : 9107	1004 : 9108	1004 : 9109
1005 : 9104	1005 : 9105	1005 : 9106	1005 : 9107	1005 : 9108	1005 : 9109
1006 : 9104	1006 : 9105	1006 : 9106	1006 : 9107	1006 : 9108	1006 : 9109
1007 : 9104	1007 : 9105	1007 : 9106	1007 : 9107	1007 : 9108	1007 : 9109
1008 : 9104	1008 : 9105	1008 : 9106	1008 : 9107	1008 : 9108	1008 : 9109
1009 : 9104	1009 : 9105	1009 : 9106	1009 : 9107	1009 : 9108	1009 : 9109
1010 : 9104	1010 : 9105	1010 : 9106	1010 : 9107	1010 : 9108	1010 : 9109
1011 : 9104	1011 : 9105	1011 : 9106	1011 : 9107	1011 : 9108	1011 : 9109
1012 : 9104	1012 : 9105	1012 : 9106	1012 : 9107	1012 : 9108	1012 : 9109
1013 : 9104	1013 : 9105	1013 : 9106	1013 : 9107	1013 : 9108	1013 : 9109
1014 : 9104	1014 : 9105	1014 : 9106	1014 : 9107	1014 : 9108	1014 : 9109
1015 : 9104	1015 : 9105	1015 : 9106	1015 : 9107	1015 : 9108	1015 : 9109
1016 : 9104	1016 : 9105	1016 : 9106	1016 : 9107	1016 : 9108	1016 : 9109
2001 : 9104	2001 : 9105	2001 : 9106	2001 : 9107	2001 : 9108	2001 : 9109
2002 : 9104	2002 : 9105	2002 : 9106	2002 : 9107	2002 : 9108	2002 : 9109
2003 : 9104	2003 : 9105	2003 : 9106	2003 : 9107	2003 : 9108	2003 : 9109
2004 : 9104	2004 : 9105	2004 : 9106	2004 : 9107	2004 : 9108	2004 : 9109
2005 : 9104	2005 : 9105	2005 : 9106	2005 : 9107	2005 : 9108	2005 : 9109
2006 : 9104	2006 : 9105	2006 : 9106	2006 : 9107	2006 : 9108	2006 : 9109
2007 : 9104	2007 : 9105	2007 : 9106	2007 : 9107	2007 : 9108	2007 : 9109
2008 : 9104	2008 : 9105	2008 : 9106	2008 : 9107	2008 : 9108	2008 : 9109
2009 : 9104	2009 : 9105	2009 : 9106	2009 : 9107	2009 : 9108	2009 : 9109
2010 : 9104	2010 : 9105	2010 : 9106	2010 : 9107	2010 : 9108	2010 : 9109
2011 : 9104	2011 : 9105	2011 : 9106	2011 : 9107	2011 : 9108	2011 : 9109
2012 : 9104	2012 : 9105	2012 : 9106	2012 : 9107	2012 : 9108	2012 : 9109

10

20

30

【表 2 - 1 3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9110	1001:9111	1001:9129	1001:9130	1001:9131	1001:9132
1002:9110	1002:9111	1002:9129	1002:9130	1002:9131	1002:9132
1003:9110	1003:9111	1003:9129	1003:9130	1003:9131	1003:9132
1004:9110	1004:9111	1004:9129	1004:9130	1004:9131	1004:9132
1005:9110	1005:9111	1005:9129	1005:9130	1005:9131	1005:9132
1006:9110	1006:9111	1006:9129	1006:9130	1006:9131	1006:9132
1007:9110	1007:9111	1007:9129	1007:9130	1007:9131	1007:9132
1008:9110	1008:9111	1008:9129	1008:9130	1008:9131	1008:9132
1009:9110	1009:9111	1009:9129	1009:9130	1009:9131	1009:9132
1010:9110	1010:9111	1010:9129	1010:9130	1010:9131	1010:9132
1011:9110	1011:9111	1011:9129	1011:9130	1011:9131	1011:9132
1012:9110	1012:9111	1012:9129	1012:9130	1012:9131	1012:9132
1013:9110	1013:9111	1013:9129	1013:9130	1013:9131	1013:9132
1014:9110	1014:9111	1014:9129	1014:9130	1014:9131	1014:9132
1015:9110	1015:9111	1015:9129	1015:9130	1015:9131	1015:9132
1016:9110	1016:9111	1016:9129	1016:9130	1016:9131	1016:9132
2001:9110	2001:9111	2001:9129	2001:9130	2001:9131	2001:9132
2002:9110	2002:9111	2002:9129	2002:9130	2002:9131	2002:9132
2003:9110	2003:9111	2003:9129	2003:9130	2003:9131	2003:9132
2004:9110	2004:9111	2004:9129	2004:9130	2004:9131	2004:9132
2005:9110	2005:9111	2005:9129	2005:9130	2005:9131	2005:9132
2006:9110	2006:9111	2006:9129	2006:9130	2006:9131	2006:9132
2007:9110	2007:9111	2007:9129	2007:9130	2007:9131	2007:9132
2008:9110	2008:9111	2008:9129	2008:9130	2008:9131	2008:9132
2009:9110	2009:9111	2009:9129	2009:9130	2009:9131	2009:9132
2010:9110	2010:9111	2010:9129	2010:9130	2010:9131	2010:9132
2011:9110	2011:9111	2011:9129	2011:9130	2011:9131	2011:9132
2012:9110	2012:9111	2012:9129	2012:9130	2012:9131	2012:9132

10

20

30

【表 2 - 1 4】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9133	1001:9134	1001:9135	1001:9136	1001:9137	1001:9138
1002:9133	1002:9134	1002:9135	1002:9136	1002:9137	1002:9138
1003:9133	1003:9134	1003:9135	1003:9136	1003:9137	1003:9138
1004:9133	1004:9134	1004:9135	1004:9136	1004:9137	1004:9138
1005:9133	1005:9134	1005:9135	1005:9136	1005:9137	1005:9138
1006:9133	1006:9134	1006:9135	1006:9136	1006:9137	1006:9138
1007:9133	1007:9134	1007:9135	1007:9136	1007:9137	1007:9138
1008:9133	1008:9134	1008:9135	1008:9136	1008:9137	1008:9138
1009:9133	1009:9134	1009:9135	1009:9136	1009:9137	1009:9138
1010:9133	1010:9134	1010:9135	1010:9136	1010:9137	1010:9138
1011:9133	1011:9134	1011:9135	1011:9136	1011:9137	1011:9138
1012:9133	1012:9134	1012:9135	1012:9136	1012:9137	1012:9138
1013:9133	1013:9134	1013:9135	1013:9136	1013:9137	1013:9138
1014:9133	1014:9134	1014:9135	1014:9136	1014:9137	1014:9138
1015:9133	1015:9134	1015:9135	1015:9136	1015:9137	1015:9138
1016:9133	1016:9134	1016:9135	1016:9136	1016:9137	1016:9138
2001:9133	2001:9134	2001:9135	2001:9136	2001:9137	2001:9138
2002:9133	2002:9134	2002:9135	2002:9136	2002:9137	2002:9138
2003:9133	2003:9134	2003:9135	2003:9136	2003:9137	2003:9138
2004:9133	2004:9134	2004:9135	2004:9136	2004:9137	2004:9138
2005:9133	2005:9134	2005:9135	2005:9136	2005:9137	2005:9138
2006:9133	2006:9134	2006:9135	2006:9136	2006:9137	2006:9138
2007:9133	2007:9134	2007:9135	2007:9136	2007:9137	2007:9138
2008:9133	2008:9134	2008:9135	2008:9136	2008:9137	2008:9138
2009:9133	2009:9134	2009:9135	2009:9136	2009:9137	2009:9138
2010:9133	2010:9134	2010:9135	2010:9136	2010:9137	2010:9138
2011:9133	2011:9134	2011:9135	2011:9136	2011:9137	2011:9138
2012:9133	2012:9134	2012:9135	2012:9136	2012:9137	2012:9138

10

20

30

【表 2 - 1 5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9139	1001:9140	1001:9141	1001:9142	1001:9143	1001:9144
1002:9139	1002:9140	1002:9141	1002:9142	1002:9143	1002:9144
1003:9139	1003:9140	1003:9141	1003:9142	1003:9143	1003:9144
1004:9139	1004:9140	1004:9141	1004:9142	1004:9143	1004:9144
1005:9139	1005:9140	1005:9141	1005:9142	1005:9143	1005:9144
1006:9139	1006:9140	1006:9141	1006:9142	1006:9143	1006:9144
1007:9139	1007:9140	1007:9141	1007:9142	1007:9143	1007:9144
1008:9139	1008:9140	1008:9141	1008:9142	1008:9143	1008:9144
1009:9139	1009:9140	1009:9141	1009:9142	1009:9143	1009:9144
1010:9139	1010:9140	1010:9141	1010:9142	1010:9143	1010:9144
1011:9139	1011:9140	1011:9141	1011:9142	1011:9143	1011:9144
1012:9139	1012:9140	1012:9141	1012:9142	1012:9143	1012:9144
1013:9139	1013:9140	1013:9141	1013:9142	1013:9143	1013:9144
1014:9139	1014:9140	1014:9141	1014:9142	1014:9143	1014:9144
1015:9139	1015:9140	1015:9141	1015:9142	1015:9143	1015:9144
1016:9139	1016:9140	1016:9141	1016:9142	1016:9143	1016:9144
2001:9139	2001:9140	2001:9141	2001:9142	2001:9143	2001:9144
2002:9139	2002:9140	2002:9141	2002:9142	2002:9143	2002:9144
2003:9139	2003:9140	2003:9141	2003:9142	2003:9143	2003:9144
2004:9139	2004:9140	2004:9141	2004:9142	2004:9143	2004:9144
2005:9139	2005:9140	2005:9141	2005:9142	2005:9143	2005:9144
2006:9139	2006:9140	2006:9141	2006:9142	2006:9143	2006:9144
2007:9139	2007:9140	2007:9141	2007:9142	2007:9143	2007:9144
2008:9139	2008:9140	2008:9141	2008:9142	2008:9143	2008:9144
2009:9139	2009:9140	2009:9141	2009:9142	2009:9143	2009:9144
2010:9139	2010:9140	2010:9141	2010:9142	2010:9143	2010:9144
2011:9139	2011:9140	2011:9141	2011:9142	2011:9143	2011:9144
2012:9139	2012:9140	2012:9141	2012:9142	2012:9143	2012:9144

10

20

30

【表 2 - 1 6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9145	1001:9146	1001:9147	1001:9148	1001:9149	1001:9150
1002:9145	1002:9146	1002:9147	1002:9148	1002:9149	1002:9150
1003:9145	1003:9146	1003:9147	1003:9148	1003:9149	1003:9150
1004:9145	1004:9146	1004:9147	1004:9148	1004:9149	1004:9150
1005:9145	1005:9146	1005:9147	1005:9148	1005:9149	1005:9150
1006:9145	1006:9146	1006:9147	1006:9148	1006:9149	1006:9150
1007:9145	1007:9146	1007:9147	1007:9148	1007:9149	1007:9150
1008:9145	1008:9146	1008:9147	1008:9148	1008:9149	1008:9150
1009:9145	1009:9146	1009:9147	1009:9148	1009:9149	1009:9150
1010:9145	1010:9146	1010:9147	1010:9148	1010:9149	1010:9150
1011:9145	1011:9146	1011:9147	1011:9148	1011:9149	1011:9150
1012:9145	1012:9146	1012:9147	1012:9148	1012:9149	1012:9150
1013:9145	1013:9146	1013:9147	1013:9148	1013:9149	1013:9150
1014:9145	1014:9146	1014:9147	1014:9148	1014:9149	1014:9150
1015:9145	1015:9146	1015:9147	1015:9148	1015:9149	1015:9150
1016:9145	1016:9146	1016:9147	1016:9148	1016:9149	1016:9150
2001:9145	2001:9146	2001:9147	2001:9148	2001:9149	2001:9150
2002:9145	2002:9146	2002:9147	2002:9148	2002:9149	2002:9150
2003:9145	2003:9146	2003:9147	2003:9148	2003:9149	2003:9150
2004:9145	2004:9146	2004:9147	2004:9148	2004:9149	2004:9150
2005:9145	2005:9146	2005:9147	2005:9148	2005:9149	2005:9150
2006:9145	2006:9146	2006:9147	2006:9148	2006:9149	2006:9150
2007:9145	2007:9146	2007:9147	2007:9148	2007:9149	2007:9150
2008:9145	2008:9146	2008:9147	2008:9148	2008:9149	2008:9150
2009:9145	2009:9146	2009:9147	2009:9148	2009:9149	2009:9150
2010:9145	2010:9146	2010:9147	2010:9148	2010:9149	2010:9150
2011:9145	2011:9146	2011:9147	2011:9148	2011:9149	2011:9150
2012:9145	2012:9146	2012:9147	2012:9148	2012:9149	2012:9150

10

20

30

【表 2 - 1 7】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9161	1001:9162	1001:9163	1001:9164	1001:9167	1001:9168
1002:9161	1002:9162	1002:9163	1002:9164	1002:9167	1002:9168
1003:9161	1003:9162	1003:9163	1003:9164	1003:9167	1003:9168
1004:9161	1004:9162	1004:9163	1004:9164	1004:9167	1004:9168
1005:9161	1005:9162	1005:9163	1005:9164	1005:9167	1005:9168
1006:9161	1006:9162	1006:9163	1006:9164	1006:9167	1006:9168
1007:9161	1007:9162	1007:9163	1007:9164	1007:9167	1007:9168
1008:9161	1008:9162	1008:9163	1008:9164	1008:9167	1008:9168
1009:9161	1009:9162	1009:9163	1009:9164	1009:9167	1009:9168
1010:9161	1010:9162	1010:9163	1010:9164	1010:9167	1010:9168
1011:9161	1011:9162	1011:9163	1011:9164	1011:9167	1011:9168
1012:9161	1012:9162	1012:9163	1012:9164	1012:9167	1012:9168
1013:9161	1013:9162	1013:9163	1013:9164	1013:9167	1013:9168
1014:9161	1014:9162	1014:9163	1014:9164	1014:9167	1014:9168
1015:9161	1015:9162	1015:9163	1015:9164	1015:9167	1015:9168
1016:9161	1016:9162	1016:9163	1016:9164	1016:9167	1016:9168
2001:9161	2001:9162	2001:9163	2001:9164	2001:9167	2001:9168
2002:9161	2002:9162	2002:9163	2002:9164	2002:9167	2002:9168
2003:9161	2003:9162	2003:9163	2003:9164	2003:9167	2003:9168
2004:9161	2004:9162	2004:9163	2004:9164	2004:9167	2004:9168
2005:9161	2005:9162	2005:9163	2005:9164	2005:9167	2005:9168
2006:9161	2006:9162	2006:9163	2006:9164	2006:9167	2006:9168
2007:9161	2007:9162	2007:9163	2007:9164	2007:9167	2007:9168
2008:9161	2008:9162	2008:9163	2008:9164	2008:9167	2008:9168
2009:9161	2009:9162	2009:9163	2009:9164	2009:9167	2009:9168
2010:9161	2010:9162	2010:9163	2010:9164	2010:9167	2010:9168
2011:9161	2011:9162	2011:9163	2011:9164	2011:9167	2011:9168
2012:9161	2012:9162	2012:9163	2012:9164	2012:9167	2012:9168

10

20

30

【表 2 - 1 8】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9169	1001 : 9170	1001 : 9171	1001 : 9172	1001 : 9173	1001 : 9174
1002 : 9169	1002 : 9170	1002 : 9171	1002 : 9172	1002 : 9173	1002 : 9174
1003 : 9169	1003 : 9170	1003 : 9171	1003 : 9172	1003 : 9173	1003 : 9174
1004 : 9169	1004 : 9170	1004 : 9171	1004 : 9172	1004 : 9173	1004 : 9174
1005 : 9169	1005 : 9170	1005 : 9171	1005 : 9172	1005 : 9173	1005 : 9174
1006 : 9169	1006 : 9170	1006 : 9171	1006 : 9172	1006 : 9173	1006 : 9174
1007 : 9169	1007 : 9170	1007 : 9171	1007 : 9172	1007 : 9173	1007 : 9174
1008 : 9169	1008 : 9170	1008 : 9171	1008 : 9172	1008 : 9173	1008 : 9174
1009 : 9169	1009 : 9170	1009 : 9171	1009 : 9172	1009 : 9173	1009 : 9174
1010 : 9169	1010 : 9170	1010 : 9171	1010 : 9172	1010 : 9173	1010 : 9174
1011 : 9169	1011 : 9170	1011 : 9171	1011 : 9172	1011 : 9173	1011 : 9174
1012 : 9169	1012 : 9170	1012 : 9171	1012 : 9172	1012 : 9173	1012 : 9174
1013 : 9169	1013 : 9170	1013 : 9171	1013 : 9172	1013 : 9173	1013 : 9174
1014 : 9169	1014 : 9170	1014 : 9171	1014 : 9172	1014 : 9173	1014 : 9174
1015 : 9169	1015 : 9170	1015 : 9171	1015 : 9172	1015 : 9173	1015 : 9174
1016 : 9169	1016 : 9170	1016 : 9171	1016 : 9172	1016 : 9173	1016 : 9174
2001 : 9169	2001 : 9170	2001 : 9171	2001 : 9172	2001 : 9173	2001 : 9174
2002 : 9169	2002 : 9170	2002 : 9171	2002 : 9172	2002 : 9173	2002 : 9174
2003 : 9169	2003 : 9170	2003 : 9171	2003 : 9172	2003 : 9173	2003 : 9174
2004 : 9169	2004 : 9170	2004 : 9171	2004 : 9172	2004 : 9173	2004 : 9174
2005 : 9169	2005 : 9170	2005 : 9171	2005 : 9172	2005 : 9173	2005 : 9174
2006 : 9169	2006 : 9170	2006 : 9171	2006 : 9172	2006 : 9173	2006 : 9174
2007 : 9169	2007 : 9170	2007 : 9171	2007 : 9172	2007 : 9173	2007 : 9174
2008 : 9169	2008 : 9170	2008 : 9171	2008 : 9172	2008 : 9173	2008 : 9174
2009 : 9169	2009 : 9170	2009 : 9171	2009 : 9172	2009 : 9173	2009 : 9174
2010 : 9169	2010 : 9170	2010 : 9171	2010 : 9172	2010 : 9173	2010 : 9174
2011 : 9169	2011 : 9170	2011 : 9171	2011 : 9172	2011 : 9173	2011 : 9174
2012 : 9169	2012 : 9170	2012 : 9171	2012 : 9172	2012 : 9173	2012 : 9174

10

20

30

【表 2 - 1 9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9175	1001:9176	1001:9177	1001:9178	1001:9179	1001:9180
1002:9175	1002:9176	1002:9177	1002:9178	1002:9179	1002:9180
1003:9175	1003:9176	1003:9177	1003:9178	1003:9179	1003:9180
1004:9175	1004:9176	1004:9177	1004:9178	1004:9179	1004:9180
1005:9175	1005:9176	1005:9177	1005:9178	1005:9179	1005:9180
1006:9175	1006:9176	1006:9177	1006:9178	1006:9179	1006:9180
1007:9175	1007:9176	1007:9177	1007:9178	1007:9179	1007:9180
1008:9175	1008:9176	1008:9177	1008:9178	1008:9179	1008:9180
1009:9175	1009:9176	1009:9177	1009:9178	1009:9179	1009:9180
1010:9175	1010:9176	1010:9177	1010:9178	1010:9179	1010:9180
1011:9175	1011:9176	1011:9177	1011:9178	1011:9179	1011:9180
1012:9175	1012:9176	1012:9177	1012:9178	1012:9179	1012:9180
1013:9175	1013:9176	1013:9177	1013:9178	1013:9179	1013:9180
1014:9175	1014:9176	1014:9177	1014:9178	1014:9179	1014:9180
1015:9175	1015:9176	1015:9177	1015:9178	1015:9179	1015:9180
1016:9175	1016:9176	1016:9177	1016:9178	1016:9179	1016:9180
2001:9175	2001:9176	2001:9177	2001:9178	2001:9179	2001:9180
2002:9175	2002:9176	2002:9177	2002:9178	2002:9179	2002:9180
2003:9175	2003:9176	2003:9177	2003:9178	2003:9179	2003:9180
2004:9175	2004:9176	2004:9177	2004:9178	2004:9179	2004:9180
2005:9175	2005:9176	2005:9177	2005:9178	2005:9179	2005:9180
2006:9175	2006:9176	2006:9177	2006:9178	2006:9179	2006:9180
2007:9175	2007:9176	2007:9177	2007:9178	2007:9179	2007:9180
2008:9175	2008:9176	2008:9177	2008:9178	2008:9179	2008:9180
2009:9175	2009:9176	2009:9177	2009:9178	2009:9179	2009:9180
2010:9175	2010:9176	2010:9177	2010:9178	2010:9179	2010:9180
2011:9175	2011:9176	2011:9177	2011:9178	2011:9179	2011:9180
2012:9175	2012:9176	2012:9177	2012:9178	2012:9179	2012:9180

10

20

30

【表 2 - 2 0】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9181	1001:9182	1001:9183	1001:9184	1001:9185	1001:9206
1002:9181	1002:9182	1002:9183	1002:9184	1002:9185	1002:9206
1003:9181	1003:9182	1003:9183	1003:9184	1003:9185	1003:9206
1004:9181	1004:9182	1004:9183	1004:9184	1004:9185	1004:9206
1005:9181	1005:9182	1005:9183	1005:9184	1005:9185	1005:9206
1006:9181	1006:9182	1006:9183	1006:9184	1006:9185	1006:9206
1007:9181	1007:9182	1007:9183	1007:9184	1007:9185	1007:9206
1008:9181	1008:9182	1008:9183	1008:9184	1008:9185	1008:9206
1009:9181	1009:9182	1009:9183	1009:9184	1009:9185	1009:9206
1010:9181	1010:9182	1010:9183	1010:9184	1010:9185	1010:9206
1011:9181	1011:9182	1011:9183	1011:9184	1011:9185	1011:9206
1012:9181	1012:9182	1012:9183	1012:9184	1012:9185	1012:9206
1013:9181	1013:9182	1013:9183	1013:9184	1013:9185	1013:9206
1014:9181	1014:9182	1014:9183	1014:9184	1014:9185	1014:9206
1015:9181	1015:9182	1015:9183	1015:9184	1015:9185	1015:9206
1016:9181	1016:9182	1016:9183	1016:9184	1016:9185	1016:9206
2001:9181	2001:9182	2001:9183	2001:9184	2001:9185	2001:9206
2002:9181	2002:9182	2002:9183	2002:9184	2002:9185	2002:9206
2003:9181	2003:9182	2003:9183	2003:9184	2003:9185	2003:9206
2004:9181	2004:9182	2004:9183	2004:9184	2004:9185	2004:9206
2005:9181	2005:9182	2005:9183	2005:9184	2005:9185	2005:9206
2006:9181	2006:9182	2006:9183	2006:9184	2006:9185	2006:9206
2007:9181	2007:9182	2007:9183	2007:9184	2007:9185	2007:9206
2008:9181	2008:9182	2008:9183	2008:9184	2008:9185	2008:9206
2009:9181	2009:9182	2009:9183	2009:9184	2009:9185	2009:9206
2010:9181	2010:9182	2010:9183	2010:9184	2010:9185	2010:9206
2011:9181	2011:9182	2011:9183	2011:9184	2011:9185	2011:9206
2012:9181	2012:9182	2012:9183	2012:9184	2012:9185	2012:9206

10

20

30

【表 2 - 2 1】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9207	1001 : 9208	1001 : 9209	1001 : 9214	1001 : 9241	1001 : 9242
1002 : 9207	1002 : 9208	1002 : 9209	1002 : 9214	1002 : 9241	1002 : 9242
1003 : 9207	1003 : 9208	1003 : 9209	1003 : 9214	1003 : 9241	1003 : 9242
1004 : 9207	1004 : 9208	1004 : 9209	1004 : 9214	1004 : 9241	1004 : 9242
1005 : 9207	1005 : 9208	1005 : 9209	1005 : 9214	1005 : 9241	1005 : 9242
1006 : 9207	1006 : 9208	1006 : 9209	1006 : 9214	1006 : 9241	1006 : 9242
1007 : 9207	1007 : 9208	1007 : 9209	1007 : 9214	1007 : 9241	1007 : 9242
1008 : 9207	1008 : 9208	1008 : 9209	1008 : 9214	1008 : 9241	1008 : 9242
1009 : 9207	1009 : 9208	1009 : 9209	1009 : 9214	1009 : 9241	1009 : 9242
1010 : 9207	1010 : 9208	1010 : 9209	1010 : 9214	1010 : 9241	1010 : 9242
1011 : 9207	1011 : 9208	1011 : 9209	1011 : 9214	1011 : 9241	1011 : 9242
1012 : 9207	1012 : 9208	1012 : 9209	1012 : 9214	1012 : 9241	1012 : 9242
1013 : 9207	1013 : 9208	1013 : 9209	1013 : 9214	1013 : 9241	1013 : 9242
1014 : 9207	1014 : 9208	1014 : 9209	1014 : 9214	1014 : 9241	1014 : 9242
1015 : 9207	1015 : 9208	1015 : 9209	1015 : 9214	1015 : 9241	1015 : 9242
1016 : 9207	1016 : 9208	1016 : 9209	1016 : 9214	1016 : 9241	1016 : 9242
2001 : 9207	2001 : 9208	2001 : 9209	2001 : 9214	2001 : 9241	2001 : 9242
2002 : 9207	2002 : 9208	2002 : 9209	2002 : 9214	2002 : 9241	2002 : 9242
2003 : 9207	2003 : 9208	2003 : 9209	2003 : 9214	2003 : 9241	2003 : 9242
2004 : 9207	2004 : 9208	2004 : 9209	2004 : 9214	2004 : 9241	2004 : 9242
2005 : 9207	2005 : 9208	2005 : 9209	2005 : 9214	2005 : 9241	2005 : 9242
2006 : 9207	2006 : 9208	2006 : 9209	2006 : 9214	2006 : 9241	2006 : 9242
2007 : 9207	2007 : 9208	2007 : 9209	2007 : 9214	2007 : 9241	2007 : 9242
2008 : 9207	2008 : 9208	2008 : 9209	2008 : 9214	2008 : 9241	2008 : 9242
2009 : 9207	2009 : 9208	2009 : 9209	2009 : 9214	2009 : 9241	2009 : 9242
2010 : 9207	2010 : 9208	2010 : 9209	2010 : 9214	2010 : 9241	2010 : 9242
2011 : 9207	2011 : 9208	2011 : 9209	2011 : 9214	2011 : 9241	2011 : 9242
2012 : 9207	2012 : 9208	2012 : 9209	2012 : 9214	2012 : 9241	2012 : 9242

10

20

30

【表 2 - 2 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9244	1001 : 9245	1001 : 9246	1001 : 9247	1001 : 9248	1001 : 9249
1002 : 9244	1002 : 9245	1002 : 9246	1002 : 9247	1002 : 9248	1002 : 9249
1003 : 9244	1003 : 9245	1003 : 9246	1003 : 9247	1003 : 9248	1003 : 9249
1004 : 9244	1004 : 9245	1004 : 9246	1004 : 9247	1004 : 9248	1004 : 9249
1005 : 9244	1005 : 9245	1005 : 9246	1005 : 9247	1005 : 9248	1005 : 9249
1006 : 9244	1006 : 9245	1006 : 9246	1006 : 9247	1006 : 9248	1006 : 9249
1007 : 9244	1007 : 9245	1007 : 9246	1007 : 9247	1007 : 9248	1007 : 9249
1008 : 9244	1008 : 9245	1008 : 9246	1008 : 9247	1008 : 9248	1008 : 9249
1009 : 9244	1009 : 9245	1009 : 9246	1009 : 9247	1009 : 9248	1009 : 9249
1010 : 9244	1010 : 9245	1010 : 9246	1010 : 9247	1010 : 9248	1010 : 9249
1011 : 9244	1011 : 9245	1011 : 9246	1011 : 9247	1011 : 9248	1011 : 9249
1012 : 9244	1012 : 9245	1012 : 9246	1012 : 9247	1012 : 9248	1012 : 9249
1013 : 9244	1013 : 9245	1013 : 9246	1013 : 9247	1013 : 9248	1013 : 9249
1014 : 9244	1014 : 9245	1014 : 9246	1014 : 9247	1014 : 9248	1014 : 9249
1015 : 9244	1015 : 9245	1015 : 9246	1015 : 9247	1015 : 9248	1015 : 9249
1016 : 9244	1016 : 9245	1016 : 9246	1016 : 9247	1016 : 9248	1016 : 9249
2001 : 9244	2001 : 9245	2001 : 9246	2001 : 9247	2001 : 9248	2001 : 9249
2002 : 9244	2002 : 9245	2002 : 9246	2002 : 9247	2002 : 9248	2002 : 9249
2003 : 9244	2003 : 9245	2003 : 9246	2003 : 9247	2003 : 9248	2003 : 9249
2004 : 9244	2004 : 9245	2004 : 9246	2004 : 9247	2004 : 9248	2004 : 9249
2005 : 9244	2005 : 9245	2005 : 9246	2005 : 9247	2005 : 9248	2005 : 9249
2006 : 9244	2006 : 9245	2006 : 9246	2006 : 9247	2006 : 9248	2006 : 9249
2007 : 9244	2007 : 9245	2007 : 9246	2007 : 9247	2007 : 9248	2007 : 9249
2008 : 9244	2008 : 9245	2008 : 9246	2008 : 9247	2008 : 9248	2008 : 9249
2009 : 9244	2009 : 9245	2009 : 9246	2009 : 9247	2009 : 9248	2009 : 9249
2010 : 9244	2010 : 9245	2010 : 9246	2010 : 9247	2010 : 9248	2010 : 9249
2011 : 9244	2011 : 9245	2011 : 9246	2011 : 9247	2011 : 9248	2011 : 9249
2012 : 9244	2012 : 9245	2012 : 9246	2012 : 9247	2012 : 9248	2012 : 9249

10

20

30

【表 2 - 2 3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9250	1001:9251	1001:9252	1001:9253	1001:9255	1001:9256
1002:9250	1002:9251	1002:9252	1002:9253	1002:9255	1002:9256
1003:9250	1003:9251	1003:9252	1003:9253	1003:9255	1003:9256
1004:9250	1004:9251	1004:9252	1004:9253	1004:9255	1004:9256
1005:9250	1005:9251	1005:9252	1005:9253	1005:9255	1005:9256
1006:9250	1006:9251	1006:9252	1006:9253	1006:9255	1006:9256
1007:9250	1007:9251	1007:9252	1007:9253	1007:9255	1007:9256
1008:9250	1008:9251	1008:9252	1008:9253	1008:9255	1008:9256
1009:9250	1009:9251	1009:9252	1009:9253	1009:9255	1009:9256
1010:9250	1010:9251	1010:9252	1010:9253	1010:9255	1010:9256
1011:9250	1011:9251	1011:9252	1011:9253	1011:9255	1011:9256
1012:9250	1012:9251	1012:9252	1012:9253	1012:9255	1012:9256
1013:9250	1013:9251	1013:9252	1013:9253	1013:9255	1013:9256
1014:9250	1014:9251	1014:9252	1014:9253	1014:9255	1014:9256
1015:9250	1015:9251	1015:9252	1015:9253	1015:9255	1015:9256
1016:9250	1016:9251	1016:9252	1016:9253	1016:9255	1016:9256
2001:9250	2001:9251	2001:9252	2001:9253	2001:9255	2001:9256
2002:9250	2002:9251	2002:9252	2002:9253	2002:9255	2002:9256
2003:9250	2003:9251	2003:9252	2003:9253	2003:9255	2003:9256
2004:9250	2004:9251	2004:9252	2004:9253	2004:9255	2004:9256
2005:9250	2005:9251	2005:9252	2005:9253	2005:9255	2005:9256
2006:9250	2006:9251	2006:9252	2006:9253	2006:9255	2006:9256
2007:9250	2007:9251	2007:9252	2007:9253	2007:9255	2007:9256
2008:9250	2008:9251	2008:9252	2008:9253	2008:9255	2008:9256
2009:9250	2009:9251	2009:9252	2009:9253	2009:9255	2009:9256
2010:9250	2010:9251	2010:9252	2010:9253	2010:9255	2010:9256
2011:9250	2011:9251	2011:9252	2011:9253	2011:9255	2011:9256
2012:9250	2012:9251	2012:9252	2012:9253	2012:9255	2012:9256

10

20

30

【表 2 - 2 4】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9257	1001 : 9258	1001 : 9259	1001 : 9260	1001 : 9262	1001 : 9263
1002 : 9257	1002 : 9258	1002 : 9259	1002 : 9260	1002 : 9262	1002 : 9263
1003 : 9257	1003 : 9258	1003 : 9259	1003 : 9260	1003 : 9262	1003 : 9263
1004 : 9257	1004 : 9258	1004 : 9259	1004 : 9260	1004 : 9262	1004 : 9263
1005 : 9257	1005 : 9258	1005 : 9259	1005 : 9260	1005 : 9262	1005 : 9263
1006 : 9257	1006 : 9258	1006 : 9259	1006 : 9260	1006 : 9262	1006 : 9263
1007 : 9257	1007 : 9258	1007 : 9259	1007 : 9260	1007 : 9262	1007 : 9263
1008 : 9257	1008 : 9258	1008 : 9259	1008 : 9260	1008 : 9262	1008 : 9263
1009 : 9257	1009 : 9258	1009 : 9259	1009 : 9260	1009 : 9262	1009 : 9263
1010 : 9257	1010 : 9258	1010 : 9259	1010 : 9260	1010 : 9262	1010 : 9263
1011 : 9257	1011 : 9258	1011 : 9259	1011 : 9260	1011 : 9262	1011 : 9263
1012 : 9257	1012 : 9258	1012 : 9259	1012 : 9260	1012 : 9262	1012 : 9263
1013 : 9257	1013 : 9258	1013 : 9259	1013 : 9260	1013 : 9262	1013 : 9263
1014 : 9257	1014 : 9258	1014 : 9259	1014 : 9260	1014 : 9262	1014 : 9263
1015 : 9257	1015 : 9258	1015 : 9259	1015 : 9260	1015 : 9262	1015 : 9263
1016 : 9257	1016 : 9258	1016 : 9259	1016 : 9260	1016 : 9262	1016 : 9263
2001 : 9257	2001 : 9258	2001 : 9259	2001 : 9260	2001 : 9262	2001 : 9263
2002 : 9257	2002 : 9258	2002 : 9259	2002 : 9260	2002 : 9262	2002 : 9263
2003 : 9257	2003 : 9258	2003 : 9259	2003 : 9260	2003 : 9262	2003 : 9263
2004 : 9257	2004 : 9258	2004 : 9259	2004 : 9260	2004 : 9262	2004 : 9263
2005 : 9257	2005 : 9258	2005 : 9259	2005 : 9260	2005 : 9262	2005 : 9263
2006 : 9257	2006 : 9258	2006 : 9259	2006 : 9260	2006 : 9262	2006 : 9263
2007 : 9257	2007 : 9258	2007 : 9259	2007 : 9260	2007 : 9262	2007 : 9263
2008 : 9257	2008 : 9258	2008 : 9259	2008 : 9260	2008 : 9262	2008 : 9263
2009 : 9257	2009 : 9258	2009 : 9259	2009 : 9260	2009 : 9262	2009 : 9263
2010 : 9257	2010 : 9258	2010 : 9259	2010 : 9260	2010 : 9262	2010 : 9263
2011 : 9257	2011 : 9258	2011 : 9259	2011 : 9260	2011 : 9262	2011 : 9263
2012 : 9257	2012 : 9258	2012 : 9259	2012 : 9260	2012 : 9262	2012 : 9263

10

20

30

【表 2 - 2 5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9264	1001:9265	1001:9266	1001:9267	1001:9268	1001:9269
1002:9264	1002:9265	1002:9266	1002:9267	1002:9268	1002:9269
1003:9264	1003:9265	1003:9266	1003:9267	1003:9268	1003:9269
1004:9264	1004:9265	1004:9266	1004:9267	1004:9268	1004:9269
1005:9264	1005:9265	1005:9266	1005:9267	1005:9268	1005:9269
1006:9264	1006:9265	1006:9266	1006:9267	1006:9268	1006:9269
1007:9264	1007:9265	1007:9266	1007:9267	1007:9268	1007:9269
1008:9264	1008:9265	1008:9266	1008:9267	1008:9268	1008:9269
1009:9264	1009:9265	1009:9266	1009:9267	1009:9268	1009:9269
1010:9264	1010:9265	1010:9266	1010:9267	1010:9268	1010:9269
1011:9264	1011:9265	1011:9266	1011:9267	1011:9268	1011:9269
1012:9264	1012:9265	1012:9266	1012:9267	1012:9268	1012:9269
1013:9264	1013:9265	1013:9266	1013:9267	1013:9268	1013:9269
1014:9264	1014:9265	1014:9266	1014:9267	1014:9268	1014:9269
1015:9264	1015:9265	1015:9266	1015:9267	1015:9268	1015:9269
1016:9264	1016:9265	1016:9266	1016:9267	1016:9268	1016:9269
2001:9264	2001:9265	2001:9266	2001:9267	2001:9268	2001:9269
2002:9264	2002:9265	2002:9266	2002:9267	2002:9268	2002:9269
2003:9264	2003:9265	2003:9266	2003:9267	2003:9268	2003:9269
2004:9264	2004:9265	2004:9266	2004:9267	2004:9268	2004:9269
2005:9264	2005:9265	2005:9266	2005:9267	2005:9268	2005:9269
2006:9264	2006:9265	2006:9266	2006:9267	2006:9268	2006:9269
2007:9264	2007:9265	2007:9266	2007:9267	2007:9268	2007:9269
2008:9264	2008:9265	2008:9266	2008:9267	2008:9268	2008:9269
2009:9264	2009:9265	2009:9266	2009:9267	2009:9268	2009:9269
2010:9264	2010:9265	2010:9266	2010:9267	2010:9268	2010:9269
2011:9264	2011:9265	2011:9266	2011:9267	2011:9268	2011:9269
2012:9264	2012:9265	2012:9266	2012:9267	2012:9268	2012:9269

10

20

30

【表 2 - 2 6】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9270	1001 : 9271	1001 : 9272	1001 : 9273	1001 : 9274	1001 : 9275
1002 : 9270	1002 : 9271	1002 : 9272	1002 : 9273	1002 : 9274	1002 : 9275
1003 : 9270	1003 : 9271	1003 : 9272	1003 : 9273	1003 : 9274	1003 : 9275
1004 : 9270	1004 : 9271	1004 : 9272	1004 : 9273	1004 : 9274	1004 : 9275
1005 : 9270	1005 : 9271	1005 : 9272	1005 : 9273	1005 : 9274	1005 : 9275
1006 : 9270	1006 : 9271	1006 : 9272	1006 : 9273	1006 : 9274	1006 : 9275
1007 : 9270	1007 : 9271	1007 : 9272	1007 : 9273	1007 : 9274	1007 : 9275
1008 : 9270	1008 : 9271	1008 : 9272	1008 : 9273	1008 : 9274	1008 : 9275
1009 : 9270	1009 : 9271	1009 : 9272	1009 : 9273	1009 : 9274	1009 : 9275
1010 : 9270	1010 : 9271	1010 : 9272	1010 : 9273	1010 : 9274	1010 : 9275
1011 : 9270	1011 : 9271	1011 : 9272	1011 : 9273	1011 : 9274	1011 : 9275
1012 : 9270	1012 : 9271	1012 : 9272	1012 : 9273	1012 : 9274	1012 : 9275
1013 : 9270	1013 : 9271	1013 : 9272	1013 : 9273	1013 : 9274	1013 : 9275
1014 : 9270	1014 : 9271	1014 : 9272	1014 : 9273	1014 : 9274	1014 : 9275
1015 : 9270	1015 : 9271	1015 : 9272	1015 : 9273	1015 : 9274	1015 : 9275
1016 : 9270	1016 : 9271	1016 : 9272	1016 : 9273	1016 : 9274	1016 : 9275
2001 : 9270	2001 : 9271	2001 : 9272	2001 : 9273	2001 : 9274	2001 : 9275
2002 : 9270	2002 : 9271	2002 : 9272	2002 : 9273	2002 : 9274	2002 : 9275
2003 : 9270	2003 : 9271	2003 : 9272	2003 : 9273	2003 : 9274	2003 : 9275
2004 : 9270	2004 : 9271	2004 : 9272	2004 : 9273	2004 : 9274	2004 : 9275
2005 : 9270	2005 : 9271	2005 : 9272	2005 : 9273	2005 : 9274	2005 : 9275
2006 : 9270	2006 : 9271	2006 : 9272	2006 : 9273	2006 : 9274	2006 : 9275
2007 : 9270	2007 : 9271	2007 : 9272	2007 : 9273	2007 : 9274	2007 : 9275
2008 : 9270	2008 : 9271	2008 : 9272	2008 : 9273	2008 : 9274	2008 : 9275
2009 : 9270	2009 : 9271	2009 : 9272	2009 : 9273	2009 : 9274	2009 : 9275
2010 : 9270	2010 : 9271	2010 : 9272	2010 : 9273	2010 : 9274	2010 : 9275
2011 : 9270	2011 : 9271	2011 : 9272	2011 : 9273	2011 : 9274	2011 : 9275
2012 : 9270	2012 : 9271	2012 : 9272	2012 : 9273	2012 : 9274	2012 : 9275

10

20

30

【表 2 - 2 7】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9276	1001 : 9277	1001 : 9278	1001 : 9279	1001 : 9280	1001 : 9281
1002 : 9276	1002 : 9277	1002 : 9278	1002 : 9279	1002 : 9280	1002 : 9281
1003 : 9276	1003 : 9277	1003 : 9278	1003 : 9279	1003 : 9280	1003 : 9281
1004 : 9276	1004 : 9277	1004 : 9278	1004 : 9279	1004 : 9280	1004 : 9281
1005 : 9276	1005 : 9277	1005 : 9278	1005 : 9279	1005 : 9280	1005 : 9281
1006 : 9276	1006 : 9277	1006 : 9278	1006 : 9279	1006 : 9280	1006 : 9281
1007 : 9276	1007 : 9277	1007 : 9278	1007 : 9279	1007 : 9280	1007 : 9281
1008 : 9276	1008 : 9277	1008 : 9278	1008 : 9279	1008 : 9280	1008 : 9281
1009 : 9276	1009 : 9277	1009 : 9278	1009 : 9279	1009 : 9280	1009 : 9281
1010 : 9276	1010 : 9277	1010 : 9278	1010 : 9279	1010 : 9280	1010 : 9281
1011 : 9276	1011 : 9277	1011 : 9278	1011 : 9279	1011 : 9280	1011 : 9281
1012 : 9276	1012 : 9277	1012 : 9278	1012 : 9279	1012 : 9280	1012 : 9281
1013 : 9276	1013 : 9277	1013 : 9278	1013 : 9279	1013 : 9280	1013 : 9281
1014 : 9276	1014 : 9277	1014 : 9278	1014 : 9279	1014 : 9280	1014 : 9281
1015 : 9276	1015 : 9277	1015 : 9278	1015 : 9279	1015 : 9280	1015 : 9281
1016 : 9276	1016 : 9277	1016 : 9278	1016 : 9279	1016 : 9280	1016 : 9281
2001 : 9276	2001 : 9277	2001 : 9278	2001 : 9279	2001 : 9280	2001 : 9281
2002 : 9276	2002 : 9277	2002 : 9278	2002 : 9279	2002 : 9280	2002 : 9281
2003 : 9276	2003 : 9277	2003 : 9278	2003 : 9279	2003 : 9280	2003 : 9281
2004 : 9276	2004 : 9277	2004 : 9278	2004 : 9279	2004 : 9280	2004 : 9281
2005 : 9276	2005 : 9277	2005 : 9278	2005 : 9279	2005 : 9280	2005 : 9281
2006 : 9276	2006 : 9277	2006 : 9278	2006 : 9279	2006 : 9280	2006 : 9281
2007 : 9276	2007 : 9277	2007 : 9278	2007 : 9279	2007 : 9280	2007 : 9281
2008 : 9276	2008 : 9277	2008 : 9278	2008 : 9279	2008 : 9280	2008 : 9281
2009 : 9276	2009 : 9277	2009 : 9278	2009 : 9279	2009 : 9280	2009 : 9281
2010 : 9276	2010 : 9277	2010 : 9278	2010 : 9279	2010 : 9280	2010 : 9281
2011 : 9276	2011 : 9277	2011 : 9278	2011 : 9279	2011 : 9280	2011 : 9281
2012 : 9276	2012 : 9277	2012 : 9278	2012 : 9279	2012 : 9280	2012 : 9281

10

20

30

【表 2 - 2 8】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9282	1001 : 9283	1001 : 9284	1001 : 9285	1001 : 9286	1001 : 9287
1002 : 9282	1002 : 9283	1002 : 9284	1002 : 9285	1002 : 9286	1002 : 9287
1003 : 9282	1003 : 9283	1003 : 9284	1003 : 9285	1003 : 9286	1003 : 9287
1004 : 9282	1004 : 9283	1004 : 9284	1004 : 9285	1004 : 9286	1004 : 9287
1005 : 9282	1005 : 9283	1005 : 9284	1005 : 9285	1005 : 9286	1005 : 9287
1006 : 9282	1006 : 9283	1006 : 9284	1006 : 9285	1006 : 9286	1006 : 9287
1007 : 9282	1007 : 9283	1007 : 9284	1007 : 9285	1007 : 9286	1007 : 9287
1008 : 9282	1008 : 9283	1008 : 9284	1008 : 9285	1008 : 9286	1008 : 9287
1009 : 9282	1009 : 9283	1009 : 9284	1009 : 9285	1009 : 9286	1009 : 9287
1010 : 9282	1010 : 9283	1010 : 9284	1010 : 9285	1010 : 9286	1010 : 9287
1011 : 9282	1011 : 9283	1011 : 9284	1011 : 9285	1011 : 9286	1011 : 9287
1012 : 9282	1012 : 9283	1012 : 9284	1012 : 9285	1012 : 9286	1012 : 9287
1013 : 9282	1013 : 9283	1013 : 9284	1013 : 9285	1013 : 9286	1013 : 9287
1014 : 9282	1014 : 9283	1014 : 9284	1014 : 9285	1014 : 9286	1014 : 9287
1015 : 9282	1015 : 9283	1015 : 9284	1015 : 9285	1015 : 9286	1015 : 9287
1016 : 9282	1016 : 9283	1016 : 9284	1016 : 9285	1016 : 9286	1016 : 9287
2001 : 9282	2001 : 9283	2001 : 9284	2001 : 9285	2001 : 9286	2001 : 9287
2002 : 9282	2002 : 9283	2002 : 9284	2002 : 9285	2002 : 9286	2002 : 9287
2003 : 9282	2003 : 9283	2003 : 9284	2003 : 9285	2003 : 9286	2003 : 9287
2004 : 9282	2004 : 9283	2004 : 9284	2004 : 9285	2004 : 9286	2004 : 9287
2005 : 9282	2005 : 9283	2005 : 9284	2005 : 9285	2005 : 9286	2005 : 9287
2006 : 9282	2006 : 9283	2006 : 9284	2006 : 9285	2006 : 9286	2006 : 9287
2007 : 9282	2007 : 9283	2007 : 9284	2007 : 9285	2007 : 9286	2007 : 9287
2008 : 9282	2008 : 9283	2008 : 9284	2008 : 9285	2008 : 9286	2008 : 9287
2009 : 9282	2009 : 9283	2009 : 9284	2009 : 9285	2009 : 9286	2009 : 9287
2010 : 9282	2010 : 9283	2010 : 9284	2010 : 9285	2010 : 9286	2010 : 9287
2011 : 9282	2011 : 9283	2011 : 9284	2011 : 9285	2011 : 9286	2011 : 9287
2012 : 9282	2012 : 9283	2012 : 9284	2012 : 9285	2012 : 9286	2012 : 9287

10

20

30

【表 2 - 2 9】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9288	1001 : 9289	1001 : 9290	1001 : 9291	1001 : 9292	1001 : 9293
1002 : 9288	1002 : 9289	1002 : 9290	1002 : 9291	1002 : 9292	1002 : 9293
1003 : 9288	1003 : 9289	1003 : 9290	1003 : 9291	1003 : 9292	1003 : 9293
1004 : 9288	1004 : 9289	1004 : 9290	1004 : 9291	1004 : 9292	1004 : 9293
1005 : 9288	1005 : 9289	1005 : 9290	1005 : 9291	1005 : 9292	1005 : 9293
1006 : 9288	1006 : 9289	1006 : 9290	1006 : 9291	1006 : 9292	1006 : 9293
1007 : 9288	1007 : 9289	1007 : 9290	1007 : 9291	1007 : 9292	1007 : 9293
1008 : 9288	1008 : 9289	1008 : 9290	1008 : 9291	1008 : 9292	1008 : 9293
1009 : 9288	1009 : 9289	1009 : 9290	1009 : 9291	1009 : 9292	1009 : 9293
1010 : 9288	1010 : 9289	1010 : 9290	1010 : 9291	1010 : 9292	1010 : 9293
1011 : 9288	1011 : 9289	1011 : 9290	1011 : 9291	1011 : 9292	1011 : 9293
1012 : 9288	1012 : 9289	1012 : 9290	1012 : 9291	1012 : 9292	1012 : 9293
1013 : 9288	1013 : 9289	1013 : 9290	1013 : 9291	1013 : 9292	1013 : 9293
1014 : 9288	1014 : 9289	1014 : 9290	1014 : 9291	1014 : 9292	1014 : 9293
1015 : 9288	1015 : 9289	1015 : 9290	1015 : 9291	1015 : 9292	1015 : 9293
1016 : 9288	1016 : 9289	1016 : 9290	1016 : 9291	1016 : 9292	1016 : 9293
2001 : 9288	2001 : 9289	2001 : 9290	2001 : 9291	2001 : 9292	2001 : 9293
2002 : 9288	2002 : 9289	2002 : 9290	2002 : 9291	2002 : 9292	2002 : 9293
2003 : 9288	2003 : 9289	2003 : 9290	2003 : 9291	2003 : 9292	2003 : 9293
2004 : 9288	2004 : 9289	2004 : 9290	2004 : 9291	2004 : 9292	2004 : 9293
2005 : 9288	2005 : 9289	2005 : 9290	2005 : 9291	2005 : 9292	2005 : 9293
2006 : 9288	2006 : 9289	2006 : 9290	2006 : 9291	2006 : 9292	2006 : 9293
2007 : 9288	2007 : 9289	2007 : 9290	2007 : 9291	2007 : 9292	2007 : 9293
2008 : 9288	2008 : 9289	2008 : 9290	2008 : 9291	2008 : 9292	2008 : 9293
2009 : 9288	2009 : 9289	2009 : 9290	2009 : 9291	2009 : 9292	2009 : 9293
2010 : 9288	2010 : 9289	2010 : 9290	2010 : 9291	2010 : 9292	2010 : 9293
2011 : 9288	2011 : 9289	2011 : 9290	2011 : 9291	2011 : 9292	2011 : 9293
2012 : 9288	2012 : 9289	2012 : 9290	2012 : 9291	2012 : 9292	2012 : 9293

10

20

30

【表 2 - 3 0】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9294	1001 : 9295	1001 : 9296	1001 : 9297	1001 : 9298	1001 : 9299
1002 : 9294	1002 : 9295	1002 : 9296	1002 : 9297	1002 : 9298	1002 : 9299
1003 : 9294	1003 : 9295	1003 : 9296	1003 : 9297	1003 : 9298	1003 : 9299
1004 : 9294	1004 : 9295	1004 : 9296	1004 : 9297	1004 : 9298	1004 : 9299
1005 : 9294	1005 : 9295	1005 : 9296	1005 : 9297	1005 : 9298	1005 : 9299
1006 : 9294	1006 : 9295	1006 : 9296	1006 : 9297	1006 : 9298	1006 : 9299
1007 : 9294	1007 : 9295	1007 : 9296	1007 : 9297	1007 : 9298	1007 : 9299
1008 : 9294	1008 : 9295	1008 : 9296	1008 : 9297	1008 : 9298	1008 : 9299
1009 : 9294	1009 : 9295	1009 : 9296	1009 : 9297	1009 : 9298	1009 : 9299
1010 : 9294	1010 : 9295	1010 : 9296	1010 : 9297	1010 : 9298	1010 : 9299
1011 : 9294	1011 : 9295	1011 : 9296	1011 : 9297	1011 : 9298	1011 : 9299
1012 : 9294	1012 : 9295	1012 : 9296	1012 : 9297	1012 : 9298	1012 : 9299
1013 : 9294	1013 : 9295	1013 : 9296	1013 : 9297	1013 : 9298	1013 : 9299
1014 : 9294	1014 : 9295	1014 : 9296	1014 : 9297	1014 : 9298	1014 : 9299
1015 : 9294	1015 : 9295	1015 : 9296	1015 : 9297	1015 : 9298	1015 : 9299
1016 : 9294	1016 : 9295	1016 : 9296	1016 : 9297	1016 : 9298	1016 : 9299
2001 : 9294	2001 : 9295	2001 : 9296	2001 : 9297	2001 : 9298	2001 : 9299
2002 : 9294	2002 : 9295	2002 : 9296	2002 : 9297	2002 : 9298	2002 : 9299
2003 : 9294	2003 : 9295	2003 : 9296	2003 : 9297	2003 : 9298	2003 : 9299
2004 : 9294	2004 : 9295	2004 : 9296	2004 : 9297	2004 : 9298	2004 : 9299
2005 : 9294	2005 : 9295	2005 : 9296	2005 : 9297	2005 : 9298	2005 : 9299
2006 : 9294	2006 : 9295	2006 : 9296	2006 : 9297	2006 : 9298	2006 : 9299
2007 : 9294	2007 : 9295	2007 : 9296	2007 : 9297	2007 : 9298	2007 : 9299
2008 : 9294	2008 : 9295	2008 : 9296	2008 : 9297	2008 : 9298	2008 : 9299
2009 : 9294	2009 : 9295	2009 : 9296	2009 : 9297	2009 : 9298	2009 : 9299
2010 : 9294	2010 : 9295	2010 : 9296	2010 : 9297	2010 : 9298	2010 : 9299
2011 : 9294	2011 : 9295	2011 : 9296	2011 : 9297	2011 : 9298	2011 : 9299
2012 : 9294	2012 : 9295	2012 : 9296	2012 : 9297	2012 : 9298	2012 : 9299

10

20

30

【表 2 - 3 1】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:9300	1001:9301	1001:9302	1001:9303	1001:9304	1001:9305
1002:9300	1002:9301	1002:9302	1002:9303	1002:9304	1002:9305
1003:9300	1003:9301	1003:9302	1003:9303	1003:9304	1003:9305
1004:9300	1004:9301	1004:9302	1004:9303	1004:9304	1004:9305
1005:9300	1005:9301	1005:9302	1005:9303	1005:9304	1005:9305
1006:9300	1006:9301	1006:9302	1006:9303	1006:9304	1006:9305
1007:9300	1007:9301	1007:9302	1007:9303	1007:9304	1007:9305
1008:9300	1008:9301	1008:9302	1008:9303	1008:9304	1008:9305
1009:9300	1009:9301	1009:9302	1009:9303	1009:9304	1009:9305
1010:9300	1010:9301	1010:9302	1010:9303	1010:9304	1010:9305
1011:9300	1011:9301	1011:9302	1011:9303	1011:9304	1011:9305
1012:9300	1012:9301	1012:9302	1012:9303	1012:9304	1012:9305
1013:9300	1013:9301	1013:9302	1013:9303	1013:9304	1013:9305
1014:9300	1014:9301	1014:9302	1014:9303	1014:9304	1014:9305
1015:9300	1015:9301	1015:9302	1015:9303	1015:9304	1015:9305
1016:9300	1016:9301	1016:9302	1016:9303	1016:9304	1016:9305
2001:9300	2001:9301	2001:9302	2001:9303	2001:9304	2001:9305
2002:9300	2002:9301	2002:9302	2002:9303	2002:9304	2002:9305
2003:9300	2003:9301	2003:9302	2003:9303	2003:9304	2003:9305
2004:9300	2004:9301	2004:9302	2004:9303	2004:9304	2004:9305
2005:9300	2005:9301	2005:9302	2005:9303	2005:9304	2005:9305
2006:9300	2006:9301	2006:9302	2006:9303	2006:9304	2006:9305
2007:9300	2007:9301	2007:9302	2007:9303	2007:9304	2007:9305
2008:9300	2008:9301	2008:9302	2008:9303	2008:9304	2008:9305
2009:9300	2009:9301	2009:9302	2009:9303	2009:9304	2009:9305
2010:9300	2010:9301	2010:9302	2010:9303	2010:9304	2010:9305
2011:9300	2011:9301	2011:9302	2011:9303	2011:9304	2011:9305
2012:9300	2012:9301	2012:9302	2012:9303	2012:9304	2012:9305

10

20

30

【表 2 - 3 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9306	1001 : 9307	1001 : 9308	1001 : 9309	1001 : 9310	--
1002 : 9306	1002 : 9307	1002 : 9308	1002 : 9309	1002 : 9310	
1003 : 9306	1003 : 9307	1003 : 9308	1003 : 9309	1003 : 9310	
1004 : 9306	1004 : 9307	1004 : 9308	1004 : 9309	1004 : 9310	
1005 : 9306	1005 : 9307	1005 : 9308	1005 : 9309	1005 : 9310	
1006 : 9306	1006 : 9307	1006 : 9308	1006 : 9309	1006 : 9310	
1007 : 9306	1007 : 9307	1007 : 9308	1007 : 9309	1007 : 9310	
1008 : 9306	1008 : 9307	1008 : 9308	1008 : 9309	1008 : 9310	
1009 : 9306	1009 : 9307	1009 : 9308	1009 : 9309	1009 : 9310	
1010 : 9306	1010 : 9307	1010 : 9308	1010 : 9309	1010 : 9310	
1011 : 9306	1011 : 9307	1011 : 9308	1011 : 9309	1011 : 9310	
1012 : 9306	1012 : 9307	1012 : 9308	1012 : 9309	1012 : 9310	
1013 : 9306	1013 : 9307	1013 : 9308	1013 : 9309	1013 : 9310	
1014 : 9306	1014 : 9307	1014 : 9308	1014 : 9309	1014 : 9310	
1015 : 9306	1015 : 9307	1015 : 9308	1015 : 9309	1015 : 9310	
1016 : 9306	1016 : 9307	1016 : 9308	1016 : 9309	1016 : 9310	
2001 : 9306	2001 : 9307	2001 : 9308	2001 : 9309	2001 : 9310	--
2002 : 9306	2002 : 9307	2002 : 9308	2002 : 9309	2002 : 9310	
2003 : 9306	2003 : 9307	2003 : 9308	2003 : 9309	2003 : 9310	
2004 : 9306	2004 : 9307	2004 : 9308	2004 : 9309	2004 : 9310	
2005 : 9306	2005 : 9307	2005 : 9308	2005 : 9309	2005 : 9310	
2006 : 9306	2006 : 9307	2006 : 9308	2006 : 9309	2006 : 9310	
2007 : 9306	2007 : 9307	2007 : 9308	2007 : 9309	2007 : 9310	
2008 : 9306	2008 : 9307	2008 : 9308	2008 : 9309	2008 : 9310	
2009 : 9306	2009 : 9307	2009 : 9308	2009 : 9309	2009 : 9310	
2010 : 9306	2010 : 9307	2010 : 9308	2010 : 9309	2010 : 9310	
2011 : 9306	2011 : 9307	2011 : 9308	2011 : 9309	2011 : 9310	
2012 : 9306	2012 : 9307	2012 : 9308	2012 : 9309	2012 : 9310	

10

20

30

【表 3 - 1】

表 B : 化合物 X および化合物 Y の組合せ例

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9006	3002 : 9007	3002 : 9008	3002 : 9018	3002 : 9020	3002 : 9021
3003 : 9006	3003 : 9007	3003 : 9008	3003 : 9018	3003 : 9020	3003 : 9021
3004 : 9006	3004 : 9007	3004 : 9008	3004 : 9018	3004 : 9020	3004 : 9021
3005 : 9006	3005 : 9007	3005 : 9008	3005 : 9018	3005 : 9020	3005 : 9021
3006 : 9006	3006 : 9007	3006 : 9008	3006 : 9018	3006 : 9020	3006 : 9021
3007 : 9006	3007 : 9007	3007 : 9008	3007 : 9018	3007 : 9020	3007 : 9021
3008 : 9006	3008 : 9007	3008 : 9008	3008 : 9018	3008 : 9020	3008 : 9021
3009 : 9006	3009 : 9007	3009 : 9008	3009 : 9018	3009 : 9020	3009 : 9021
3010 : 9006	3010 : 9007	3010 : 9008	3010 : 9018	3010 : 9020	3010 : 9021
3011 : 9006	3011 : 9007	3011 : 9008	3011 : 9018	3011 : 9020	3011 : 9021
3012 : 9006	3012 : 9007	3012 : 9008	3012 : 9018	3012 : 9020	3012 : 9021
3013 : 9006	3013 : 9007	3013 : 9008	3013 : 9018	3013 : 9020	3013 : 9021
3014 : 9006	3014 : 9007	3014 : 9008	3014 : 9018	3014 : 9020	3014 : 9021
4001 : 9006	4001 : 9007	4001 : 9008	4001 : 9018	4001 : 9020	4001 : 9021
4002 : 9006	4002 : 9007	4002 : 9008	4002 : 9018	4002 : 9020	4002 : 9021
4003 : 9006	4003 : 9007	4003 : 9008	4003 : 9018	4003 : 9020	4003 : 9021
4004 : 9006	4004 : 9007	4004 : 9008	4004 : 9018	4004 : 9020	4004 : 9021
4005 : 9006	4005 : 9007	4005 : 9008	4005 : 9018	4005 : 9020	4005 : 9021
4006 : 9006	4006 : 9007	4006 : 9008	4006 : 9018	4006 : 9020	4006 : 9021
4007 : 9006	4007 : 9007	4007 : 9008	4007 : 9018	4007 : 9020	4007 : 9021
4008 : 9006	4008 : 9007	4008 : 9008	4008 : 9018	4008 : 9020	4008 : 9021
4009 : 9006	4009 : 9007	4009 : 9008	4009 : 9018	4009 : 9020	4009 : 9021
4010 : 9006	4010 : 9007	4010 : 9008	4010 : 9018	4010 : 9020	4010 : 9021
4011 : 9006	4011 : 9007	4011 : 9008	4011 : 9018	4011 : 9020	4011 : 9021
4012 : 9006	4012 : 9007	4012 : 9008	4012 : 9018	4012 : 9020	4012 : 9021
5001 : 9006	5001 : 9007	5001 : 9008	5001 : 9018	5001 : 9020	5001 : 9021
5002 : 9006	5002 : 9007	5002 : 9008	5002 : 9018	5002 : 9020	5002 : 9021
5003 : 9006	5003 : 9007	5003 : 9008	5003 : 9018	5003 : 9020	5003 : 9021
5004 : 9006	5004 : 9007	5004 : 9008	5004 : 9018	5004 : 9020	5004 : 9021
5005 : 9006	5005 : 9007	5005 : 9008	5005 : 9018	5005 : 9020	5005 : 9021
5006 : 9006	5006 : 9007	5006 : 9008	5006 : 9018	5006 : 9020	5006 : 9021
5007 : 9006	5007 : 9007	5007 : 9008	5007 : 9018	5007 : 9020	5007 : 9021
5008 : 9006	5008 : 9007	5008 : 9008	5008 : 9018	5008 : 9020	5008 : 9021
5009 : 9006	5009 : 9007	5009 : 9008	5009 : 9018	5009 : 9020	5009 : 9021
5010 : 9006	5010 : 9007	5010 : 9008	5010 : 9018	5010 : 9020	5010 : 9021
5011 : 9006	5011 : 9007	5011 : 9008	5011 : 9018	5011 : 9020	5011 : 9021

10

20

30

【表 3 - 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9025	3002 : 9026	3002 : 9036	3002 : 9038	3002 : 9039	3002 : 9040
3003 : 9025	3003 : 9026	3003 : 9036	3003 : 9038	3003 : 9039	3003 : 9040
3004 : 9025	3004 : 9026	3004 : 9036	3004 : 9038	3004 : 9039	3004 : 9040
3005 : 9025	3005 : 9026	3005 : 9036	3005 : 9038	3005 : 9039	3005 : 9040
3006 : 9025	3006 : 9026	3006 : 9036	3006 : 9038	3006 : 9039	3006 : 9040
3007 : 9025	3007 : 9026	3007 : 9036	3007 : 9038	3007 : 9039	3007 : 9040
3008 : 9025	3008 : 9026	3008 : 9036	3008 : 9038	3008 : 9039	3008 : 9040
3009 : 9025	3009 : 9026	3009 : 9036	3009 : 9038	3009 : 9039	3009 : 9040
3010 : 9025	3010 : 9026	3010 : 9036	3010 : 9038	3010 : 9039	3010 : 9040
3011 : 9025	3011 : 9026	3011 : 9036	3011 : 9038	3011 : 9039	3011 : 9040
3012 : 9025	3012 : 9026	3012 : 9036	3012 : 9038	3012 : 9039	3012 : 9040
3013 : 9025	3013 : 9026	3013 : 9036	3013 : 9038	3013 : 9039	3013 : 9040
3014 : 9025	3014 : 9026	3014 : 9036	3014 : 9038	3014 : 9039	3014 : 9040
4001 : 9025	4001 : 9026	4001 : 9036	4001 : 9038	4001 : 9039	4001 : 9040
4002 : 9025	4002 : 9026	4002 : 9036	4002 : 9038	4002 : 9039	4002 : 9040
4003 : 9025	4003 : 9026	4003 : 9036	4003 : 9038	4003 : 9039	4003 : 9040
4004 : 9025	4004 : 9026	4004 : 9036	4004 : 9038	4004 : 9039	4004 : 9040
4005 : 9025	4005 : 9026	4005 : 9036	4005 : 9038	4005 : 9039	4005 : 9040
4006 : 9025	4006 : 9026	4006 : 9036	4006 : 9038	4006 : 9039	4006 : 9040
4007 : 9025	4007 : 9026	4007 : 9036	4007 : 9038	4007 : 9039	4007 : 9040
4008 : 9025	4008 : 9026	4008 : 9036	4008 : 9038	4008 : 9039	4008 : 9040
4009 : 9025	4009 : 9026	4009 : 9036	4009 : 9038	4009 : 9039	4009 : 9040
4010 : 9025	4010 : 9026	4010 : 9036	4010 : 9038	4010 : 9039	4010 : 9040
4011 : 9025	4011 : 9026	4011 : 9036	4011 : 9038	4011 : 9039	4011 : 9040
4012 : 9025	4012 : 9026	4012 : 9036	4012 : 9038	4012 : 9039	4012 : 9040
5001 : 9025	5001 : 9026	5001 : 9036	5001 : 9038	5001 : 9039	5001 : 9040
5002 : 9025	5002 : 9026	5002 : 9036	5002 : 9038	5002 : 9039	5002 : 9040
5003 : 9025	5003 : 9026	5003 : 9036	5003 : 9038	5003 : 9039	5003 : 9040
5004 : 9025	5004 : 9026	5004 : 9036	5004 : 9038	5004 : 9039	5004 : 9040
5005 : 9025	5005 : 9026	5005 : 9036	5005 : 9038	5005 : 9039	5005 : 9040
5006 : 9025	5006 : 9026	5006 : 9036	5006 : 9038	5006 : 9039	5006 : 9040
5007 : 9025	5007 : 9026	5007 : 9036	5007 : 9038	5007 : 9039	5007 : 9040
5008 : 9025	5008 : 9026	5008 : 9036	5008 : 9038	5008 : 9039	5008 : 9040
5009 : 9025	5009 : 9026	5009 : 9036	5009 : 9038	5009 : 9039	5009 : 9040
5010 : 9025	5010 : 9026	5010 : 9036	5010 : 9038	5010 : 9039	5010 : 9040
5011 : 9025	5011 : 9026	5011 : 9036	5011 : 9038	5011 : 9039	5011 : 9040

10

20

30

【表 3 - 3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9041	3002:9042	3002:9043	3002:9044	3002:9045	3002:9047
3003:9041	3003:9042	3003:9043	3003:9044	3003:9045	3003:9047
3004:9041	3004:9042	3004:9043	3004:9044	3004:9045	3004:9047
3005:9041	3005:9042	3005:9043	3005:9044	3005:9045	3005:9047
3006:9041	3006:9042	3006:9043	3006:9044	3006:9045	3006:9047
3007:9041	3007:9042	3007:9043	3007:9044	3007:9045	3007:9047
3008:9041	3008:9042	3008:9043	3008:9044	3008:9045	3008:9047
3009:9041	3009:9042	3009:9043	3009:9044	3009:9045	3009:9047
3010:9041	3010:9042	3010:9043	3010:9044	3010:9045	3010:9047
3011:9041	3011:9042	3011:9043	3011:9044	3011:9045	3011:9047
3012:9041	3012:9042	3012:9043	3012:9044	3012:9045	3012:9047
3013:9041	3013:9042	3013:9043	3013:9044	3013:9045	3013:9047
3014:9041	3014:9042	3014:9043	3014:9044	3014:9045	3014:9047
4001:9041	4001:9042	4001:9043	4001:9044	4001:9045	4001:9047
4002:9041	4002:9042	4002:9043	4002:9044	4002:9045	4002:9047
4003:9041	4003:9042	4003:9043	4003:9044	4003:9045	4003:9047
4004:9041	4004:9042	4004:9043	4004:9044	4004:9045	4004:9047
4005:9041	4005:9042	4005:9043	4005:9044	4005:9045	4005:9047
4006:9041	4006:9042	4006:9043	4006:9044	4006:9045	4006:9047
4007:9041	4007:9042	4007:9043	4007:9044	4007:9045	4007:9047
4008:9041	4008:9042	4008:9043	4008:9044	4008:9045	4008:9047
4009:9041	4009:9042	4009:9043	4009:9044	4009:9045	4009:9047
4010:9041	4010:9042	4010:9043	4010:9044	4010:9045	4010:9047
4011:9041	4011:9042	4011:9043	4011:9044	4011:9045	4011:9047
4012:9041	4012:9042	4012:9043	4012:9044	4012:9045	4012:9047
5001:9041	5001:9042	5001:9043	5001:9044	5001:9045	5001:9047
5002:9041	5002:9042	5002:9043	5002:9044	5002:9045	5002:9047
5003:9041	5003:9042	5003:9043	5003:9044	5003:9045	5003:9047
5004:9041	5004:9042	5004:9043	5004:9044	5004:9045	5004:9047
5005:9041	5005:9042	5005:9043	5005:9044	5005:9045	5005:9047
5006:9041	5006:9042	5006:9043	5006:9044	5006:9045	5006:9047
5007:9041	5007:9042	5007:9043	5007:9044	5007:9045	5007:9047
5008:9041	5008:9042	5008:9043	5008:9044	5008:9045	5008:9047
5009:9041	5009:9042	5009:9043	5009:9044	5009:9045	5009:9047
5010:9041	5010:9042	5010:9043	5010:9044	5010:9045	5010:9047
5011:9041	5011:9042	5011:9043	5011:9044	5011:9045	5011:9047

10

20

30

【表 3 - 4】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9048	3002:9049	3002:9051	3002:9052	3002:9053	3002:9054
3003:9048	3003:9049	3003:9051	3003:9052	3003:9053	3003:9054
3004:9048	3004:9049	3004:9051	3004:9052	3004:9053	3004:9054
3005:9048	3005:9049	3005:9051	3005:9052	3005:9053	3005:9054
3006:9048	3006:9049	3006:9051	3006:9052	3006:9053	3006:9054
3007:9048	3007:9049	3007:9051	3007:9052	3007:9053	3007:9054
3008:9048	3008:9049	3008:9051	3008:9052	3008:9053	3008:9054
3009:9048	3009:9049	3009:9051	3009:9052	3009:9053	3009:9054
3010:9048	3010:9049	3010:9051	3010:9052	3010:9053	3010:9054
3011:9048	3011:9049	3011:9051	3011:9052	3011:9053	3011:9054
3012:9048	3012:9049	3012:9051	3012:9052	3012:9053	3012:9054
3013:9048	3013:9049	3013:9051	3013:9052	3013:9053	3013:9054
3014:9048	3014:9049	3014:9051	3014:9052	3014:9053	3014:9054
4001:9048	4001:9049	4001:9051	4001:9052	4001:9053	4001:9054
4002:9048	4002:9049	4002:9051	4002:9052	4002:9053	4002:9054
4003:9048	4003:9049	4003:9051	4003:9052	4003:9053	4003:9054
4004:9048	4004:9049	4004:9051	4004:9052	4004:9053	4004:9054
4005:9048	4005:9049	4005:9051	4005:9052	4005:9053	4005:9054
4006:9048	4006:9049	4006:9051	4006:9052	4006:9053	4006:9054
4007:9048	4007:9049	4007:9051	4007:9052	4007:9053	4007:9054
4008:9048	4008:9049	4008:9051	4008:9052	4008:9053	4008:9054
4009:9048	4009:9049	4009:9051	4009:9052	4009:9053	4009:9054
4010:9048	4010:9049	4010:9051	4010:9052	4010:9053	4010:9054
4011:9048	4011:9049	4011:9051	4011:9052	4011:9053	4011:9054
4012:9048	4012:9049	4012:9051	4012:9052	4012:9053	4012:9054
5001:9048	5001:9049	5001:9051	5001:9052	5001:9053	5001:9054
5002:9048	5002:9049	5002:9051	5002:9052	5002:9053	5002:9054
5003:9048	5003:9049	5003:9051	5003:9052	5003:9053	5003:9054
5004:9048	5004:9049	5004:9051	5004:9052	5004:9053	5004:9054
5005:9048	5005:9049	5005:9051	5005:9052	5005:9053	5005:9054
5006:9048	5006:9049	5006:9051	5006:9052	5006:9053	5006:9054
5007:9048	5007:9049	5007:9051	5007:9052	5007:9053	5007:9054
5008:9048	5008:9049	5008:9051	5008:9052	5008:9053	5008:9054
5009:9048	5009:9049	5009:9051	5009:9052	5009:9053	5009:9054
5010:9048	5010:9049	5010:9051	5010:9052	5010:9053	5010:9054
5011:9048	5011:9049	5011:9051	5011:9052	5011:9053	5011:9054

10

20

30

【表 3 - 5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9055	3002:9056	3002:9058	3002:9060	3002:9061	3002:9062
3003:9055	3003:9056	3003:9058	3003:9060	3003:9061	3003:9062
3004:9055	3004:9056	3004:9058	3004:9060	3004:9061	3004:9062
3005:9055	3005:9056	3005:9058	3005:9060	3005:9061	3005:9062
3006:9055	3006:9056	3006:9058	3006:9060	3006:9061	3006:9062
3007:9055	3007:9056	3007:9058	3007:9060	3007:9061	3007:9062
3008:9055	3008:9056	3008:9058	3008:9060	3008:9061	3008:9062
3009:9055	3009:9056	3009:9058	3009:9060	3009:9061	3009:9062
3010:9055	3010:9056	3010:9058	3010:9060	3010:9061	3010:9062
3011:9055	3011:9056	3011:9058	3011:9060	3011:9061	3011:9062
3012:9055	3012:9056	3012:9058	3012:9060	3012:9061	3012:9062
3013:9055	3013:9056	3013:9058	3013:9060	3013:9061	3013:9062
3014:9055	3014:9056	3014:9058	3014:9060	3014:9061	3014:9062
4001:9055	4001:9056	4001:9058	4001:9060	4001:9061	4001:9062
4002:9055	4002:9056	4002:9058	4002:9060	4002:9061	4002:9062
4003:9055	4003:9056	4003:9058	4003:9060	4003:9061	4003:9062
4004:9055	4004:9056	4004:9058	4004:9060	4004:9061	4004:9062
4005:9055	4005:9056	4005:9058	4005:9060	4005:9061	4005:9062
4006:9055	4006:9056	4006:9058	4006:9060	4006:9061	4006:9062
4007:9055	4007:9056	4007:9058	4007:9060	4007:9061	4007:9062
4008:9055	4008:9056	4008:9058	4008:9060	4008:9061	4008:9062
4009:9055	4009:9056	4009:9058	4009:9060	4009:9061	4009:9062
4010:9055	4010:9056	4010:9058	4010:9060	4010:9061	4010:9062
4011:9055	4011:9056	4011:9058	4011:9060	4011:9061	4011:9062
4012:9055	4012:9056	4012:9058	4012:9060	4012:9061	4012:9062
5001:9055	5001:9056	5001:9058	5001:9060	5001:9061	5001:9062
5002:9055	5002:9056	5002:9058	5002:9060	5002:9061	5002:9062
5003:9055	5003:9056	5003:9058	5003:9060	5003:9061	5003:9062
5004:9055	5004:9056	5004:9058	5004:9060	5004:9061	5004:9062
5005:9055	5005:9056	5005:9058	5005:9060	5005:9061	5005:9062
5006:9055	5006:9056	5006:9058	5006:9060	5006:9061	5006:9062
5007:9055	5007:9056	5007:9058	5007:9060	5007:9061	5007:9062
5008:9055	5008:9056	5008:9058	5008:9060	5008:9061	5008:9062
5009:9055	5009:9056	5009:9058	5009:9060	5009:9061	5009:9062
5010:9055	5010:9056	5010:9058	5010:9060	5010:9061	5010:9062
5011:9055	5011:9056	5011:9058	5011:9060	5011:9061	5011:9062

10

20

30

【表 3 - 6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9063	3002:9064	3002:9065	3002:9066	3002:9067	3002:9068
3003:9063	3003:9064	3003:9065	3003:9066	3003:9067	3003:9068
3004:9063	3004:9064	3004:9065	3004:9066	3004:9067	3004:9068
3005:9063	3005:9064	3005:9065	3005:9066	3005:9067	3005:9068
3006:9063	3006:9064	3006:9065	3006:9066	3006:9067	3006:9068
3007:9063	3007:9064	3007:9065	3007:9066	3007:9067	3007:9068
3008:9063	3008:9064	3008:9065	3008:9066	3008:9067	3008:9068
3009:9063	3009:9064	3009:9065	3009:9066	3009:9067	3009:9068
3010:9063	3010:9064	3010:9065	3010:9066	3010:9067	3010:9068
3011:9063	3011:9064	3011:9065	3011:9066	3011:9067	3011:9068
3012:9063	3012:9064	3012:9065	3012:9066	3012:9067	3012:9068
3013:9063	3013:9064	3013:9065	3013:9066	3013:9067	3013:9068
3014:9063	3014:9064	3014:9065	3014:9066	3014:9067	3014:9068
4001:9063	4001:9064	4001:9065	4001:9066	4001:9067	4001:9068
4002:9063	4002:9064	4002:9065	4002:9066	4002:9067	4002:9068
4003:9063	4003:9064	4003:9065	4003:9066	4003:9067	4003:9068
4004:9063	4004:9064	4004:9065	4004:9066	4004:9067	4004:9068
4005:9063	4005:9064	4005:9065	4005:9066	4005:9067	4005:9068
4006:9063	4006:9064	4006:9065	4006:9066	4006:9067	4006:9068
4007:9063	4007:9064	4007:9065	4007:9066	4007:9067	4007:9068
4008:9063	4008:9064	4008:9065	4008:9066	4008:9067	4008:9068
4009:9063	4009:9064	4009:9065	4009:9066	4009:9067	4009:9068
4010:9063	4010:9064	4010:9065	4010:9066	4010:9067	4010:9068
4011:9063	4011:9064	4011:9065	4011:9066	4011:9067	4011:9068
4012:9063	4012:9064	4012:9065	4012:9066	4012:9067	4012:9068
5001:9063	5001:9064	5001:9065	5001:9066	5001:9067	5001:9068
5002:9063	5002:9064	5002:9065	5002:9066	5002:9067	5002:9068
5003:9063	5003:9064	5003:9065	5003:9066	5003:9067	5003:9068
5004:9063	5004:9064	5004:9065	5004:9066	5004:9067	5004:9068
5005:9063	5005:9064	5005:9065	5005:9066	5005:9067	5005:9068
5006:9063	5006:9064	5006:9065	5006:9066	5006:9067	5006:9068
5007:9063	5007:9064	5007:9065	5007:9066	5007:9067	5007:9068
5008:9063	5008:9064	5008:9065	5008:9066	5008:9067	5008:9068
5009:9063	5009:9064	5009:9065	5009:9066	5009:9067	5009:9068
5010:9063	5010:9064	5010:9065	5010:9066	5010:9067	5010:9068
5011:9063	5011:9064	5011:9065	5011:9066	5011:9067	5011:9068

10

20

30

【表 3 - 7】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9069	3002 : 9070	3002 : 9071	3002 : 9072	3002 : 9073	3002 : 9074
3003 : 9069	3003 : 9070	3003 : 9071	3003 : 9072	3003 : 9073	3003 : 9074
3004 : 9069	3004 : 9070	3004 : 9071	3004 : 9072	3004 : 9073	3004 : 9074
3005 : 9069	3005 : 9070	3005 : 9071	3005 : 9072	3005 : 9073	3005 : 9074
3006 : 9069	3006 : 9070	3006 : 9071	3006 : 9072	3006 : 9073	3006 : 9074
3007 : 9069	3007 : 9070	3007 : 9071	3007 : 9072	3007 : 9073	3007 : 9074
3008 : 9069	3008 : 9070	3008 : 9071	3008 : 9072	3008 : 9073	3008 : 9074
3009 : 9069	3009 : 9070	3009 : 9071	3009 : 9072	3009 : 9073	3009 : 9074
3010 : 9069	3010 : 9070	3010 : 9071	3010 : 9072	3010 : 9073	3010 : 9074
3011 : 9069	3011 : 9070	3011 : 9071	3011 : 9072	3011 : 9073	3011 : 9074
3012 : 9069	3012 : 9070	3012 : 9071	3012 : 9072	3012 : 9073	3012 : 9074
3013 : 9069	3013 : 9070	3013 : 9071	3013 : 9072	3013 : 9073	3013 : 9074
3014 : 9069	3014 : 9070	3014 : 9071	3014 : 9072	3014 : 9073	3014 : 9074
4001 : 9069	4001 : 9070	4001 : 9071	4001 : 9072	4001 : 9073	4001 : 9074
4002 : 9069	4002 : 9070	4002 : 9071	4002 : 9072	4002 : 9073	4002 : 9074
4003 : 9069	4003 : 9070	4003 : 9071	4003 : 9072	4003 : 9073	4003 : 9074
4004 : 9069	4004 : 9070	4004 : 9071	4004 : 9072	4004 : 9073	4004 : 9074
4005 : 9069	4005 : 9070	4005 : 9071	4005 : 9072	4005 : 9073	4005 : 9074
4006 : 9069	4006 : 9070	4006 : 9071	4006 : 9072	4006 : 9073	4006 : 9074
4007 : 9069	4007 : 9070	4007 : 9071	4007 : 9072	4007 : 9073	4007 : 9074
4008 : 9069	4008 : 9070	4008 : 9071	4008 : 9072	4008 : 9073	4008 : 9074
4009 : 9069	4009 : 9070	4009 : 9071	4009 : 9072	4009 : 9073	4009 : 9074
4010 : 9069	4010 : 9070	4010 : 9071	4010 : 9072	4010 : 9073	4010 : 9074
4011 : 9069	4011 : 9070	4011 : 9071	4011 : 9072	4011 : 9073	4011 : 9074
4012 : 9069	4012 : 9070	4012 : 9071	4012 : 9072	4012 : 9073	4012 : 9074
5001 : 9069	5001 : 9070	5001 : 9071	5001 : 9072	5001 : 9073	5001 : 9074
5002 : 9069	5002 : 9070	5002 : 9071	5002 : 9072	5002 : 9073	5002 : 9074
5003 : 9069	5003 : 9070	5003 : 9071	5003 : 9072	5003 : 9073	5003 : 9074
5004 : 9069	5004 : 9070	5004 : 9071	5004 : 9072	5004 : 9073	5004 : 9074
5005 : 9069	5005 : 9070	5005 : 9071	5005 : 9072	5005 : 9073	5005 : 9074
5006 : 9069	5006 : 9070	5006 : 9071	5006 : 9072	5006 : 9073	5006 : 9074
5007 : 9069	5007 : 9070	5007 : 9071	5007 : 9072	5007 : 9073	5007 : 9074
5008 : 9069	5008 : 9070	5008 : 9071	5008 : 9072	5008 : 9073	5008 : 9074
5009 : 9069	5009 : 9070	5009 : 9071	5009 : 9072	5009 : 9073	5009 : 9074
5010 : 9069	5010 : 9070	5010 : 9071	5010 : 9072	5010 : 9073	5010 : 9074
5011 : 9069	5011 : 9070	5011 : 9071	5011 : 9072	5011 : 9073	5011 : 9074

10

20

30

【表 3－8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9075	3002:9076	3002:9077	3002:9078	3002:9079	3002:9080
3003:9075	3003:9076	3003:9077	3003:9078	3003:9079	3003:9080
3004:9075	3004:9076	3004:9077	3004:9078	3004:9079	3004:9080
3005:9075	3005:9076	3005:9077	3005:9078	3005:9079	3005:9080
3006:9075	3006:9076	3006:9077	3006:9078	3006:9079	3006:9080
3007:9075	3007:9076	3007:9077	3007:9078	3007:9079	3007:9080
3008:9075	3008:9076	3008:9077	3008:9078	3008:9079	3008:9080
3009:9075	3009:9076	3009:9077	3009:9078	3009:9079	3009:9080
3010:9075	3010:9076	3010:9077	3010:9078	3010:9079	3010:9080
3011:9075	3011:9076	3011:9077	3011:9078	3011:9079	3011:9080
3012:9075	3012:9076	3012:9077	3012:9078	3012:9079	3012:9080
3013:9075	3013:9076	3013:9077	3013:9078	3013:9079	3013:9080
3014:9075	3014:9076	3014:9077	3014:9078	3014:9079	3014:9080
4001:9075	4001:9076	4001:9077	4001:9078	4001:9079	4001:9080
4002:9075	4002:9076	4002:9077	4002:9078	4002:9079	4002:9080
4003:9075	4003:9076	4003:9077	4003:9078	4003:9079	4003:9080
4004:9075	4004:9076	4004:9077	4004:9078	4004:9079	4004:9080
4005:9075	4005:9076	4005:9077	4005:9078	4005:9079	4005:9080
4006:9075	4006:9076	4006:9077	4006:9078	4006:9079	4006:9080
4007:9075	4007:9076	4007:9077	4007:9078	4007:9079	4007:9080
4008:9075	4008:9076	4008:9077	4008:9078	4008:9079	4008:9080
4009:9075	4009:9076	4009:9077	4009:9078	4009:9079	4009:9080
4010:9075	4010:9076	4010:9077	4010:9078	4010:9079	4010:9080
4011:9075	4011:9076	4011:9077	4011:9078	4011:9079	4011:9080
4012:9075	4012:9076	4012:9077	4012:9078	4012:9079	4012:9080
5001:9075	5001:9076	5001:9077	5001:9078	5001:9079	5001:9080
5002:9075	5002:9076	5002:9077	5002:9078	5002:9079	5002:9080
5003:9075	5003:9076	5003:9077	5003:9078	5003:9079	5003:9080
5004:9075	5004:9076	5004:9077	5004:9078	5004:9079	5004:9080
5005:9075	5005:9076	5005:9077	5005:9078	5005:9079	5005:9080
5006:9075	5006:9076	5006:9077	5006:9078	5006:9079	5006:9080
5007:9075	5007:9076	5007:9077	5007:9078	5007:9079	5007:9080
5008:9075	5008:9076	5008:9077	5008:9078	5008:9079	5008:9080
5009:9075	5009:9076	5009:9077	5009:9078	5009:9079	5009:9080
5010:9075	5010:9076	5010:9077	5010:9078	5010:9079	5010:9080
5011:9075	5011:9076	5011:9077	5011:9078	5011:9079	5011:9080

10

20

30

【表 3 - 9】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9081	3002 : 9082	3002 : 9083	3002 : 9084	3002 : 9085	3002 : 9086
3003 : 9081	3003 : 9082	3003 : 9083	3003 : 9084	3003 : 9085	3003 : 9086
3004 : 9081	3004 : 9082	3004 : 9083	3004 : 9084	3004 : 9085	3004 : 9086
3005 : 9081	3005 : 9082	3005 : 9083	3005 : 9084	3005 : 9085	3005 : 9086
3006 : 9081	3006 : 9082	3006 : 9083	3006 : 9084	3006 : 9085	3006 : 9086
3007 : 9081	3007 : 9082	3007 : 9083	3007 : 9084	3007 : 9085	3007 : 9086
3008 : 9081	3008 : 9082	3008 : 9083	3008 : 9084	3008 : 9085	3008 : 9086
3009 : 9081	3009 : 9082	3009 : 9083	3009 : 9084	3009 : 9085	3009 : 9086
3010 : 9081	3010 : 9082	3010 : 9083	3010 : 9084	3010 : 9085	3010 : 9086
3011 : 9081	3011 : 9082	3011 : 9083	3011 : 9084	3011 : 9085	3011 : 9086
3012 : 9081	3012 : 9082	3012 : 9083	3012 : 9084	3012 : 9085	3012 : 9086
3013 : 9081	3013 : 9082	3013 : 9083	3013 : 9084	3013 : 9085	3013 : 9086
3014 : 9081	3014 : 9082	3014 : 9083	3014 : 9084	3014 : 9085	3014 : 9086
4001 : 9081	4001 : 9082	4001 : 9083	4001 : 9084	4001 : 9085	4001 : 9086
4002 : 9081	4002 : 9082	4002 : 9083	4002 : 9084	4002 : 9085	4002 : 9086
4003 : 9081	4003 : 9082	4003 : 9083	4003 : 9084	4003 : 9085	4003 : 9086
4004 : 9081	4004 : 9082	4004 : 9083	4004 : 9084	4004 : 9085	4004 : 9086
4005 : 9081	4005 : 9082	4005 : 9083	4005 : 9084	4005 : 9085	4005 : 9086
4006 : 9081	4006 : 9082	4006 : 9083	4006 : 9084	4006 : 9085	4006 : 9086
4007 : 9081	4007 : 9082	4007 : 9083	4007 : 9084	4007 : 9085	4007 : 9086
4008 : 9081	4008 : 9082	4008 : 9083	4008 : 9084	4008 : 9085	4008 : 9086
4009 : 9081	4009 : 9082	4009 : 9083	4009 : 9084	4009 : 9085	4009 : 9086
4010 : 9081	4010 : 9082	4010 : 9083	4010 : 9084	4010 : 9085	4010 : 9086
4011 : 9081	4011 : 9082	4011 : 9083	4011 : 9084	4011 : 9085	4011 : 9086
4012 : 9081	4012 : 9082	4012 : 9083	4012 : 9084	4012 : 9085	4012 : 9086
5001 : 9081	5001 : 9082	5001 : 9083	5001 : 9084	5001 : 9085	5001 : 9086
5002 : 9081	5002 : 9082	5002 : 9083	5002 : 9084	5002 : 9085	5002 : 9086
5003 : 9081	5003 : 9082	5003 : 9083	5003 : 9084	5003 : 9085	5003 : 9086
5004 : 9081	5004 : 9082	5004 : 9083	5004 : 9084	5004 : 9085	5004 : 9086
5005 : 9081	5005 : 9082	5005 : 9083	5005 : 9084	5005 : 9085	5005 : 9086
5006 : 9081	5006 : 9082	5006 : 9083	5006 : 9084	5006 : 9085	5006 : 9086
5007 : 9081	5007 : 9082	5007 : 9083	5007 : 9084	5007 : 9085	5007 : 9086
5008 : 9081	5008 : 9082	5008 : 9083	5008 : 9084	5008 : 9085	5008 : 9086
5009 : 9081	5009 : 9082	5009 : 9083	5009 : 9084	5009 : 9085	5009 : 9086
5010 : 9081	5010 : 9082	5010 : 9083	5010 : 9084	5010 : 9085	5010 : 9086
5011 : 9081	5011 : 9082	5011 : 9083	5011 : 9084	5011 : 9085	5011 : 9086

10

20

30

【表 3 - 1 0】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9088	3002:9089	3002:9094	3002:9095	3002:9096	3002:9097
3003:9088	3003:9089	3003:9094	3003:9095	3003:9096	3003:9097
3004:9088	3004:9089	3004:9094	3004:9095	3004:9096	3004:9097
3005:9088	3005:9089	3005:9094	3005:9095	3005:9096	3005:9097
3006:9088	3006:9089	3006:9094	3006:9095	3006:9096	3006:9097
3007:9088	3007:9089	3007:9094	3007:9095	3007:9096	3007:9097
3008:9088	3008:9089	3008:9094	3008:9095	3008:9096	3008:9097
3009:9088	3009:9089	3009:9094	3009:9095	3009:9096	3009:9097
3010:9088	3010:9089	3010:9094	3010:9095	3010:9096	3010:9097
3011:9088	3011:9089	3011:9094	3011:9095	3011:9096	3011:9097
3012:9088	3012:9089	3012:9094	3012:9095	3012:9096	3012:9097
3013:9088	3013:9089	3013:9094	3013:9095	3013:9096	3013:9097
3014:9088	3014:9089	3014:9094	3014:9095	3014:9096	3014:9097
4001:9088	4001:9089	4001:9094	4001:9095	4001:9096	4001:9097
4002:9088	4002:9089	4002:9094	4002:9095	4002:9096	4002:9097
4003:9088	4003:9089	4003:9094	4003:9095	4003:9096	4003:9097
4004:9088	4004:9089	4004:9094	4004:9095	4004:9096	4004:9097
4005:9088	4005:9089	4005:9094	4005:9095	4005:9096	4005:9097
4006:9088	4006:9089	4006:9094	4006:9095	4006:9096	4006:9097
4007:9088	4007:9089	4007:9094	4007:9095	4007:9096	4007:9097
4008:9088	4008:9089	4008:9094	4008:9095	4008:9096	4008:9097
4009:9088	4009:9089	4009:9094	4009:9095	4009:9096	4009:9097
4010:9088	4010:9089	4010:9094	4010:9095	4010:9096	4010:9097
4011:9088	4011:9089	4011:9094	4011:9095	4011:9096	4011:9097
4012:9088	4012:9089	4012:9094	4012:9095	4012:9096	4012:9097
5001:9088	5001:9089	5001:9094	5001:9095	5001:9096	5001:9097
5002:9088	5002:9089	5002:9094	5002:9095	5002:9096	5002:9097
5003:9088	5003:9089	5003:9094	5003:9095	5003:9096	5003:9097
5004:9088	5004:9089	5004:9094	5004:9095	5004:9096	5004:9097
5005:9088	5005:9089	5005:9094	5005:9095	5005:9096	5005:9097
5006:9088	5006:9089	5006:9094	5006:9095	5006:9096	5006:9097
5007:9088	5007:9089	5007:9094	5007:9095	5007:9096	5007:9097
5008:9088	5008:9089	5008:9094	5008:9095	5008:9096	5008:9097
5009:9088	5009:9089	5009:9094	5009:9095	5009:9096	5009:9097
5010:9088	5010:9089	5010:9094	5010:9095	5010:9096	5010:9097
5011:9088	5011:9089	5011:9094	5011:9095	5011:9096	5011:9097

10

20

30

【表 3 - 1 1】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9098	3002:9099	3002:9100	3002:9101	3002:9102	3002:9103
3003:9098	3003:9099	3003:9100	3003:9101	3003:9102	3003:9103
3004:9098	3004:9099	3004:9100	3004:9101	3004:9102	3004:9103
3005:9098	3005:9099	3005:9100	3005:9101	3005:9102	3005:9103
3006:9098	3006:9099	3006:9100	3006:9101	3006:9102	3006:9103
3007:9098	3007:9099	3007:9100	3007:9101	3007:9102	3007:9103
3008:9098	3008:9099	3008:9100	3008:9101	3008:9102	3008:9103
3009:9098	3009:9099	3009:9100	3009:9101	3009:9102	3009:9103
3010:9098	3010:9099	3010:9100	3010:9101	3010:9102	3010:9103
3011:9098	3011:9099	3011:9100	3011:9101	3011:9102	3011:9103
3012:9098	3012:9099	3012:9100	3012:9101	3012:9102	3012:9103
3013:9098	3013:9099	3013:9100	3013:9101	3013:9102	3013:9103
3014:9098	3014:9099	3014:9100	3014:9101	3014:9102	3014:9103
4001:9098	4001:9099	4001:9100	4001:9101	4001:9102	4001:9103
4002:9098	4002:9099	4002:9100	4002:9101	4002:9102	4002:9103
4003:9098	4003:9099	4003:9100	4003:9101	4003:9102	4003:9103
4004:9098	4004:9099	4004:9100	4004:9101	4004:9102	4004:9103
4005:9098	4005:9099	4005:9100	4005:9101	4005:9102	4005:9103
4006:9098	4006:9099	4006:9100	4006:9101	4006:9102	4006:9103
4007:9098	4007:9099	4007:9100	4007:9101	4007:9102	4007:9103
4008:9098	4008:9099	4008:9100	4008:9101	4008:9102	4008:9103
4009:9098	4009:9099	4009:9100	4009:9101	4009:9102	4009:9103
4010:9098	4010:9099	4010:9100	4010:9101	4010:9102	4010:9103
4011:9098	4011:9099	4011:9100	4011:9101	4011:9102	4011:9103
4012:9098	4012:9099	4012:9100	4012:9101	4012:9102	4012:9103
5001:9098	5001:9099	5001:9100	5001:9101	5001:9102	5001:9103
5002:9098	5002:9099	5002:9100	5002:9101	5002:9102	5002:9103
5003:9098	5003:9099	5003:9100	5003:9101	5003:9102	5003:9103
5004:9098	5004:9099	5004:9100	5004:9101	5004:9102	5004:9103
5005:9098	5005:9099	5005:9100	5005:9101	5005:9102	5005:9103
5006:9098	5006:9099	5006:9100	5006:9101	5006:9102	5006:9103
5007:9098	5007:9099	5007:9100	5007:9101	5007:9102	5007:9103
5008:9098	5008:9099	5008:9100	5008:9101	5008:9102	5008:9103
5009:9098	5009:9099	5009:9100	5009:9101	5009:9102	5009:9103
5010:9098	5010:9099	5010:9100	5010:9101	5010:9102	5010:9103
5011:9098	5011:9099	5011:9100	5011:9101	5011:9102	5011:9103

10

20

30

【表 3 - 1 2】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9104	3002:9105	3002:9106	3002:9107	3002:9108	3002:9109
3003:9104	3003:9105	3003:9106	3003:9107	3003:9108	3003:9109
3004:9104	3004:9105	3004:9106	3004:9107	3004:9108	3004:9109
3005:9104	3005:9105	3005:9106	3005:9107	3005:9108	3005:9109
3006:9104	3006:9105	3006:9106	3006:9107	3006:9108	3006:9109
3007:9104	3007:9105	3007:9106	3007:9107	3007:9108	3007:9109
3008:9104	3008:9105	3008:9106	3008:9107	3008:9108	3008:9109
3009:9104	3009:9105	3009:9106	3009:9107	3009:9108	3009:9109
3010:9104	3010:9105	3010:9106	3010:9107	3010:9108	3010:9109
3011:9104	3011:9105	3011:9106	3011:9107	3011:9108	3011:9109
3012:9104	3012:9105	3012:9106	3012:9107	3012:9108	3012:9109
3013:9104	3013:9105	3013:9106	3013:9107	3013:9108	3013:9109
3014:9104	3014:9105	3014:9106	3014:9107	3014:9108	3014:9109
4001:9104	4001:9105	4001:9106	4001:9107	4001:9108	4001:9109
4002:9104	4002:9105	4002:9106	4002:9107	4002:9108	4002:9109
4003:9104	4003:9105	4003:9106	4003:9107	4003:9108	4003:9109
4004:9104	4004:9105	4004:9106	4004:9107	4004:9108	4004:9109
4005:9104	4005:9105	4005:9106	4005:9107	4005:9108	4005:9109
4006:9104	4006:9105	4006:9106	4006:9107	4006:9108	4006:9109
4007:9104	4007:9105	4007:9106	4007:9107	4007:9108	4007:9109
4008:9104	4008:9105	4008:9106	4008:9107	4008:9108	4008:9109
4009:9104	4009:9105	4009:9106	4009:9107	4009:9108	4009:9109
4010:9104	4010:9105	4010:9106	4010:9107	4010:9108	4010:9109
4011:9104	4011:9105	4011:9106	4011:9107	4011:9108	4011:9109
4012:9104	4012:9105	4012:9106	4012:9107	4012:9108	4012:9109
5001:9104	5001:9105	5001:9106	5001:9107	5001:9108	5001:9109
5002:9104	5002:9105	5002:9106	5002:9107	5002:9108	5002:9109
5003:9104	5003:9105	5003:9106	5003:9107	5003:9108	5003:9109
5004:9104	5004:9105	5004:9106	5004:9107	5004:9108	5004:9109
5005:9104	5005:9105	5005:9106	5005:9107	5005:9108	5005:9109
5006:9104	5006:9105	5006:9106	5006:9107	5006:9108	5006:9109
5007:9104	5007:9105	5007:9106	5007:9107	5007:9108	5007:9109
5008:9104	5008:9105	5008:9106	5008:9107	5008:9108	5008:9109
5009:9104	5009:9105	5009:9106	5009:9107	5009:9108	5009:9109
5010:9104	5010:9105	5010:9106	5010:9107	5010:9108	5010:9109
5011:9104	5011:9105	5011:9106	5011:9107	5011:9108	5011:9109

10

20

30

【表 3 - 1 3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9110	3002:9111	3002:9129	3002:9130	3002:9131	3002:9132
3003:9110	3003:9111	3003:9129	3003:9130	3003:9131	3003:9132
3004:9110	3004:9111	3004:9129	3004:9130	3004:9131	3004:9132
3005:9110	3005:9111	3005:9129	3005:9130	3005:9131	3005:9132
3006:9110	3006:9111	3006:9129	3006:9130	3006:9131	3006:9132
3007:9110	3007:9111	3007:9129	3007:9130	3007:9131	3007:9132
3008:9110	3008:9111	3008:9129	3008:9130	3008:9131	3008:9132
3009:9110	3009:9111	3009:9129	3009:9130	3009:9131	3009:9132
3010:9110	3010:9111	3010:9129	3010:9130	3010:9131	3010:9132
3011:9110	3011:9111	3011:9129	3011:9130	3011:9131	3011:9132
3012:9110	3012:9111	3012:9129	3012:9130	3012:9131	3012:9132
3013:9110	3013:9111	3013:9129	3013:9130	3013:9131	3013:9132
3014:9110	3014:9111	3014:9129	3014:9130	3014:9131	3014:9132
4001:9110	4001:9111	4001:9129	4001:9130	4001:9131	4001:9132
4002:9110	4002:9111	4002:9129	4002:9130	4002:9131	4002:9132
4003:9110	4003:9111	4003:9129	4003:9130	4003:9131	4003:9132
4004:9110	4004:9111	4004:9129	4004:9130	4004:9131	4004:9132
4005:9110	4005:9111	4005:9129	4005:9130	4005:9131	4005:9132
4006:9110	4006:9111	4006:9129	4006:9130	4006:9131	4006:9132
4007:9110	4007:9111	4007:9129	4007:9130	4007:9131	4007:9132
4008:9110	4008:9111	4008:9129	4008:9130	4008:9131	4008:9132
4009:9110	4009:9111	4009:9129	4009:9130	4009:9131	4009:9132
4010:9110	4010:9111	4010:9129	4010:9130	4010:9131	4010:9132
4011:9110	4011:9111	4011:9129	4011:9130	4011:9131	4011:9132
4012:9110	4012:9111	4012:9129	4012:9130	4012:9131	4012:9132
5001:9110	5001:9111	5001:9129	5001:9130	5001:9131	5001:9132
5002:9110	5002:9111	5002:9129	5002:9130	5002:9131	5002:9132
5003:9110	5003:9111	5003:9129	5003:9130	5003:9131	5003:9132
5004:9110	5004:9111	5004:9129	5004:9130	5004:9131	5004:9132
5005:9110	5005:9111	5005:9129	5005:9130	5005:9131	5005:9132
5006:9110	5006:9111	5006:9129	5006:9130	5006:9131	5006:9132
5007:9110	5007:9111	5007:9129	5007:9130	5007:9131	5007:9132
5008:9110	5008:9111	5008:9129	5008:9130	5008:9131	5008:9132
5009:9110	5009:9111	5009:9129	5009:9130	5009:9131	5009:9132
5010:9110	5010:9111	5010:9129	5010:9130	5010:9131	5010:9132
5011:9110	5011:9111	5011:9129	5011:9130	5011:9131	5011:9132

10

20

30

【表 3 - 1 4】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9133	3002:9134	3002:9135	3002:9136	3002:9137	3002:9138
3003:9133	3003:9134	3003:9135	3003:9136	3003:9137	3003:9138
3004:9133	3004:9134	3004:9135	3004:9136	3004:9137	3004:9138
3005:9133	3005:9134	3005:9135	3005:9136	3005:9137	3005:9138
3006:9133	3006:9134	3006:9135	3006:9136	3006:9137	3006:9138
3007:9133	3007:9134	3007:9135	3007:9136	3007:9137	3007:9138
3008:9133	3008:9134	3008:9135	3008:9136	3008:9137	3008:9138
3009:9133	3009:9134	3009:9135	3009:9136	3009:9137	3009:9138
3010:9133	3010:9134	3010:9135	3010:9136	3010:9137	3010:9138
3011:9133	3011:9134	3011:9135	3011:9136	3011:9137	3011:9138
3012:9133	3012:9134	3012:9135	3012:9136	3012:9137	3012:9138
3013:9133	3013:9134	3013:9135	3013:9136	3013:9137	3013:9138
3014:9133	3014:9134	3014:9135	3014:9136	3014:9137	3014:9138
4001:9133	4001:9134	4001:9135	4001:9136	4001:9137	4001:9138
4002:9133	4002:9134	4002:9135	4002:9136	4002:9137	4002:9138
4003:9133	4003:9134	4003:9135	4003:9136	4003:9137	4003:9138
4004:9133	4004:9134	4004:9135	4004:9136	4004:9137	4004:9138
4005:9133	4005:9134	4005:9135	4005:9136	4005:9137	4005:9138
4006:9133	4006:9134	4006:9135	4006:9136	4006:9137	4006:9138
4007:9133	4007:9134	4007:9135	4007:9136	4007:9137	4007:9138
4008:9133	4008:9134	4008:9135	4008:9136	4008:9137	4008:9138
4009:9133	4009:9134	4009:9135	4009:9136	4009:9137	4009:9138
4010:9133	4010:9134	4010:9135	4010:9136	4010:9137	4010:9138
4011:9133	4011:9134	4011:9135	4011:9136	4011:9137	4011:9138
4012:9133	4012:9134	4012:9135	4012:9136	4012:9137	4012:9138
5001:9133	5001:9134	5001:9135	5001:9136	5001:9137	5001:9138
5002:9133	5002:9134	5002:9135	5002:9136	5002:9137	5002:9138
5003:9133	5003:9134	5003:9135	5003:9136	5003:9137	5003:9138
5004:9133	5004:9134	5004:9135	5004:9136	5004:9137	5004:9138
5005:9133	5005:9134	5005:9135	5005:9136	5005:9137	5005:9138
5006:9133	5006:9134	5006:9135	5006:9136	5006:9137	5006:9138
5007:9133	5007:9134	5007:9135	5007:9136	5007:9137	5007:9138
5008:9133	5008:9134	5008:9135	5008:9136	5008:9137	5008:9138
5009:9133	5009:9134	5009:9135	5009:9136	5009:9137	5009:9138
5010:9133	5010:9134	5010:9135	5010:9136	5010:9137	5010:9138
5011:9133	5011:9134	5011:9135	5011:9136	5011:9137	5011:9138

10

20

30

【表 3 - 1 5】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9139	3002 : 9140	3002 : 9141	3002 : 9142	3002 : 9143	3002 : 9144
3003 : 9139	3003 : 9140	3003 : 9141	3003 : 9142	3003 : 9143	3003 : 9144
3004 : 9139	3004 : 9140	3004 : 9141	3004 : 9142	3004 : 9143	3004 : 9144
3005 : 9139	3005 : 9140	3005 : 9141	3005 : 9142	3005 : 9143	3005 : 9144
3006 : 9139	3006 : 9140	3006 : 9141	3006 : 9142	3006 : 9143	3006 : 9144
3007 : 9139	3007 : 9140	3007 : 9141	3007 : 9142	3007 : 9143	3007 : 9144
3008 : 9139	3008 : 9140	3008 : 9141	3008 : 9142	3008 : 9143	3008 : 9144
3009 : 9139	3009 : 9140	3009 : 9141	3009 : 9142	3009 : 9143	3009 : 9144
3010 : 9139	3010 : 9140	3010 : 9141	3010 : 9142	3010 : 9143	3010 : 9144
3011 : 9139	3011 : 9140	3011 : 9141	3011 : 9142	3011 : 9143	3011 : 9144
3012 : 9139	3012 : 9140	3012 : 9141	3012 : 9142	3012 : 9143	3012 : 9144
3013 : 9139	3013 : 9140	3013 : 9141	3013 : 9142	3013 : 9143	3013 : 9144
3014 : 9139	3014 : 9140	3014 : 9141	3014 : 9142	3014 : 9143	3014 : 9144
4001 : 9139	4001 : 9140	4001 : 9141	4001 : 9142	4001 : 9143	4001 : 9144
4002 : 9139	4002 : 9140	4002 : 9141	4002 : 9142	4002 : 9143	4002 : 9144
4003 : 9139	4003 : 9140	4003 : 9141	4003 : 9142	4003 : 9143	4003 : 9144
4004 : 9139	4004 : 9140	4004 : 9141	4004 : 9142	4004 : 9143	4004 : 9144
4005 : 9139	4005 : 9140	4005 : 9141	4005 : 9142	4005 : 9143	4005 : 9144
4006 : 9139	4006 : 9140	4006 : 9141	4006 : 9142	4006 : 9143	4006 : 9144
4007 : 9139	4007 : 9140	4007 : 9141	4007 : 9142	4007 : 9143	4007 : 9144
4008 : 9139	4008 : 9140	4008 : 9141	4008 : 9142	4008 : 9143	4008 : 9144
4009 : 9139	4009 : 9140	4009 : 9141	4009 : 9142	4009 : 9143	4009 : 9144
4010 : 9139	4010 : 9140	4010 : 9141	4010 : 9142	4010 : 9143	4010 : 9144
4011 : 9139	4011 : 9140	4011 : 9141	4011 : 9142	4011 : 9143	4011 : 9144
4012 : 9139	4012 : 9140	4012 : 9141	4012 : 9142	4012 : 9143	4012 : 9144
5001 : 9139	5001 : 9140	5001 : 9141	5001 : 9142	5001 : 9143	5001 : 9144
5002 : 9139	5002 : 9140	5002 : 9141	5002 : 9142	5002 : 9143	5002 : 9144
5003 : 9139	5003 : 9140	5003 : 9141	5003 : 9142	5003 : 9143	5003 : 9144
5004 : 9139	5004 : 9140	5004 : 9141	5004 : 9142	5004 : 9143	5004 : 9144
5005 : 9139	5005 : 9140	5005 : 9141	5005 : 9142	5005 : 9143	5005 : 9144
5006 : 9139	5006 : 9140	5006 : 9141	5006 : 9142	5006 : 9143	5006 : 9144
5007 : 9139	5007 : 9140	5007 : 9141	5007 : 9142	5007 : 9143	5007 : 9144
5008 : 9139	5008 : 9140	5008 : 9141	5008 : 9142	5008 : 9143	5008 : 9144
5009 : 9139	5009 : 9140	5009 : 9141	5009 : 9142	5009 : 9143	5009 : 9144
5010 : 9139	5010 : 9140	5010 : 9141	5010 : 9142	5010 : 9143	5010 : 9144
5011 : 9139	5011 : 9140	5011 : 9141	5011 : 9142	5011 : 9143	5011 : 9144

10

20

30

【表 3 - 1 6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9145	3002:9146	3002:9147	3002:9148	3002:9149	3002:9150
3003:9145	3003:9146	3003:9147	3003:9148	3003:9149	3003:9150
3004:9145	3004:9146	3004:9147	3004:9148	3004:9149	3004:9150
3005:9145	3005:9146	3005:9147	3005:9148	3005:9149	3005:9150
3006:9145	3006:9146	3006:9147	3006:9148	3006:9149	3006:9150
3007:9145	3007:9146	3007:9147	3007:9148	3007:9149	3007:9150
3008:9145	3008:9146	3008:9147	3008:9148	3008:9149	3008:9150
3009:9145	3009:9146	3009:9147	3009:9148	3009:9149	3009:9150
3010:9145	3010:9146	3010:9147	3010:9148	3010:9149	3010:9150
3011:9145	3011:9146	3011:9147	3011:9148	3011:9149	3011:9150
3012:9145	3012:9146	3012:9147	3012:9148	3012:9149	3012:9150
3013:9145	3013:9146	3013:9147	3013:9148	3013:9149	3013:9150
3014:9145	3014:9146	3014:9147	3014:9148	3014:9149	3014:9150
4001:9145	4001:9146	4001:9147	4001:9148	4001:9149	4001:9150
4002:9145	4002:9146	4002:9147	4002:9148	4002:9149	4002:9150
4003:9145	4003:9146	4003:9147	4003:9148	4003:9149	4003:9150
4004:9145	4004:9146	4004:9147	4004:9148	4004:9149	4004:9150
4005:9145	4005:9146	4005:9147	4005:9148	4005:9149	4005:9150
4006:9145	4006:9146	4006:9147	4006:9148	4006:9149	4006:9150
4007:9145	4007:9146	4007:9147	4007:9148	4007:9149	4007:9150
4008:9145	4008:9146	4008:9147	4008:9148	4008:9149	4008:9150
4009:9145	4009:9146	4009:9147	4009:9148	4009:9149	4009:9150
4010:9145	4010:9146	4010:9147	4010:9148	4010:9149	4010:9150
4011:9145	4011:9146	4011:9147	4011:9148	4011:9149	4011:9150
4012:9145	4012:9146	4012:9147	4012:9148	4012:9149	4012:9150
5001:9145	5001:9146	5001:9147	5001:9148	5001:9149	5001:9150
5002:9145	5002:9146	5002:9147	5002:9148	5002:9149	5002:9150
5003:9145	5003:9146	5003:9147	5003:9148	5003:9149	5003:9150
5004:9145	5004:9146	5004:9147	5004:9148	5004:9149	5004:9150
5005:9145	5005:9146	5005:9147	5005:9148	5005:9149	5005:9150
5006:9145	5006:9146	5006:9147	5006:9148	5006:9149	5006:9150
5007:9145	5007:9146	5007:9147	5007:9148	5007:9149	5007:9150
5008:9145	5008:9146	5008:9147	5008:9148	5008:9149	5008:9150
5009:9145	5009:9146	5009:9147	5009:9148	5009:9149	5009:9150
5010:9145	5010:9146	5010:9147	5010:9148	5010:9149	5010:9150
5011:9145	5011:9146	5011:9147	5011:9148	5011:9149	5011:9150

10

20

30

【表 3 - 1 7】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9161	3002 : 9162	3002 : 9163	3002 : 9164	3002 : 9167	3002 : 9168
3003 : 9161	3003 : 9162	3003 : 9163	3003 : 9164	3003 : 9167	3003 : 9168
3004 : 9161	3004 : 9162	3004 : 9163	3004 : 9164	3004 : 9167	3004 : 9168
3005 : 9161	3005 : 9162	3005 : 9163	3005 : 9164	3005 : 9167	3005 : 9168
3006 : 9161	3006 : 9162	3006 : 9163	3006 : 9164	3006 : 9167	3006 : 9168
3007 : 9161	3007 : 9162	3007 : 9163	3007 : 9164	3007 : 9167	3007 : 9168
3008 : 9161	3008 : 9162	3008 : 9163	3008 : 9164	3008 : 9167	3008 : 9168
3009 : 9161	3009 : 9162	3009 : 9163	3009 : 9164	3009 : 9167	3009 : 9168
3010 : 9161	3010 : 9162	3010 : 9163	3010 : 9164	3010 : 9167	3010 : 9168
3011 : 9161	3011 : 9162	3011 : 9163	3011 : 9164	3011 : 9167	3011 : 9168
3012 : 9161	3012 : 9162	3012 : 9163	3012 : 9164	3012 : 9167	3012 : 9168
3013 : 9161	3013 : 9162	3013 : 9163	3013 : 9164	3013 : 9167	3013 : 9168
3014 : 9161	3014 : 9162	3014 : 9163	3014 : 9164	3014 : 9167	3014 : 9168
4001 : 9161	4001 : 9162	4001 : 9163	4001 : 9164	4001 : 9167	4001 : 9168
4002 : 9161	4002 : 9162	4002 : 9163	4002 : 9164	4002 : 9167	4002 : 9168
4003 : 9161	4003 : 9162	4003 : 9163	4003 : 9164	4003 : 9167	4003 : 9168
4004 : 9161	4004 : 9162	4004 : 9163	4004 : 9164	4004 : 9167	4004 : 9168
4005 : 9161	4005 : 9162	4005 : 9163	4005 : 9164	4005 : 9167	4005 : 9168
4006 : 9161	4006 : 9162	4006 : 9163	4006 : 9164	4006 : 9167	4006 : 9168
4007 : 9161	4007 : 9162	4007 : 9163	4007 : 9164	4007 : 9167	4007 : 9168
4008 : 9161	4008 : 9162	4008 : 9163	4008 : 9164	4008 : 9167	4008 : 9168
4009 : 9161	4009 : 9162	4009 : 9163	4009 : 9164	4009 : 9167	4009 : 9168
4010 : 9161	4010 : 9162	4010 : 9163	4010 : 9164	4010 : 9167	4010 : 9168
4011 : 9161	4011 : 9162	4011 : 9163	4011 : 9164	4011 : 9167	4011 : 9168
4012 : 9161	4012 : 9162	4012 : 9163	4012 : 9164	4012 : 9167	4012 : 9168
5001 : 9161	5001 : 9162	5001 : 9163	5001 : 9164	5001 : 9167	5001 : 9168
5002 : 9161	5002 : 9162	5002 : 9163	5002 : 9164	5002 : 9167	5002 : 9168
5003 : 9161	5003 : 9162	5003 : 9163	5003 : 9164	5003 : 9167	5003 : 9168
5004 : 9161	5004 : 9162	5004 : 9163	5004 : 9164	5004 : 9167	5004 : 9168
5005 : 9161	5005 : 9162	5005 : 9163	5005 : 9164	5005 : 9167	5005 : 9168
5006 : 9161	5006 : 9162	5006 : 9163	5006 : 9164	5006 : 9167	5006 : 9168
5007 : 9161	5007 : 9162	5007 : 9163	5007 : 9164	5007 : 9167	5007 : 9168
5008 : 9161	5008 : 9162	5008 : 9163	5008 : 9164	5008 : 9167	5008 : 9168
5009 : 9161	5009 : 9162	5009 : 9163	5009 : 9164	5009 : 9167	5009 : 9168
5010 : 9161	5010 : 9162	5010 : 9163	5010 : 9164	5010 : 9167	5010 : 9168
5011 : 9161	5011 : 9162	5011 : 9163	5011 : 9164	5011 : 9167	5011 : 9168

10

20

30

【表 3 - 1 8】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9169	3002 : 9170	3002 : 9171	3002 : 9172	3002 : 9173	3002 : 9174
3003 : 9169	3003 : 9170	3003 : 9171	3003 : 9172	3003 : 9173	3003 : 9174
3004 : 9169	3004 : 9170	3004 : 9171	3004 : 9172	3004 : 9173	3004 : 9174
3005 : 9169	3005 : 9170	3005 : 9171	3005 : 9172	3005 : 9173	3005 : 9174
3006 : 9169	3006 : 9170	3006 : 9171	3006 : 9172	3006 : 9173	3006 : 9174
3007 : 9169	3007 : 9170	3007 : 9171	3007 : 9172	3007 : 9173	3007 : 9174
3008 : 9169	3008 : 9170	3008 : 9171	3008 : 9172	3008 : 9173	3008 : 9174
3009 : 9169	3009 : 9170	3009 : 9171	3009 : 9172	3009 : 9173	3009 : 9174
3010 : 9169	3010 : 9170	3010 : 9171	3010 : 9172	3010 : 9173	3010 : 9174
3011 : 9169	3011 : 9170	3011 : 9171	3011 : 9172	3011 : 9173	3011 : 9174
3012 : 9169	3012 : 9170	3012 : 9171	3012 : 9172	3012 : 9173	3012 : 9174
3013 : 9169	3013 : 9170	3013 : 9171	3013 : 9172	3013 : 9173	3013 : 9174
3014 : 9169	3014 : 9170	3014 : 9171	3014 : 9172	3014 : 9173	3014 : 9174
4001 : 9169	4001 : 9170	4001 : 9171	4001 : 9172	4001 : 9173	4001 : 9174
4002 : 9169	4002 : 9170	4002 : 9171	4002 : 9172	4002 : 9173	4002 : 9174
4003 : 9169	4003 : 9170	4003 : 9171	4003 : 9172	4003 : 9173	4003 : 9174
4004 : 9169	4004 : 9170	4004 : 9171	4004 : 9172	4004 : 9173	4004 : 9174
4005 : 9169	4005 : 9170	4005 : 9171	4005 : 9172	4005 : 9173	4005 : 9174
4006 : 9169	4006 : 9170	4006 : 9171	4006 : 9172	4006 : 9173	4006 : 9174
4007 : 9169	4007 : 9170	4007 : 9171	4007 : 9172	4007 : 9173	4007 : 9174
4008 : 9169	4008 : 9170	4008 : 9171	4008 : 9172	4008 : 9173	4008 : 9174
4009 : 9169	4009 : 9170	4009 : 9171	4009 : 9172	4009 : 9173	4009 : 9174
4010 : 9169	4010 : 9170	4010 : 9171	4010 : 9172	4010 : 9173	4010 : 9174
4011 : 9169	4011 : 9170	4011 : 9171	4011 : 9172	4011 : 9173	4011 : 9174
4012 : 9169	4012 : 9170	4012 : 9171	4012 : 9172	4012 : 9173	4012 : 9174
5001 : 9169	5001 : 9170	5001 : 9171	5001 : 9172	5001 : 9173	5001 : 9174
5002 : 9169	5002 : 9170	5002 : 9171	5002 : 9172	5002 : 9173	5002 : 9174
5003 : 9169	5003 : 9170	5003 : 9171	5003 : 9172	5003 : 9173	5003 : 9174
5004 : 9169	5004 : 9170	5004 : 9171	5004 : 9172	5004 : 9173	5004 : 9174
5005 : 9169	5005 : 9170	5005 : 9171	5005 : 9172	5005 : 9173	5005 : 9174
5006 : 9169	5006 : 9170	5006 : 9171	5006 : 9172	5006 : 9173	5006 : 9174
5007 : 9169	5007 : 9170	5007 : 9171	5007 : 9172	5007 : 9173	5007 : 9174
5008 : 9169	5008 : 9170	5008 : 9171	5008 : 9172	5008 : 9173	5008 : 9174
5009 : 9169	5009 : 9170	5009 : 9171	5009 : 9172	5009 : 9173	5009 : 9174
5010 : 9169	5010 : 9170	5010 : 9171	5010 : 9172	5010 : 9173	5010 : 9174
5011 : 9169	5011 : 9170	5011 : 9171	5011 : 9172	5011 : 9173	5011 : 9174

10

20

30

【表 3 - 1 9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9175	3002:9176	3002:9177	3002:9178	3002:9179	3002:9180
3003:9175	3003:9176	3003:9177	3003:9178	3003:9179	3003:9180
3004:9175	3004:9176	3004:9177	3004:9178	3004:9179	3004:9180
3005:9175	3005:9176	3005:9177	3005:9178	3005:9179	3005:9180
3006:9175	3006:9176	3006:9177	3006:9178	3006:9179	3006:9180
3007:9175	3007:9176	3007:9177	3007:9178	3007:9179	3007:9180
3008:9175	3008:9176	3008:9177	3008:9178	3008:9179	3008:9180
3009:9175	3009:9176	3009:9177	3009:9178	3009:9179	3009:9180
3010:9175	3010:9176	3010:9177	3010:9178	3010:9179	3010:9180
3011:9175	3011:9176	3011:9177	3011:9178	3011:9179	3011:9180
3012:9175	3012:9176	3012:9177	3012:9178	3012:9179	3012:9180
3013:9175	3013:9176	3013:9177	3013:9178	3013:9179	3013:9180
3014:9175	3014:9176	3014:9177	3014:9178	3014:9179	3014:9180
4001:9175	4001:9176	4001:9177	4001:9178	4001:9179	4001:9180
4002:9175	4002:9176	4002:9177	4002:9178	4002:9179	4002:9180
4003:9175	4003:9176	4003:9177	4003:9178	4003:9179	4003:9180
4004:9175	4004:9176	4004:9177	4004:9178	4004:9179	4004:9180
4005:9175	4005:9176	4005:9177	4005:9178	4005:9179	4005:9180
4006:9175	4006:9176	4006:9177	4006:9178	4006:9179	4006:9180
4007:9175	4007:9176	4007:9177	4007:9178	4007:9179	4007:9180
4008:9175	4008:9176	4008:9177	4008:9178	4008:9179	4008:9180
4009:9175	4009:9176	4009:9177	4009:9178	4009:9179	4009:9180
4010:9175	4010:9176	4010:9177	4010:9178	4010:9179	4010:9180
4011:9175	4011:9176	4011:9177	4011:9178	4011:9179	4011:9180
4012:9175	4012:9176	4012:9177	4012:9178	4012:9179	4012:9180
5001:9175	5001:9176	5001:9177	5001:9178	5001:9179	5001:9180
5002:9175	5002:9176	5002:9177	5002:9178	5002:9179	5002:9180
5003:9175	5003:9176	5003:9177	5003:9178	5003:9179	5003:9180
5004:9175	5004:9176	5004:9177	5004:9178	5004:9179	5004:9180
5005:9175	5005:9176	5005:9177	5005:9178	5005:9179	5005:9180
5006:9175	5006:9176	5006:9177	5006:9178	5006:9179	5006:9180
5007:9175	5007:9176	5007:9177	5007:9178	5007:9179	5007:9180
5008:9175	5008:9176	5008:9177	5008:9178	5008:9179	5008:9180
5009:9175	5009:9176	5009:9177	5009:9178	5009:9179	5009:9180
5010:9175	5010:9176	5010:9177	5010:9178	5010:9179	5010:9180
5011:9175	5011:9176	5011:9177	5011:9178	5011:9179	5011:9180

10

20

30

【表 3 - 2 0】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9181	3002:9182	3002:9183	3002:9184	3002:9185	3002:9206
3003:9181	3003:9182	3003:9183	3003:9184	3003:9185	3003:9206
3004:9181	3004:9182	3004:9183	3004:9184	3004:9185	3004:9206
3005:9181	3005:9182	3005:9183	3005:9184	3005:9185	3005:9206
3006:9181	3006:9182	3006:9183	3006:9184	3006:9185	3006:9206
3007:9181	3007:9182	3007:9183	3007:9184	3007:9185	3007:9206
3008:9181	3008:9182	3008:9183	3008:9184	3008:9185	3008:9206
3009:9181	3009:9182	3009:9183	3009:9184	3009:9185	3009:9206
3010:9181	3010:9182	3010:9183	3010:9184	3010:9185	3010:9206
3011:9181	3011:9182	3011:9183	3011:9184	3011:9185	3011:9206
3012:9181	3012:9182	3012:9183	3012:9184	3012:9185	3012:9206
3013:9181	3013:9182	3013:9183	3013:9184	3013:9185	3013:9206
3014:9181	3014:9182	3014:9183	3014:9184	3014:9185	3014:9206
4001:9181	4001:9182	4001:9183	4001:9184	4001:9185	4001:9206
4002:9181	4002:9182	4002:9183	4002:9184	4002:9185	4002:9206
4003:9181	4003:9182	4003:9183	4003:9184	4003:9185	4003:9206
4004:9181	4004:9182	4004:9183	4004:9184	4004:9185	4004:9206
4005:9181	4005:9182	4005:9183	4005:9184	4005:9185	4005:9206
4006:9181	4006:9182	4006:9183	4006:9184	4006:9185	4006:9206
4007:9181	4007:9182	4007:9183	4007:9184	4007:9185	4007:9206
4008:9181	4008:9182	4008:9183	4008:9184	4008:9185	4008:9206
4009:9181	4009:9182	4009:9183	4009:9184	4009:9185	4009:9206
4010:9181	4010:9182	4010:9183	4010:9184	4010:9185	4010:9206
4011:9181	4011:9182	4011:9183	4011:9184	4011:9185	4011:9206
4012:9181	4012:9182	4012:9183	4012:9184	4012:9185	4012:9206
5001:9181	5001:9182	5001:9183	5001:9184	5001:9185	5001:9206
5002:9181	5002:9182	5002:9183	5002:9184	5002:9185	5002:9206
5003:9181	5003:9182	5003:9183	5003:9184	5003:9185	5003:9206
5004:9181	5004:9182	5004:9183	5004:9184	5004:9185	5004:9206
5005:9181	5005:9182	5005:9183	5005:9184	5005:9185	5005:9206
5006:9181	5006:9182	5006:9183	5006:9184	5006:9185	5006:9206
5007:9181	5007:9182	5007:9183	5007:9184	5007:9185	5007:9206
5008:9181	5008:9182	5008:9183	5008:9184	5008:9185	5008:9206
5009:9181	5009:9182	5009:9183	5009:9184	5009:9185	5009:9206
5010:9181	5010:9182	5010:9183	5010:9184	5010:9185	5010:9206
5011:9181	5011:9182	5011:9183	5011:9184	5011:9185	5011:9206

10

20

30

【表 3 - 2 1】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9207	3002:9208	3002:9209	3002:9214	3002:9241	3002:9242
3003:9207	3003:9208	3003:9209	3003:9214	3003:9241	3003:9242
3004:9207	3004:9208	3004:9209	3004:9214	3004:9241	3004:9242
3005:9207	3005:9208	3005:9209	3005:9214	3005:9241	3005:9242
3006:9207	3006:9208	3006:9209	3006:9214	3006:9241	3006:9242
3007:9207	3007:9208	3007:9209	3007:9214	3007:9241	3007:9242
3008:9207	3008:9208	3008:9209	3008:9214	3008:9241	3008:9242
3009:9207	3009:9208	3009:9209	3009:9214	3009:9241	3009:9242
3010:9207	3010:9208	3010:9209	3010:9214	3010:9241	3010:9242
3011:9207	3011:9208	3011:9209	3011:9214	3011:9241	3011:9242
3012:9207	3012:9208	3012:9209	3012:9214	3012:9241	3012:9242
3013:9207	3013:9208	3013:9209	3013:9214	3013:9241	3013:9242
3014:9207	3014:9208	3014:9209	3014:9214	3014:9241	3014:9242
4001:9207	4001:9208	4001:9209	4001:9214	4001:9241	4001:9242
4002:9207	4002:9208	4002:9209	4002:9214	4002:9241	4002:9242
4003:9207	4003:9208	4003:9209	4003:9214	4003:9241	4003:9242
4004:9207	4004:9208	4004:9209	4004:9214	4004:9241	4004:9242
4005:9207	4005:9208	4005:9209	4005:9214	4005:9241	4005:9242
4006:9207	4006:9208	4006:9209	4006:9214	4006:9241	4006:9242
4007:9207	4007:9208	4007:9209	4007:9214	4007:9241	4007:9242
4008:9207	4008:9208	4008:9209	4008:9214	4008:9241	4008:9242
4009:9207	4009:9208	4009:9209	4009:9214	4009:9241	4009:9242
4010:9207	4010:9208	4010:9209	4010:9214	4010:9241	4010:9242
4011:9207	4011:9208	4011:9209	4011:9214	4011:9241	4011:9242
4012:9207	4012:9208	4012:9209	4012:9214	4012:9241	4012:9242
5001:9207	5001:9208	5001:9209	5001:9214	5001:9241	5001:9242
5002:9207	5002:9208	5002:9209	5002:9214	5002:9241	5002:9242
5003:9207	5003:9208	5003:9209	5003:9214	5003:9241	5003:9242
5004:9207	5004:9208	5004:9209	5004:9214	5004:9241	5004:9242
5005:9207	5005:9208	5005:9209	5005:9214	5005:9241	5005:9242
5006:9207	5006:9208	5006:9209	5006:9214	5006:9241	5006:9242
5007:9207	5007:9208	5007:9209	5007:9214	5007:9241	5007:9242
5008:9207	5008:9208	5008:9209	5008:9214	5008:9241	5008:9242
5009:9207	5009:9208	5009:9209	5009:9214	5009:9241	5009:9242
5010:9207	5010:9208	5010:9209	5010:9214	5010:9241	5010:9242
5011:9207	5011:9208	5011:9209	5011:9214	5011:9241	5011:9242

10

20

30

【表 3 - 2 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9244	3002 : 9245	3002 : 9246	3002 : 9247	3002 : 9248	3002 : 9249
3003 : 9244	3003 : 9245	3003 : 9246	3003 : 9247	3003 : 9248	3003 : 9249
3004 : 9244	3004 : 9245	3004 : 9246	3004 : 9247	3004 : 9248	3004 : 9249
3005 : 9244	3005 : 9245	3005 : 9246	3005 : 9247	3005 : 9248	3005 : 9249
3006 : 9244	3006 : 9245	3006 : 9246	3006 : 9247	3006 : 9248	3006 : 9249
3007 : 9244	3007 : 9245	3007 : 9246	3007 : 9247	3007 : 9248	3007 : 9249
3008 : 9244	3008 : 9245	3008 : 9246	3008 : 9247	3008 : 9248	3008 : 9249
3009 : 9244	3009 : 9245	3009 : 9246	3009 : 9247	3009 : 9248	3009 : 9249
3010 : 9244	3010 : 9245	3010 : 9246	3010 : 9247	3010 : 9248	3010 : 9249
3011 : 9244	3011 : 9245	3011 : 9246	3011 : 9247	3011 : 9248	3011 : 9249
3012 : 9244	3012 : 9245	3012 : 9246	3012 : 9247	3012 : 9248	3012 : 9249
3013 : 9244	3013 : 9245	3013 : 9246	3013 : 9247	3013 : 9248	3013 : 9249
3014 : 9244	3014 : 9245	3014 : 9246	3014 : 9247	3014 : 9248	3014 : 9249
4001 : 9244	4001 : 9245	4001 : 9246	4001 : 9247	4001 : 9248	4001 : 9249
4002 : 9244	4002 : 9245	4002 : 9246	4002 : 9247	4002 : 9248	4002 : 9249
4003 : 9244	4003 : 9245	4003 : 9246	4003 : 9247	4003 : 9248	4003 : 9249
4004 : 9244	4004 : 9245	4004 : 9246	4004 : 9247	4004 : 9248	4004 : 9249
4005 : 9244	4005 : 9245	4005 : 9246	4005 : 9247	4005 : 9248	4005 : 9249
4006 : 9244	4006 : 9245	4006 : 9246	4006 : 9247	4006 : 9248	4006 : 9249
4007 : 9244	4007 : 9245	4007 : 9246	4007 : 9247	4007 : 9248	4007 : 9249
4008 : 9244	4008 : 9245	4008 : 9246	4008 : 9247	4008 : 9248	4008 : 9249
4009 : 9244	4009 : 9245	4009 : 9246	4009 : 9247	4009 : 9248	4009 : 9249
4010 : 9244	4010 : 9245	4010 : 9246	4010 : 9247	4010 : 9248	4010 : 9249
4011 : 9244	4011 : 9245	4011 : 9246	4011 : 9247	4011 : 9248	4011 : 9249
4012 : 9244	4012 : 9245	4012 : 9246	4012 : 9247	4012 : 9248	4012 : 9249
5001 : 9244	5001 : 9245	5001 : 9246	5001 : 9247	5001 : 9248	5001 : 9249
5002 : 9244	5002 : 9245	5002 : 9246	5002 : 9247	5002 : 9248	5002 : 9249
5003 : 9244	5003 : 9245	5003 : 9246	5003 : 9247	5003 : 9248	5003 : 9249
5004 : 9244	5004 : 9245	5004 : 9246	5004 : 9247	5004 : 9248	5004 : 9249
5005 : 9244	5005 : 9245	5005 : 9246	5005 : 9247	5005 : 9248	5005 : 9249
5006 : 9244	5006 : 9245	5006 : 9246	5006 : 9247	5006 : 9248	5006 : 9249
5007 : 9244	5007 : 9245	5007 : 9246	5007 : 9247	5007 : 9248	5007 : 9249
5008 : 9244	5008 : 9245	5008 : 9246	5008 : 9247	5008 : 9248	5008 : 9249
5009 : 9244	5009 : 9245	5009 : 9246	5009 : 9247	5009 : 9248	5009 : 9249
5010 : 9244	5010 : 9245	5010 : 9246	5010 : 9247	5010 : 9248	5010 : 9249
5011 : 9244	5011 : 9245	5011 : 9246	5011 : 9247	5011 : 9248	5011 : 9249

10

20

30

【表 3 - 2 3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9250	3002:9251	3002:9252	3002:9253	3002:9255	3002:9256
3003:9250	3003:9251	3003:9252	3003:9253	3003:9255	3003:9256
3004:9250	3004:9251	3004:9252	3004:9253	3004:9255	3004:9256
3005:9250	3005:9251	3005:9252	3005:9253	3005:9255	3005:9256
3006:9250	3006:9251	3006:9252	3006:9253	3006:9255	3006:9256
3007:9250	3007:9251	3007:9252	3007:9253	3007:9255	3007:9256
3008:9250	3008:9251	3008:9252	3008:9253	3008:9255	3008:9256
3009:9250	3009:9251	3009:9252	3009:9253	3009:9255	3009:9256
3010:9250	3010:9251	3010:9252	3010:9253	3010:9255	3010:9256
3011:9250	3011:9251	3011:9252	3011:9253	3011:9255	3011:9256
3012:9250	3012:9251	3012:9252	3012:9253	3012:9255	3012:9256
3013:9250	3013:9251	3013:9252	3013:9253	3013:9255	3013:9256
3014:9250	3014:9251	3014:9252	3014:9253	3014:9255	3014:9256
4001:9250	4001:9251	4001:9252	4001:9253	4001:9255	4001:9256
4002:9250	4002:9251	4002:9252	4002:9253	4002:9255	4002:9256
4003:9250	4003:9251	4003:9252	4003:9253	4003:9255	4003:9256
4004:9250	4004:9251	4004:9252	4004:9253	4004:9255	4004:9256
4005:9250	4005:9251	4005:9252	4005:9253	4005:9255	4005:9256
4006:9250	4006:9251	4006:9252	4006:9253	4006:9255	4006:9256
4007:9250	4007:9251	4007:9252	4007:9253	4007:9255	4007:9256
4008:9250	4008:9251	4008:9252	4008:9253	4008:9255	4008:9256
4009:9250	4009:9251	4009:9252	4009:9253	4009:9255	4009:9256
4010:9250	4010:9251	4010:9252	4010:9253	4010:9255	4010:9256
4011:9250	4011:9251	4011:9252	4011:9253	4011:9255	4011:9256
4012:9250	4012:9251	4012:9252	4012:9253	4012:9255	4012:9256
5001:9250	5001:9251	5001:9252	5001:9253	5001:9255	5001:9256
5002:9250	5002:9251	5002:9252	5002:9253	5002:9255	5002:9256
5003:9250	5003:9251	5003:9252	5003:9253	5003:9255	5003:9256
5004:9250	5004:9251	5004:9252	5004:9253	5004:9255	5004:9256
5005:9250	5005:9251	5005:9252	5005:9253	5005:9255	5005:9256
5006:9250	5006:9251	5006:9252	5006:9253	5006:9255	5006:9256
5007:9250	5007:9251	5007:9252	5007:9253	5007:9255	5007:9256
5008:9250	5008:9251	5008:9252	5008:9253	5008:9255	5008:9256
5009:9250	5009:9251	5009:9252	5009:9253	5009:9255	5009:9256
5010:9250	5010:9251	5010:9252	5010:9253	5010:9255	5010:9256
5011:9250	5011:9251	5011:9252	5011:9253	5011:9255	5011:9256

10

20

30

【表 3 - 2 4】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9257	3002 : 9258	3002 : 9259	3002 : 9260	3002 : 9262	3002 : 9263
3003 : 9257	3003 : 9258	3003 : 9259	3003 : 9260	3003 : 9262	3003 : 9263
3004 : 9257	3004 : 9258	3004 : 9259	3004 : 9260	3004 : 9262	3004 : 9263
3005 : 9257	3005 : 9258	3005 : 9259	3005 : 9260	3005 : 9262	3005 : 9263
3006 : 9257	3006 : 9258	3006 : 9259	3006 : 9260	3006 : 9262	3006 : 9263
3007 : 9257	3007 : 9258	3007 : 9259	3007 : 9260	3007 : 9262	3007 : 9263
3008 : 9257	3008 : 9258	3008 : 9259	3008 : 9260	3008 : 9262	3008 : 9263
3009 : 9257	3009 : 9258	3009 : 9259	3009 : 9260	3009 : 9262	3009 : 9263
3010 : 9257	3010 : 9258	3010 : 9259	3010 : 9260	3010 : 9262	3010 : 9263
3011 : 9257	3011 : 9258	3011 : 9259	3011 : 9260	3011 : 9262	3011 : 9263
3012 : 9257	3012 : 9258	3012 : 9259	3012 : 9260	3012 : 9262	3012 : 9263
3013 : 9257	3013 : 9258	3013 : 9259	3013 : 9260	3013 : 9262	3013 : 9263
3014 : 9257	3014 : 9258	3014 : 9259	3014 : 9260	3014 : 9262	3014 : 9263
4001 : 9257	4001 : 9258	4001 : 9259	4001 : 9260	4001 : 9262	4001 : 9263
4002 : 9257	4002 : 9258	4002 : 9259	4002 : 9260	4002 : 9262	4002 : 9263
4003 : 9257	4003 : 9258	4003 : 9259	4003 : 9260	4003 : 9262	4003 : 9263
4004 : 9257	4004 : 9258	4004 : 9259	4004 : 9260	4004 : 9262	4004 : 9263
4005 : 9257	4005 : 9258	4005 : 9259	4005 : 9260	4005 : 9262	4005 : 9263
4006 : 9257	4006 : 9258	4006 : 9259	4006 : 9260	4006 : 9262	4006 : 9263
4007 : 9257	4007 : 9258	4007 : 9259	4007 : 9260	4007 : 9262	4007 : 9263
4008 : 9257	4008 : 9258	4008 : 9259	4008 : 9260	4008 : 9262	4008 : 9263
4009 : 9257	4009 : 9258	4009 : 9259	4009 : 9260	4009 : 9262	4009 : 9263
4010 : 9257	4010 : 9258	4010 : 9259	4010 : 9260	4010 : 9262	4010 : 9263
4011 : 9257	4011 : 9258	4011 : 9259	4011 : 9260	4011 : 9262	4011 : 9263
4012 : 9257	4012 : 9258	4012 : 9259	4012 : 9260	4012 : 9262	4012 : 9263
5001 : 9257	5001 : 9258	5001 : 9259	5001 : 9260	5001 : 9262	5001 : 9263
5002 : 9257	5002 : 9258	5002 : 9259	5002 : 9260	5002 : 9262	5002 : 9263
5003 : 9257	5003 : 9258	5003 : 9259	5003 : 9260	5003 : 9262	5003 : 9263
5004 : 9257	5004 : 9258	5004 : 9259	5004 : 9260	5004 : 9262	5004 : 9263
5005 : 9257	5005 : 9258	5005 : 9259	5005 : 9260	5005 : 9262	5005 : 9263
5006 : 9257	5006 : 9258	5006 : 9259	5006 : 9260	5006 : 9262	5006 : 9263
5007 : 9257	5007 : 9258	5007 : 9259	5007 : 9260	5007 : 9262	5007 : 9263
5008 : 9257	5008 : 9258	5008 : 9259	5008 : 9260	5008 : 9262	5008 : 9263
5009 : 9257	5009 : 9258	5009 : 9259	5009 : 9260	5009 : 9262	5009 : 9263
5010 : 9257	5010 : 9258	5010 : 9259	5010 : 9260	5010 : 9262	5010 : 9263
5011 : 9257	5011 : 9258	5011 : 9259	5011 : 9260	5011 : 9262	5011 : 9263

10

20

30

【表 3 - 2 5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9264	3002:9265	3002:9266	3002:9267	3002:9268	3002:9269
3003:9264	3003:9265	3003:9266	3003:9267	3003:9268	3003:9269
3004:9264	3004:9265	3004:9266	3004:9267	3004:9268	3004:9269
3005:9264	3005:9265	3005:9266	3005:9267	3005:9268	3005:9269
3006:9264	3006:9265	3006:9266	3006:9267	3006:9268	3006:9269
3007:9264	3007:9265	3007:9266	3007:9267	3007:9268	3007:9269
3008:9264	3008:9265	3008:9266	3008:9267	3008:9268	3008:9269
3009:9264	3009:9265	3009:9266	3009:9267	3009:9268	3009:9269
3010:9264	3010:9265	3010:9266	3010:9267	3010:9268	3010:9269
3011:9264	3011:9265	3011:9266	3011:9267	3011:9268	3011:9269
3012:9264	3012:9265	3012:9266	3012:9267	3012:9268	3012:9269
3013:9264	3013:9265	3013:9266	3013:9267	3013:9268	3013:9269
3014:9264	3014:9265	3014:9266	3014:9267	3014:9268	3014:9269
4001:9264	4001:9265	4001:9266	4001:9267	4001:9268	4001:9269
4002:9264	4002:9265	4002:9266	4002:9267	4002:9268	4002:9269
4003:9264	4003:9265	4003:9266	4003:9267	4003:9268	4003:9269
4004:9264	4004:9265	4004:9266	4004:9267	4004:9268	4004:9269
4005:9264	4005:9265	4005:9266	4005:9267	4005:9268	4005:9269
4006:9264	4006:9265	4006:9266	4006:9267	4006:9268	4006:9269
4007:9264	4007:9265	4007:9266	4007:9267	4007:9268	4007:9269
4008:9264	4008:9265	4008:9266	4008:9267	4008:9268	4008:9269
4009:9264	4009:9265	4009:9266	4009:9267	4009:9268	4009:9269
4010:9264	4010:9265	4010:9266	4010:9267	4010:9268	4010:9269
4011:9264	4011:9265	4011:9266	4011:9267	4011:9268	4011:9269
4012:9264	4012:9265	4012:9266	4012:9267	4012:9268	4012:9269
5001:9264	5001:9265	5001:9266	5001:9267	5001:9268	5001:9269
5002:9264	5002:9265	5002:9266	5002:9267	5002:9268	5002:9269
5003:9264	5003:9265	5003:9266	5003:9267	5003:9268	5003:9269
5004:9264	5004:9265	5004:9266	5004:9267	5004:9268	5004:9269
5005:9264	5005:9265	5005:9266	5005:9267	5005:9268	5005:9269
5006:9264	5006:9265	5006:9266	5006:9267	5006:9268	5006:9269
5007:9264	5007:9265	5007:9266	5007:9267	5007:9268	5007:9269
5008:9264	5008:9265	5008:9266	5008:9267	5008:9268	5008:9269
5009:9264	5009:9265	5009:9266	5009:9267	5009:9268	5009:9269
5010:9264	5010:9265	5010:9266	5010:9267	5010:9268	5010:9269
5011:9264	5011:9265	5011:9266	5011:9267	5011:9268	5011:9269

10

20

30

【表 3 - 2 6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9270	3002:9271	3002:9272	3002:9273	3002:9274	3002:9275
3003:9270	3003:9271	3003:9272	3003:9273	3003:9274	3003:9275
3004:9270	3004:9271	3004:9272	3004:9273	3004:9274	3004:9275
3005:9270	3005:9271	3005:9272	3005:9273	3005:9274	3005:9275
3006:9270	3006:9271	3006:9272	3006:9273	3006:9274	3006:9275
3007:9270	3007:9271	3007:9272	3007:9273	3007:9274	3007:9275
3008:9270	3008:9271	3008:9272	3008:9273	3008:9274	3008:9275
3009:9270	3009:9271	3009:9272	3009:9273	3009:9274	3009:9275
3010:9270	3010:9271	3010:9272	3010:9273	3010:9274	3010:9275
3011:9270	3011:9271	3011:9272	3011:9273	3011:9274	3011:9275
3012:9270	3012:9271	3012:9272	3012:9273	3012:9274	3012:9275
3013:9270	3013:9271	3013:9272	3013:9273	3013:9274	3013:9275
3014:9270	3014:9271	3014:9272	3014:9273	3014:9274	3014:9275
4001:9270	4001:9271	4001:9272	4001:9273	4001:9274	4001:9275
4002:9270	4002:9271	4002:9272	4002:9273	4002:9274	4002:9275
4003:9270	4003:9271	4003:9272	4003:9273	4003:9274	4003:9275
4004:9270	4004:9271	4004:9272	4004:9273	4004:9274	4004:9275
4005:9270	4005:9271	4005:9272	4005:9273	4005:9274	4005:9275
4006:9270	4006:9271	4006:9272	4006:9273	4006:9274	4006:9275
4007:9270	4007:9271	4007:9272	4007:9273	4007:9274	4007:9275
4008:9270	4008:9271	4008:9272	4008:9273	4008:9274	4008:9275
4009:9270	4009:9271	4009:9272	4009:9273	4009:9274	4009:9275
4010:9270	4010:9271	4010:9272	4010:9273	4010:9274	4010:9275
4011:9270	4011:9271	4011:9272	4011:9273	4011:9274	4011:9275
4012:9270	4012:9271	4012:9272	4012:9273	4012:9274	4012:9275
5001:9270	5001:9271	5001:9272	5001:9273	5001:9274	5001:9275
5002:9270	5002:9271	5002:9272	5002:9273	5002:9274	5002:9275
5003:9270	5003:9271	5003:9272	5003:9273	5003:9274	5003:9275
5004:9270	5004:9271	5004:9272	5004:9273	5004:9274	5004:9275
5005:9270	5005:9271	5005:9272	5005:9273	5005:9274	5005:9275
5006:9270	5006:9271	5006:9272	5006:9273	5006:9274	5006:9275
5007:9270	5007:9271	5007:9272	5007:9273	5007:9274	5007:9275
5008:9270	5008:9271	5008:9272	5008:9273	5008:9274	5008:9275
5009:9270	5009:9271	5009:9272	5009:9273	5009:9274	5009:9275
5010:9270	5010:9271	5010:9272	5010:9273	5010:9274	5010:9275
5011:9270	5011:9271	5011:9272	5011:9273	5011:9274	5011:9275

10

20

30

【表 3 - 2 7】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9276	3002 : 9277	3002 : 9278	3002 : 9279	3002 : 9280	3002 : 9281
3003 : 9276	3003 : 9277	3003 : 9278	3003 : 9279	3003 : 9280	3003 : 9281
3004 : 9276	3004 : 9277	3004 : 9278	3004 : 9279	3004 : 9280	3004 : 9281
3005 : 9276	3005 : 9277	3005 : 9278	3005 : 9279	3005 : 9280	3005 : 9281
3006 : 9276	3006 : 9277	3006 : 9278	3006 : 9279	3006 : 9280	3006 : 9281
3007 : 9276	3007 : 9277	3007 : 9278	3007 : 9279	3007 : 9280	3007 : 9281
3008 : 9276	3008 : 9277	3008 : 9278	3008 : 9279	3008 : 9280	3008 : 9281
3009 : 9276	3009 : 9277	3009 : 9278	3009 : 9279	3009 : 9280	3009 : 9281
3010 : 9276	3010 : 9277	3010 : 9278	3010 : 9279	3010 : 9280	3010 : 9281
3011 : 9276	3011 : 9277	3011 : 9278	3011 : 9279	3011 : 9280	3011 : 9281
3012 : 9276	3012 : 9277	3012 : 9278	3012 : 9279	3012 : 9280	3012 : 9281
3013 : 9276	3013 : 9277	3013 : 9278	3013 : 9279	3013 : 9280	3013 : 9281
3014 : 9276	3014 : 9277	3014 : 9278	3014 : 9279	3014 : 9280	3014 : 9281
4001 : 9276	4001 : 9277	4001 : 9278	4001 : 9279	4001 : 9280	4001 : 9281
4002 : 9276	4002 : 9277	4002 : 9278	4002 : 9279	4002 : 9280	4002 : 9281
4003 : 9276	4003 : 9277	4003 : 9278	4003 : 9279	4003 : 9280	4003 : 9281
4004 : 9276	4004 : 9277	4004 : 9278	4004 : 9279	4004 : 9280	4004 : 9281
4005 : 9276	4005 : 9277	4005 : 9278	4005 : 9279	4005 : 9280	4005 : 9281
4006 : 9276	4006 : 9277	4006 : 9278	4006 : 9279	4006 : 9280	4006 : 9281
4007 : 9276	4007 : 9277	4007 : 9278	4007 : 9279	4007 : 9280	4007 : 9281
4008 : 9276	4008 : 9277	4008 : 9278	4008 : 9279	4008 : 9280	4008 : 9281
4009 : 9276	4009 : 9277	4009 : 9278	4009 : 9279	4009 : 9280	4009 : 9281
4010 : 9276	4010 : 9277	4010 : 9278	4010 : 9279	4010 : 9280	4010 : 9281
4011 : 9276	4011 : 9277	4011 : 9278	4011 : 9279	4011 : 9280	4011 : 9281
4012 : 9276	4012 : 9277	4012 : 9278	4012 : 9279	4012 : 9280	4012 : 9281
5001 : 9276	5001 : 9277	5001 : 9278	5001 : 9279	5001 : 9280	5001 : 9281
5002 : 9276	5002 : 9277	5002 : 9278	5002 : 9279	5002 : 9280	5002 : 9281
5003 : 9276	5003 : 9277	5003 : 9278	5003 : 9279	5003 : 9280	5003 : 9281
5004 : 9276	5004 : 9277	5004 : 9278	5004 : 9279	5004 : 9280	5004 : 9281
5005 : 9276	5005 : 9277	5005 : 9278	5005 : 9279	5005 : 9280	5005 : 9281
5006 : 9276	5006 : 9277	5006 : 9278	5006 : 9279	5006 : 9280	5006 : 9281
5007 : 9276	5007 : 9277	5007 : 9278	5007 : 9279	5007 : 9280	5007 : 9281
5008 : 9276	5008 : 9277	5008 : 9278	5008 : 9279	5008 : 9280	5008 : 9281
5009 : 9276	5009 : 9277	5009 : 9278	5009 : 9279	5009 : 9280	5009 : 9281
5010 : 9276	5010 : 9277	5010 : 9278	5010 : 9279	5010 : 9280	5010 : 9281
5011 : 9276	5011 : 9277	5011 : 9278	5011 : 9279	5011 : 9280	5011 : 9281

10

20

30

【表 3 - 2 8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9282	3002:9283	3002:9284	3002:9285	3002:9286	3002:9287
3003:9282	3003:9283	3003:9284	3003:9285	3003:9286	3003:9287
3004:9282	3004:9283	3004:9284	3004:9285	3004:9286	3004:9287
3005:9282	3005:9283	3005:9284	3005:9285	3005:9286	3005:9287
3006:9282	3006:9283	3006:9284	3006:9285	3006:9286	3006:9287
3007:9282	3007:9283	3007:9284	3007:9285	3007:9286	3007:9287
3008:9282	3008:9283	3008:9284	3008:9285	3008:9286	3008:9287
3009:9282	3009:9283	3009:9284	3009:9285	3009:9286	3009:9287
3010:9282	3010:9283	3010:9284	3010:9285	3010:9286	3010:9287
3011:9282	3011:9283	3011:9284	3011:9285	3011:9286	3011:9287
3012:9282	3012:9283	3012:9284	3012:9285	3012:9286	3012:9287
3013:9282	3013:9283	3013:9284	3013:9285	3013:9286	3013:9287
3014:9282	3014:9283	3014:9284	3014:9285	3014:9286	3014:9287
4001:9282	4001:9283	4001:9284	4001:9285	4001:9286	4001:9287
4002:9282	4002:9283	4002:9284	4002:9285	4002:9286	4002:9287
4003:9282	4003:9283	4003:9284	4003:9285	4003:9286	4003:9287
4004:9282	4004:9283	4004:9284	4004:9285	4004:9286	4004:9287
4005:9282	4005:9283	4005:9284	4005:9285	4005:9286	4005:9287
4006:9282	4006:9283	4006:9284	4006:9285	4006:9286	4006:9287
4007:9282	4007:9283	4007:9284	4007:9285	4007:9286	4007:9287
4008:9282	4008:9283	4008:9284	4008:9285	4008:9286	4008:9287
4009:9282	4009:9283	4009:9284	4009:9285	4009:9286	4009:9287
4010:9282	4010:9283	4010:9284	4010:9285	4010:9286	4010:9287
4011:9282	4011:9283	4011:9284	4011:9285	4011:9286	4011:9287
4012:9282	4012:9283	4012:9284	4012:9285	4012:9286	4012:9287
5001:9282	5001:9283	5001:9284	5001:9285	5001:9286	5001:9287
5002:9282	5002:9283	5002:9284	5002:9285	5002:9286	5002:9287
5003:9282	5003:9283	5003:9284	5003:9285	5003:9286	5003:9287
5004:9282	5004:9283	5004:9284	5004:9285	5004:9286	5004:9287
5005:9282	5005:9283	5005:9284	5005:9285	5005:9286	5005:9287
5006:9282	5006:9283	5006:9284	5006:9285	5006:9286	5006:9287
5007:9282	5007:9283	5007:9284	5007:9285	5007:9286	5007:9287
5008:9282	5008:9283	5008:9284	5008:9285	5008:9286	5008:9287
5009:9282	5009:9283	5009:9284	5009:9285	5009:9286	5009:9287
5010:9282	5010:9283	5010:9284	5010:9285	5010:9286	5010:9287
5011:9282	5011:9283	5011:9284	5011:9285	5011:9286	5011:9287

10

20

30

【表 3 - 2 9】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9288	3002 : 9289	3002 : 9290	3002 : 9291	3002 : 9292	3002 : 9293
3003 : 9288	3003 : 9289	3003 : 9290	3003 : 9291	3003 : 9292	3003 : 9293
3004 : 9288	3004 : 9289	3004 : 9290	3004 : 9291	3004 : 9292	3004 : 9293
3005 : 9288	3005 : 9289	3005 : 9290	3005 : 9291	3005 : 9292	3005 : 9293
3006 : 9288	3006 : 9289	3006 : 9290	3006 : 9291	3006 : 9292	3006 : 9293
3007 : 9288	3007 : 9289	3007 : 9290	3007 : 9291	3007 : 9292	3007 : 9293
3008 : 9288	3008 : 9289	3008 : 9290	3008 : 9291	3008 : 9292	3008 : 9293
3009 : 9288	3009 : 9289	3009 : 9290	3009 : 9291	3009 : 9292	3009 : 9293
3010 : 9288	3010 : 9289	3010 : 9290	3010 : 9291	3010 : 9292	3010 : 9293
3011 : 9288	3011 : 9289	3011 : 9290	3011 : 9291	3011 : 9292	3011 : 9293
3012 : 9288	3012 : 9289	3012 : 9290	3012 : 9291	3012 : 9292	3012 : 9293
3013 : 9288	3013 : 9289	3013 : 9290	3013 : 9291	3013 : 9292	3013 : 9293
3014 : 9288	3014 : 9289	3014 : 9290	3014 : 9291	3014 : 9292	3014 : 9293
4001 : 9288	4001 : 9289	4001 : 9290	4001 : 9291	4001 : 9292	4001 : 9293
4002 : 9288	4002 : 9289	4002 : 9290	4002 : 9291	4002 : 9292	4002 : 9293
4003 : 9288	4003 : 9289	4003 : 9290	4003 : 9291	4003 : 9292	4003 : 9293
4004 : 9288	4004 : 9289	4004 : 9290	4004 : 9291	4004 : 9292	4004 : 9293
4005 : 9288	4005 : 9289	4005 : 9290	4005 : 9291	4005 : 9292	4005 : 9293
4006 : 9288	4006 : 9289	4006 : 9290	4006 : 9291	4006 : 9292	4006 : 9293
4007 : 9288	4007 : 9289	4007 : 9290	4007 : 9291	4007 : 9292	4007 : 9293
4008 : 9288	4008 : 9289	4008 : 9290	4008 : 9291	4008 : 9292	4008 : 9293
4009 : 9288	4009 : 9289	4009 : 9290	4009 : 9291	4009 : 9292	4009 : 9293
4010 : 9288	4010 : 9289	4010 : 9290	4010 : 9291	4010 : 9292	4010 : 9293
4011 : 9288	4011 : 9289	4011 : 9290	4011 : 9291	4011 : 9292	4011 : 9293
4012 : 9288	4012 : 9289	4012 : 9290	4012 : 9291	4012 : 9292	4012 : 9293
5001 : 9288	5001 : 9289	5001 : 9290	5001 : 9291	5001 : 9292	5001 : 9293
5002 : 9288	5002 : 9289	5002 : 9290	5002 : 9291	5002 : 9292	5002 : 9293
5003 : 9288	5003 : 9289	5003 : 9290	5003 : 9291	5003 : 9292	5003 : 9293
5004 : 9288	5004 : 9289	5004 : 9290	5004 : 9291	5004 : 9292	5004 : 9293
5005 : 9288	5005 : 9289	5005 : 9290	5005 : 9291	5005 : 9292	5005 : 9293
5006 : 9288	5006 : 9289	5006 : 9290	5006 : 9291	5006 : 9292	5006 : 9293
5007 : 9288	5007 : 9289	5007 : 9290	5007 : 9291	5007 : 9292	5007 : 9293
5008 : 9288	5008 : 9289	5008 : 9290	5008 : 9291	5008 : 9292	5008 : 9293
5009 : 9288	5009 : 9289	5009 : 9290	5009 : 9291	5009 : 9292	5009 : 9293
5010 : 9288	5010 : 9289	5010 : 9290	5010 : 9291	5010 : 9292	5010 : 9293
5011 : 9288	5011 : 9289	5011 : 9290	5011 : 9291	5011 : 9292	5011 : 9293

10

20

30

【表 3 - 3 0】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3002 : 9294	3002 : 9295	3002 : 9296	3002 : 9297	3002 : 9298	3002 : 9299
3003 : 9294	3003 : 9295	3003 : 9296	3003 : 9297	3003 : 9298	3003 : 9299
3004 : 9294	3004 : 9295	3004 : 9296	3004 : 9297	3004 : 9298	3004 : 9299
3005 : 9294	3005 : 9295	3005 : 9296	3005 : 9297	3005 : 9298	3005 : 9299
3006 : 9294	3006 : 9295	3006 : 9296	3006 : 9297	3006 : 9298	3006 : 9299
3007 : 9294	3007 : 9295	3007 : 9296	3007 : 9297	3007 : 9298	3007 : 9299
3008 : 9294	3008 : 9295	3008 : 9296	3008 : 9297	3008 : 9298	3008 : 9299
3009 : 9294	3009 : 9295	3009 : 9296	3009 : 9297	3009 : 9298	3009 : 9299
3010 : 9294	3010 : 9295	3010 : 9296	3010 : 9297	3010 : 9298	3010 : 9299
3011 : 9294	3011 : 9295	3011 : 9296	3011 : 9297	3011 : 9298	3011 : 9299
3012 : 9294	3012 : 9295	3012 : 9296	3012 : 9297	3012 : 9298	3012 : 9299
3013 : 9294	3013 : 9295	3013 : 9296	3013 : 9297	3013 : 9298	3013 : 9299
3014 : 9294	3014 : 9295	3014 : 9296	3014 : 9297	3014 : 9298	3014 : 9299
4001 : 9294	4001 : 9295	4001 : 9296	4001 : 9297	4001 : 9298	4001 : 9299
4002 : 9294	4002 : 9295	4002 : 9296	4002 : 9297	4002 : 9298	4002 : 9299
4003 : 9294	4003 : 9295	4003 : 9296	4003 : 9297	4003 : 9298	4003 : 9299
4004 : 9294	4004 : 9295	4004 : 9296	4004 : 9297	4004 : 9298	4004 : 9299
4005 : 9294	4005 : 9295	4005 : 9296	4005 : 9297	4005 : 9298	4005 : 9299
4006 : 9294	4006 : 9295	4006 : 9296	4006 : 9297	4006 : 9298	4006 : 9299
4007 : 9294	4007 : 9295	4007 : 9296	4007 : 9297	4007 : 9298	4007 : 9299
4008 : 9294	4008 : 9295	4008 : 9296	4008 : 9297	4008 : 9298	4008 : 9299
4009 : 9294	4009 : 9295	4009 : 9296	4009 : 9297	4009 : 9298	4009 : 9299
4010 : 9294	4010 : 9295	4010 : 9296	4010 : 9297	4010 : 9298	4010 : 9299
4011 : 9294	4011 : 9295	4011 : 9296	4011 : 9297	4011 : 9298	4011 : 9299
4012 : 9294	4012 : 9295	4012 : 9296	4012 : 9297	4012 : 9298	4012 : 9299
5001 : 9294	5001 : 9295	5001 : 9296	5001 : 9297	5001 : 9298	5001 : 9299
5002 : 9294	5002 : 9295	5002 : 9296	5002 : 9297	5002 : 9298	5002 : 9299
5003 : 9294	5003 : 9295	5003 : 9296	5003 : 9297	5003 : 9298	5003 : 9299
5004 : 9294	5004 : 9295	5004 : 9296	5004 : 9297	5004 : 9298	5004 : 9299
5005 : 9294	5005 : 9295	5005 : 9296	5005 : 9297	5005 : 9298	5005 : 9299
5006 : 9294	5006 : 9295	5006 : 9296	5006 : 9297	5006 : 9298	5006 : 9299
5007 : 9294	5007 : 9295	5007 : 9296	5007 : 9297	5007 : 9298	5007 : 9299
5008 : 9294	5008 : 9295	5008 : 9296	5008 : 9297	5008 : 9298	5008 : 9299
5009 : 9294	5009 : 9295	5009 : 9296	5009 : 9297	5009 : 9298	5009 : 9299
5010 : 9294	5010 : 9295	5010 : 9296	5010 : 9297	5010 : 9298	5010 : 9299
5011 : 9294	5011 : 9295	5011 : 9296	5011 : 9297	5011 : 9298	5011 : 9299

10

20

30

【表 3 - 3 1】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9300	3002:9301	3002:9302	3002:9303	3002:9304	3002:9305
3003:9300	3003:9301	3003:9302	3003:9303	3003:9304	3003:9305
3004:9300	3004:9301	3004:9302	3004:9303	3004:9304	3004:9305
3005:9300	3005:9301	3005:9302	3005:9303	3005:9304	3005:9305
3006:9300	3006:9301	3006:9302	3006:9303	3006:9304	3006:9305
3007:9300	3007:9301	3007:9302	3007:9303	3007:9304	3007:9305
3008:9300	3008:9301	3008:9302	3008:9303	3008:9304	3008:9305
3009:9300	3009:9301	3009:9302	3009:9303	3009:9304	3009:9305
3010:9300	3010:9301	3010:9302	3010:9303	3010:9304	3010:9305
3011:9300	3011:9301	3011:9302	3011:9303	3011:9304	3011:9305
3012:9300	3012:9301	3012:9302	3012:9303	3012:9304	3012:9305
3013:9300	3013:9301	3013:9302	3013:9303	3013:9304	3013:9305
3014:9300	3014:9301	3014:9302	3014:9303	3014:9304	3014:9305
4001:9300	4001:9301	4001:9302	4001:9303	4001:9304	4001:9305
4002:9300	4002:9301	4002:9302	4002:9303	4002:9304	4002:9305
4003:9300	4003:9301	4003:9302	4003:9303	4003:9304	4003:9305
4004:9300	4004:9301	4004:9302	4004:9303	4004:9304	4004:9305
4005:9300	4005:9301	4005:9302	4005:9303	4005:9304	4005:9305
4006:9300	4006:9301	4006:9302	4006:9303	4006:9304	4006:9305
4007:9300	4007:9301	4007:9302	4007:9303	4007:9304	4007:9305
4008:9300	4008:9301	4008:9302	4008:9303	4008:9304	4008:9305
4009:9300	4009:9301	4009:9302	4009:9303	4009:9304	4009:9305
4010:9300	4010:9301	4010:9302	4010:9303	4010:9304	4010:9305
4011:9300	4011:9301	4011:9302	4011:9303	4011:9304	4011:9305
4012:9300	4012:9301	4012:9302	4012:9303	4012:9304	4012:9305
5001:9300	5001:9301	5001:9302	5001:9303	5001:9304	5001:9305
5002:9300	5002:9301	5002:9302	5002:9303	5002:9304	5002:9305
5003:9300	5003:9301	5003:9302	5003:9303	5003:9304	5003:9305
5004:9300	5004:9301	5004:9302	5004:9303	5004:9304	5004:9305
5005:9300	5005:9301	5005:9302	5005:9303	5005:9304	5005:9305
5006:9300	5006:9301	5006:9302	5006:9303	5006:9304	5006:9305
5007:9300	5007:9301	5007:9302	5007:9303	5007:9304	5007:9305
5008:9300	5008:9301	5008:9302	5008:9303	5008:9304	5008:9305
5009:9300	5009:9301	5009:9302	5009:9303	5009:9304	5009:9305
5010:9300	5010:9301	5010:9302	5010:9303	5010:9304	5010:9305
5011:9300	5011:9301	5011:9302	5011:9303	5011:9304	5011:9305

10

20

30

【表 3 - 3 2】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3002:9306	3002:9307	3002:9308	3002:9309	3002:9310	
3003:9306	3003:9307	3003:9308	3003:9309	3003:9310	
3004:9306	3004:9307	3004:9308	3004:9309	3004:9310	
3005:9306	3005:9307	3005:9308	3005:9309	3005:9310	
3006:9306	3006:9307	3006:9308	3006:9309	3006:9310	
3007:9306	3007:9307	3007:9308	3007:9309	3007:9310	
3008:9306	3008:9307	3008:9308	3008:9309	3008:9310	
3009:9306	3009:9307	3009:9308	3009:9309	3009:9310	
3010:9306	3010:9307	3010:9308	3010:9309	3010:9310	
3011:9306	3011:9307	3011:9308	3011:9309	3011:9310	
3012:9306	3012:9307	3012:9308	3012:9309	3012:9310	10
3013:9306	3013:9307	3013:9308	3013:9309	3013:9310	
3014:9306	3014:9307	3014:9308	3014:9309	3014:9310	
4001:9306	4001:9307	4001:9308	4001:9309	4001:9310	
4002:9306	4002:9307	4002:9308	4002:9309	4002:9310	
4003:9306	4003:9307	4003:9308	4003:9309	4003:9310	
4004:9306	4004:9307	4004:9308	4004:9309	4004:9310	
4005:9306	4005:9307	4005:9308	4005:9309	4005:9310	
4006:9306	4006:9307	4006:9308	4006:9309	4006:9310	
4007:9306	4007:9307	4007:9308	4007:9309	4007:9310	
4008:9306	4008:9307	4008:9308	4008:9309	4008:9310	20
4009:9306	4009:9307	4009:9308	4009:9309	4009:9310	
4010:9306	4010:9307	4010:9308	4010:9309	4010:9310	
4011:9306	4011:9307	4011:9308	4011:9309	4011:9310	
4012:9306	4012:9307	4012:9308	4012:9309	4012:9310	
5001:9306	5001:9307	5001:9308	5001:9309	5001:9310	
5002:9306	5002:9307	5002:9308	5002:9309	5002:9310	
5003:9306	5003:9307	5003:9308	5003:9309	5003:9310	
5004:9306	5004:9307	5004:9308	5004:9309	5004:9310	
5005:9306	5005:9307	5005:9308	5005:9309	5005:9310	
5006:9306	5006:9307	5006:9308	5006:9309	5006:9310	30
5007:9306	5007:9307	5007:9308	5007:9309	5007:9310	
5008:9306	5008:9307	5008:9308	5008:9309	5008:9310	
5009:9306	5009:9307	5009:9308	5009:9309	5009:9310	
5010:9306	5010:9307	5010:9308	5010:9309	5010:9310	
5011:9306	5011:9307	5011:9308	5011:9309	5011:9310	

【表 4－1】

表C： 化合物Xおよび化合物Yの組合せ例

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9006:7000	9007:7000	9008:7000	9018:7000	9020:7000	9021:7000
9006:7001	9007:7001	9008:7001	9018:7001	9020:7001	9021:7001
9006:7002	9007:7002	9008:7002	9018:7002	9020:7002	9021:7002
9006:7003	9007:7003	9008:7003	9018:7003	9020:7003	9021:7003
9006:7004	9007:7004	9008:7004	9018:7004	9020:7004	9021:7004
9006:7005	9007:7005	9008:7005	9018:7005	9020:7005	9021:7005
9006:7006	9007:7006	9008:7006	9018:7006	9020:7006	9021:7006
9006:7007	9007:7007	9008:7007	9018:7007	9020:7007	9021:7007
9006:7008	9007:7008	9008:7008	9018:7008	9020:7008	9021:7008
9006:7009	9007:7009	9008:7009	9018:7009	9020:7009	9021:7009
9006:7010	9007:7010	9008:7010	9018:7010	9020:7010	9021:7010
9006:7011	9007:7011	9008:7011	9018:7011	9020:7011	9021:7011
9006:7012	9007:7012	9008:7012	9018:7012	9020:7012	9021:7012
9006:7013	9007:7013	9008:7013	9018:7013	9020:7013	9021:7013
9006:7014	9007:7014	9008:7014	9018:7014	9020:7014	9021:7014
9006:7015	9007:7015	9008:7015	9018:7015	9020:7015	9021:7015
9006:7016	9007:7016	9008:7016	9018:7016	9020:7016	9021:7016
9006:7017	9007:7017	9008:7017	9018:7017	9020:7017	9021:7017
9006:7018	9007:7018	9008:7018	9018:7018	9020:7018	9021:7018
9006:7019	9007:7019	9008:7019	9018:7019	9020:7019	9021:7019
9006:7020	9007:7020	9008:7020	9018:7020	9020:7020	9021:7020
9006:7021	9007:7021	9008:7021	9018:7021	9020:7021	9021:7021
9006:7022	9007:7022	9008:7022	9018:7022	9020:7022	9021:7022
9006:7023	9007:7023	9008:7023	9018:7023	9020:7023	9021:7023
9006:7024	9007:7024	9008:7024	9018:7024	9020:7024	9021:7024
9006:7025	9007:7025	9008:7025	9018:7025	9020:7025	9021:7025
9006:7026	9007:7026	9008:7026	9018:7026	9020:7026	9021:7026
9006:7027	9007:7027	9008:7027	9018:7027	9020:7027	9021:7027

10

20

30

【表 4 - 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9025 : 7000	9026 : 7000	9036 : 7000	9038 : 7000	9039 : 7000	9040 : 7000
9025 : 7001	9026 : 7001	9036 : 7001	9038 : 7001	9039 : 7001	9040 : 7001
9025 : 7002	9026 : 7002	9036 : 7002	9038 : 7002	9039 : 7002	9040 : 7002
9025 : 7003	9026 : 7003	9036 : 7003	9038 : 7003	9039 : 7003	9040 : 7003
9025 : 7004	9026 : 7004	9036 : 7004	9038 : 7004	9039 : 7004	9040 : 7004
9025 : 7005	9026 : 7005	9036 : 7005	9038 : 7005	9039 : 7005	9040 : 7005
9025 : 7006	9026 : 7006	9036 : 7006	9038 : 7006	9039 : 7006	9040 : 7006
9025 : 7007	9026 : 7007	9036 : 7007	9038 : 7007	9039 : 7007	9040 : 7007
9025 : 7008	9026 : 7008	9036 : 7008	9038 : 7008	9039 : 7008	9040 : 7008
9025 : 7009	9026 : 7009	9036 : 7009	9038 : 7009	9039 : 7009	9040 : 7009
9025 : 7010	9026 : 7010	9036 : 7010	9038 : 7010	9039 : 7010	9040 : 7010
9025 : 7011	9026 : 7011	9036 : 7011	9038 : 7011	9039 : 7011	9040 : 7011
9025 : 7012	9026 : 7012	9036 : 7012	9038 : 7012	9039 : 7012	9040 : 7012
9025 : 7013	9026 : 7013	9036 : 7013	9038 : 7013	9039 : 7013	9040 : 7013
9025 : 7014	9026 : 7014	9036 : 7014	9038 : 7014	9039 : 7014	9040 : 7014
9025 : 7015	9026 : 7015	9036 : 7015	9038 : 7015	9039 : 7015	9040 : 7015
9025 : 7016	9026 : 7016	9036 : 7016	9038 : 7016	9039 : 7016	9040 : 7016
9025 : 7017	9026 : 7017	9036 : 7017	9038 : 7017	9039 : 7017	9040 : 7017
9025 : 7018	9026 : 7018	9036 : 7018	9038 : 7018	9039 : 7018	9040 : 7018
9025 : 7019	9026 : 7019	9036 : 7019	9038 : 7019	9039 : 7019	9040 : 7019
9025 : 7020	9026 : 7020	9036 : 7020	9038 : 7020	9039 : 7020	9040 : 7020
9025 : 7021	9026 : 7021	9036 : 7021	9038 : 7021	9039 : 7021	9040 : 7021
9025 : 7022	9026 : 7022	9036 : 7022	9038 : 7022	9039 : 7022	9040 : 7022
9025 : 7023	9026 : 7023	9036 : 7023	9038 : 7023	9039 : 7023	9040 : 7023
9025 : 7024	9026 : 7024	9036 : 7024	9038 : 7024	9039 : 7024	9040 : 7024
9025 : 7025	9026 : 7025	9036 : 7025	9038 : 7025	9039 : 7025	9040 : 7025
9025 : 7026	9026 : 7026	9036 : 7026	9038 : 7026	9039 : 7026	9040 : 7026
9025 : 7027	9026 : 7027	9036 : 7027	9038 : 7027	9039 : 7027	9040 : 7027

10

20

30

【表 4－3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9041:7000	9042:7000	9043:7000	9044:7000	9045:7000	9047:7000
9041:7001	9042:7001	9043:7001	9044:7001	9045:7001	9047:7001
9041:7002	9042:7002	9043:7002	9044:7002	9045:7002	9047:7002
9041:7003	9042:7003	9043:7003	9044:7003	9045:7003	9047:7003
9041:7004	9042:7004	9043:7004	9044:7004	9045:7004	9047:7004
9041:7005	9042:7005	9043:7005	9044:7005	9045:7005	9047:7005
9041:7006	9042:7006	9043:7006	9044:7006	9045:7006	9047:7006
9041:7007	9042:7007	9043:7007	9044:7007	9045:7007	9047:7007
9041:7008	9042:7008	9043:7008	9044:7008	9045:7008	9047:7008
9041:7009	9042:7009	9043:7009	9044:7009	9045:7009	9047:7009
9041:7010	9042:7010	9043:7010	9044:7010	9045:7010	9047:7010
9041:7011	9042:7011	9043:7011	9044:7011	9045:7011	9047:7011
9041:7012	9042:7012	9043:7012	9044:7012	9045:7012	9047:7012
9041:7013	9042:7013	9043:7013	9044:7013	9045:7013	9047:7013
9041:7014	9042:7014	9043:7014	9044:7014	9045:7014	9047:7014
9041:7015	9042:7015	9043:7015	9044:7015	9045:7015	9047:7015
9041:7016	9042:7016	9043:7016	9044:7016	9045:7016	9047:7016
9041:7017	9042:7017	9043:7017	9044:7017	9045:7017	9047:7017
9041:7018	9042:7018	9043:7018	9044:7018	9045:7018	9047:7018
9041:7019	9042:7019	9043:7019	9044:7019	9045:7019	9047:7019
9041:7020	9042:7020	9043:7020	9044:7020	9045:7020	9047:7020
9041:7021	9042:7021	9043:7021	9044:7021	9045:7021	9047:7021
9041:7022	9042:7022	9043:7022	9044:7022	9045:7022	9047:7022
9041:7023	9042:7023	9043:7023	9044:7023	9045:7023	9047:7023
9041:7024	9042:7024	9043:7024	9044:7024	9045:7024	9047:7024
9041:7025	9042:7025	9043:7025	9044:7025	9045:7025	9047:7025
9041:7026	9042:7026	9043:7026	9044:7026	9045:7026	9047:7026
9041:7027	9042:7027	9043:7027	9044:7027	9045:7027	9047:7027

10

20

【表 4－4】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9048 : 7000	9049 : 7000	9051 : 7000	9052 : 7000	9053 : 7000	9054 : 7000
9048 : 7001	9049 : 7001	9051 : 7001	9052 : 7001	9053 : 7001	9054 : 7001
9048 : 7002	9049 : 7002	9051 : 7002	9052 : 7002	9053 : 7002	9054 : 7002
9048 : 7003	9049 : 7003	9051 : 7003	9052 : 7003	9053 : 7003	9054 : 7003
9048 : 7004	9049 : 7004	9051 : 7004	9052 : 7004	9053 : 7004	9054 : 7004
9048 : 7005	9049 : 7005	9051 : 7005	9052 : 7005	9053 : 7005	9054 : 7005
9048 : 7006	9049 : 7006	9051 : 7006	9052 : 7006	9053 : 7006	9054 : 7006
9048 : 7007	9049 : 7007	9051 : 7007	9052 : 7007	9053 : 7007	9054 : 7007
9048 : 7008	9049 : 7008	9051 : 7008	9052 : 7008	9053 : 7008	9054 : 7008
9048 : 7009	9049 : 7009	9051 : 7009	9052 : 7009	9053 : 7009	9054 : 7009
9048 : 7010	9049 : 7010	9051 : 7010	9052 : 7010	9053 : 7010	9054 : 7010
9048 : 7011	9049 : 7011	9051 : 7011	9052 : 7011	9053 : 7011	9054 : 7011
9048 : 7012	9049 : 7012	9051 : 7012	9052 : 7012	9053 : 7012	9054 : 7012
9048 : 7013	9049 : 7013	9051 : 7013	9052 : 7013	9053 : 7013	9054 : 7013
9048 : 7014	9049 : 7014	9051 : 7014	9052 : 7014	9053 : 7014	9054 : 7014
9048 : 7015	9049 : 7015	9051 : 7015	9052 : 7015	9053 : 7015	9054 : 7015
9048 : 7016	9049 : 7016	9051 : 7016	9052 : 7016	9053 : 7016	9054 : 7016
9048 : 7017	9049 : 7017	9051 : 7017	9052 : 7017	9053 : 7017	9054 : 7017
9048 : 7018	9049 : 7018	9051 : 7018	9052 : 7018	9053 : 7018	9054 : 7018
9048 : 7019	9049 : 7019	9051 : 7019	9052 : 7019	9053 : 7019	9054 : 7019
9048 : 7020	9049 : 7020	9051 : 7020	9052 : 7020	9053 : 7020	9054 : 7020
9048 : 7021	9049 : 7021	9051 : 7021	9052 : 7021	9053 : 7021	9054 : 7021
9048 : 7022	9049 : 7022	9051 : 7022	9052 : 7022	9053 : 7022	9054 : 7022
9048 : 7023	9049 : 7023	9051 : 7023	9052 : 7023	9053 : 7023	9054 : 7023
9048 : 7024	9049 : 7024	9051 : 7024	9052 : 7024	9053 : 7024	9054 : 7024
9048 : 7025	9049 : 7025	9051 : 7025	9052 : 7025	9053 : 7025	9054 : 7025
9048 : 7026	9049 : 7026	9051 : 7026	9052 : 7026	9053 : 7026	9054 : 7026
9048 : 7027	9049 : 7027	9051 : 7027	9052 : 7027	9053 : 7027	9054 : 7027

10

20

30

【表 4－5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9055:7000	9056:7000	9058:7000	9060:7000	9061:7000	9062:7000
9055:7001	9056:7001	9058:7001	9060:7001	9061:7001	9062:7001
9055:7002	9056:7002	9058:7002	9060:7002	9061:7002	9062:7002
9055:7003	9056:7003	9058:7003	9060:7003	9061:7003	9062:7003
9055:7004	9056:7004	9058:7004	9060:7004	9061:7004	9062:7004
9055:7005	9056:7005	9058:7005	9060:7005	9061:7005	9062:7005
9055:7006	9056:7006	9058:7006	9060:7006	9061:7006	9062:7006
9055:7007	9056:7007	9058:7007	9060:7007	9061:7007	9062:7007
9055:7008	9056:7008	9058:7008	9060:7008	9061:7008	9062:7008
9055:7009	9056:7009	9058:7009	9060:7009	9061:7009	9062:7009
9055:7010	9056:7010	9058:7010	9060:7010	9061:7010	9062:7010
9055:7011	9056:7011	9058:7011	9060:7011	9061:7011	9062:7011
9055:7012	9056:7012	9058:7012	9060:7012	9061:7012	9062:7012
9055:7013	9056:7013	9058:7013	9060:7013	9061:7013	9062:7013
9055:7014	9056:7014	9058:7014	9060:7014	9061:7014	9062:7014
9055:7015	9056:7015	9058:7015	9060:7015	9061:7015	9062:7015
9055:7016	9056:7016	9058:7016	9060:7016	9061:7016	9062:7016
9055:7017	9056:7017	9058:7017	9060:7017	9061:7017	9062:7017
9055:7018	9056:7018	9058:7018	9060:7018	9061:7018	9062:7018
9055:7019	9056:7019	9058:7019	9060:7019	9061:7019	9062:7019
9055:7020	9056:7020	9058:7020	9060:7020	9061:7020	9062:7020
9055:7021	9056:7021	9058:7021	9060:7021	9061:7021	9062:7021
9055:7022	9056:7022	9058:7022	9060:7022	9061:7022	9062:7022
9055:7023	9056:7023	9058:7023	9060:7023	9061:7023	9062:7023
9055:7024	9056:7024	9058:7024	9060:7024	9061:7024	9062:7024
9055:7025	9056:7025	9058:7025	9060:7025	9061:7025	9062:7025
9055:7026	9056:7026	9058:7026	9060:7026	9061:7026	9062:7026
9055:7027	9056:7027	9058:7027	9060:7027	9061:7027	9062:7027

10

20

30

【表 4－6】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9063 : 7000	9064 : 7000	9065 : 7000	9066 : 7000	9067 : 7000	9068 : 7000
9063 : 7001	9064 : 7001	9065 : 7001	9066 : 7001	9067 : 7001	9068 : 7001
9063 : 7002	9064 : 7002	9065 : 7002	9066 : 7002	9067 : 7002	9068 : 7002
9063 : 7003	9064 : 7003	9065 : 7003	9066 : 7003	9067 : 7003	9068 : 7003
9063 : 7004	9064 : 7004	9065 : 7004	9066 : 7004	9067 : 7004	9068 : 7004
9063 : 7005	9064 : 7005	9065 : 7005	9066 : 7005	9067 : 7005	9068 : 7005
9063 : 7006	9064 : 7006	9065 : 7006	9066 : 7006	9067 : 7006	9068 : 7006
9063 : 7007	9064 : 7007	9065 : 7007	9066 : 7007	9067 : 7007	9068 : 7007
9063 : 7008	9064 : 7008	9065 : 7008	9066 : 7008	9067 : 7008	9068 : 7008
9063 : 7009	9064 : 7009	9065 : 7009	9066 : 7009	9067 : 7009	9068 : 7009
9063 : 7010	9064 : 7010	9065 : 7010	9066 : 7010	9067 : 7010	9068 : 7010
9063 : 7011	9064 : 7011	9065 : 7011	9066 : 7011	9067 : 7011	9068 : 7011
9063 : 7012	9064 : 7012	9065 : 7012	9066 : 7012	9067 : 7012	9068 : 7012
9063 : 7013	9064 : 7013	9065 : 7013	9066 : 7013	9067 : 7013	9068 : 7013
9063 : 7014	9064 : 7014	9065 : 7014	9066 : 7014	9067 : 7014	9068 : 7014
9063 : 7015	9064 : 7015	9065 : 7015	9066 : 7015	9067 : 7015	9068 : 7015
9063 : 7016	9064 : 7016	9065 : 7016	9066 : 7016	9067 : 7016	9068 : 7016
9063 : 7017	9064 : 7017	9065 : 7017	9066 : 7017	9067 : 7017	9068 : 7017
9063 : 7018	9064 : 7018	9065 : 7018	9066 : 7018	9067 : 7018	9068 : 7018
9063 : 7019	9064 : 7019	9065 : 7019	9066 : 7019	9067 : 7019	9068 : 7019
9063 : 7020	9064 : 7020	9065 : 7020	9066 : 7020	9067 : 7020	9068 : 7020
9063 : 7021	9064 : 7021	9065 : 7021	9066 : 7021	9067 : 7021	9068 : 7021
9063 : 7022	9064 : 7022	9065 : 7022	9066 : 7022	9067 : 7022	9068 : 7022
9063 : 7023	9064 : 7023	9065 : 7023	9066 : 7023	9067 : 7023	9068 : 7023
9063 : 7024	9064 : 7024	9065 : 7024	9066 : 7024	9067 : 7024	9068 : 7024
9063 : 7025	9064 : 7025	9065 : 7025	9066 : 7025	9067 : 7025	9068 : 7025
9063 : 7026	9064 : 7026	9065 : 7026	9066 : 7026	9067 : 7026	9068 : 7026
9063 : 7027	9064 : 7027	9065 : 7027	9066 : 7027	9067 : 7027	9068 : 7027

10

20

30

【表 4－7】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9069:7000	9070:7000	9071:7000	9072:7000	9073:7000	9074:7000
9069:7001	9070:7001	9071:7001	9072:7001	9073:7001	9074:7001
9069:7002	9070:7002	9071:7002	9072:7002	9073:7002	9074:7002
9069:7003	9070:7003	9071:7003	9072:7003	9073:7003	9074:7003
9069:7004	9070:7004	9071:7004	9072:7004	9073:7004	9074:7004
9069:7005	9070:7005	9071:7005	9072:7005	9073:7005	9074:7005
9069:7006	9070:7006	9071:7006	9072:7006	9073:7006	9074:7006
9069:7007	9070:7007	9071:7007	9072:7007	9073:7007	9074:7007
9069:7008	9070:7008	9071:7008	9072:7008	9073:7008	9074:7008
9069:7009	9070:7009	9071:7009	9072:7009	9073:7009	9074:7009
9069:7010	9070:7010	9071:7010	9072:7010	9073:7010	9074:7010
9069:7011	9070:7011	9071:7011	9072:7011	9073:7011	9074:7011
9069:7012	9070:7012	9071:7012	9072:7012	9073:7012	9074:7012
9069:7013	9070:7013	9071:7013	9072:7013	9073:7013	9074:7013
9069:7014	9070:7014	9071:7014	9072:7014	9073:7014	9074:7014
9069:7015	9070:7015	9071:7015	9072:7015	9073:7015	9074:7015
9069:7016	9070:7016	9071:7016	9072:7016	9073:7016	9074:7016
9069:7017	9070:7017	9071:7017	9072:7017	9073:7017	9074:7017
9069:7018	9070:7018	9071:7018	9072:7018	9073:7018	9074:7018
9069:7019	9070:7019	9071:7019	9072:7019	9073:7019	9074:7019
9069:7020	9070:7020	9071:7020	9072:7020	9073:7020	9074:7020
9069:7021	9070:7021	9071:7021	9072:7021	9073:7021	9074:7021
9069:7022	9070:7022	9071:7022	9072:7022	9073:7022	9074:7022
9069:7023	9070:7023	9071:7023	9072:7023	9073:7023	9074:7023
9069:7024	9070:7024	9071:7024	9072:7024	9073:7024	9074:7024
9069:7025	9070:7025	9071:7025	9072:7025	9073:7025	9074:7025
9069:7026	9070:7026	9071:7026	9072:7026	9073:7026	9074:7026
9069:7027	9070:7027	9071:7027	9072:7027	9073:7027	9074:7027

10

20

30

【表 4－8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9075:7000	9076:7000	9077:7000	9078:7000	9079:7000	9080:7000
9075:7001	9076:7001	9077:7001	9078:7001	9079:7001	9080:7001
9075:7002	9076:7002	9077:7002	9078:7002	9079:7002	9080:7002
9075:7003	9076:7003	9077:7003	9078:7003	9079:7003	9080:7003
9075:7004	9076:7004	9077:7004	9078:7004	9079:7004	9080:7004
9075:7005	9076:7005	9077:7005	9078:7005	9079:7005	9080:7005
9075:7006	9076:7006	9077:7006	9078:7006	9079:7006	9080:7006
9075:7007	9076:7007	9077:7007	9078:7007	9079:7007	9080:7007
9075:7008	9076:7008	9077:7008	9078:7008	9079:7008	9080:7008
9075:7009	9076:7009	9077:7009	9078:7009	9079:7009	9080:7009
9075:7010	9076:7010	9077:7010	9078:7010	9079:7010	9080:7010
9075:7011	9076:7011	9077:7011	9078:7011	9079:7011	9080:7011
9075:7012	9076:7012	9077:7012	9078:7012	9079:7012	9080:7012
9075:7013	9076:7013	9077:7013	9078:7013	9079:7013	9080:7013
9075:7014	9076:7014	9077:7014	9078:7014	9079:7014	9080:7014
9075:7015	9076:7015	9077:7015	9078:7015	9079:7015	9080:7015
9075:7016	9076:7016	9077:7016	9078:7016	9079:7016	9080:7016
9075:7017	9076:7017	9077:7017	9078:7017	9079:7017	9080:7017
9075:7018	9076:7018	9077:7018	9078:7018	9079:7018	9080:7018
9075:7019	9076:7019	9077:7019	9078:7019	9079:7019	9080:7019
9075:7020	9076:7020	9077:7020	9078:7020	9079:7020	9080:7020
9075:7021	9076:7021	9077:7021	9078:7021	9079:7021	9080:7021
9075:7022	9076:7022	9077:7022	9078:7022	9079:7022	9080:7022
9075:7023	9076:7023	9077:7023	9078:7023	9079:7023	9080:7023
9075:7024	9076:7024	9077:7024	9078:7024	9079:7024	9080:7024
9075:7025	9076:7025	9077:7025	9078:7025	9079:7025	9080:7025
9075:7026	9076:7026	9077:7026	9078:7026	9079:7026	9080:7026
9075:7027	9076:7027	9077:7027	9078:7027	9079:7027	9080:7027

10

20

【表 4－9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9081:7000	9082:7000	9083:7000	9084:7000	9085:7000	9086:7000
9081:7001	9082:7001	9083:7001	9084:7001	9085:7001	9086:7001
9081:7002	9082:7002	9083:7002	9084:7002	9085:7002	9086:7002
9081:7003	9082:7003	9083:7003	9084:7003	9085:7003	9086:7003
9081:7004	9082:7004	9083:7004	9084:7004	9085:7004	9086:7004
9081:7005	9082:7005	9083:7005	9084:7005	9085:7005	9086:7005
9081:7006	9082:7006	9083:7006	9084:7006	9085:7006	9086:7006
9081:7007	9082:7007	9083:7007	9084:7007	9085:7007	9086:7007
9081:7008	9082:7008	9083:7008	9084:7008	9085:7008	9086:7008
9081:7009	9082:7009	9083:7009	9084:7009	9085:7009	9086:7009
9081:7010	9082:7010	9083:7010	9084:7010	9085:7010	9086:7010
9081:7011	9082:7011	9083:7011	9084:7011	9085:7011	9086:7011
9081:7012	9082:7012	9083:7012	9084:7012	9085:7012	9086:7012
9081:7013	9082:7013	9083:7013	9084:7013	9085:7013	9086:7013
9081:7014	9082:7014	9083:7014	9084:7014	9085:7014	9086:7014
9081:7015	9082:7015	9083:7015	9084:7015	9085:7015	9086:7015
9081:7016	9082:7016	9083:7016	9084:7016	9085:7016	9086:7016
9081:7017	9082:7017	9083:7017	9084:7017	9085:7017	9086:7017
9081:7018	9082:7018	9083:7018	9084:7018	9085:7018	9086:7018
9081:7019	9082:7019	9083:7019	9084:7019	9085:7019	9086:7019
9081:7020	9082:7020	9083:7020	9084:7020	9085:7020	9086:7020
9081:7021	9082:7021	9083:7021	9084:7021	9085:7021	9086:7021
9081:7022	9082:7022	9083:7022	9084:7022	9085:7022	9086:7022
9081:7023	9082:7023	9083:7023	9084:7023	9085:7023	9086:7023
9081:7024	9082:7024	9083:7024	9084:7024	9085:7024	9086:7024
9081:7025	9082:7025	9083:7025	9084:7025	9085:7025	9086:7025
9081:7026	9082:7026	9083:7026	9084:7026	9085:7026	9086:7026
9081:7027	9082:7027	9083:7027	9084:7027	9085:7027	9086:7027

10

20

【表 4 - 1 0】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9088:7000	9089:7000	9094:7000	9095:7000	9096:7000	9097:7000
9088:7001	9089:7001	9094:7001	9095:7001	9096:7001	9097:7001
9088:7002	9089:7002	9094:7002	9095:7002	9096:7002	9097:7002
9088:7003	9089:7003	9094:7003	9095:7003	9096:7003	9097:7003
9088:7004	9089:7004	9094:7004	9095:7004	9096:7004	9097:7004
9088:7005	9089:7005	9094:7005	9095:7005	9096:7005	9097:7005
9088:7006	9089:7006	9094:7006	9095:7006	9096:7006	9097:7006
9088:7007	9089:7007	9094:7007	9095:7007	9096:7007	9097:7007
9088:7008	9089:7008	9094:7008	9095:7008	9096:7008	9097:7008
9088:7009	9089:7009	9094:7009	9095:7009	9096:7009	9097:7009
9088:7010	9089:7010	9094:7010	9095:7010	9096:7010	9097:7010
9088:7011	9089:7011	9094:7011	9095:7011	9096:7011	9097:7011
9088:7012	9089:7012	9094:7012	9095:7012	9096:7012	9097:7012
9088:7013	9089:7013	9094:7013	9095:7013	9096:7013	9097:7013
9088:7014	9089:7014	9094:7014	9095:7014	9096:7014	9097:7014
9088:7015	9089:7015	9094:7015	9095:7015	9096:7015	9097:7015
9088:7016	9089:7016	9094:7016	9095:7016	9096:7016	9097:7016
9088:7017	9089:7017	9094:7017	9095:7017	9096:7017	9097:7017
9088:7018	9089:7018	9094:7018	9095:7018	9096:7018	9097:7018
9088:7019	9089:7019	9094:7019	9095:7019	9096:7019	9097:7019
9088:7020	9089:7020	9094:7020	9095:7020	9096:7020	9097:7020
9088:7021	9089:7021	9094:7021	9095:7021	9096:7021	9097:7021
9088:7022	9089:7022	9094:7022	9095:7022	9096:7022	9097:7022
9088:7023	9089:7023	9094:7023	9095:7023	9096:7023	9097:7023
9088:7024	9089:7024	9094:7024	9095:7024	9096:7024	9097:7024
9088:7025	9089:7025	9094:7025	9095:7025	9096:7025	9097:7025
9088:7026	9089:7026	9094:7026	9095:7026	9096:7026	9097:7026
9088:7027	9089:7027	9094:7027	9095:7027	9096:7027	9097:7027

10

20

30

【表 4 - 1 1】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9098 : 7000	9099 : 7000	9100 : 7000	9101 : 7000	9102 : 7000	9103 : 7000
9098 : 7001	9099 : 7001	9100 : 7001	9101 : 7001	9102 : 7001	9103 : 7001
9098 : 7002	9099 : 7002	9100 : 7002	9101 : 7002	9102 : 7002	9103 : 7002
9098 : 7003	9099 : 7003	9100 : 7003	9101 : 7003	9102 : 7003	9103 : 7003
9098 : 7004	9099 : 7004	9100 : 7004	9101 : 7004	9102 : 7004	9103 : 7004
9098 : 7005	9099 : 7005	9100 : 7005	9101 : 7005	9102 : 7005	9103 : 7005
9098 : 7006	9099 : 7006	9100 : 7006	9101 : 7006	9102 : 7006	9103 : 7006
9098 : 7007	9099 : 7007	9100 : 7007	9101 : 7007	9102 : 7007	9103 : 7007
9098 : 7008	9099 : 7008	9100 : 7008	9101 : 7008	9102 : 7008	9103 : 7008
9098 : 7009	9099 : 7009	9100 : 7009	9101 : 7009	9102 : 7009	9103 : 7009
9098 : 7010	9099 : 7010	9100 : 7010	9101 : 7010	9102 : 7010	9103 : 7010
9098 : 7011	9099 : 7011	9100 : 7011	9101 : 7011	9102 : 7011	9103 : 7011
9098 : 7012	9099 : 7012	9100 : 7012	9101 : 7012	9102 : 7012	9103 : 7012
9098 : 7013	9099 : 7013	9100 : 7013	9101 : 7013	9102 : 7013	9103 : 7013
9098 : 7014	9099 : 7014	9100 : 7014	9101 : 7014	9102 : 7014	9103 : 7014
9098 : 7015	9099 : 7015	9100 : 7015	9101 : 7015	9102 : 7015	9103 : 7015
9098 : 7016	9099 : 7016	9100 : 7016	9101 : 7016	9102 : 7016	9103 : 7016
9098 : 7017	9099 : 7017	9100 : 7017	9101 : 7017	9102 : 7017	9103 : 7017
9098 : 7018	9099 : 7018	9100 : 7018	9101 : 7018	9102 : 7018	9103 : 7018
9098 : 7019	9099 : 7019	9100 : 7019	9101 : 7019	9102 : 7019	9103 : 7019
9098 : 7020	9099 : 7020	9100 : 7020	9101 : 7020	9102 : 7020	9103 : 7020
9098 : 7021	9099 : 7021	9100 : 7021	9101 : 7021	9102 : 7021	9103 : 7021
9098 : 7022	9099 : 7022	9100 : 7022	9101 : 7022	9102 : 7022	9103 : 7022
9098 : 7023	9099 : 7023	9100 : 7023	9101 : 7023	9102 : 7023	9103 : 7023
9098 : 7024	9099 : 7024	9100 : 7024	9101 : 7024	9102 : 7024	9103 : 7024
9098 : 7025	9099 : 7025	9100 : 7025	9101 : 7025	9102 : 7025	9103 : 7025
9098 : 7026	9099 : 7026	9100 : 7026	9101 : 7026	9102 : 7026	9103 : 7026
9098 : 7027	9099 : 7027	9100 : 7027	9101 : 7027	9102 : 7027	9103 : 7027

10

20

30

【表 4 - 1 2】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9104:7000	9105:7000	9106:7000	9107:7000	9108:7000	9109:7000
9104:7001	9105:7001	9106:7001	9107:7001	9108:7001	9109:7001
9104:7002	9105:7002	9106:7002	9107:7002	9108:7002	9109:7002
9104:7003	9105:7003	9106:7003	9107:7003	9108:7003	9109:7003
9104:7004	9105:7004	9106:7004	9107:7004	9108:7004	9109:7004
9104:7005	9105:7005	9106:7005	9107:7005	9108:7005	9109:7005
9104:7006	9105:7006	9106:7006	9107:7006	9108:7006	9109:7006
9104:7007	9105:7007	9106:7007	9107:7007	9108:7007	9109:7007
9104:7008	9105:7008	9106:7008	9107:7008	9108:7008	9109:7008
9104:7009	9105:7009	9106:7009	9107:7009	9108:7009	9109:7009
9104:7010	9105:7010	9106:7010	9107:7010	9108:7010	9109:7010
9104:7011	9105:7011	9106:7011	9107:7011	9108:7011	9109:7011
9104:7012	9105:7012	9106:7012	9107:7012	9108:7012	9109:7012
9104:7013	9105:7013	9106:7013	9107:7013	9108:7013	9109:7013
9104:7014	9105:7014	9106:7014	9107:7014	9108:7014	9109:7014
9104:7015	9105:7015	9106:7015	9107:7015	9108:7015	9109:7015
9104:7016	9105:7016	9106:7016	9107:7016	9108:7016	9109:7016
9104:7017	9105:7017	9106:7017	9107:7017	9108:7017	9109:7017
9104:7018	9105:7018	9106:7018	9107:7018	9108:7018	9109:7018
9104:7019	9105:7019	9106:7019	9107:7019	9108:7019	9109:7019
9104:7020	9105:7020	9106:7020	9107:7020	9108:7020	9109:7020
9104:7021	9105:7021	9106:7021	9107:7021	9108:7021	9109:7021
9104:7022	9105:7022	9106:7022	9107:7022	9108:7022	9109:7022
9104:7023	9105:7023	9106:7023	9107:7023	9108:7023	9109:7023
9104:7024	9105:7024	9106:7024	9107:7024	9108:7024	9109:7024
9104:7025	9105:7025	9106:7025	9107:7025	9108:7025	9109:7025
9104:7026	9105:7026	9106:7026	9107:7026	9108:7026	9109:7026
9104:7027	9105:7027	9106:7027	9107:7027	9108:7027	9109:7027

10

20

30

【表 4 - 1 3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9110:7000	9111:7000	9129:7000	9130:7000	9131:7000	9132:7000
9110:7001	9111:7001	9129:7001	9130:7001	9131:7001	9132:7001
9110:7002	9111:7002	9129:7002	9130:7002	9131:7002	9132:7002
9110:7003	9111:7003	9129:7003	9130:7003	9131:7003	9132:7003
9110:7004	9111:7004	9129:7004	9130:7004	9131:7004	9132:7004
9110:7005	9111:7005	9129:7005	9130:7005	9131:7005	9132:7005
9110:7006	9111:7006	9129:7006	9130:7006	9131:7006	9132:7006
9110:7007	9111:7007	9129:7007	9130:7007	9131:7007	9132:7007
9110:7008	9111:7008	9129:7008	9130:7008	9131:7008	9132:7008
9110:7009	9111:7009	9129:7009	9130:7009	9131:7009	9132:7009
9110:7010	9111:7010	9129:7010	9130:7010	9131:7010	9132:7010
9110:7011	9111:7011	9129:7011	9130:7011	9131:7011	9132:7011
9110:7012	9111:7012	9129:7012	9130:7012	9131:7012	9132:7012
9110:7013	9111:7013	9129:7013	9130:7013	9131:7013	9132:7013
9110:7014	9111:7014	9129:7014	9130:7014	9131:7014	9132:7014
9110:7015	9111:7015	9129:7015	9130:7015	9131:7015	9132:7015
9110:7016	9111:7016	9129:7016	9130:7016	9131:7016	9132:7016
9110:7017	9111:7017	9129:7017	9130:7017	9131:7017	9132:7017
9110:7018	9111:7018	9129:7018	9130:7018	9131:7018	9132:7018
9110:7019	9111:7019	9129:7019	9130:7019	9131:7019	9132:7019
9110:7020	9111:7020	9129:7020	9130:7020	9131:7020	9132:7020
9110:7021	9111:7021	9129:7021	9130:7021	9131:7021	9132:7021
9110:7022	9111:7022	9129:7022	9130:7022	9131:7022	9132:7022
9110:7023	9111:7023	9129:7023	9130:7023	9131:7023	9132:7023
9110:7024	9111:7024	9129:7024	9130:7024	9131:7024	9132:7024
9110:7025	9111:7025	9129:7025	9130:7025	9131:7025	9132:7025
9110:7026	9111:7026	9129:7026	9130:7026	9131:7026	9132:7026
9110:7027	9111:7027	9129:7027	9130:7027	9131:7027	9132:7027

10

20

【表 4 - 1 4】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9133 : 7000	9134 : 7000	9135 : 7000	9136 : 7000	9137 : 7000	9138 : 7000
9133 : 7001	9134 : 7001	9135 : 7001	9136 : 7001	9137 : 7001	9138 : 7001
9133 : 7002	9134 : 7002	9135 : 7002	9136 : 7002	9137 : 7002	9138 : 7002
9133 : 7003	9134 : 7003	9135 : 7003	9136 : 7003	9137 : 7003	9138 : 7003
9133 : 7004	9134 : 7004	9135 : 7004	9136 : 7004	9137 : 7004	9138 : 7004
9133 : 7005	9134 : 7005	9135 : 7005	9136 : 7005	9137 : 7005	9138 : 7005
9133 : 7006	9134 : 7006	9135 : 7006	9136 : 7006	9137 : 7006	9138 : 7006
9133 : 7007	9134 : 7007	9135 : 7007	9136 : 7007	9137 : 7007	9138 : 7007
9133 : 7008	9134 : 7008	9135 : 7008	9136 : 7008	9137 : 7008	9138 : 7008
9133 : 7009	9134 : 7009	9135 : 7009	9136 : 7009	9137 : 7009	9138 : 7009
9133 : 7010	9134 : 7010	9135 : 7010	9136 : 7010	9137 : 7010	9138 : 7010
9133 : 7011	9134 : 7011	9135 : 7011	9136 : 7011	9137 : 7011	9138 : 7011
9133 : 7012	9134 : 7012	9135 : 7012	9136 : 7012	9137 : 7012	9138 : 7012
9133 : 7013	9134 : 7013	9135 : 7013	9136 : 7013	9137 : 7013	9138 : 7013
9133 : 7014	9134 : 7014	9135 : 7014	9136 : 7014	9137 : 7014	9138 : 7014
9133 : 7015	9134 : 7015	9135 : 7015	9136 : 7015	9137 : 7015	9138 : 7015
9133 : 7016	9134 : 7016	9135 : 7016	9136 : 7016	9137 : 7016	9138 : 7016
9133 : 7017	9134 : 7017	9135 : 7017	9136 : 7017	9137 : 7017	9138 : 7017
9133 : 7018	9134 : 7018	9135 : 7018	9136 : 7018	9137 : 7018	9138 : 7018
9133 : 7019	9134 : 7019	9135 : 7019	9136 : 7019	9137 : 7019	9138 : 7019
9133 : 7020	9134 : 7020	9135 : 7020	9136 : 7020	9137 : 7020	9138 : 7020
9133 : 7021	9134 : 7021	9135 : 7021	9136 : 7021	9137 : 7021	9138 : 7021
9133 : 7022	9134 : 7022	9135 : 7022	9136 : 7022	9137 : 7022	9138 : 7022
9133 : 7023	9134 : 7023	9135 : 7023	9136 : 7023	9137 : 7023	9138 : 7023
9133 : 7024	9134 : 7024	9135 : 7024	9136 : 7024	9137 : 7024	9138 : 7024
9133 : 7025	9134 : 7025	9135 : 7025	9136 : 7025	9137 : 7025	9138 : 7025
9133 : 7026	9134 : 7026	9135 : 7026	9136 : 7026	9137 : 7026	9138 : 7026
9133 : 7027	9134 : 7027	9135 : 7027	9136 : 7027	9137 : 7027	9138 : 7027

10

20

30

【表 4 - 1 5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9139:7000	9140:7000	9141:7000	9142:7000	9143:7000	9144:7000
9139:7001	9140:7001	9141:7001	9142:7001	9143:7001	9144:7001
9139:7002	9140:7002	9141:7002	9142:7002	9143:7002	9144:7002
9139:7003	9140:7003	9141:7003	9142:7003	9143:7003	9144:7003
9139:7004	9140:7004	9141:7004	9142:7004	9143:7004	9144:7004
9139:7005	9140:7005	9141:7005	9142:7005	9143:7005	9144:7005
9139:7006	9140:7006	9141:7006	9142:7006	9143:7006	9144:7006
9139:7007	9140:7007	9141:7007	9142:7007	9143:7007	9144:7007
9139:7008	9140:7008	9141:7008	9142:7008	9143:7008	9144:7008
9139:7009	9140:7009	9141:7009	9142:7009	9143:7009	9144:7009
9139:7010	9140:7010	9141:7010	9142:7010	9143:7010	9144:7010
9139:7011	9140:7011	9141:7011	9142:7011	9143:7011	9144:7011
9139:7012	9140:7012	9141:7012	9142:7012	9143:7012	9144:7012
9139:7013	9140:7013	9141:7013	9142:7013	9143:7013	9144:7013
9139:7014	9140:7014	9141:7014	9142:7014	9143:7014	9144:7014
9139:7015	9140:7015	9141:7015	9142:7015	9143:7015	9144:7015
9139:7016	9140:7016	9141:7016	9142:7016	9143:7016	9144:7016
9139:7017	9140:7017	9141:7017	9142:7017	9143:7017	9144:7017
9139:7018	9140:7018	9141:7018	9142:7018	9143:7018	9144:7018
9139:7019	9140:7019	9141:7019	9142:7019	9143:7019	9144:7019
9139:7020	9140:7020	9141:7020	9142:7020	9143:7020	9144:7020
9139:7021	9140:7021	9141:7021	9142:7021	9143:7021	9144:7021
9139:7022	9140:7022	9141:7022	9142:7022	9143:7022	9144:7022
9139:7023	9140:7023	9141:7023	9142:7023	9143:7023	9144:7023
9139:7024	9140:7024	9141:7024	9142:7024	9143:7024	9144:7024
9139:7025	9140:7025	9141:7025	9142:7025	9143:7025	9144:7025
9139:7026	9140:7026	9141:7026	9142:7026	9143:7026	9144:7026
9139:7027	9140:7027	9141:7027	9142:7027	9143:7027	9144:7027

10

20

30

【表 4 - 1 6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9145:7000	9146:7000	9147:7000	9148:7000	9149:7000	9150:7000
9145:7001	9146:7001	9147:7001	9148:7001	9149:7001	9150:7001
9145:7002	9146:7002	9147:7002	9148:7002	9149:7002	9150:7002
9145:7003	9146:7003	9147:7003	9148:7003	9149:7003	9150:7003
9145:7004	9146:7004	9147:7004	9148:7004	9149:7004	9150:7004
9145:7005	9146:7005	9147:7005	9148:7005	9149:7005	9150:7005
9145:7006	9146:7006	9147:7006	9148:7006	9149:7006	9150:7006
9145:7007	9146:7007	9147:7007	9148:7007	9149:7007	9150:7007
9145:7008	9146:7008	9147:7008	9148:7008	9149:7008	9150:7008
9145:7009	9146:7009	9147:7009	9148:7009	9149:7009	9150:7009
9145:7010	9146:7010	9147:7010	9148:7010	9149:7010	9150:7010
9145:7011	9146:7011	9147:7011	9148:7011	9149:7011	9150:7011
9145:7012	9146:7012	9147:7012	9148:7012	9149:7012	9150:7012
9145:7013	9146:7013	9147:7013	9148:7013	9149:7013	9150:7013
9145:7014	9146:7014	9147:7014	9148:7014	9149:7014	9150:7014
9145:7015	9146:7015	9147:7015	9148:7015	9149:7015	9150:7015
9145:7016	9146:7016	9147:7016	9148:7016	9149:7016	9150:7016
9145:7017	9146:7017	9147:7017	9148:7017	9149:7017	9150:7017
9145:7018	9146:7018	9147:7018	9148:7018	9149:7018	9150:7018
9145:7019	9146:7019	9147:7019	9148:7019	9149:7019	9150:7019
9145:7020	9146:7020	9147:7020	9148:7020	9149:7020	9150:7020
9145:7021	9146:7021	9147:7021	9148:7021	9149:7021	9150:7021
9145:7022	9146:7022	9147:7022	9148:7022	9149:7022	9150:7022
9145:7023	9146:7023	9147:7023	9148:7023	9149:7023	9150:7023
9145:7024	9146:7024	9147:7024	9148:7024	9149:7024	9150:7024
9145:7025	9146:7025	9147:7025	9148:7025	9149:7025	9150:7025
9145:7026	9146:7026	9147:7026	9148:7026	9149:7026	9150:7026
9145:7027	9146:7027	9147:7027	9148:7027	9149:7027	9150:7027

10

20

30

【表 4 - 1 7】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9161 : 7000	9162 : 7000	9163 : 7000	9164 : 7000	9167 : 7000	9168 : 7000
9161 : 7001	9162 : 7001	9163 : 7001	9164 : 7001	9167 : 7001	9168 : 7001
9161 : 7002	9162 : 7002	9163 : 7002	9164 : 7002	9167 : 7002	9168 : 7002
9161 : 7003	9162 : 7003	9163 : 7003	9164 : 7003	9167 : 7003	9168 : 7003
9161 : 7004	9162 : 7004	9163 : 7004	9164 : 7004	9167 : 7004	9168 : 7004
9161 : 7005	9162 : 7005	9163 : 7005	9164 : 7005	9167 : 7005	9168 : 7005
9161 : 7006	9162 : 7006	9163 : 7006	9164 : 7006	9167 : 7006	9168 : 7006
9161 : 7007	9162 : 7007	9163 : 7007	9164 : 7007	9167 : 7007	9168 : 7007
9161 : 7008	9162 : 7008	9163 : 7008	9164 : 7008	9167 : 7008	9168 : 7008
9161 : 7009	9162 : 7009	9163 : 7009	9164 : 7009	9167 : 7009	9168 : 7009
9161 : 7010	9162 : 7010	9163 : 7010	9164 : 7010	9167 : 7010	9168 : 7010
9161 : 7011	9162 : 7011	9163 : 7011	9164 : 7011	9167 : 7011	9168 : 7011
9161 : 7012	9162 : 7012	9163 : 7012	9164 : 7012	9167 : 7012	9168 : 7012
9161 : 7013	9162 : 7013	9163 : 7013	9164 : 7013	9167 : 7013	9168 : 7013
9161 : 7014	9162 : 7014	9163 : 7014	9164 : 7014	9167 : 7014	9168 : 7014
9161 : 7015	9162 : 7015	9163 : 7015	9164 : 7015	9167 : 7015	9168 : 7015
9161 : 7016	9162 : 7016	9163 : 7016	9164 : 7016	9167 : 7016	9168 : 7016
9161 : 7017	9162 : 7017	9163 : 7017	9164 : 7017	9167 : 7017	9168 : 7017
9161 : 7018	9162 : 7018	9163 : 7018	9164 : 7018	9167 : 7018	9168 : 7018
9161 : 7019	9162 : 7019	9163 : 7019	9164 : 7019	9167 : 7019	9168 : 7019
9161 : 7020	9162 : 7020	9163 : 7020	9164 : 7020	9167 : 7020	9168 : 7020
9161 : 7021	9162 : 7021	9163 : 7021	9164 : 7021	9167 : 7021	9168 : 7021
9161 : 7022	9162 : 7022	9163 : 7022	9164 : 7022	9167 : 7022	9168 : 7022
9161 : 7023	9162 : 7023	9163 : 7023	9164 : 7023	9167 : 7023	9168 : 7023
9161 : 7024	9162 : 7024	9163 : 7024	9164 : 7024	9167 : 7024	9168 : 7024
9161 : 7025	9162 : 7025	9163 : 7025	9164 : 7025	9167 : 7025	9168 : 7025
9161 : 7026	9162 : 7026	9163 : 7026	9164 : 7026	9167 : 7026	9168 : 7026
9161 : 7027	9162 : 7027	9163 : 7027	9164 : 7027	9167 : 7027	9168 : 7027

10

20

【表 4 - 1 8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9169:7000	9170:7000	9171:7000	9172:7000	9173:7000	9174:7000
9169:7001	9170:7001	9171:7001	9172:7001	9173:7001	9174:7001
9169:7002	9170:7002	9171:7002	9172:7002	9173:7002	9174:7002
9169:7003	9170:7003	9171:7003	9172:7003	9173:7003	9174:7003
9169:7004	9170:7004	9171:7004	9172:7004	9173:7004	9174:7004
9169:7005	9170:7005	9171:7005	9172:7005	9173:7005	9174:7005
9169:7006	9170:7006	9171:7006	9172:7006	9173:7006	9174:7006
9169:7007	9170:7007	9171:7007	9172:7007	9173:7007	9174:7007
9169:7008	9170:7008	9171:7008	9172:7008	9173:7008	9174:7008
9169:7009	9170:7009	9171:7009	9172:7009	9173:7009	9174:7009
9169:7010	9170:7010	9171:7010	9172:7010	9173:7010	9174:7010
9169:7011	9170:7011	9171:7011	9172:7011	9173:7011	9174:7011
9169:7012	9170:7012	9171:7012	9172:7012	9173:7012	9174:7012
9169:7013	9170:7013	9171:7013	9172:7013	9173:7013	9174:7013
9169:7014	9170:7014	9171:7014	9172:7014	9173:7014	9174:7014
9169:7015	9170:7015	9171:7015	9172:7015	9173:7015	9174:7015
9169:7016	9170:7016	9171:7016	9172:7016	9173:7016	9174:7016
9169:7017	9170:7017	9171:7017	9172:7017	9173:7017	9174:7017
9169:7018	9170:7018	9171:7018	9172:7018	9173:7018	9174:7018
9169:7019	9170:7019	9171:7019	9172:7019	9173:7019	9174:7019
9169:7020	9170:7020	9171:7020	9172:7020	9173:7020	9174:7020
9169:7021	9170:7021	9171:7021	9172:7021	9173:7021	9174:7021
9169:7022	9170:7022	9171:7022	9172:7022	9173:7022	9174:7022
9169:7023	9170:7023	9171:7023	9172:7023	9173:7023	9174:7023
9169:7024	9170:7024	9171:7024	9172:7024	9173:7024	9174:7024
9169:7025	9170:7025	9171:7025	9172:7025	9173:7025	9174:7025
9169:7026	9170:7026	9171:7026	9172:7026	9173:7026	9174:7026
9169:7027	9170:7027	9171:7027	9172:7027	9173:7027	9174:7027

10

20

30

【表 4 - 1 9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9175:7000	9176:7000	9177:7000	9178:7000	9179:7000	9180:7000
9175:7001	9176:7001	9177:7001	9178:7001	9179:7001	9180:7001
9175:7002	9176:7002	9177:7002	9178:7002	9179:7002	9180:7002
9175:7003	9176:7003	9177:7003	9178:7003	9179:7003	9180:7003
9175:7004	9176:7004	9177:7004	9178:7004	9179:7004	9180:7004
9175:7005	9176:7005	9177:7005	9178:7005	9179:7005	9180:7005
9175:7006	9176:7006	9177:7006	9178:7006	9179:7006	9180:7006
9175:7007	9176:7007	9177:7007	9178:7007	9179:7007	9180:7007
9175:7008	9176:7008	9177:7008	9178:7008	9179:7008	9180:7008
9175:7009	9176:7009	9177:7009	9178:7009	9179:7009	9180:7009
9175:7010	9176:7010	9177:7010	9178:7010	9179:7010	9180:7010
9175:7011	9176:7011	9177:7011	9178:7011	9179:7011	9180:7011
9175:7012	9176:7012	9177:7012	9178:7012	9179:7012	9180:7012
9175:7013	9176:7013	9177:7013	9178:7013	9179:7013	9180:7013
9175:7014	9176:7014	9177:7014	9178:7014	9179:7014	9180:7014
9175:7015	9176:7015	9177:7015	9178:7015	9179:7015	9180:7015
9175:7016	9176:7016	9177:7016	9178:7016	9179:7016	9180:7016
9175:7017	9176:7017	9177:7017	9178:7017	9179:7017	9180:7017
9175:7018	9176:7018	9177:7018	9178:7018	9179:7018	9180:7018
9175:7019	9176:7019	9177:7019	9178:7019	9179:7019	9180:7019
9175:7020	9176:7020	9177:7020	9178:7020	9179:7020	9180:7020
9175:7021	9176:7021	9177:7021	9178:7021	9179:7021	9180:7021
9175:7022	9176:7022	9177:7022	9178:7022	9179:7022	9180:7022
9175:7023	9176:7023	9177:7023	9178:7023	9179:7023	9180:7023
9175:7024	9176:7024	9177:7024	9178:7024	9179:7024	9180:7024
9175:7025	9176:7025	9177:7025	9178:7025	9179:7025	9180:7025
9175:7026	9176:7026	9177:7026	9178:7026	9179:7026	9180:7026
9175:7027	9176:7027	9177:7027	9178:7027	9179:7027	9180:7027

10

20

【表 4 - 2 0】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9181:7000	9182:7000	9183:7000	9184:7000	9185:7000	9206:7000
9181:7001	9182:7001	9183:7001	9184:7001	9185:7001	9206:7001
9181:7002	9182:7002	9183:7002	9184:7002	9185:7002	9206:7002
9181:7003	9182:7003	9183:7003	9184:7003	9185:7003	9206:7003
9181:7004	9182:7004	9183:7004	9184:7004	9185:7004	9206:7004
9181:7005	9182:7005	9183:7005	9184:7005	9185:7005	9206:7005
9181:7006	9182:7006	9183:7006	9184:7006	9185:7006	9206:7006
9181:7007	9182:7007	9183:7007	9184:7007	9185:7007	9206:7007
9181:7008	9182:7008	9183:7008	9184:7008	9185:7008	9206:7008
9181:7009	9182:7009	9183:7009	9184:7009	9185:7009	9206:7009
9181:7010	9182:7010	9183:7010	9184:7010	9185:7010	9206:7010
9181:7011	9182:7011	9183:7011	9184:7011	9185:7011	9206:7011
9181:7012	9182:7012	9183:7012	9184:7012	9185:7012	9206:7012
9181:7013	9182:7013	9183:7013	9184:7013	9185:7013	9206:7013
9181:7014	9182:7014	9183:7014	9184:7014	9185:7014	9206:7014
9181:7015	9182:7015	9183:7015	9184:7015	9185:7015	9206:7015
9181:7016	9182:7016	9183:7016	9184:7016	9185:7016	9206:7016
9181:7017	9182:7017	9183:7017	9184:7017	9185:7017	9206:7017
9181:7018	9182:7018	9183:7018	9184:7018	9185:7018	9206:7018
9181:7019	9182:7019	9183:7019	9184:7019	9185:7019	9206:7019
9181:7020	9182:7020	9183:7020	9184:7020	9185:7020	9206:7020
9181:7021	9182:7021	9183:7021	9184:7021	9185:7021	9206:7021
9181:7022	9182:7022	9183:7022	9184:7022	9185:7022	9206:7022
9181:7023	9182:7023	9183:7023	9184:7023	9185:7023	9206:7023
9181:7024	9182:7024	9183:7024	9184:7024	9185:7024	9206:7024
9181:7025	9182:7025	9183:7025	9184:7025	9185:7025	9206:7025
9181:7026	9182:7026	9183:7026	9184:7026	9185:7026	9206:7026
9181:7027	9182:7027	9183:7027	9184:7027	9185:7027	9206:7027

10

20

【表 4 - 2 1】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9207:7000	9208:7000	9209:7000	9214:7000	9241:7000	9242:7000
9207:7001	9208:7001	9209:7001	9214:7001	9241:7001	9242:7001
9207:7002	9208:7002	9209:7002	9214:7002	9241:7002	9242:7002
9207:7003	9208:7003	9209:7003	9214:7003	9241:7003	9242:7003
9207:7004	9208:7004	9209:7004	9214:7004	9241:7004	9242:7004
9207:7005	9208:7005	9209:7005	9214:7005	9241:7005	9242:7005
9207:7006	9208:7006	9209:7006	9214:7006	9241:7006	9242:7006
9207:7007	9208:7007	9209:7007	9214:7007	9241:7007	9242:7007
9207:7008	9208:7008	9209:7008	9214:7008	9241:7008	9242:7008
9207:7009	9208:7009	9209:7009	9214:7009	9241:7009	9242:7009
9207:7010	9208:7010	9209:7010	9214:7010	9241:7010	9242:7010
9207:7011	9208:7011	9209:7011	9214:7011	9241:7011	9242:7011
9207:7012	9208:7012	9209:7012	9214:7012	9241:7012	9242:7012
9207:7013	9208:7013	9209:7013	9214:7013	9241:7013	9242:7013
9207:7014	9208:7014	9209:7014	9214:7014	9241:7014	9242:7014
9207:7015	9208:7015	9209:7015	9214:7015	9241:7015	9242:7015
9207:7016	9208:7016	9209:7016	9214:7016	9241:7016	9242:7016
9207:7017	9208:7017	9209:7017	9214:7017	9241:7017	9242:7017
9207:7018	9208:7018	9209:7018	9214:7018	9241:7018	9242:7018
9207:7019	9208:7019	9209:7019	9214:7019	9241:7019	9242:7019
9207:7020	9208:7020	9209:7020	9214:7020	9241:7020	9242:7020
9207:7021	9208:7021	9209:7021	9214:7021	9241:7021	9242:7021
9207:7022	9208:7022	9209:7022	9214:7022	9241:7022	9242:7022
9207:7023	9208:7023	9209:7023	9214:7023	9241:7023	9242:7023
9207:7024	9208:7024	9209:7024	9214:7024	9241:7024	9242:7024
9207:7025	9208:7025	9209:7025	9214:7025	9241:7025	9242:7025
9207:7026	9208:7026	9209:7026	9214:7026	9241:7026	9242:7026
9207:7027	9208:7027	9209:7027	9214:7027	9241:7027	9242:7027

10

20

【表 4 - 2 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9244 : 7000	9245 : 7000	9246 : 7000	9247 : 7000	9248 : 7000	9249 : 7000
9244 : 7001	9245 : 7001	9246 : 7001	9247 : 7001	9248 : 7001	9249 : 7001
9244 : 7002	9245 : 7002	9246 : 7002	9247 : 7002	9248 : 7002	9249 : 7002
9244 : 7003	9245 : 7003	9246 : 7003	9247 : 7003	9248 : 7003	9249 : 7003
9244 : 7004	9245 : 7004	9246 : 7004	9247 : 7004	9248 : 7004	9249 : 7004
9244 : 7005	9245 : 7005	9246 : 7005	9247 : 7005	9248 : 7005	9249 : 7005
9244 : 7006	9245 : 7006	9246 : 7006	9247 : 7006	9248 : 7006	9249 : 7006
9244 : 7007	9245 : 7007	9246 : 7007	9247 : 7007	9248 : 7007	9249 : 7007
9244 : 7008	9245 : 7008	9246 : 7008	9247 : 7008	9248 : 7008	9249 : 7008
9244 : 7009	9245 : 7009	9246 : 7009	9247 : 7009	9248 : 7009	9249 : 7009
9244 : 7010	9245 : 7010	9246 : 7010	9247 : 7010	9248 : 7010	9249 : 7010
9244 : 7011	9245 : 7011	9246 : 7011	9247 : 7011	9248 : 7011	9249 : 7011
9244 : 7012	9245 : 7012	9246 : 7012	9247 : 7012	9248 : 7012	9249 : 7012
9244 : 7013	9245 : 7013	9246 : 7013	9247 : 7013	9248 : 7013	9249 : 7013
9244 : 7014	9245 : 7014	9246 : 7014	9247 : 7014	9248 : 7014	9249 : 7014
9244 : 7015	9245 : 7015	9246 : 7015	9247 : 7015	9248 : 7015	9249 : 7015
9244 : 7016	9245 : 7016	9246 : 7016	9247 : 7016	9248 : 7016	9249 : 7016
9244 : 7017	9245 : 7017	9246 : 7017	9247 : 7017	9248 : 7017	9249 : 7017
9244 : 7018	9245 : 7018	9246 : 7018	9247 : 7018	9248 : 7018	9249 : 7018
9244 : 7019	9245 : 7019	9246 : 7019	9247 : 7019	9248 : 7019	9249 : 7019
9244 : 7020	9245 : 7020	9246 : 7020	9247 : 7020	9248 : 7020	9249 : 7020
9244 : 7021	9245 : 7021	9246 : 7021	9247 : 7021	9248 : 7021	9249 : 7021
9244 : 7022	9245 : 7022	9246 : 7022	9247 : 7022	9248 : 7022	9249 : 7022
9244 : 7023	9245 : 7023	9246 : 7023	9247 : 7023	9248 : 7023	9249 : 7023
9244 : 7024	9245 : 7024	9246 : 7024	9247 : 7024	9248 : 7024	9249 : 7024
9244 : 7025	9245 : 7025	9246 : 7025	9247 : 7025	9248 : 7025	9249 : 7025
9244 : 7026	9245 : 7026	9246 : 7026	9247 : 7026	9248 : 7026	9249 : 7026
9244 : 7027	9245 : 7027	9246 : 7027	9247 : 7027	9248 : 7027	9249 : 7027

10

20

【表 4 - 2 3】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9250 : 7000	9251 : 7000	9252 : 7000	9253 : 7000	9255 : 7000	9256 : 7000
9250 : 7001	9251 : 7001	9252 : 7001	9253 : 7001	9255 : 7001	9256 : 7001
9250 : 7002	9251 : 7002	9252 : 7002	9253 : 7002	9255 : 7002	9256 : 7002
9250 : 7003	9251 : 7003	9252 : 7003	9253 : 7003	9255 : 7003	9256 : 7003
9250 : 7004	9251 : 7004	9252 : 7004	9253 : 7004	9255 : 7004	9256 : 7004
9250 : 7005	9251 : 7005	9252 : 7005	9253 : 7005	9255 : 7005	9256 : 7005
9250 : 7006	9251 : 7006	9252 : 7006	9253 : 7006	9255 : 7006	9256 : 7006
9250 : 7007	9251 : 7007	9252 : 7007	9253 : 7007	9255 : 7007	9256 : 7007
9250 : 7008	9251 : 7008	9252 : 7008	9253 : 7008	9255 : 7008	9256 : 7008
9250 : 7009	9251 : 7009	9252 : 7009	9253 : 7009	9255 : 7009	9256 : 7009
9250 : 7010	9251 : 7010	9252 : 7010	9253 : 7010	9255 : 7010	9256 : 7010
9250 : 7011	9251 : 7011	9252 : 7011	9253 : 7011	9255 : 7011	9256 : 7011
9250 : 7012	9251 : 7012	9252 : 7012	9253 : 7012	9255 : 7012	9256 : 7012
9250 : 7013	9251 : 7013	9252 : 7013	9253 : 7013	9255 : 7013	9256 : 7013
9250 : 7014	9251 : 7014	9252 : 7014	9253 : 7014	9255 : 7014	9256 : 7014
9250 : 7015	9251 : 7015	9252 : 7015	9253 : 7015	9255 : 7015	9256 : 7015
9250 : 7016	9251 : 7016	9252 : 7016	9253 : 7016	9255 : 7016	9256 : 7016
9250 : 7017	9251 : 7017	9252 : 7017	9253 : 7017	9255 : 7017	9256 : 7017
9250 : 7018	9251 : 7018	9252 : 7018	9253 : 7018	9255 : 7018	9256 : 7018
9250 : 7019	9251 : 7019	9252 : 7019	9253 : 7019	9255 : 7019	9256 : 7019
9250 : 7020	9251 : 7020	9252 : 7020	9253 : 7020	9255 : 7020	9256 : 7020
9250 : 7021	9251 : 7021	9252 : 7021	9253 : 7021	9255 : 7021	9256 : 7021
9250 : 7022	9251 : 7022	9252 : 7022	9253 : 7022	9255 : 7022	9256 : 7022
9250 : 7023	9251 : 7023	9252 : 7023	9253 : 7023	9255 : 7023	9256 : 7023
9250 : 7024	9251 : 7024	9252 : 7024	9253 : 7024	9255 : 7024	9256 : 7024
9250 : 7025	9251 : 7025	9252 : 7025	9253 : 7025	9255 : 7025	9256 : 7025
9250 : 7026	9251 : 7026	9252 : 7026	9253 : 7026	9255 : 7026	9256 : 7026
9250 : 7027	9251 : 7027	9252 : 7027	9253 : 7027	9255 : 7027	9256 : 7027

10

20

【表 4 - 2 4】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9257 : 7000	9258 : 7000	9259 : 7000	9260 : 7000	9262 : 7000	9263 : 7000
9257 : 7001	9258 : 7001	9259 : 7001	9260 : 7001	9262 : 7001	9263 : 7001
9257 : 7002	9258 : 7002	9259 : 7002	9260 : 7002	9262 : 7002	9263 : 7002
9257 : 7003	9258 : 7003	9259 : 7003	9260 : 7003	9262 : 7003	9263 : 7003
9257 : 7004	9258 : 7004	9259 : 7004	9260 : 7004	9262 : 7004	9263 : 7004
9257 : 7005	9258 : 7005	9259 : 7005	9260 : 7005	9262 : 7005	9263 : 7005
9257 : 7006	9258 : 7006	9259 : 7006	9260 : 7006	9262 : 7006	9263 : 7006
9257 : 7007	9258 : 7007	9259 : 7007	9260 : 7007	9262 : 7007	9263 : 7007
9257 : 7008	9258 : 7008	9259 : 7008	9260 : 7008	9262 : 7008	9263 : 7008
9257 : 7009	9258 : 7009	9259 : 7009	9260 : 7009	9262 : 7009	9263 : 7009
9257 : 7010	9258 : 7010	9259 : 7010	9260 : 7010	9262 : 7010	9263 : 7010
9257 : 7011	9258 : 7011	9259 : 7011	9260 : 7011	9262 : 7011	9263 : 7011
9257 : 7012	9258 : 7012	9259 : 7012	9260 : 7012	9262 : 7012	9263 : 7012
9257 : 7013	9258 : 7013	9259 : 7013	9260 : 7013	9262 : 7013	9263 : 7013
9257 : 7014	9258 : 7014	9259 : 7014	9260 : 7014	9262 : 7014	9263 : 7014
9257 : 7015	9258 : 7015	9259 : 7015	9260 : 7015	9262 : 7015	9263 : 7015
9257 : 7016	9258 : 7016	9259 : 7016	9260 : 7016	9262 : 7016	9263 : 7016
9257 : 7017	9258 : 7017	9259 : 7017	9260 : 7017	9262 : 7017	9263 : 7017
9257 : 7018	9258 : 7018	9259 : 7018	9260 : 7018	9262 : 7018	9263 : 7018
9257 : 7019	9258 : 7019	9259 : 7019	9260 : 7019	9262 : 7019	9263 : 7019
9257 : 7020	9258 : 7020	9259 : 7020	9260 : 7020	9262 : 7020	9263 : 7020
9257 : 7021	9258 : 7021	9259 : 7021	9260 : 7021	9262 : 7021	9263 : 7021
9257 : 7022	9258 : 7022	9259 : 7022	9260 : 7022	9262 : 7022	9263 : 7022
9257 : 7023	9258 : 7023	9259 : 7023	9260 : 7023	9262 : 7023	9263 : 7023
9257 : 7024	9258 : 7024	9259 : 7024	9260 : 7024	9262 : 7024	9263 : 7024
9257 : 7025	9258 : 7025	9259 : 7025	9260 : 7025	9262 : 7025	9263 : 7025
9257 : 7026	9258 : 7026	9259 : 7026	9260 : 7026	9262 : 7026	9263 : 7026
9257 : 7027	9258 : 7027	9259 : 7027	9260 : 7027	9262 : 7027	9263 : 7027

10

20

30

【表 4 - 2 5】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9264 : 7000	9265 : 7000	9266 : 7000	9267 : 7000	9268 : 7000	9269 : 7000
9264 : 7001	9265 : 7001	9266 : 7001	9267 : 7001	9268 : 7001	9269 : 7001
9264 : 7002	9265 : 7002	9266 : 7002	9267 : 7002	9268 : 7002	9269 : 7002
9264 : 7003	9265 : 7003	9266 : 7003	9267 : 7003	9268 : 7003	9269 : 7003
9264 : 7004	9265 : 7004	9266 : 7004	9267 : 7004	9268 : 7004	9269 : 7004
9264 : 7005	9265 : 7005	9266 : 7005	9267 : 7005	9268 : 7005	9269 : 7005
9264 : 7006	9265 : 7006	9266 : 7006	9267 : 7006	9268 : 7006	9269 : 7006
9264 : 7007	9265 : 7007	9266 : 7007	9267 : 7007	9268 : 7007	9269 : 7007
9264 : 7008	9265 : 7008	9266 : 7008	9267 : 7008	9268 : 7008	9269 : 7008
9264 : 7009	9265 : 7009	9266 : 7009	9267 : 7009	9268 : 7009	9269 : 7009
9264 : 7010	9265 : 7010	9266 : 7010	9267 : 7010	9268 : 7010	9269 : 7010
9264 : 7011	9265 : 7011	9266 : 7011	9267 : 7011	9268 : 7011	9269 : 7011
9264 : 7012	9265 : 7012	9266 : 7012	9267 : 7012	9268 : 7012	9269 : 7012
9264 : 7013	9265 : 7013	9266 : 7013	9267 : 7013	9268 : 7013	9269 : 7013
9264 : 7014	9265 : 7014	9266 : 7014	9267 : 7014	9268 : 7014	9269 : 7014
9264 : 7015	9265 : 7015	9266 : 7015	9267 : 7015	9268 : 7015	9269 : 7015
9264 : 7016	9265 : 7016	9266 : 7016	9267 : 7016	9268 : 7016	9269 : 7016
9264 : 7017	9265 : 7017	9266 : 7017	9267 : 7017	9268 : 7017	9269 : 7017
9264 : 7018	9265 : 7018	9266 : 7018	9267 : 7018	9268 : 7018	9269 : 7018
9264 : 7019	9265 : 7019	9266 : 7019	9267 : 7019	9268 : 7019	9269 : 7019
9264 : 7020	9265 : 7020	9266 : 7020	9267 : 7020	9268 : 7020	9269 : 7020
9264 : 7021	9265 : 7021	9266 : 7021	9267 : 7021	9268 : 7021	9269 : 7021
9264 : 7022	9265 : 7022	9266 : 7022	9267 : 7022	9268 : 7022	9269 : 7022
9264 : 7023	9265 : 7023	9266 : 7023	9267 : 7023	9268 : 7023	9269 : 7023
9264 : 7024	9265 : 7024	9266 : 7024	9267 : 7024	9268 : 7024	9269 : 7024
9264 : 7025	9265 : 7025	9266 : 7025	9267 : 7025	9268 : 7025	9269 : 7025
9264 : 7026	9265 : 7026	9266 : 7026	9267 : 7026	9268 : 7026	9269 : 7026
9264 : 7027	9265 : 7027	9266 : 7027	9267 : 7027	9268 : 7027	9269 : 7027

10

20

【表 4 - 2 6】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9270 : 7000	9271 : 7000	9272 : 7000	9273 : 7000	9274 : 7000	9275 : 7000
9270 : 7001	9271 : 7001	9272 : 7001	9273 : 7001	9274 : 7001	9275 : 7001
9270 : 7002	9271 : 7002	9272 : 7002	9273 : 7002	9274 : 7002	9275 : 7002
9270 : 7003	9271 : 7003	9272 : 7003	9273 : 7003	9274 : 7003	9275 : 7003
9270 : 7004	9271 : 7004	9272 : 7004	9273 : 7004	9274 : 7004	9275 : 7004
9270 : 7005	9271 : 7005	9272 : 7005	9273 : 7005	9274 : 7005	9275 : 7005
9270 : 7006	9271 : 7006	9272 : 7006	9273 : 7006	9274 : 7006	9275 : 7006
9270 : 7007	9271 : 7007	9272 : 7007	9273 : 7007	9274 : 7007	9275 : 7007
9270 : 7008	9271 : 7008	9272 : 7008	9273 : 7008	9274 : 7008	9275 : 7008
9270 : 7009	9271 : 7009	9272 : 7009	9273 : 7009	9274 : 7009	9275 : 7009
9270 : 7010	9271 : 7010	9272 : 7010	9273 : 7010	9274 : 7010	9275 : 7010
9270 : 7011	9271 : 7011	9272 : 7011	9273 : 7011	9274 : 7011	9275 : 7011
9270 : 7012	9271 : 7012	9272 : 7012	9273 : 7012	9274 : 7012	9275 : 7012
9270 : 7013	9271 : 7013	9272 : 7013	9273 : 7013	9274 : 7013	9275 : 7013
9270 : 7014	9271 : 7014	9272 : 7014	9273 : 7014	9274 : 7014	9275 : 7014
9270 : 7015	9271 : 7015	9272 : 7015	9273 : 7015	9274 : 7015	9275 : 7015
9270 : 7016	9271 : 7016	9272 : 7016	9273 : 7016	9274 : 7016	9275 : 7016
9270 : 7017	9271 : 7017	9272 : 7017	9273 : 7017	9274 : 7017	9275 : 7017
9270 : 7018	9271 : 7018	9272 : 7018	9273 : 7018	9274 : 7018	9275 : 7018
9270 : 7019	9271 : 7019	9272 : 7019	9273 : 7019	9274 : 7019	9275 : 7019
9270 : 7020	9271 : 7020	9272 : 7020	9273 : 7020	9274 : 7020	9275 : 7020
9270 : 7021	9271 : 7021	9272 : 7021	9273 : 7021	9274 : 7021	9275 : 7021
9270 : 7022	9271 : 7022	9272 : 7022	9273 : 7022	9274 : 7022	9275 : 7022
9270 : 7023	9271 : 7023	9272 : 7023	9273 : 7023	9274 : 7023	9275 : 7023
9270 : 7024	9271 : 7024	9272 : 7024	9273 : 7024	9274 : 7024	9275 : 7024
9270 : 7025	9271 : 7025	9272 : 7025	9273 : 7025	9274 : 7025	9275 : 7025
9270 : 7026	9271 : 7026	9272 : 7026	9273 : 7026	9274 : 7026	9275 : 7026
9270 : 7027	9271 : 7027	9272 : 7027	9273 : 7027	9274 : 7027	9275 : 7027

10

20

【表 4 - 2 7】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9276:7000	9277:7000	9278:7000	9279:7000	9280:7000	9281:7000
9276:7001	9277:7001	9278:7001	9279:7001	9280:7001	9281:7001
9276:7002	9277:7002	9278:7002	9279:7002	9280:7002	9281:7002
9276:7003	9277:7003	9278:7003	9279:7003	9280:7003	9281:7003
9276:7004	9277:7004	9278:7004	9279:7004	9280:7004	9281:7004
9276:7005	9277:7005	9278:7005	9279:7005	9280:7005	9281:7005
9276:7006	9277:7006	9278:7006	9279:7006	9280:7006	9281:7006
9276:7007	9277:7007	9278:7007	9279:7007	9280:7007	9281:7007
9276:7008	9277:7008	9278:7008	9279:7008	9280:7008	9281:7008
9276:7009	9277:7009	9278:7009	9279:7009	9280:7009	9281:7009
9276:7010	9277:7010	9278:7010	9279:7010	9280:7010	9281:7010
9276:7011	9277:7011	9278:7011	9279:7011	9280:7011	9281:7011
9276:7012	9277:7012	9278:7012	9279:7012	9280:7012	9281:7012
9276:7013	9277:7013	9278:7013	9279:7013	9280:7013	9281:7013
9276:7014	9277:7014	9278:7014	9279:7014	9280:7014	9281:7014
9276:7015	9277:7015	9278:7015	9279:7015	9280:7015	9281:7015
9276:7016	9277:7016	9278:7016	9279:7016	9280:7016	9281:7016
9276:7017	9277:7017	9278:7017	9279:7017	9280:7017	9281:7017
9276:7018	9277:7018	9278:7018	9279:7018	9280:7018	9281:7018
9276:7019	9277:7019	9278:7019	9279:7019	9280:7019	9281:7019
9276:7020	9277:7020	9278:7020	9279:7020	9280:7020	9281:7020
9276:7021	9277:7021	9278:7021	9279:7021	9280:7021	9281:7021
9276:7022	9277:7022	9278:7022	9279:7022	9280:7022	9281:7022
9276:7023	9277:7023	9278:7023	9279:7023	9280:7023	9281:7023
9276:7024	9277:7024	9278:7024	9279:7024	9280:7024	9281:7024
9276:7025	9277:7025	9278:7025	9279:7025	9280:7025	9281:7025
9276:7026	9277:7026	9278:7026	9279:7026	9280:7026	9281:7026
9276:7027	9277:7027	9278:7027	9279:7027	9280:7027	9281:7027

10

20

【表 4 - 2 8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9282:7000	9283:7000	9284:7000	9285:7000	9286:7000	9287:7000
9282:7001	9283:7001	9284:7001	9285:7001	9286:7001	9287:7001
9282:7002	9283:7002	9284:7002	9285:7002	9286:7002	9287:7002
9282:7003	9283:7003	9284:7003	9285:7003	9286:7003	9287:7003
9282:7004	9283:7004	9284:7004	9285:7004	9286:7004	9287:7004
9282:7005	9283:7005	9284:7005	9285:7005	9286:7005	9287:7005
9282:7006	9283:7006	9284:7006	9285:7006	9286:7006	9287:7006
9282:7007	9283:7007	9284:7007	9285:7007	9286:7007	9287:7007
9282:7008	9283:7008	9284:7008	9285:7008	9286:7008	9287:7008
9282:7009	9283:7009	9284:7009	9285:7009	9286:7009	9287:7009
9282:7010	9283:7010	9284:7010	9285:7010	9286:7010	9287:7010
9282:7011	9283:7011	9284:7011	9285:7011	9286:7011	9287:7011
9282:7012	9283:7012	9284:7012	9285:7012	9286:7012	9287:7012
9282:7013	9283:7013	9284:7013	9285:7013	9286:7013	9287:7013
9282:7014	9283:7014	9284:7014	9285:7014	9286:7014	9287:7014
9282:7015	9283:7015	9284:7015	9285:7015	9286:7015	9287:7015
9282:7016	9283:7016	9284:7016	9285:7016	9286:7016	9287:7016
9282:7017	9283:7017	9284:7017	9285:7017	9286:7017	9287:7017
9282:7018	9283:7018	9284:7018	9285:7018	9286:7018	9287:7018
9282:7019	9283:7019	9284:7019	9285:7019	9286:7019	9287:7019
9282:7020	9283:7020	9284:7020	9285:7020	9286:7020	9287:7020
9282:7021	9283:7021	9284:7021	9285:7021	9286:7021	9287:7021
9282:7022	9283:7022	9284:7022	9285:7022	9286:7022	9287:7022
9282:7023	9283:7023	9284:7023	9285:7023	9286:7023	9287:7023
9282:7024	9283:7024	9284:7024	9285:7024	9286:7024	9287:7024
9282:7025	9283:7025	9284:7025	9285:7025	9286:7025	9287:7025
9282:7026	9283:7026	9284:7026	9285:7026	9286:7026	9287:7026
9282:7027	9283:7027	9284:7027	9285:7027	9286:7027	9287:7027

10

20

【表 4 - 2 9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9288:7000	9289:7000	9290:7000	9291:7000	9292:7000	9293:7000
9288:7001	9289:7001	9290:7001	9291:7001	9292:7001	9293:7001
9288:7002	9289:7002	9290:7002	9291:7002	9292:7002	9293:7002
9288:7003	9289:7003	9290:7003	9291:7003	9292:7003	9293:7003
9288:7004	9289:7004	9290:7004	9291:7004	9292:7004	9293:7004
9288:7005	9289:7005	9290:7005	9291:7005	9292:7005	9293:7005
9288:7006	9289:7006	9290:7006	9291:7006	9292:7006	9293:7006
9288:7007	9289:7007	9290:7007	9291:7007	9292:7007	9293:7007
9288:7008	9289:7008	9290:7008	9291:7008	9292:7008	9293:7008
9288:7009	9289:7009	9290:7009	9291:7009	9292:7009	9293:7009
9288:7010	9289:7010	9290:7010	9291:7010	9292:7010	9293:7010
9288:7011	9289:7011	9290:7011	9291:7011	9292:7011	9293:7011
9288:7012	9289:7012	9290:7012	9291:7012	9292:7012	9293:7012
9288:7013	9289:7013	9290:7013	9291:7013	9292:7013	9293:7013
9288:7014	9289:7014	9290:7014	9291:7014	9292:7014	9293:7014
9288:7015	9289:7015	9290:7015	9291:7015	9292:7015	9293:7015
9288:7016	9289:7016	9290:7016	9291:7016	9292:7016	9293:7016
9288:7017	9289:7017	9290:7017	9291:7017	9292:7017	9293:7017
9288:7018	9289:7018	9290:7018	9291:7018	9292:7018	9293:7018
9288:7019	9289:7019	9290:7019	9291:7019	9292:7019	9293:7019
9288:7020	9289:7020	9290:7020	9291:7020	9292:7020	9293:7020
9288:7021	9289:7021	9290:7021	9291:7021	9292:7021	9293:7021
9288:7022	9289:7022	9290:7022	9291:7022	9292:7022	9293:7022
9288:7023	9289:7023	9290:7023	9291:7023	9292:7023	9293:7023
9288:7024	9289:7024	9290:7024	9291:7024	9292:7024	9293:7024
9288:7025	9289:7025	9290:7025	9291:7025	9292:7025	9293:7025
9288:7026	9289:7026	9290:7026	9291:7026	9292:7026	9293:7026
9288:7027	9289:7027	9290:7027	9291:7027	9292:7027	9293:7027

10

20

【表 4 - 3 0】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9294 : 7000	9295 : 7000	9296 : 7000	9297 : 7000	9298 : 7000	9299 : 7000
9294 : 7001	9295 : 7001	9296 : 7001	9297 : 7001	9298 : 7001	9299 : 7001
9294 : 7002	9295 : 7002	9296 : 7002	9297 : 7002	9298 : 7002	9299 : 7002
9294 : 7003	9295 : 7003	9296 : 7003	9297 : 7003	9298 : 7003	9299 : 7003
9294 : 7004	9295 : 7004	9296 : 7004	9297 : 7004	9298 : 7004	9299 : 7004
9294 : 7005	9295 : 7005	9296 : 7005	9297 : 7005	9298 : 7005	9299 : 7005
9294 : 7006	9295 : 7006	9296 : 7006	9297 : 7006	9298 : 7006	9299 : 7006
9294 : 7007	9295 : 7007	9296 : 7007	9297 : 7007	9298 : 7007	9299 : 7007
9294 : 7008	9295 : 7008	9296 : 7008	9297 : 7008	9298 : 7008	9299 : 7008
9294 : 7009	9295 : 7009	9296 : 7009	9297 : 7009	9298 : 7009	9299 : 7009
9294 : 7010	9295 : 7010	9296 : 7010	9297 : 7010	9298 : 7010	9299 : 7010
9294 : 7011	9295 : 7011	9296 : 7011	9297 : 7011	9298 : 7011	9299 : 7011
9294 : 7012	9295 : 7012	9296 : 7012	9297 : 7012	9298 : 7012	9299 : 7012
9294 : 7013	9295 : 7013	9296 : 7013	9297 : 7013	9298 : 7013	9299 : 7013
9294 : 7014	9295 : 7014	9296 : 7014	9297 : 7014	9298 : 7014	9299 : 7014
9294 : 7015	9295 : 7015	9296 : 7015	9297 : 7015	9298 : 7015	9299 : 7015
9294 : 7016	9295 : 7016	9296 : 7016	9297 : 7016	9298 : 7016	9299 : 7016
9294 : 7017	9295 : 7017	9296 : 7017	9297 : 7017	9298 : 7017	9299 : 7017
9294 : 7018	9295 : 7018	9296 : 7018	9297 : 7018	9298 : 7018	9299 : 7018
9294 : 7019	9295 : 7019	9296 : 7019	9297 : 7019	9298 : 7019	9299 : 7019
9294 : 7020	9295 : 7020	9296 : 7020	9297 : 7020	9298 : 7020	9299 : 7020
9294 : 7021	9295 : 7021	9296 : 7021	9297 : 7021	9298 : 7021	9299 : 7021
9294 : 7022	9295 : 7022	9296 : 7022	9297 : 7022	9298 : 7022	9299 : 7022
9294 : 7023	9295 : 7023	9296 : 7023	9297 : 7023	9298 : 7023	9299 : 7023
9294 : 7024	9295 : 7024	9296 : 7024	9297 : 7024	9298 : 7024	9299 : 7024
9294 : 7025	9295 : 7025	9296 : 7025	9297 : 7025	9298 : 7025	9299 : 7025
9294 : 7026	9295 : 7026	9296 : 7026	9297 : 7026	9298 : 7026	9299 : 7026
9294 : 7027	9295 : 7027	9296 : 7027	9297 : 7027	9298 : 7027	9299 : 7027

10

20

30

【表 4 - 3 1】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9300 : 7000	9301 : 7000	9302 : 7000	9303 : 7000	9304 : 7000	9305 : 7000
9300 : 7001	9301 : 7001	9302 : 7001	9303 : 7001	9304 : 7001	9305 : 7001
9300 : 7002	9301 : 7002	9302 : 7002	9303 : 7002	9304 : 7002	9305 : 7002
9300 : 7003	9301 : 7003	9302 : 7003	9303 : 7003	9304 : 7003	9305 : 7003
9300 : 7004	9301 : 7004	9302 : 7004	9303 : 7004	9304 : 7004	9305 : 7004
9300 : 7005	9301 : 7005	9302 : 7005	9303 : 7005	9304 : 7005	9305 : 7005
9300 : 7006	9301 : 7006	9302 : 7006	9303 : 7006	9304 : 7006	9305 : 7006
9300 : 7007	9301 : 7007	9302 : 7007	9303 : 7007	9304 : 7007	9305 : 7007
9300 : 7008	9301 : 7008	9302 : 7008	9303 : 7008	9304 : 7008	9305 : 7008
9300 : 7009	9301 : 7009	9302 : 7009	9303 : 7009	9304 : 7009	9305 : 7009
9300 : 7010	9301 : 7010	9302 : 7010	9303 : 7010	9304 : 7010	9305 : 7010
9300 : 7011	9301 : 7011	9302 : 7011	9303 : 7011	9304 : 7011	9305 : 7011
9300 : 7012	9301 : 7012	9302 : 7012	9303 : 7012	9304 : 7012	9305 : 7012
9300 : 7013	9301 : 7013	9302 : 7013	9303 : 7013	9304 : 7013	9305 : 7013
9300 : 7014	9301 : 7014	9302 : 7014	9303 : 7014	9304 : 7014	9305 : 7014
9300 : 7015	9301 : 7015	9302 : 7015	9303 : 7015	9304 : 7015	9305 : 7015
9300 : 7016	9301 : 7016	9302 : 7016	9303 : 7016	9304 : 7016	9305 : 7016
9300 : 7017	9301 : 7017	9302 : 7017	9303 : 7017	9304 : 7017	9305 : 7017
9300 : 7018	9301 : 7018	9302 : 7018	9303 : 7018	9304 : 7018	9305 : 7018
9300 : 7019	9301 : 7019	9302 : 7019	9303 : 7019	9304 : 7019	9305 : 7019
9300 : 7020	9301 : 7020	9302 : 7020	9303 : 7020	9304 : 7020	9305 : 7020
9300 : 7021	9301 : 7021	9302 : 7021	9303 : 7021	9304 : 7021	9305 : 7021
9300 : 7022	9301 : 7022	9302 : 7022	9303 : 7022	9304 : 7022	9305 : 7022
9300 : 7023	9301 : 7023	9302 : 7023	9303 : 7023	9304 : 7023	9305 : 7023
9300 : 7024	9301 : 7024	9302 : 7024	9303 : 7024	9304 : 7024	9305 : 7024
9300 : 7025	9301 : 7025	9302 : 7025	9303 : 7025	9304 : 7025	9305 : 7025
9300 : 7026	9301 : 7026	9302 : 7026	9303 : 7026	9304 : 7026	9305 : 7026
9300 : 7027	9301 : 7027	9302 : 7027	9303 : 7027	9304 : 7027	9305 : 7027

10

20

30

【表 4－3 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9306 : 7000	9307 : 7000	9308 : 7000	9309 : 7000	9310 : 7000	--
9306 : 7001	9307 : 7001	9308 : 7001	9309 : 7001	9310 : 7001	
9306 : 7002	9307 : 7002	9308 : 7002	9309 : 7002	9310 : 7002	
9306 : 7003	9307 : 7003	9308 : 7003	9309 : 7003	9310 : 7003	
9306 : 7004	9307 : 7004	9308 : 7004	9309 : 7004	9310 : 7004	
9306 : 7005	9307 : 7005	9308 : 7005	9309 : 7005	9310 : 7005	
9306 : 7006	9307 : 7006	9308 : 7006	9309 : 7006	9310 : 7006	
9306 : 7007	9307 : 7007	9308 : 7007	9309 : 7007	9310 : 7007	
9306 : 7008	9307 : 7008	9308 : 7008	9309 : 7008	9310 : 7008	
9306 : 7009	9307 : 7009	9308 : 7009	9309 : 7009	9310 : 7009	
9306 : 7010	9307 : 7010	9308 : 7010	9309 : 7010	9310 : 7010	
9306 : 7011	9307 : 7011	9308 : 7011	9309 : 7011	9310 : 7011	
9306 : 7012	9307 : 7012	9308 : 7012	9309 : 7012	9310 : 7012	
9306 : 7013	9307 : 7013	9308 : 7013	9309 : 7013	9310 : 7013	
9306 : 7014	9307 : 7014	9308 : 7014	9309 : 7014	9310 : 7014	
9306 : 7015	9307 : 7015	9308 : 7015	9309 : 7015	9310 : 7015	
9306 : 7016	9307 : 7016	9308 : 7016	9309 : 7016	9310 : 7016	
9306 : 7017	9307 : 7017	9308 : 7017	9309 : 7017	9310 : 7017	
9306 : 7018	9307 : 7018	9308 : 7018	9309 : 7018	9310 : 7018	
9306 : 7019	9307 : 7019	9308 : 7019	9309 : 7019	9310 : 7019	
9306 : 7020	9307 : 7020	9308 : 7020	9309 : 7020	9310 : 7020	
9306 : 7021	9307 : 7021	9308 : 7021	9309 : 7021	9310 : 7021	
9306 : 7022	9307 : 7022	9308 : 7022	9309 : 7022	9310 : 7022	
9306 : 7023	9307 : 7023	9308 : 7023	9309 : 7023	9310 : 7023	
9306 : 7024	9307 : 7024	9308 : 7024	9309 : 7024	9310 : 7024	
9306 : 7025	9307 : 7025	9308 : 7025	9309 : 7025	9310 : 7025	
9306 : 7026	9307 : 7026	9308 : 7026	9309 : 7026	9310 : 7026	
9306 : 7027	9307 : 7027	9308 : 7027	9309 : 7027	9310 : 7027	

10

20

30

【表 5 - 1】

表D： 化合物Xおよび化合物Yの組合せ例

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9006	6040:9006	6000:9007	6040:9007	6000:9008	6040:9008
6001:9006	6041:9006	6001:9007	6041:9007	6001:9008	6041:9008
6002:9006	6042:9006	6002:9007	6042:9007	6002:9008	6042:9008
6003:9006	6043:9006	6003:9007	6043:9007	6003:9008	6043:9008
6004:9006	6044:9006	6004:9007	6044:9007	6004:9008	6044:9008
6005:9006	6045:9006	6005:9007	6045:9007	6005:9008	6045:9008
6006:9006	6046:9006	6006:9007	6046:9007	6006:9008	6046:9008
6007:9006	6047:9006	6007:9007	6047:9007	6007:9008	6047:9008
6008:9006	6048:9006	6008:9007	6048:9007	6008:9008	6048:9008
6009:9006	6049:9006	6009:9007	6049:9007	6009:9008	6049:9008
6010:9006	6050:9006	6010:9007	6050:9007	6010:9008	6050:9008
6011:9006	6051:9006	6011:9007	6051:9007	6011:9008	6051:9008
6012:9006	6052:9006	6012:9007	6052:9007	6012:9008	6052:9008
6013:9006	6053:9006	6013:9007	6053:9007	6013:9008	6053:9008
6014:9006	6054:9006	6014:9007	6054:9007	6014:9008	6054:9008
6015:9006	6055:9006	6015:9007	6055:9007	6015:9008	6055:9008
6016:9006	6056:9006	6016:9007	6056:9007	6016:9008	6056:9008
6017:9006	6057:9006	6017:9007	6057:9007	6017:9008	6057:9008
6018:9006	6058:9006	6018:9007	6058:9007	6018:9008	6058:9008
6019:9006	6059:9006	6019:9007	6059:9007	6019:9008	6059:9008
6020:9006	6060:9006	6020:9007	6060:9007	6020:9008	6060:9008
6021:9006	6061:9006	6021:9007	6061:9007	6021:9008	6061:9008
6022:9006	6062:9006	6022:9007	6062:9007	6022:9008	6062:9008
6023:9006	6063:9006	6023:9007	6063:9007	6023:9008	6063:9008
6024:9006	6064:9006	6024:9007	6064:9007	6024:9008	6064:9008
6025:9006	6065:9006	6025:9007	6065:9007	6025:9008	6065:9008
6026:9006	6066:9006	6026:9007	6066:9007	6026:9008	6066:9008
6027:9006	6067:9006	6027:9007	6067:9007	6027:9008	6067:9008
6028:9006	6068:9006	6028:9007	6068:9007	6028:9008	6068:9008
6029:9006	6069:9006	6029:9007	6069:9007	6029:9008	6069:9008
6030:9006	6070:9006	6030:9007	6070:9007	6030:9008	6070:9008
6031:9006	6071:9006	6031:9007	6071:9007	6031:9008	6071:9008
6032:9006	6072:9006	6032:9007	6072:9007	6032:9008	6072:9008
6033:9006	6073:9006	6033:9007	6073:9007	6033:9008	6073:9008
6034:9006	6074:9006	6034:9007	6074:9007	6034:9008	6074:9008
6035:9006	6075:9006	6035:9007	6075:9007	6035:9008	6075:9008
6036:9006	6076:9006	6036:9007	6076:9007	6036:9008	6076:9008
6037:9006	6077:9006	6037:9007	6077:9007	6037:9008	6077:9008
6038:9006	6078:9006	6038:9007	6078:9007	6038:9008	6078:9008
6039:9006		6039:9007		6039:9008	

10

20

30

40

【表 5 - 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9018	6040 : 9018	6000 : 9020	6040 : 9020	6000 : 9021	6040 : 9021
6001 : 9018	6041 : 9018	6001 : 9020	6041 : 9020	6001 : 9021	6041 : 9021
6002 : 9018	6042 : 9018	6002 : 9020	6042 : 9020	6002 : 9021	6042 : 9021
6003 : 9018	6043 : 9018	6003 : 9020	6043 : 9020	6003 : 9021	6043 : 9021
6004 : 9018	6044 : 9018	6004 : 9020	6044 : 9020	6004 : 9021	6044 : 9021
6005 : 9018	6045 : 9018	6005 : 9020	6045 : 9020	6005 : 9021	6045 : 9021
6006 : 9018	6046 : 9018	6006 : 9020	6046 : 9020	6006 : 9021	6046 : 9021
6007 : 9018	6047 : 9018	6007 : 9020	6047 : 9020	6007 : 9021	6047 : 9021
6008 : 9018	6048 : 9018	6008 : 9020	6048 : 9020	6008 : 9021	6048 : 9021
6009 : 9018	6049 : 9018	6009 : 9020	6049 : 9020	6009 : 9021	6049 : 9021
6010 : 9018	6050 : 9018	6010 : 9020	6050 : 9020	6010 : 9021	6050 : 9021
6011 : 9018	6051 : 9018	6011 : 9020	6051 : 9020	6011 : 9021	6051 : 9021
6012 : 9018	6052 : 9018	6012 : 9020	6052 : 9020	6012 : 9021	6052 : 9021
6013 : 9018	6053 : 9018	6013 : 9020	6053 : 9020	6013 : 9021	6053 : 9021
6014 : 9018	6054 : 9018	6014 : 9020	6054 : 9020	6014 : 9021	6054 : 9021
6015 : 9018	6055 : 9018	6015 : 9020	6055 : 9020	6015 : 9021	6055 : 9021
6016 : 9018	6056 : 9018	6016 : 9020	6056 : 9020	6016 : 9021	6056 : 9021
6017 : 9018	6057 : 9018	6017 : 9020	6057 : 9020	6017 : 9021	6057 : 9021
6018 : 9018	6058 : 9018	6018 : 9020	6058 : 9020	6018 : 9021	6058 : 9021
6019 : 9018	6059 : 9018	6019 : 9020	6059 : 9020	6019 : 9021	6059 : 9021
6020 : 9018	6060 : 9018	6020 : 9020	6060 : 9020	6020 : 9021	6060 : 9021
6021 : 9018	6061 : 9018	6021 : 9020	6061 : 9020	6021 : 9021	6061 : 9021
6022 : 9018	6062 : 9018	6022 : 9020	6062 : 9020	6022 : 9021	6062 : 9021
6023 : 9018	6063 : 9018	6023 : 9020	6063 : 9020	6023 : 9021	6063 : 9021
6024 : 9018	6064 : 9018	6024 : 9020	6064 : 9020	6024 : 9021	6064 : 9021
6025 : 9018	6065 : 9018	6025 : 9020	6065 : 9020	6025 : 9021	6065 : 9021
6026 : 9018	6066 : 9018	6026 : 9020	6066 : 9020	6026 : 9021	6066 : 9021
6027 : 9018	6067 : 9018	6027 : 9020	6067 : 9020	6027 : 9021	6067 : 9021
6028 : 9018	6068 : 9018	6028 : 9020	6068 : 9020	6028 : 9021	6068 : 9021
6029 : 9018	6069 : 9018	6029 : 9020	6069 : 9020	6029 : 9021	6069 : 9021
6030 : 9018	6070 : 9018	6030 : 9020	6070 : 9020	6030 : 9021	6070 : 9021
6031 : 9018	6071 : 9018	6031 : 9020	6071 : 9020	6031 : 9021	6071 : 9021
6032 : 9018	6072 : 9018	6032 : 9020	6072 : 9020	6032 : 9021	6072 : 9021
6033 : 9018	6073 : 9018	6033 : 9020	6073 : 9020	6033 : 9021	6073 : 9021
6034 : 9018	6074 : 9018	6034 : 9020	6074 : 9020	6034 : 9021	6074 : 9021
6035 : 9018	6075 : 9018	6035 : 9020	6075 : 9020	6035 : 9021	6075 : 9021
6036 : 9018	6076 : 9018	6036 : 9020	6076 : 9020	6036 : 9021	6076 : 9021
6037 : 9018	6077 : 9018	6037 : 9020	6077 : 9020	6037 : 9021	6077 : 9021
6038 : 9018	6078 : 9018	6038 : 9020	6078 : 9020	6038 : 9021	6078 : 9021
6039 : 9018		6039 : 9020		6039 : 9021	

10

20

30

40

【表 5 - 3】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9025	6040 : 9025	6000 : 9026	6040 : 9026	6000 : 9036	6040 : 9036
6001 : 9025	6041 : 9025	6001 : 9026	6041 : 9026	6001 : 9036	6041 : 9036
6002 : 9025	6042 : 9025	6002 : 9026	6042 : 9026	6002 : 9036	6042 : 9036
6003 : 9025	6043 : 9025	6003 : 9026	6043 : 9026	6003 : 9036	6043 : 9036
6004 : 9025	6044 : 9025	6004 : 9026	6044 : 9026	6004 : 9036	6044 : 9036
6005 : 9025	6045 : 9025	6005 : 9026	6045 : 9026	6005 : 9036	6045 : 9036
6006 : 9025	6046 : 9025	6006 : 9026	6046 : 9026	6006 : 9036	6046 : 9036
6007 : 9025	6047 : 9025	6007 : 9026	6047 : 9026	6007 : 9036	6047 : 9036
6008 : 9025	6048 : 9025	6008 : 9026	6048 : 9026	6008 : 9036	6048 : 9036
6009 : 9025	6049 : 9025	6009 : 9026	6049 : 9026	6009 : 9036	6049 : 9036
6010 : 9025	6050 : 9025	6010 : 9026	6050 : 9026	6010 : 9036	6050 : 9036
6011 : 9025	6051 : 9025	6011 : 9026	6051 : 9026	6011 : 9036	6051 : 9036
6012 : 9025	6052 : 9025	6012 : 9026	6052 : 9026	6012 : 9036	6052 : 9036
6013 : 9025	6053 : 9025	6013 : 9026	6053 : 9026	6013 : 9036	6053 : 9036
6014 : 9025	6054 : 9025	6014 : 9026	6054 : 9026	6014 : 9036	6054 : 9036
6015 : 9025	6055 : 9025	6015 : 9026	6055 : 9026	6015 : 9036	6055 : 9036
6016 : 9025	6056 : 9025	6016 : 9026	6056 : 9026	6016 : 9036	6056 : 9036
6017 : 9025	6057 : 9025	6017 : 9026	6057 : 9026	6017 : 9036	6057 : 9036
6018 : 9025	6058 : 9025	6018 : 9026	6058 : 9026	6018 : 9036	6058 : 9036
6019 : 9025	6059 : 9025	6019 : 9026	6059 : 9026	6019 : 9036	6059 : 9036
6020 : 9025	6060 : 9025	6020 : 9026	6060 : 9026	6020 : 9036	6060 : 9036
6021 : 9025	6061 : 9025	6021 : 9026	6061 : 9026	6021 : 9036	6061 : 9036
6022 : 9025	6062 : 9025	6022 : 9026	6062 : 9026	6022 : 9036	6062 : 9036
6023 : 9025	6063 : 9025	6023 : 9026	6063 : 9026	6023 : 9036	6063 : 9036
6024 : 9025	6064 : 9025	6024 : 9026	6064 : 9026	6024 : 9036	6064 : 9036
6025 : 9025	6065 : 9025	6025 : 9026	6065 : 9026	6025 : 9036	6065 : 9036
6026 : 9025	6066 : 9025	6026 : 9026	6066 : 9026	6026 : 9036	6066 : 9036
6027 : 9025	6067 : 9025	6027 : 9026	6067 : 9026	6027 : 9036	6067 : 9036
6028 : 9025	6068 : 9025	6028 : 9026	6068 : 9026	6028 : 9036	6068 : 9036
6029 : 9025	6069 : 9025	6029 : 9026	6069 : 9026	6029 : 9036	6069 : 9036
6030 : 9025	6070 : 9025	6030 : 9026	6070 : 9026	6030 : 9036	6070 : 9036
6031 : 9025	6071 : 9025	6031 : 9026	6071 : 9026	6031 : 9036	6071 : 9036
6032 : 9025	6072 : 9025	6032 : 9026	6072 : 9026	6032 : 9036	6072 : 9036
6033 : 9025	6073 : 9025	6033 : 9026	6073 : 9026	6033 : 9036	6073 : 9036
6034 : 9025	6074 : 9025	6034 : 9026	6074 : 9026	6034 : 9036	6074 : 9036
6035 : 9025	6075 : 9025	6035 : 9026	6075 : 9026	6035 : 9036	6075 : 9036
6036 : 9025	6076 : 9025	6036 : 9026	6076 : 9026	6036 : 9036	6076 : 9036
6037 : 9025	6077 : 9025	6037 : 9026	6077 : 9026	6037 : 9036	6077 : 9036
6038 : 9025	6078 : 9025	6038 : 9026	6078 : 9026	6038 : 9036	6078 : 9036
6039 : 9025		6039 : 9026		6039 : 9036	

10

20

30

40

【表 5 - 4】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9038	6040:9038	6000:9039	6040:9039	6000:9040	6040:9040
6001:9038	6041:9038	6001:9039	6041:9039	6001:9040	6041:9040
6002:9038	6042:9038	6002:9039	6042:9039	6002:9040	6042:9040
6003:9038	6043:9038	6003:9039	6043:9039	6003:9040	6043:9040
6004:9038	6044:9038	6004:9039	6044:9039	6004:9040	6044:9040
6005:9038	6045:9038	6005:9039	6045:9039	6005:9040	6045:9040
6006:9038	6046:9038	6006:9039	6046:9039	6006:9040	6046:9040
6007:9038	6047:9038	6007:9039	6047:9039	6007:9040	6047:9040
6008:9038	6048:9038	6008:9039	6048:9039	6008:9040	6048:9040
6009:9038	6049:9038	6009:9039	6049:9039	6009:9040	6049:9040
6010:9038	6050:9038	6010:9039	6050:9039	6010:9040	6050:9040
6011:9038	6051:9038	6011:9039	6051:9039	6011:9040	6051:9040
6012:9038	6052:9038	6012:9039	6052:9039	6012:9040	6052:9040
6013:9038	6053:9038	6013:9039	6053:9039	6013:9040	6053:9040
6014:9038	6054:9038	6014:9039	6054:9039	6014:9040	6054:9040
6015:9038	6055:9038	6015:9039	6055:9039	6015:9040	6055:9040
6016:9038	6056:9038	6016:9039	6056:9039	6016:9040	6056:9040
6017:9038	6057:9038	6017:9039	6057:9039	6017:9040	6057:9040
6018:9038	6058:9038	6018:9039	6058:9039	6018:9040	6058:9040
6019:9038	6059:9038	6019:9039	6059:9039	6019:9040	6059:9040
6020:9038	6060:9038	6020:9039	6060:9039	6020:9040	6060:9040
6021:9038	6061:9038	6021:9039	6061:9039	6021:9040	6061:9040
6022:9038	6062:9038	6022:9039	6062:9039	6022:9040	6062:9040
6023:9038	6063:9038	6023:9039	6063:9039	6023:9040	6063:9040
6024:9038	6064:9038	6024:9039	6064:9039	6024:9040	6064:9040
6025:9038	6065:9038	6025:9039	6065:9039	6025:9040	6065:9040
6026:9038	6066:9038	6026:9039	6066:9039	6026:9040	6066:9040
6027:9038	6067:9038	6027:9039	6067:9039	6027:9040	6067:9040
6028:9038	6068:9038	6028:9039	6068:9039	6028:9040	6068:9040
6029:9038	6069:9038	6029:9039	6069:9039	6029:9040	6069:9040
6030:9038	6070:9038	6030:9039	6070:9039	6030:9040	6070:9040
6031:9038	6071:9038	6031:9039	6071:9039	6031:9040	6071:9040
6032:9038	6072:9038	6032:9039	6072:9039	6032:9040	6072:9040
6033:9038	6073:9038	6033:9039	6073:9039	6033:9040	6073:9040
6034:9038	6074:9038	6034:9039	6074:9039	6034:9040	6074:9040
6035:9038	6075:9038	6035:9039	6075:9039	6035:9040	6075:9040
6036:9038	6076:9038	6036:9039	6076:9039	6036:9040	6076:9040
6037:9038	6077:9038	6037:9039	6077:9039	6037:9040	6077:9040
6038:9038	6078:9038	6038:9039	6078:9039	6038:9040	6078:9040
6039:9038		6039:9039		6039:9040	

10

20

30

【表 5 - 5】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9041	6040 : 9041	6000 : 9042	6040 : 9042	6000 : 9043	6040 : 9043
6001 : 9041	6041 : 9041	6001 : 9042	6041 : 9042	6001 : 9043	6041 : 9043
6002 : 9041	6042 : 9041	6002 : 9042	6042 : 9042	6002 : 9043	6042 : 9043
6003 : 9041	6043 : 9041	6003 : 9042	6043 : 9042	6003 : 9043	6043 : 9043
6004 : 9041	6044 : 9041	6004 : 9042	6044 : 9042	6004 : 9043	6044 : 9043
6005 : 9041	6045 : 9041	6005 : 9042	6045 : 9042	6005 : 9043	6045 : 9043
6006 : 9041	6046 : 9041	6006 : 9042	6046 : 9042	6006 : 9043	6046 : 9043
6007 : 9041	6047 : 9041	6007 : 9042	6047 : 9042	6007 : 9043	6047 : 9043
6008 : 9041	6048 : 9041	6008 : 9042	6048 : 9042	6008 : 9043	6048 : 9043
6009 : 9041	6049 : 9041	6009 : 9042	6049 : 9042	6009 : 9043	6049 : 9043
6010 : 9041	6050 : 9041	6010 : 9042	6050 : 9042	6010 : 9043	6050 : 9043
6011 : 9041	6051 : 9041	6011 : 9042	6051 : 9042	6011 : 9043	6051 : 9043
6012 : 9041	6052 : 9041	6012 : 9042	6052 : 9042	6012 : 9043	6052 : 9043
6013 : 9041	6053 : 9041	6013 : 9042	6053 : 9042	6013 : 9043	6053 : 9043
6014 : 9041	6054 : 9041	6014 : 9042	6054 : 9042	6014 : 9043	6054 : 9043
6015 : 9041	6055 : 9041	6015 : 9042	6055 : 9042	6015 : 9043	6055 : 9043
6016 : 9041	6056 : 9041	6016 : 9042	6056 : 9042	6016 : 9043	6056 : 9043
6017 : 9041	6057 : 9041	6017 : 9042	6057 : 9042	6017 : 9043	6057 : 9043
6018 : 9041	6058 : 9041	6018 : 9042	6058 : 9042	6018 : 9043	6058 : 9043
6019 : 9041	6059 : 9041	6019 : 9042	6059 : 9042	6019 : 9043	6059 : 9043
6020 : 9041	6060 : 9041	6020 : 9042	6060 : 9042	6020 : 9043	6060 : 9043
6021 : 9041	6061 : 9041	6021 : 9042	6061 : 9042	6021 : 9043	6061 : 9043
6022 : 9041	6062 : 9041	6022 : 9042	6062 : 9042	6022 : 9043	6062 : 9043
6023 : 9041	6063 : 9041	6023 : 9042	6063 : 9042	6023 : 9043	6063 : 9043
6024 : 9041	6064 : 9041	6024 : 9042	6064 : 9042	6024 : 9043	6064 : 9043
6025 : 9041	6065 : 9041	6025 : 9042	6065 : 9042	6025 : 9043	6065 : 9043
6026 : 9041	6066 : 9041	6026 : 9042	6066 : 9042	6026 : 9043	6066 : 9043
6027 : 9041	6067 : 9041	6027 : 9042	6067 : 9042	6027 : 9043	6067 : 9043
6028 : 9041	6068 : 9041	6028 : 9042	6068 : 9042	6028 : 9043	6068 : 9043
6029 : 9041	6069 : 9041	6029 : 9042	6069 : 9042	6029 : 9043	6069 : 9043
6030 : 9041	6070 : 9041	6030 : 9042	6070 : 9042	6030 : 9043	6070 : 9043
6031 : 9041	6071 : 9041	6031 : 9042	6071 : 9042	6031 : 9043	6071 : 9043
6032 : 9041	6072 : 9041	6032 : 9042	6072 : 9042	6032 : 9043	6072 : 9043
6033 : 9041	6073 : 9041	6033 : 9042	6073 : 9042	6033 : 9043	6073 : 9043
6034 : 9041	6074 : 9041	6034 : 9042	6074 : 9042	6034 : 9043	6074 : 9043
6035 : 9041	6075 : 9041	6035 : 9042	6075 : 9042	6035 : 9043	6075 : 9043
6036 : 9041	6076 : 9041	6036 : 9042	6076 : 9042	6036 : 9043	6076 : 9043
6037 : 9041	6077 : 9041	6037 : 9042	6077 : 9042	6037 : 9043	6077 : 9043
6038 : 9041	6078 : 9041	6038 : 9042	6078 : 9042	6038 : 9043	6078 : 9043
6039 : 9041		6039 : 9042		6039 : 9043	

10

20

30

40

【表 5 - 6】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9044	6040 : 9044	6000 : 9045	6040 : 9045	6000 : 9047	6040 : 9047
6001 : 9044	6041 : 9044	6001 : 9045	6041 : 9045	6001 : 9047	6041 : 9047
6002 : 9044	6042 : 9044	6002 : 9045	6042 : 9045	6002 : 9047	6042 : 9047
6003 : 9044	6043 : 9044	6003 : 9045	6043 : 9045	6003 : 9047	6043 : 9047
6004 : 9044	6044 : 9044	6004 : 9045	6044 : 9045	6004 : 9047	6044 : 9047
6005 : 9044	6045 : 9044	6005 : 9045	6045 : 9045	6005 : 9047	6045 : 9047
6006 : 9044	6046 : 9044	6006 : 9045	6046 : 9045	6006 : 9047	6046 : 9047
6007 : 9044	6047 : 9044	6007 : 9045	6047 : 9045	6007 : 9047	6047 : 9047
6008 : 9044	6048 : 9044	6008 : 9045	6048 : 9045	6008 : 9047	6048 : 9047
6009 : 9044	6049 : 9044	6009 : 9045	6049 : 9045	6009 : 9047	6049 : 9047
6010 : 9044	6050 : 9044	6010 : 9045	6050 : 9045	6010 : 9047	6050 : 9047
6011 : 9044	6051 : 9044	6011 : 9045	6051 : 9045	6011 : 9047	6051 : 9047
6012 : 9044	6052 : 9044	6012 : 9045	6052 : 9045	6012 : 9047	6052 : 9047
6013 : 9044	6053 : 9044	6013 : 9045	6053 : 9045	6013 : 9047	6053 : 9047
6014 : 9044	6054 : 9044	6014 : 9045	6054 : 9045	6014 : 9047	6054 : 9047
6015 : 9044	6055 : 9044	6015 : 9045	6055 : 9045	6015 : 9047	6055 : 9047
6016 : 9044	6056 : 9044	6016 : 9045	6056 : 9045	6016 : 9047	6056 : 9047
6017 : 9044	6057 : 9044	6017 : 9045	6057 : 9045	6017 : 9047	6057 : 9047
6018 : 9044	6058 : 9044	6018 : 9045	6058 : 9045	6018 : 9047	6058 : 9047
6019 : 9044	6059 : 9044	6019 : 9045	6059 : 9045	6019 : 9047	6059 : 9047
6020 : 9044	6060 : 9044	6020 : 9045	6060 : 9045	6020 : 9047	6060 : 9047
6021 : 9044	6061 : 9044	6021 : 9045	6061 : 9045	6021 : 9047	6061 : 9047
6022 : 9044	6062 : 9044	6022 : 9045	6062 : 9045	6022 : 9047	6062 : 9047
6023 : 9044	6063 : 9044	6023 : 9045	6063 : 9045	6023 : 9047	6063 : 9047
6024 : 9044	6064 : 9044	6024 : 9045	6064 : 9045	6024 : 9047	6064 : 9047
6025 : 9044	6065 : 9044	6025 : 9045	6065 : 9045	6025 : 9047	6065 : 9047
6026 : 9044	6066 : 9044	6026 : 9045	6066 : 9045	6026 : 9047	6066 : 9047
6027 : 9044	6067 : 9044	6027 : 9045	6067 : 9045	6027 : 9047	6067 : 9047
6028 : 9044	6068 : 9044	6028 : 9045	6068 : 9045	6028 : 9047	6068 : 9047
6029 : 9044	6069 : 9044	6029 : 9045	6069 : 9045	6029 : 9047	6069 : 9047
6030 : 9044	6070 : 9044	6030 : 9045	6070 : 9045	6030 : 9047	6070 : 9047
6031 : 9044	6071 : 9044	6031 : 9045	6071 : 9045	6031 : 9047	6071 : 9047
6032 : 9044	6072 : 9044	6032 : 9045	6072 : 9045	6032 : 9047	6072 : 9047
6033 : 9044	6073 : 9044	6033 : 9045	6073 : 9045	6033 : 9047	6073 : 9047
6034 : 9044	6074 : 9044	6034 : 9045	6074 : 9045	6034 : 9047	6074 : 9047
6035 : 9044	6075 : 9044	6035 : 9045	6075 : 9045	6035 : 9047	6075 : 9047
6036 : 9044	6076 : 9044	6036 : 9045	6076 : 9045	6036 : 9047	6076 : 9047
6037 : 9044	6077 : 9044	6037 : 9045	6077 : 9045	6037 : 9047	6077 : 9047
6038 : 9044	6078 : 9044	6038 : 9045	6078 : 9045	6038 : 9047	6078 : 9047
6039 : 9044		6039 : 9045		6039 : 9047	

10

20

30

【表 5 - 7】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9048	6040 : 9048	6000 : 9049	6040 : 9049	6000 : 9051	6040 : 9051
6001 : 9048	6041 : 9048	6001 : 9049	6041 : 9049	6001 : 9051	6041 : 9051
6002 : 9048	6042 : 9048	6002 : 9049	6042 : 9049	6002 : 9051	6042 : 9051
6003 : 9048	6043 : 9048	6003 : 9049	6043 : 9049	6003 : 9051	6043 : 9051
6004 : 9048	6044 : 9048	6004 : 9049	6044 : 9049	6004 : 9051	6044 : 9051
6005 : 9048	6045 : 9048	6005 : 9049	6045 : 9049	6005 : 9051	6045 : 9051
6006 : 9048	6046 : 9048	6006 : 9049	6046 : 9049	6006 : 9051	6046 : 9051
6007 : 9048	6047 : 9048	6007 : 9049	6047 : 9049	6007 : 9051	6047 : 9051
6008 : 9048	6048 : 9048	6008 : 9049	6048 : 9049	6008 : 9051	6048 : 9051
6009 : 9048	6049 : 9048	6009 : 9049	6049 : 9049	6009 : 9051	6049 : 9051
6010 : 9048	6050 : 9048	6010 : 9049	6050 : 9049	6010 : 9051	6050 : 9051
6011 : 9048	6051 : 9048	6011 : 9049	6051 : 9049	6011 : 9051	6051 : 9051
6012 : 9048	6052 : 9048	6012 : 9049	6052 : 9049	6012 : 9051	6052 : 9051
6013 : 9048	6053 : 9048	6013 : 9049	6053 : 9049	6013 : 9051	6053 : 9051
6014 : 9048	6054 : 9048	6014 : 9049	6054 : 9049	6014 : 9051	6054 : 9051
6015 : 9048	6055 : 9048	6015 : 9049	6055 : 9049	6015 : 9051	6055 : 9051
6016 : 9048	6056 : 9048	6016 : 9049	6056 : 9049	6016 : 9051	6056 : 9051
6017 : 9048	6057 : 9048	6017 : 9049	6057 : 9049	6017 : 9051	6057 : 9051
6018 : 9048	6058 : 9048	6018 : 9049	6058 : 9049	6018 : 9051	6058 : 9051
6019 : 9048	6059 : 9048	6019 : 9049	6059 : 9049	6019 : 9051	6059 : 9051
6020 : 9048	6060 : 9048	6020 : 9049	6060 : 9049	6020 : 9051	6060 : 9051
6021 : 9048	6061 : 9048	6021 : 9049	6061 : 9049	6021 : 9051	6061 : 9051
6022 : 9048	6062 : 9048	6022 : 9049	6062 : 9049	6022 : 9051	6062 : 9051
6023 : 9048	6063 : 9048	6023 : 9049	6063 : 9049	6023 : 9051	6063 : 9051
6024 : 9048	6064 : 9048	6024 : 9049	6064 : 9049	6024 : 9051	6064 : 9051
6025 : 9048	6065 : 9048	6025 : 9049	6065 : 9049	6025 : 9051	6065 : 9051
6026 : 9048	6066 : 9048	6026 : 9049	6066 : 9049	6026 : 9051	6066 : 9051
6027 : 9048	6067 : 9048	6027 : 9049	6067 : 9049	6027 : 9051	6067 : 9051
6028 : 9048	6068 : 9048	6028 : 9049	6068 : 9049	6028 : 9051	6068 : 9051
6029 : 9048	6069 : 9048	6029 : 9049	6069 : 9049	6029 : 9051	6069 : 9051
6030 : 9048	6070 : 9048	6030 : 9049	6070 : 9049	6030 : 9051	6070 : 9051
6031 : 9048	6071 : 9048	6031 : 9049	6071 : 9049	6031 : 9051	6071 : 9051
6032 : 9048	6072 : 9048	6032 : 9049	6072 : 9049	6032 : 9051	6072 : 9051
6033 : 9048	6073 : 9048	6033 : 9049	6073 : 9049	6033 : 9051	6073 : 9051
6034 : 9048	6074 : 9048	6034 : 9049	6074 : 9049	6034 : 9051	6074 : 9051
6035 : 9048	6075 : 9048	6035 : 9049	6075 : 9049	6035 : 9051	6075 : 9051
6036 : 9048	6076 : 9048	6036 : 9049	6076 : 9049	6036 : 9051	6076 : 9051
6037 : 9048	6077 : 9048	6037 : 9049	6077 : 9049	6037 : 9051	6077 : 9051
6038 : 9048	6078 : 9048	6038 : 9049	6078 : 9049	6038 : 9051	6078 : 9051
6039 : 9048		6039 : 9049		6039 : 9051	

10

20

30

【表 5－8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9052	6040:9052	6000:9053	6040:9053	6000:9054	6040:9054
6001:9052	6041:9052	6001:9053	6041:9053	6001:9054	6041:9054
6002:9052	6042:9052	6002:9053	6042:9053	6002:9054	6042:9054
6003:9052	6043:9052	6003:9053	6043:9053	6003:9054	6043:9054
6004:9052	6044:9052	6004:9053	6044:9053	6004:9054	6044:9054
6005:9052	6045:9052	6005:9053	6045:9053	6005:9054	6045:9054
6006:9052	6046:9052	6006:9053	6046:9053	6006:9054	6046:9054
6007:9052	6047:9052	6007:9053	6047:9053	6007:9054	6047:9054
6008:9052	6048:9052	6008:9053	6048:9053	6008:9054	6048:9054
6009:9052	6049:9052	6009:9053	6049:9053	6009:9054	6049:9054
6010:9052	6050:9052	6010:9053	6050:9053	6010:9054	6050:9054
6011:9052	6051:9052	6011:9053	6051:9053	6011:9054	6051:9054
6012:9052	6052:9052	6012:9053	6052:9053	6012:9054	6052:9054
6013:9052	6053:9052	6013:9053	6053:9053	6013:9054	6053:9054
6014:9052	6054:9052	6014:9053	6054:9053	6014:9054	6054:9054
6015:9052	6055:9052	6015:9053	6055:9053	6015:9054	6055:9054
6016:9052	6056:9052	6016:9053	6056:9053	6016:9054	6056:9054
6017:9052	6057:9052	6017:9053	6057:9053	6017:9054	6057:9054
6018:9052	6058:9052	6018:9053	6058:9053	6018:9054	6058:9054
6019:9052	6059:9052	6019:9053	6059:9053	6019:9054	6059:9054
6020:9052	6060:9052	6020:9053	6060:9053	6020:9054	6060:9054
6021:9052	6061:9052	6021:9053	6061:9053	6021:9054	6061:9054
6022:9052	6062:9052	6022:9053	6062:9053	6022:9054	6062:9054
6023:9052	6063:9052	6023:9053	6063:9053	6023:9054	6063:9054
6024:9052	6064:9052	6024:9053	6064:9053	6024:9054	6064:9054
6025:9052	6065:9052	6025:9053	6065:9053	6025:9054	6065:9054
6026:9052	6066:9052	6026:9053	6066:9053	6026:9054	6066:9054
6027:9052	6067:9052	6027:9053	6067:9053	6027:9054	6067:9054
6028:9052	6068:9052	6028:9053	6068:9053	6028:9054	6068:9054
6029:9052	6069:9052	6029:9053	6069:9053	6029:9054	6069:9054
6030:9052	6070:9052	6030:9053	6070:9053	6030:9054	6070:9054
6031:9052	6071:9052	6031:9053	6071:9053	6031:9054	6071:9054
6032:9052	6072:9052	6032:9053	6072:9053	6032:9054	6072:9054
6033:9052	6073:9052	6033:9053	6073:9053	6033:9054	6073:9054
6034:9052	6074:9052	6034:9053	6074:9053	6034:9054	6074:9054
6035:9052	6075:9052	6035:9053	6075:9053	6035:9054	6075:9054
6036:9052	6076:9052	6036:9053	6076:9053	6036:9054	6076:9054
6037:9052	6077:9052	6037:9053	6077:9053	6037:9054	6077:9054
6038:9052	6078:9052	6038:9053	6078:9053	6038:9054	6078:9054
6039:9052		6039:9053		6039:9054	

10

20

30

40

【表 5 - 9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9055	6040:9055	6000:9056	6040:9056	6000:9057	6040:9057
6001:9055	6041:9055	6001:9056	6041:9056	6001:9057	6041:9057
6002:9055	6042:9055	6002:9056	6042:9056	6002:9057	6042:9057
6003:9055	6043:9055	6003:9056	6043:9056	6003:9057	6043:9057
6004:9055	6044:9055	6004:9056	6044:9056	6004:9057	6044:9057
6005:9055	6045:9055	6005:9056	6045:9056	6005:9057	6045:9057
6006:9055	6046:9055	6006:9056	6046:9056	6006:9057	6046:9057
6007:9055	6047:9055	6007:9056	6047:9056	6007:9057	6047:9057
6008:9055	6048:9055	6008:9056	6048:9056	6008:9057	6048:9057
6009:9055	6049:9055	6009:9056	6049:9056	6009:9057	6049:9057
6010:9055	6050:9055	6010:9056	6050:9056	6010:9057	6050:9057
6011:9055	6051:9055	6011:9056	6051:9056	6011:9057	6051:9057
6012:9055	6052:9055	6012:9056	6052:9056	6012:9057	6052:9057
6013:9055	6053:9055	6013:9056	6053:9056	6013:9057	6053:9057
6014:9055	6054:9055	6014:9056	6054:9056	6014:9057	6054:9057
6015:9055	6055:9055	6015:9056	6055:9056	6015:9057	6055:9057
6016:9055	6056:9055	6016:9056	6056:9056	6016:9057	6056:9057
6017:9055	6057:9055	6017:9056	6057:9056	6017:9057	6057:9057
6018:9055	6058:9055	6018:9056	6058:9056	6018:9057	6058:9057
6019:9055	6059:9055	6019:9056	6059:9056	6019:9057	6059:9057
6020:9055	6060:9055	6020:9056	6060:9056	6020:9057	6060:9057
6021:9055	6061:9055	6021:9056	6061:9056	6021:9057	6061:9057
6022:9055	6062:9055	6022:9056	6062:9056	6022:9057	6062:9057
6023:9055	6063:9055	6023:9056	6063:9056	6023:9057	6063:9057
6024:9055	6064:9055	6024:9056	6064:9056	6024:9057	6064:9057
6025:9055	6065:9055	6025:9056	6065:9056	6025:9057	6065:9057
6026:9055	6066:9055	6026:9056	6066:9056	6026:9057	6066:9057
6027:9055	6067:9055	6027:9056	6067:9056	6027:9057	6067:9057
6028:9055	6068:9055	6028:9056	6068:9056	6028:9057	6068:9057
6029:9055	6069:9055	6029:9056	6069:9056	6029:9057	6069:9057
6030:9055	6070:9055	6030:9056	6070:9056	6030:9057	6070:9057
6031:9055	6071:9055	6031:9056	6071:9056	6031:9057	6071:9057
6032:9055	6072:9055	6032:9056	6072:9056	6032:9057	6072:9057
6033:9055	6073:9055	6033:9056	6073:9056	6033:9057	6073:9057
6034:9055	6074:9055	6034:9056	6074:9056	6034:9057	6074:9057
6035:9055	6075:9055	6035:9056	6075:9056	6035:9057	6075:9057
6036:9055	6076:9055	6036:9056	6076:9056	6036:9057	6076:9057
6037:9055	6077:9055	6037:9056	6077:9056	6037:9057	6077:9057
6038:9055	6078:9055	6038:9056	6078:9056	6038:9057	6078:9057
6039:9055		6039:9056		6039:9057	

10

20

30

【表 5 - 1 0】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9058	6040:9058	6000:9060	6040:9060	6000:9061	6040:9061
6001:9058	6041:9058	6001:9060	6041:9060	6001:9061	6041:9061
6002:9058	6042:9058	6002:9060	6042:9060	6002:9061	6042:9061
6003:9058	6043:9058	6003:9060	6043:9060	6003:9061	6043:9061
6004:9058	6044:9058	6004:9060	6044:9060	6004:9061	6044:9061
6005:9058	6045:9058	6005:9060	6045:9060	6005:9061	6045:9061
6006:9058	6046:9058	6006:9060	6046:9060	6006:9061	6046:9061
6007:9058	6047:9058	6007:9060	6047:9060	6007:9061	6047:9061
6008:9058	6048:9058	6008:9060	6048:9060	6008:9061	6048:9061
6009:9058	6049:9058	6009:9060	6049:9060	6009:9061	6049:9061
6010:9058	6050:9058	6010:9060	6050:9060	6010:9061	6050:9061
6011:9058	6051:9058	6011:9060	6051:9060	6011:9061	6051:9061
6012:9058	6052:9058	6012:9060	6052:9060	6012:9061	6052:9061
6013:9058	6053:9058	6013:9060	6053:9060	6013:9061	6053:9061
6014:9058	6054:9058	6014:9060	6054:9060	6014:9061	6054:9061
6015:9058	6055:9058	6015:9060	6055:9060	6015:9061	6055:9061
6016:9058	6056:9058	6016:9060	6056:9060	6016:9061	6056:9061
6017:9058	6057:9058	6017:9060	6057:9060	6017:9061	6057:9061
6018:9058	6058:9058	6018:9060	6058:9060	6018:9061	6058:9061
6019:9058	6059:9058	6019:9060	6059:9060	6019:9061	6059:9061
6020:9058	6060:9058	6020:9060	6060:9060	6020:9061	6060:9061
6021:9058	6061:9058	6021:9060	6061:9060	6021:9061	6061:9061
6022:9058	6062:9058	6022:9060	6062:9060	6022:9061	6062:9061
6023:9058	6063:9058	6023:9060	6063:9060	6023:9061	6063:9061
6024:9058	6064:9058	6024:9060	6064:9060	6024:9061	6064:9061
6025:9058	6065:9058	6025:9060	6065:9060	6025:9061	6065:9061
6026:9058	6066:9058	6026:9060	6066:9060	6026:9061	6066:9061
6027:9058	6067:9058	6027:9060	6067:9060	6027:9061	6067:9061
6028:9058	6068:9058	6028:9060	6068:9060	6028:9061	6068:9061
6029:9058	6069:9058	6029:9060	6069:9060	6029:9061	6069:9061
6030:9058	6070:9058	6030:9060	6070:9060	6030:9061	6070:9061
6031:9058	6071:9058	6031:9060	6071:9060	6031:9061	6071:9061
6032:9058	6072:9058	6032:9060	6072:9060	6032:9061	6072:9061
6033:9058	6073:9058	6033:9060	6073:9060	6033:9061	6073:9061
6034:9058	6074:9058	6034:9060	6074:9060	6034:9061	6074:9061
6035:9058	6075:9058	6035:9060	6075:9060	6035:9061	6075:9061
6036:9058	6076:9058	6036:9060	6076:9060	6036:9061	6076:9061
6037:9058	6077:9058	6037:9060	6077:9060	6037:9061	6077:9061
6038:9058	6078:9058	6038:9060	6078:9060	6038:9061	6078:9061
6039:9058		6039:9060		6039:9061	

10

20

30

【表 5 - 1 1】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9062	6040 : 9062	6000 : 9063	6040 : 9063	6000 : 9064	6040 : 9064
6001 : 9062	6041 : 9062	6001 : 9063	6041 : 9063	6001 : 9064	6041 : 9064
6002 : 9062	6042 : 9062	6002 : 9063	6042 : 9063	6002 : 9064	6042 : 9064
6003 : 9062	6043 : 9062	6003 : 9063	6043 : 9063	6003 : 9064	6043 : 9064
6004 : 9062	6044 : 9062	6004 : 9063	6044 : 9063	6004 : 9064	6044 : 9064
6005 : 9062	6045 : 9062	6005 : 9063	6045 : 9063	6005 : 9064	6045 : 9064
6006 : 9062	6046 : 9062	6006 : 9063	6046 : 9063	6006 : 9064	6046 : 9064
6007 : 9062	6047 : 9062	6007 : 9063	6047 : 9063	6007 : 9064	6047 : 9064
6008 : 9062	6048 : 9062	6008 : 9063	6048 : 9063	6008 : 9064	6048 : 9064
6009 : 9062	6049 : 9062	6009 : 9063	6049 : 9063	6009 : 9064	6049 : 9064
6010 : 9062	6050 : 9062	6010 : 9063	6050 : 9063	6010 : 9064	6050 : 9064
6011 : 9062	6051 : 9062	6011 : 9063	6051 : 9063	6011 : 9064	6051 : 9064
6012 : 9062	6052 : 9062	6012 : 9063	6052 : 9063	6012 : 9064	6052 : 9064
6013 : 9062	6053 : 9062	6013 : 9063	6053 : 9063	6013 : 9064	6053 : 9064
6014 : 9062	6054 : 9062	6014 : 9063	6054 : 9063	6014 : 9064	6054 : 9064
6015 : 9062	6055 : 9062	6015 : 9063	6055 : 9063	6015 : 9064	6055 : 9064
6016 : 9062	6056 : 9062	6016 : 9063	6056 : 9063	6016 : 9064	6056 : 9064
6017 : 9062	6057 : 9062	6017 : 9063	6057 : 9063	6017 : 9064	6057 : 9064
6018 : 9062	6058 : 9062	6018 : 9063	6058 : 9063	6018 : 9064	6058 : 9064
6019 : 9062	6059 : 9062	6019 : 9063	6059 : 9063	6019 : 9064	6059 : 9064
6020 : 9062	6060 : 9062	6020 : 9063	6060 : 9063	6020 : 9064	6060 : 9064
6021 : 9062	6061 : 9062	6021 : 9063	6061 : 9063	6021 : 9064	6061 : 9064
6022 : 9062	6062 : 9062	6022 : 9063	6062 : 9063	6022 : 9064	6062 : 9064
6023 : 9062	6063 : 9062	6023 : 9063	6063 : 9063	6023 : 9064	6063 : 9064
6024 : 9062	6064 : 9062	6024 : 9063	6064 : 9063	6024 : 9064	6064 : 9064
6025 : 9062	6065 : 9062	6025 : 9063	6065 : 9063	6025 : 9064	6065 : 9064
6026 : 9062	6066 : 9062	6026 : 9063	6066 : 9063	6026 : 9064	6066 : 9064
6027 : 9062	6067 : 9062	6027 : 9063	6067 : 9063	6027 : 9064	6067 : 9064
6028 : 9062	6068 : 9062	6028 : 9063	6068 : 9063	6028 : 9064	6068 : 9064
6029 : 9062	6069 : 9062	6029 : 9063	6069 : 9063	6029 : 9064	6069 : 9064
6030 : 9062	6070 : 9062	6030 : 9063	6070 : 9063	6030 : 9064	6070 : 9064
6031 : 9062	6071 : 9062	6031 : 9063	6071 : 9063	6031 : 9064	6071 : 9064
6032 : 9062	6072 : 9062	6032 : 9063	6072 : 9063	6032 : 9064	6072 : 9064
6033 : 9062	6073 : 9062	6033 : 9063	6073 : 9063	6033 : 9064	6073 : 9064
6034 : 9062	6074 : 9062	6034 : 9063	6074 : 9063	6034 : 9064	6074 : 9064
6035 : 9062	6075 : 9062	6035 : 9063	6075 : 9063	6035 : 9064	6075 : 9064
6036 : 9062	6076 : 9062	6036 : 9063	6076 : 9063	6036 : 9064	6076 : 9064
6037 : 9062	6077 : 9062	6037 : 9063	6077 : 9063	6037 : 9064	6077 : 9064
6038 : 9062	6078 : 9062	6038 : 9063	6078 : 9063	6038 : 9064	6078 : 9064
6039 : 9062		6039 : 9063		6039 : 9064	

10

20

30

【表 5 - 1 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9065	6040 : 9065	6000 : 9066	6040 : 9066	6000 : 9067	6040 : 9067
6001 : 9065	6041 : 9065	6001 : 9066	6041 : 9066	6001 : 9067	6041 : 9067
6002 : 9065	6042 : 9065	6002 : 9066	6042 : 9066	6002 : 9067	6042 : 9067
6003 : 9065	6043 : 9065	6003 : 9066	6043 : 9066	6003 : 9067	6043 : 9067
6004 : 9065	6044 : 9065	6004 : 9066	6044 : 9066	6004 : 9067	6044 : 9067
6005 : 9065	6045 : 9065	6005 : 9066	6045 : 9066	6005 : 9067	6045 : 9067
6006 : 9065	6046 : 9065	6006 : 9066	6046 : 9066	6006 : 9067	6046 : 9067
6007 : 9065	6047 : 9065	6007 : 9066	6047 : 9066	6007 : 9067	6047 : 9067
6008 : 9065	6048 : 9065	6008 : 9066	6048 : 9066	6008 : 9067	6048 : 9067
6009 : 9065	6049 : 9065	6009 : 9066	6049 : 9066	6009 : 9067	6049 : 9067
6010 : 9065	6050 : 9065	6010 : 9066	6050 : 9066	6010 : 9067	6050 : 9067
6011 : 9065	6051 : 9065	6011 : 9066	6051 : 9066	6011 : 9067	6051 : 9067
6012 : 9065	6052 : 9065	6012 : 9066	6052 : 9066	6012 : 9067	6052 : 9067
6013 : 9065	6053 : 9065	6013 : 9066	6053 : 9066	6013 : 9067	6053 : 9067
6014 : 9065	6054 : 9065	6014 : 9066	6054 : 9066	6014 : 9067	6054 : 9067
6015 : 9065	6055 : 9065	6015 : 9066	6055 : 9066	6015 : 9067	6055 : 9067
6016 : 9065	6056 : 9065	6016 : 9066	6056 : 9066	6016 : 9067	6056 : 9067
6017 : 9065	6057 : 9065	6017 : 9066	6057 : 9066	6017 : 9067	6057 : 9067
6018 : 9065	6058 : 9065	6018 : 9066	6058 : 9066	6018 : 9067	6058 : 9067
6019 : 9065	6059 : 9065	6019 : 9066	6059 : 9066	6019 : 9067	6059 : 9067
6020 : 9065	6060 : 9065	6020 : 9066	6060 : 9066	6020 : 9067	6060 : 9067
6021 : 9065	6061 : 9065	6021 : 9066	6061 : 9066	6021 : 9067	6061 : 9067
6022 : 9065	6062 : 9065	6022 : 9066	6062 : 9066	6022 : 9067	6062 : 9067
6023 : 9065	6063 : 9065	6023 : 9066	6063 : 9066	6023 : 9067	6063 : 9067
6024 : 9065	6064 : 9065	6024 : 9066	6064 : 9066	6024 : 9067	6064 : 9067
6025 : 9065	6065 : 9065	6025 : 9066	6065 : 9066	6025 : 9067	6065 : 9067
6026 : 9065	6066 : 9065	6026 : 9066	6066 : 9066	6026 : 9067	6066 : 9067
6027 : 9065	6067 : 9065	6027 : 9066	6067 : 9066	6027 : 9067	6067 : 9067
6028 : 9065	6068 : 9065	6028 : 9066	6068 : 9066	6028 : 9067	6068 : 9067
6029 : 9065	6069 : 9065	6029 : 9066	6069 : 9066	6029 : 9067	6069 : 9067
6030 : 9065	6070 : 9065	6030 : 9066	6070 : 9066	6030 : 9067	6070 : 9067
6031 : 9065	6071 : 9065	6031 : 9066	6071 : 9066	6031 : 9067	6071 : 9067
6032 : 9065	6072 : 9065	6032 : 9066	6072 : 9066	6032 : 9067	6072 : 9067
6033 : 9065	6073 : 9065	6033 : 9066	6073 : 9066	6033 : 9067	6073 : 9067
6034 : 9065	6074 : 9065	6034 : 9066	6074 : 9066	6034 : 9067	6074 : 9067
6035 : 9065	6075 : 9065	6035 : 9066	6075 : 9066	6035 : 9067	6075 : 9067
6036 : 9065	6076 : 9065	6036 : 9066	6076 : 9066	6036 : 9067	6076 : 9067
6037 : 9065	6077 : 9065	6037 : 9066	6077 : 9066	6037 : 9067	6077 : 9067
6038 : 9065	6078 : 9065	6038 : 9066	6078 : 9066	6038 : 9067	6078 : 9067
6039 : 9065		6039 : 9066		6039 : 9067	

10

20

30

40

【表 5 - 1 3】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9068	6040 : 9068	6000 : 9069	6040 : 9069	6000 : 9070	6040 : 9070
6001 : 9068	6041 : 9068	6001 : 9069	6041 : 9069	6001 : 9070	6041 : 9070
6002 : 9068	6042 : 9068	6002 : 9069	6042 : 9069	6002 : 9070	6042 : 9070
6003 : 9068	6043 : 9068	6003 : 9069	6043 : 9069	6003 : 9070	6043 : 9070
6004 : 9068	6044 : 9068	6004 : 9069	6044 : 9069	6004 : 9070	6044 : 9070
6005 : 9068	6045 : 9068	6005 : 9069	6045 : 9069	6005 : 9070	6045 : 9070
6006 : 9068	6046 : 9068	6006 : 9069	6046 : 9069	6006 : 9070	6046 : 9070
6007 : 9068	6047 : 9068	6007 : 9069	6047 : 9069	6007 : 9070	6047 : 9070
6008 : 9068	6048 : 9068	6008 : 9069	6048 : 9069	6008 : 9070	6048 : 9070
6009 : 9068	6049 : 9068	6009 : 9069	6049 : 9069	6009 : 9070	6049 : 9070
6010 : 9068	6050 : 9068	6010 : 9069	6050 : 9069	6010 : 9070	6050 : 9070
6011 : 9068	6051 : 9068	6011 : 9069	6051 : 9069	6011 : 9070	6051 : 9070
6012 : 9068	6052 : 9068	6012 : 9069	6052 : 9069	6012 : 9070	6052 : 9070
6013 : 9068	6053 : 9068	6013 : 9069	6053 : 9069	6013 : 9070	6053 : 9070
6014 : 9068	6054 : 9068	6014 : 9069	6054 : 9069	6014 : 9070	6054 : 9070
6015 : 9068	6055 : 9068	6015 : 9069	6055 : 9069	6015 : 9070	6055 : 9070
6016 : 9068	6056 : 9068	6016 : 9069	6056 : 9069	6016 : 9070	6056 : 9070
6017 : 9068	6057 : 9068	6017 : 9069	6057 : 9069	6017 : 9070	6057 : 9070
6018 : 9068	6058 : 9068	6018 : 9069	6058 : 9069	6018 : 9070	6058 : 9070
6019 : 9068	6059 : 9068	6019 : 9069	6059 : 9069	6019 : 9070	6059 : 9070
6020 : 9068	6060 : 9068	6020 : 9069	6060 : 9069	6020 : 9070	6060 : 9070
6021 : 9068	6061 : 9068	6021 : 9069	6061 : 9069	6021 : 9070	6061 : 9070
6022 : 9068	6062 : 9068	6022 : 9069	6062 : 9069	6022 : 9070	6062 : 9070
6023 : 9068	6063 : 9068	6023 : 9069	6063 : 9069	6023 : 9070	6063 : 9070
6024 : 9068	6064 : 9068	6024 : 9069	6064 : 9069	6024 : 9070	6064 : 9070
6025 : 9068	6065 : 9068	6025 : 9069	6065 : 9069	6025 : 9070	6065 : 9070
6026 : 9068	6066 : 9068	6026 : 9069	6066 : 9069	6026 : 9070	6066 : 9070
6027 : 9068	6067 : 9068	6027 : 9069	6067 : 9069	6027 : 9070	6067 : 9070
6028 : 9068	6068 : 9068	6028 : 9069	6068 : 9069	6028 : 9070	6068 : 9070
6029 : 9068	6069 : 9068	6029 : 9069	6069 : 9069	6029 : 9070	6069 : 9070
6030 : 9068	6070 : 9068	6030 : 9069	6070 : 9069	6030 : 9070	6070 : 9070
6031 : 9068	6071 : 9068	6031 : 9069	6071 : 9069	6031 : 9070	6071 : 9070
6032 : 9068	6072 : 9068	6032 : 9069	6072 : 9069	6032 : 9070	6072 : 9070
6033 : 9068	6073 : 9068	6033 : 9069	6073 : 9069	6033 : 9070	6073 : 9070
6034 : 9068	6074 : 9068	6034 : 9069	6074 : 9069	6034 : 9070	6074 : 9070
6035 : 9068	6075 : 9068	6035 : 9069	6075 : 9069	6035 : 9070	6075 : 9070
6036 : 9068	6076 : 9068	6036 : 9069	6076 : 9069	6036 : 9070	6076 : 9070
6037 : 9068	6077 : 9068	6037 : 9069	6077 : 9069	6037 : 9070	6077 : 9070
6038 : 9068	6078 : 9068	6038 : 9069	6078 : 9069	6038 : 9070	6078 : 9070
6039 : 9068		6039 : 9069		6039 : 9070	

10

20

30

40

【表 5 - 1 4】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9071	6040 : 9071	6000 : 9072	6040 : 9072	6000 : 9072	6040 : 9072
6001 : 9071	6041 : 9071	6001 : 9072	6041 : 9072	6001 : 9072	6041 : 9072
6002 : 9071	6042 : 9071	6002 : 9072	6042 : 9072	6002 : 9072	6042 : 9072
6003 : 9071	6043 : 9071	6003 : 9072	6043 : 9072	6003 : 9072	6043 : 9072
6004 : 9071	6044 : 9071	6004 : 9072	6044 : 9072	6004 : 9072	6044 : 9072
6005 : 9071	6045 : 9071	6005 : 9072	6045 : 9072	6005 : 9072	6045 : 9072
6006 : 9071	6046 : 9071	6006 : 9072	6046 : 9072	6006 : 9072	6046 : 9072
6007 : 9071	6047 : 9071	6007 : 9072	6047 : 9072	6007 : 9072	6047 : 9072
6008 : 9071	6048 : 9071	6008 : 9072	6048 : 9072	6008 : 9072	6048 : 9072
6009 : 9071	6049 : 9071	6009 : 9072	6049 : 9072	6009 : 9072	6049 : 9072
6010 : 9071	6050 : 9071	6010 : 9072	6050 : 9072	6010 : 9072	6050 : 9072
6011 : 9071	6051 : 9071	6011 : 9072	6051 : 9072	6011 : 9072	6051 : 9072
6012 : 9071	6052 : 9071	6012 : 9072	6052 : 9072	6012 : 9072	6052 : 9072
6013 : 9071	6053 : 9071	6013 : 9072	6053 : 9072	6013 : 9072	6053 : 9072
6014 : 9071	6054 : 9071	6014 : 9072	6054 : 9072	6014 : 9072	6054 : 9072
6015 : 9071	6055 : 9071	6015 : 9072	6055 : 9072	6015 : 9072	6055 : 9072
6016 : 9071	6056 : 9071	6016 : 9072	6056 : 9072	6016 : 9072	6056 : 9072
6017 : 9071	6057 : 9071	6017 : 9072	6057 : 9072	6017 : 9072	6057 : 9072
6018 : 9071	6058 : 9071	6018 : 9072	6058 : 9072	6018 : 9072	6058 : 9072
6019 : 9071	6059 : 9071	6019 : 9072	6059 : 9072	6019 : 9072	6059 : 9072
6020 : 9071	6060 : 9071	6020 : 9072	6060 : 9072	6020 : 9072	6060 : 9072
6021 : 9071	6061 : 9071	6021 : 9072	6061 : 9072	6021 : 9072	6061 : 9072
6022 : 9071	6062 : 9071	6022 : 9072	6062 : 9072	6022 : 9072	6062 : 9072
6023 : 9071	6063 : 9071	6023 : 9072	6063 : 9072	6023 : 9072	6063 : 9072
6024 : 9071	6064 : 9071	6024 : 9072	6064 : 9072	6024 : 9072	6064 : 9072
6025 : 9071	6065 : 9071	6025 : 9072	6065 : 9072	6025 : 9072	6065 : 9072
6026 : 9071	6066 : 9071	6026 : 9072	6066 : 9072	6026 : 9072	6066 : 9072
6027 : 9071	6067 : 9071	6027 : 9072	6067 : 9072	6027 : 9072	6067 : 9072
6028 : 9071	6068 : 9071	6028 : 9072	6068 : 9072	6028 : 9072	6068 : 9072
6029 : 9071	6069 : 9071	6029 : 9072	6069 : 9072	6029 : 9072	6069 : 9072
6030 : 9071	6070 : 9071	6030 : 9072	6070 : 9072	6030 : 9072	6070 : 9072
6031 : 9071	6071 : 9071	6031 : 9072	6071 : 9072	6031 : 9072	6071 : 9072
6032 : 9071	6072 : 9071	6032 : 9072	6072 : 9072	6032 : 9072	6072 : 9072
6033 : 9071	6073 : 9071	6033 : 9072	6073 : 9072	6033 : 9072	6073 : 9072
6034 : 9071	6074 : 9071	6034 : 9072	6074 : 9072	6034 : 9072	6074 : 9072
6035 : 9071	6075 : 9071	6035 : 9072	6075 : 9072	6035 : 9072	6075 : 9072
6036 : 9071	6076 : 9071	6036 : 9072	6076 : 9072	6036 : 9072	6076 : 9072
6037 : 9071	6077 : 9071	6037 : 9072	6077 : 9072	6037 : 9072	6077 : 9072
6038 : 9071	6078 : 9071	6038 : 9072	6078 : 9072	6038 : 9072	6078 : 9072
6039 : 9071		6039 : 9072		6039 : 9072	

10

20

30

40

【表 5 - 1 5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9073	6040:9073	6000:9074	6040:9074	6000:9075	6040:9075
6001:9073	6041:9073	6001:9074	6041:9074	6001:9075	6041:9075
6002:9073	6042:9073	6002:9074	6042:9074	6002:9075	6042:9075
6003:9073	6043:9073	6003:9074	6043:9074	6003:9075	6043:9075
6004:9073	6044:9073	6004:9074	6044:9074	6004:9075	6044:9075
6005:9073	6045:9073	6005:9074	6045:9074	6005:9075	6045:9075
6006:9073	6046:9073	6006:9074	6046:9074	6006:9075	6046:9075
6007:9073	6047:9073	6007:9074	6047:9074	6007:9075	6047:9075
6008:9073	6048:9073	6008:9074	6048:9074	6008:9075	6048:9075
6009:9073	6049:9073	6009:9074	6049:9074	6009:9075	6049:9075
6010:9073	6050:9073	6010:9074	6050:9074	6010:9075	6050:9075
6011:9073	6051:9073	6011:9074	6051:9074	6011:9075	6051:9075
6012:9073	6052:9073	6012:9074	6052:9074	6012:9075	6052:9075
6013:9073	6053:9073	6013:9074	6053:9074	6013:9075	6053:9075
6014:9073	6054:9073	6014:9074	6054:9074	6014:9075	6054:9075
6015:9073	6055:9073	6015:9074	6055:9074	6015:9075	6055:9075
6016:9073	6056:9073	6016:9074	6056:9074	6016:9075	6056:9075
6017:9073	6057:9073	6017:9074	6057:9074	6017:9075	6057:9075
6018:9073	6058:9073	6018:9074	6058:9074	6018:9075	6058:9075
6019:9073	6059:9073	6019:9074	6059:9074	6019:9075	6059:9075
6020:9073	6060:9073	6020:9074	6060:9074	6020:9075	6060:9075
6021:9073	6061:9073	6021:9074	6061:9074	6021:9075	6061:9075
6022:9073	6062:9073	6022:9074	6062:9074	6022:9075	6062:9075
6023:9073	6063:9073	6023:9074	6063:9074	6023:9075	6063:9075
6024:9073	6064:9073	6024:9074	6064:9074	6024:9075	6064:9075
6025:9073	6065:9073	6025:9074	6065:9074	6025:9075	6065:9075
6026:9073	6066:9073	6026:9074	6066:9074	6026:9075	6066:9075
6027:9073	6067:9073	6027:9074	6067:9074	6027:9075	6067:9075
6028:9073	6068:9073	6028:9074	6068:9074	6028:9075	6068:9075
6029:9073	6069:9073	6029:9074	6069:9074	6029:9075	6069:9075
6030:9073	6070:9073	6030:9074	6070:9074	6030:9075	6070:9075
6031:9073	6071:9073	6031:9074	6071:9074	6031:9075	6071:9075
6032:9073	6072:9073	6032:9074	6072:9074	6032:9075	6072:9075
6033:9073	6073:9073	6033:9074	6073:9074	6033:9075	6073:9075
6034:9073	6074:9073	6034:9074	6074:9074	6034:9075	6074:9075
6035:9073	6075:9073	6035:9074	6075:9074	6035:9075	6075:9075
6036:9073	6076:9073	6036:9074	6076:9074	6036:9075	6076:9075
6037:9073	6077:9073	6037:9074	6077:9074	6037:9075	6077:9075
6038:9073	6078:9073	6038:9074	6078:9074	6038:9075	6078:9075
6039:9073		6039:9074		6039:9075	

10

20

30

【表 5 - 1 6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9076	6040:9076	6000:9077	6040:9077	6000:9078	6040:9078
6001:9076	6041:9076	6001:9077	6041:9077	6001:9078	6041:9078
6002:9076	6042:9076	6002:9077	6042:9077	6002:9078	6042:9078
6003:9076	6043:9076	6003:9077	6043:9077	6003:9078	6043:9078
6004:9076	6044:9076	6004:9077	6044:9077	6004:9078	6044:9078
6005:9076	6045:9076	6005:9077	6045:9077	6005:9078	6045:9078
6006:9076	6046:9076	6006:9077	6046:9077	6006:9078	6046:9078
6007:9076	6047:9076	6007:9077	6047:9077	6007:9078	6047:9078
6008:9076	6048:9076	6008:9077	6048:9077	6008:9078	6048:9078
6009:9076	6049:9076	6009:9077	6049:9077	6009:9078	6049:9078
6010:9076	6050:9076	6010:9077	6050:9077	6010:9078	6050:9078
6011:9076	6051:9076	6011:9077	6051:9077	6011:9078	6051:9078
6012:9076	6052:9076	6012:9077	6052:9077	6012:9078	6052:9078
6013:9076	6053:9076	6013:9077	6053:9077	6013:9078	6053:9078
6014:9076	6054:9076	6014:9077	6054:9077	6014:9078	6054:9078
6015:9076	6055:9076	6015:9077	6055:9077	6015:9078	6055:9078
6016:9076	6056:9076	6016:9077	6056:9077	6016:9078	6056:9078
6017:9076	6057:9076	6017:9077	6057:9077	6017:9078	6057:9078
6018:9076	6058:9076	6018:9077	6058:9077	6018:9078	6058:9078
6019:9076	6059:9076	6019:9077	6059:9077	6019:9078	6059:9078
6020:9076	6060:9076	6020:9077	6060:9077	6020:9078	6060:9078
6021:9076	6061:9076	6021:9077	6061:9077	6021:9078	6061:9078
6022:9076	6062:9076	6022:9077	6062:9077	6022:9078	6062:9078
6023:9076	6063:9076	6023:9077	6063:9077	6023:9078	6063:9078
6024:9076	6064:9076	6024:9077	6064:9077	6024:9078	6064:9078
6025:9076	6065:9076	6025:9077	6065:9077	6025:9078	6065:9078
6026:9076	6066:9076	6026:9077	6066:9077	6026:9078	6066:9078
6027:9076	6067:9076	6027:9077	6067:9077	6027:9078	6067:9078
6028:9076	6068:9076	6028:9077	6068:9077	6028:9078	6068:9078
6029:9076	6069:9076	6029:9077	6069:9077	6029:9078	6069:9078
6030:9076	6070:9076	6030:9077	6070:9077	6030:9078	6070:9078
6031:9076	6071:9076	6031:9077	6071:9077	6031:9078	6071:9078
6032:9076	6072:9076	6032:9077	6072:9077	6032:9078	6072:9078
6033:9076	6073:9076	6033:9077	6073:9077	6033:9078	6073:9078
6034:9076	6074:9076	6034:9077	6074:9077	6034:9078	6074:9078
6035:9076	6075:9076	6035:9077	6075:9077	6035:9078	6075:9078
6036:9076	6076:9076	6036:9077	6076:9077	6036:9078	6076:9078
6037:9076	6077:9076	6037:9077	6077:9077	6037:9078	6077:9078
6038:9076	6078:9076	6038:9077	6078:9077	6038:9078	6078:9078
6039:9076		6039:9077		6039:9078	

10

20

30

【表 5 - 1 7】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9079	6040:9079	6000:9080	6040:9080	6000:9081	6040:9081
6001:9079	6041:9079	6001:9080	6041:9080	6001:9081	6041:9081
6002:9079	6042:9079	6002:9080	6042:9080	6002:9081	6042:9081
6003:9079	6043:9079	6003:9080	6043:9080	6003:9081	6043:9081
6004:9079	6044:9079	6004:9080	6044:9080	6004:9081	6044:9081
6005:9079	6045:9079	6005:9080	6045:9080	6005:9081	6045:9081
6006:9079	6046:9079	6006:9080	6046:9080	6006:9081	6046:9081
6007:9079	6047:9079	6007:9080	6047:9080	6007:9081	6047:9081
6008:9079	6048:9079	6008:9080	6048:9080	6008:9081	6048:9081
6009:9079	6049:9079	6009:9080	6049:9080	6009:9081	6049:9081
6010:9079	6050:9079	6010:9080	6050:9080	6010:9081	6050:9081
6011:9079	6051:9079	6011:9080	6051:9080	6011:9081	6051:9081
6012:9079	6052:9079	6012:9080	6052:9080	6012:9081	6052:9081
6013:9079	6053:9079	6013:9080	6053:9080	6013:9081	6053:9081
6014:9079	6054:9079	6014:9080	6054:9080	6014:9081	6054:9081
6015:9079	6055:9079	6015:9080	6055:9080	6015:9081	6055:9081
6016:9079	6056:9079	6016:9080	6056:9080	6016:9081	6056:9081
6017:9079	6057:9079	6017:9080	6057:9080	6017:9081	6057:9081
6018:9079	6058:9079	6018:9080	6058:9080	6018:9081	6058:9081
6019:9079	6059:9079	6019:9080	6059:9080	6019:9081	6059:9081
6020:9079	6060:9079	6020:9080	6060:9080	6020:9081	6060:9081
6021:9079	6061:9079	6021:9080	6061:9080	6021:9081	6061:9081
6022:9079	6062:9079	6022:9080	6062:9080	6022:9081	6062:9081
6023:9079	6063:9079	6023:9080	6063:9080	6023:9081	6063:9081
6024:9079	6064:9079	6024:9080	6064:9080	6024:9081	6064:9081
6025:9079	6065:9079	6025:9080	6065:9080	6025:9081	6065:9081
6026:9079	6066:9079	6026:9080	6066:9080	6026:9081	6066:9081
6027:9079	6067:9079	6027:9080	6067:9080	6027:9081	6067:9081
6028:9079	6068:9079	6028:9080	6068:9080	6028:9081	6068:9081
6029:9079	6069:9079	6029:9080	6069:9080	6029:9081	6069:9081
6030:9079	6070:9079	6030:9080	6070:9080	6030:9081	6070:9081
6031:9079	6071:9079	6031:9080	6071:9080	6031:9081	6071:9081
6032:9079	6072:9079	6032:9080	6072:9080	6032:9081	6072:9081
6033:9079	6073:9079	6033:9080	6073:9080	6033:9081	6073:9081
6034:9079	6074:9079	6034:9080	6074:9080	6034:9081	6074:9081
6035:9079	6075:9079	6035:9080	6075:9080	6035:9081	6075:9081
6036:9079	6076:9079	6036:9080	6076:9080	6036:9081	6076:9081
6037:9079	6077:9079	6037:9080	6077:9080	6037:9081	6077:9081
6038:9079	6078:9079	6038:9080	6078:9080	6038:9081	6078:9081
6039:9079		6039:9080		6039:9081	

10

20

30

【表 5 - 1 8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9082	6040:9082	6000:9083	6040:9083	6000:9084	6040:9084
6001:9082	6041:9082	6001:9083	6041:9083	6001:9084	6041:9084
6002:9082	6042:9082	6002:9083	6042:9083	6002:9084	6042:9084
6003:9082	6043:9082	6003:9083	6043:9083	6003:9084	6043:9084
6004:9082	6044:9082	6004:9083	6044:9083	6004:9084	6044:9084
6005:9082	6045:9082	6005:9083	6045:9083	6005:9084	6045:9084
6006:9082	6046:9082	6006:9083	6046:9083	6006:9084	6046:9084
6007:9082	6047:9082	6007:9083	6047:9083	6007:9084	6047:9084
6008:9082	6048:9082	6008:9083	6048:9083	6008:9084	6048:9084
6009:9082	6049:9082	6009:9083	6049:9083	6009:9084	6049:9084
6010:9082	6050:9082	6010:9083	6050:9083	6010:9084	6050:9084
6011:9082	6051:9082	6011:9083	6051:9083	6011:9084	6051:9084
6012:9082	6052:9082	6012:9083	6052:9083	6012:9084	6052:9084
6013:9082	6053:9082	6013:9083	6053:9083	6013:9084	6053:9084
6014:9082	6054:9082	6014:9083	6054:9083	6014:9084	6054:9084
6015:9082	6055:9082	6015:9083	6055:9083	6015:9084	6055:9084
6016:9082	6056:9082	6016:9083	6056:9083	6016:9084	6056:9084
6017:9082	6057:9082	6017:9083	6057:9083	6017:9084	6057:9084
6018:9082	6058:9082	6018:9083	6058:9083	6018:9084	6058:9084
6019:9082	6059:9082	6019:9083	6059:9083	6019:9084	6059:9084
6020:9082	6060:9082	6020:9083	6060:9083	6020:9084	6060:9084
6021:9082	6061:9082	6021:9083	6061:9083	6021:9084	6061:9084
6022:9082	6062:9082	6022:9083	6062:9083	6022:9084	6062:9084
6023:9082	6063:9082	6023:9083	6063:9083	6023:9084	6063:9084
6024:9082	6064:9082	6024:9083	6064:9083	6024:9084	6064:9084
6025:9082	6065:9082	6025:9083	6065:9083	6025:9084	6065:9084
6026:9082	6066:9082	6026:9083	6066:9083	6026:9084	6066:9084
6027:9082	6067:9082	6027:9083	6067:9083	6027:9084	6067:9084
6028:9082	6068:9082	6028:9083	6068:9083	6028:9084	6068:9084
6029:9082	6069:9082	6029:9083	6069:9083	6029:9084	6069:9084
6030:9082	6070:9082	6030:9083	6070:9083	6030:9084	6070:9084
6031:9082	6071:9082	6031:9083	6071:9083	6031:9084	6071:9084
6032:9082	6072:9082	6032:9083	6072:9083	6032:9084	6072:9084
6033:9082	6073:9082	6033:9083	6073:9083	6033:9084	6073:9084
6034:9082	6074:9082	6034:9083	6074:9083	6034:9084	6074:9084
6035:9082	6075:9082	6035:9083	6075:9083	6035:9084	6075:9084
6036:9082	6076:9082	6036:9083	6076:9083	6036:9084	6076:9084
6037:9082	6077:9082	6037:9083	6077:9083	6037:9084	6077:9084
6038:9082	6078:9082	6038:9083	6078:9083	6038:9084	6078:9084
6039:9082		6039:9083		6039:9084	

10

20

30

【表 5 - 1 9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9085	6040:9085	6000:9086	6040:9086	6000:9088	6040:9088
6001:9085	6041:9085	6001:9086	6041:9086	6001:9088	6041:9088
6002:9085	6042:9085	6002:9086	6042:9086	6002:9088	6042:9088
6003:9085	6043:9085	6003:9086	6043:9086	6003:9088	6043:9088
6004:9085	6044:9085	6004:9086	6044:9086	6004:9088	6044:9088
6005:9085	6045:9085	6005:9086	6045:9086	6005:9088	6045:9088
6006:9085	6046:9085	6006:9086	6046:9086	6006:9088	6046:9088
6007:9085	6047:9085	6007:9086	6047:9086	6007:9088	6047:9088
6008:9085	6048:9085	6008:9086	6048:9086	6008:9088	6048:9088
6009:9085	6049:9085	6009:9086	6049:9086	6009:9088	6049:9088
6010:9085	6050:9085	6010:9086	6050:9086	6010:9088	6050:9088
6011:9085	6051:9085	6011:9086	6051:9086	6011:9088	6051:9088
6012:9085	6052:9085	6012:9086	6052:9086	6012:9088	6052:9088
6013:9085	6053:9085	6013:9086	6053:9086	6013:9088	6053:9088
6014:9085	6054:9085	6014:9086	6054:9086	6014:9088	6054:9088
6015:9085	6055:9085	6015:9086	6055:9086	6015:9088	6055:9088
6016:9085	6056:9085	6016:9086	6056:9086	6016:9088	6056:9088
6017:9085	6057:9085	6017:9086	6057:9086	6017:9088	6057:9088
6018:9085	6058:9085	6018:9086	6058:9086	6018:9088	6058:9088
6019:9085	6059:9085	6019:9086	6059:9086	6019:9088	6059:9088
6020:9085	6060:9085	6020:9086	6060:9086	6020:9088	6060:9088
6021:9085	6061:9085	6021:9086	6061:9086	6021:9088	6061:9088
6022:9085	6062:9085	6022:9086	6062:9086	6022:9088	6062:9088
6023:9085	6063:9085	6023:9086	6063:9086	6023:9088	6063:9088
6024:9085	6064:9085	6024:9086	6064:9086	6024:9088	6064:9088
6025:9085	6065:9085	6025:9086	6065:9086	6025:9088	6065:9088
6026:9085	6066:9085	6026:9086	6066:9086	6026:9088	6066:9088
6027:9085	6067:9085	6027:9086	6067:9086	6027:9088	6067:9088
6028:9085	6068:9085	6028:9086	6068:9086	6028:9088	6068:9088
6029:9085	6069:9085	6029:9086	6069:9086	6029:9088	6069:9088
6030:9085	6070:9085	6030:9086	6070:9086	6030:9088	6070:9088
6031:9085	6071:9085	6031:9086	6071:9086	6031:9088	6071:9088
6032:9085	6072:9085	6032:9086	6072:9086	6032:9088	6072:9088
6033:9085	6073:9085	6033:9086	6073:9086	6033:9088	6073:9088
6034:9085	6074:9085	6034:9086	6074:9086	6034:9088	6074:9088
6035:9085	6075:9085	6035:9086	6075:9086	6035:9088	6075:9088
6036:9085	6076:9085	6036:9086	6076:9086	6036:9088	6076:9088
6037:9085	6077:9085	6037:9086	6077:9086	6037:9088	6077:9088
6038:9085	6078:9085	6038:9086	6078:9086	6038:9088	6078:9088
6039:9085		6039:9086		6039:9088	

10

20

30

【表 5 - 2 0】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9089	6040 : 9089	6000 : 9094	6040 : 9094	6000 : 9095	6040 : 9095
6001 : 9089	6041 : 9089	6001 : 9094	6041 : 9094	6001 : 9095	6041 : 9095
6002 : 9089	6042 : 9089	6002 : 9094	6042 : 9094	6002 : 9095	6042 : 9095
6003 : 9089	6043 : 9089	6003 : 9094	6043 : 9094	6003 : 9095	6043 : 9095
6004 : 9089	6044 : 9089	6004 : 9094	6044 : 9094	6004 : 9095	6044 : 9095
6005 : 9089	6045 : 9089	6005 : 9094	6045 : 9094	6005 : 9095	6045 : 9095
6006 : 9089	6046 : 9089	6006 : 9094	6046 : 9094	6006 : 9095	6046 : 9095
6007 : 9089	6047 : 9089	6007 : 9094	6047 : 9094	6007 : 9095	6047 : 9095
6008 : 9089	6048 : 9089	6008 : 9094	6048 : 9094	6008 : 9095	6048 : 9095
6009 : 9089	6049 : 9089	6009 : 9094	6049 : 9094	6009 : 9095	6049 : 9095
6010 : 9089	6050 : 9089	6010 : 9094	6050 : 9094	6010 : 9095	6050 : 9095
6011 : 9089	6051 : 9089	6011 : 9094	6051 : 9094	6011 : 9095	6051 : 9095
6012 : 9089	6052 : 9089	6012 : 9094	6052 : 9094	6012 : 9095	6052 : 9095
6013 : 9089	6053 : 9089	6013 : 9094	6053 : 9094	6013 : 9095	6053 : 9095
6014 : 9089	6054 : 9089	6014 : 9094	6054 : 9094	6014 : 9095	6054 : 9095
6015 : 9089	6055 : 9089	6015 : 9094	6055 : 9094	6015 : 9095	6055 : 9095
6016 : 9089	6056 : 9089	6016 : 9094	6056 : 9094	6016 : 9095	6056 : 9095
6017 : 9089	6057 : 9089	6017 : 9094	6057 : 9094	6017 : 9095	6057 : 9095
6018 : 9089	6058 : 9089	6018 : 9094	6058 : 9094	6018 : 9095	6058 : 9095
6019 : 9089	6059 : 9089	6019 : 9094	6059 : 9094	6019 : 9095	6059 : 9095
6020 : 9089	6060 : 9089	6020 : 9094	6060 : 9094	6020 : 9095	6060 : 9095
6021 : 9089	6061 : 9089	6021 : 9094	6061 : 9094	6021 : 9095	6061 : 9095
6022 : 9089	6062 : 9089	6022 : 9094	6062 : 9094	6022 : 9095	6062 : 9095
6023 : 9089	6063 : 9089	6023 : 9094	6063 : 9094	6023 : 9095	6063 : 9095
6024 : 9089	6064 : 9089	6024 : 9094	6064 : 9094	6024 : 9095	6064 : 9095
6025 : 9089	6065 : 9089	6025 : 9094	6065 : 9094	6025 : 9095	6065 : 9095
6026 : 9089	6066 : 9089	6026 : 9094	6066 : 9094	6026 : 9095	6066 : 9095
6027 : 9089	6067 : 9089	6027 : 9094	6067 : 9094	6027 : 9095	6067 : 9095
6028 : 9089	6068 : 9089	6028 : 9094	6068 : 9094	6028 : 9095	6068 : 9095
6029 : 9089	6069 : 9089	6029 : 9094	6069 : 9094	6029 : 9095	6069 : 9095
6030 : 9089	6070 : 9089	6030 : 9094	6070 : 9094	6030 : 9095	6070 : 9095
6031 : 9089	6071 : 9089	6031 : 9094	6071 : 9094	6031 : 9095	6071 : 9095
6032 : 9089	6072 : 9089	6032 : 9094	6072 : 9094	6032 : 9095	6072 : 9095
6033 : 9089	6073 : 9089	6033 : 9094	6073 : 9094	6033 : 9095	6073 : 9095
6034 : 9089	6074 : 9089	6034 : 9094	6074 : 9094	6034 : 9095	6074 : 9095
6035 : 9089	6075 : 9089	6035 : 9094	6075 : 9094	6035 : 9095	6075 : 9095
6036 : 9089	6076 : 9089	6036 : 9094	6076 : 9094	6036 : 9095	6076 : 9095
6037 : 9089	6077 : 9089	6037 : 9094	6077 : 9094	6037 : 9095	6077 : 9095
6038 : 9089	6078 : 9089	6038 : 9094	6078 : 9094	6038 : 9095	6078 : 9095
6039 : 9089		6039 : 9094		6039 : 9095	

10

20

30

【表 5 - 2 1】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9096	6040 : 9096	6000 : 9097	6040 : 9097	6000 : 9098	6040 : 9098
6001 : 9096	6041 : 9096	6001 : 9097	6041 : 9097	6001 : 9098	6041 : 9098
6002 : 9096	6042 : 9096	6002 : 9097	6042 : 9097	6002 : 9098	6042 : 9098
6003 : 9096	6043 : 9096	6003 : 9097	6043 : 9097	6003 : 9098	6043 : 9098
6004 : 9096	6044 : 9096	6004 : 9097	6044 : 9097	6004 : 9098	6044 : 9098
6005 : 9096	6045 : 9096	6005 : 9097	6045 : 9097	6005 : 9098	6045 : 9098
6006 : 9096	6046 : 9096	6006 : 9097	6046 : 9097	6006 : 9098	6046 : 9098
6007 : 9096	6047 : 9096	6007 : 9097	6047 : 9097	6007 : 9098	6047 : 9098
6008 : 9096	6048 : 9096	6008 : 9097	6048 : 9097	6008 : 9098	6048 : 9098
6009 : 9096	6049 : 9096	6009 : 9097	6049 : 9097	6009 : 9098	6049 : 9098
6010 : 9096	6050 : 9096	6010 : 9097	6050 : 9097	6010 : 9098	6050 : 9098
6011 : 9096	6051 : 9096	6011 : 9097	6051 : 9097	6011 : 9098	6051 : 9098
6012 : 9096	6052 : 9096	6012 : 9097	6052 : 9097	6012 : 9098	6052 : 9098
6013 : 9096	6053 : 9096	6013 : 9097	6053 : 9097	6013 : 9098	6053 : 9098
6014 : 9096	6054 : 9096	6014 : 9097	6054 : 9097	6014 : 9098	6054 : 9098
6015 : 9096	6055 : 9096	6015 : 9097	6055 : 9097	6015 : 9098	6055 : 9098
6016 : 9096	6056 : 9096	6016 : 9097	6056 : 9097	6016 : 9098	6056 : 9098
6017 : 9096	6057 : 9096	6017 : 9097	6057 : 9097	6017 : 9098	6057 : 9098
6018 : 9096	6058 : 9096	6018 : 9097	6058 : 9097	6018 : 9098	6058 : 9098
6019 : 9096	6059 : 9096	6019 : 9097	6059 : 9097	6019 : 9098	6059 : 9098
6020 : 9096	6060 : 9096	6020 : 9097	6060 : 9097	6020 : 9098	6060 : 9098
6021 : 9096	6061 : 9096	6021 : 9097	6061 : 9097	6021 : 9098	6061 : 9098
6022 : 9096	6062 : 9096	6022 : 9097	6062 : 9097	6022 : 9098	6062 : 9098
6023 : 9096	6063 : 9096	6023 : 9097	6063 : 9097	6023 : 9098	6063 : 9098
6024 : 9096	6064 : 9096	6024 : 9097	6064 : 9097	6024 : 9098	6064 : 9098
6025 : 9096	6065 : 9096	6025 : 9097	6065 : 9097	6025 : 9098	6065 : 9098
6026 : 9096	6066 : 9096	6026 : 9097	6066 : 9097	6026 : 9098	6066 : 9098
6027 : 9096	6067 : 9096	6027 : 9097	6067 : 9097	6027 : 9098	6067 : 9098
6028 : 9096	6068 : 9096	6028 : 9097	6068 : 9097	6028 : 9098	6068 : 9098
6029 : 9096	6069 : 9096	6029 : 9097	6069 : 9097	6029 : 9098	6069 : 9098
6030 : 9096	6070 : 9096	6030 : 9097	6070 : 9097	6030 : 9098	6070 : 9098
6031 : 9096	6071 : 9096	6031 : 9097	6071 : 9097	6031 : 9098	6071 : 9098
6032 : 9096	6072 : 9096	6032 : 9097	6072 : 9097	6032 : 9098	6072 : 9098
6033 : 9096	6073 : 9096	6033 : 9097	6073 : 9097	6033 : 9098	6073 : 9098
6034 : 9096	6074 : 9096	6034 : 9097	6074 : 9097	6034 : 9098	6074 : 9098
6035 : 9096	6075 : 9096	6035 : 9097	6075 : 9097	6035 : 9098	6075 : 9098
6036 : 9096	6076 : 9096	6036 : 9097	6076 : 9097	6036 : 9098	6076 : 9098
6037 : 9096	6077 : 9096	6037 : 9097	6077 : 9097	6037 : 9098	6077 : 9098
6038 : 9096	6078 : 9096	6038 : 9097	6078 : 9097	6038 : 9098	6078 : 9098
6039 : 9096		6039 : 9097		6039 : 9098	

10

20

30

【表 5 - 2 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9099	6040 : 9099	6000 : 9100	6040 : 9100	6000 : 9101	6040 : 9101
6001 : 9099	6041 : 9099	6001 : 9100	6041 : 9100	6001 : 9101	6041 : 9101
6002 : 9099	6042 : 9099	6002 : 9100	6042 : 9100	6002 : 9101	6042 : 9101
6003 : 9099	6043 : 9099	6003 : 9100	6043 : 9100	6003 : 9101	6043 : 9101
6004 : 9099	6044 : 9099	6004 : 9100	6044 : 9100	6004 : 9101	6044 : 9101
6005 : 9099	6045 : 9099	6005 : 9100	6045 : 9100	6005 : 9101	6045 : 9101
6006 : 9099	6046 : 9099	6006 : 9100	6046 : 9100	6006 : 9101	6046 : 9101
6007 : 9099	6047 : 9099	6007 : 9100	6047 : 9100	6007 : 9101	6047 : 9101
6008 : 9099	6048 : 9099	6008 : 9100	6048 : 9100	6008 : 9101	6048 : 9101
6009 : 9099	6049 : 9099	6009 : 9100	6049 : 9100	6009 : 9101	6049 : 9101
6010 : 9099	6050 : 9099	6010 : 9100	6050 : 9100	6010 : 9101	6050 : 9101
6011 : 9099	6051 : 9099	6011 : 9100	6051 : 9100	6011 : 9101	6051 : 9101
6012 : 9099	6052 : 9099	6012 : 9100	6052 : 9100	6012 : 9101	6052 : 9101
6013 : 9099	6053 : 9099	6013 : 9100	6053 : 9100	6013 : 9101	6053 : 9101
6014 : 9099	6054 : 9099	6014 : 9100	6054 : 9100	6014 : 9101	6054 : 9101
6015 : 9099	6055 : 9099	6015 : 9100	6055 : 9100	6015 : 9101	6055 : 9101
6016 : 9099	6056 : 9099	6016 : 9100	6056 : 9100	6016 : 9101	6056 : 9101
6017 : 9099	6057 : 9099	6017 : 9100	6057 : 9100	6017 : 9101	6057 : 9101
6018 : 9099	6058 : 9099	6018 : 9100	6058 : 9100	6018 : 9101	6058 : 9101
6019 : 9099	6059 : 9099	6019 : 9100	6059 : 9100	6019 : 9101	6059 : 9101
6020 : 9099	6060 : 9099	6020 : 9100	6060 : 9100	6020 : 9101	6060 : 9101
6021 : 9099	6061 : 9099	6021 : 9100	6061 : 9100	6021 : 9101	6061 : 9101
6022 : 9099	6062 : 9099	6022 : 9100	6062 : 9100	6022 : 9101	6062 : 9101
6023 : 9099	6063 : 9099	6023 : 9100	6063 : 9100	6023 : 9101	6063 : 9101
6024 : 9099	6064 : 9099	6024 : 9100	6064 : 9100	6024 : 9101	6064 : 9101
6025 : 9099	6065 : 9099	6025 : 9100	6065 : 9100	6025 : 9101	6065 : 9101
6026 : 9099	6066 : 9099	6026 : 9100	6066 : 9100	6026 : 9101	6066 : 9101
6027 : 9099	6067 : 9099	6027 : 9100	6067 : 9100	6027 : 9101	6067 : 9101
6028 : 9099	6068 : 9099	6028 : 9100	6068 : 9100	6028 : 9101	6068 : 9101
6029 : 9099	6069 : 9099	6029 : 9100	6069 : 9100	6029 : 9101	6069 : 9101
6030 : 9099	6070 : 9099	6030 : 9100	6070 : 9100	6030 : 9101	6070 : 9101
6031 : 9099	6071 : 9099	6031 : 9100	6071 : 9100	6031 : 9101	6071 : 9101
6032 : 9099	6072 : 9099	6032 : 9100	6072 : 9100	6032 : 9101	6072 : 9101
6033 : 9099	6073 : 9099	6033 : 9100	6073 : 9100	6033 : 9101	6073 : 9101
6034 : 9099	6074 : 9099	6034 : 9100	6074 : 9100	6034 : 9101	6074 : 9101
6035 : 9099	6075 : 9099	6035 : 9100	6075 : 9100	6035 : 9101	6075 : 9101
6036 : 9099	6076 : 9099	6036 : 9100	6076 : 9100	6036 : 9101	6076 : 9101
6037 : 9099	6077 : 9099	6037 : 9100	6077 : 9100	6037 : 9101	6077 : 9101
6038 : 9099	6078 : 9099	6038 : 9100	6078 : 9100	6038 : 9101	6078 : 9101
6039 : 9099		6039 : 9100		6039 : 9101	

10

20

30

【表 5 - 2 3】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9102	6040 : 9102	6000 : 9103	6040 : 9103	6000 : 9104	6040 : 9104
6001 : 9102	6041 : 9102	6001 : 9103	6041 : 9103	6001 : 9104	6041 : 9104
6002 : 9102	6042 : 9102	6002 : 9103	6042 : 9103	6002 : 9104	6042 : 9104
6003 : 9102	6043 : 9102	6003 : 9103	6043 : 9103	6003 : 9104	6043 : 9104
6004 : 9102	6044 : 9102	6004 : 9103	6044 : 9103	6004 : 9104	6044 : 9104
6005 : 9102	6045 : 9102	6005 : 9103	6045 : 9103	6005 : 9104	6045 : 9104
6006 : 9102	6046 : 9102	6006 : 9103	6046 : 9103	6006 : 9104	6046 : 9104
6007 : 9102	6047 : 9102	6007 : 9103	6047 : 9103	6007 : 9104	6047 : 9104
6008 : 9102	6048 : 9102	6008 : 9103	6048 : 9103	6008 : 9104	6048 : 9104
6009 : 9102	6049 : 9102	6009 : 9103	6049 : 9103	6009 : 9104	6049 : 9104
6010 : 9102	6050 : 9102	6010 : 9103	6050 : 9103	6010 : 9104	6050 : 9104
6011 : 9102	6051 : 9102	6011 : 9103	6051 : 9103	6011 : 9104	6051 : 9104
6012 : 9102	6052 : 9102	6012 : 9103	6052 : 9103	6012 : 9104	6052 : 9104
6013 : 9102	6053 : 9102	6013 : 9103	6053 : 9103	6013 : 9104	6053 : 9104
6014 : 9102	6054 : 9102	6014 : 9103	6054 : 9103	6014 : 9104	6054 : 9104
6015 : 9102	6055 : 9102	6015 : 9103	6055 : 9103	6015 : 9104	6055 : 9104
6016 : 9102	6056 : 9102	6016 : 9103	6056 : 9103	6016 : 9104	6056 : 9104
6017 : 9102	6057 : 9102	6017 : 9103	6057 : 9103	6017 : 9104	6057 : 9104
6018 : 9102	6058 : 9102	6018 : 9103	6058 : 9103	6018 : 9104	6058 : 9104
6019 : 9102	6059 : 9102	6019 : 9103	6059 : 9103	6019 : 9104	6059 : 9104
6020 : 9102	6060 : 9102	6020 : 9103	6060 : 9103	6020 : 9104	6060 : 9104
6021 : 9102	6061 : 9102	6021 : 9103	6061 : 9103	6021 : 9104	6061 : 9104
6022 : 9102	6062 : 9102	6022 : 9103	6062 : 9103	6022 : 9104	6062 : 9104
6023 : 9102	6063 : 9102	6023 : 9103	6063 : 9103	6023 : 9104	6063 : 9104
6024 : 9102	6064 : 9102	6024 : 9103	6064 : 9103	6024 : 9104	6064 : 9104
6025 : 9102	6065 : 9102	6025 : 9103	6065 : 9103	6025 : 9104	6065 : 9104
6026 : 9102	6066 : 9102	6026 : 9103	6066 : 9103	6026 : 9104	6066 : 9104
6027 : 9102	6067 : 9102	6027 : 9103	6067 : 9103	6027 : 9104	6067 : 9104
6028 : 9102	6068 : 9102	6028 : 9103	6068 : 9103	6028 : 9104	6068 : 9104
6029 : 9102	6069 : 9102	6029 : 9103	6069 : 9103	6029 : 9104	6069 : 9104
6030 : 9102	6070 : 9102	6030 : 9103	6070 : 9103	6030 : 9104	6070 : 9104
6031 : 9102	6071 : 9102	6031 : 9103	6071 : 9103	6031 : 9104	6071 : 9104
6032 : 9102	6072 : 9102	6032 : 9103	6072 : 9103	6032 : 9104	6072 : 9104
6033 : 9102	6073 : 9102	6033 : 9103	6073 : 9103	6033 : 9104	6073 : 9104
6034 : 9102	6074 : 9102	6034 : 9103	6074 : 9103	6034 : 9104	6074 : 9104
6035 : 9102	6075 : 9102	6035 : 9103	6075 : 9103	6035 : 9104	6075 : 9104
6036 : 9102	6076 : 9102	6036 : 9103	6076 : 9103	6036 : 9104	6076 : 9104
6037 : 9102	6077 : 9102	6037 : 9103	6077 : 9103	6037 : 9104	6077 : 9104
6038 : 9102	6078 : 9102	6038 : 9103	6078 : 9103	6038 : 9104	6078 : 9104
6039 : 9102		6039 : 9103		6039 : 9104	

10

20

30

【表 5 - 2 4】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9105	6040:9105	6000:9106	6040:9106	6000:9107	6040:9107
6001:9105	6041:9105	6001:9106	6041:9106	6001:9107	6041:9107
6002:9105	6042:9105	6002:9106	6042:9106	6002:9107	6042:9107
6003:9105	6043:9105	6003:9106	6043:9106	6003:9107	6043:9107
6004:9105	6044:9105	6004:9106	6044:9106	6004:9107	6044:9107
6005:9105	6045:9105	6005:9106	6045:9106	6005:9107	6045:9107
6006:9105	6046:9105	6006:9106	6046:9106	6006:9107	6046:9107
6007:9105	6047:9105	6007:9106	6047:9106	6007:9107	6047:9107
6008:9105	6048:9105	6008:9106	6048:9106	6008:9107	6048:9107
6009:9105	6049:9105	6009:9106	6049:9106	6009:9107	6049:9107
6010:9105	6050:9105	6010:9106	6050:9106	6010:9107	6050:9107
6011:9105	6051:9105	6011:9106	6051:9106	6011:9107	6051:9107
6012:9105	6052:9105	6012:9106	6052:9106	6012:9107	6052:9107
6013:9105	6053:9105	6013:9106	6053:9106	6013:9107	6053:9107
6014:9105	6054:9105	6014:9106	6054:9106	6014:9107	6054:9107
6015:9105	6055:9105	6015:9106	6055:9106	6015:9107	6055:9107
6016:9105	6056:9105	6016:9106	6056:9106	6016:9107	6056:9107
6017:9105	6057:9105	6017:9106	6057:9106	6017:9107	6057:9107
6018:9105	6058:9105	6018:9106	6058:9106	6018:9107	6058:9107
6019:9105	6059:9105	6019:9106	6059:9106	6019:9107	6059:9107
6020:9105	6060:9105	6020:9106	6060:9106	6020:9107	6060:9107
6021:9105	6061:9105	6021:9106	6061:9106	6021:9107	6061:9107
6022:9105	6062:9105	6022:9106	6062:9106	6022:9107	6062:9107
6023:9105	6063:9105	6023:9106	6063:9106	6023:9107	6063:9107
6024:9105	6064:9105	6024:9106	6064:9106	6024:9107	6064:9107
6025:9105	6065:9105	6025:9106	6065:9106	6025:9107	6065:9107
6026:9105	6066:9105	6026:9106	6066:9106	6026:9107	6066:9107
6027:9105	6067:9105	6027:9106	6067:9106	6027:9107	6067:9107
6028:9105	6068:9105	6028:9106	6068:9106	6028:9107	6068:9107
6029:9105	6069:9105	6029:9106	6069:9106	6029:9107	6069:9107
6030:9105	6070:9105	6030:9106	6070:9106	6030:9107	6070:9107
6031:9105	6071:9105	6031:9106	6071:9106	6031:9107	6071:9107
6032:9105	6072:9105	6032:9106	6072:9106	6032:9107	6072:9107
6033:9105	6073:9105	6033:9106	6073:9106	6033:9107	6073:9107
6034:9105	6074:9105	6034:9106	6074:9106	6034:9107	6074:9107
6035:9105	6075:9105	6035:9106	6075:9106	6035:9107	6075:9107
6036:9105	6076:9105	6036:9106	6076:9106	6036:9107	6076:9107
6037:9105	6077:9105	6037:9106	6077:9106	6037:9107	6077:9107
6038:9105	6078:9105	6038:9106	6078:9106	6038:9107	6078:9107
6039:9105		6039:9106		6039:9107	

10

20

30

【表 5 - 2 5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9108	6040:9108	6000:9109	6040:9109	6000:9110	6040:9110
6001:9108	6041:9108	6001:9109	6041:9109	6001:9110	6041:9110
6002:9108	6042:9108	6002:9109	6042:9109	6002:9110	6042:9110
6003:9108	6043:9108	6003:9109	6043:9109	6003:9110	6043:9110
6004:9108	6044:9108	6004:9109	6044:9109	6004:9110	6044:9110
6005:9108	6045:9108	6005:9109	6045:9109	6005:9110	6045:9110
6006:9108	6046:9108	6006:9109	6046:9109	6006:9110	6046:9110
6007:9108	6047:9108	6007:9109	6047:9109	6007:9110	6047:9110
6008:9108	6048:9108	6008:9109	6048:9109	6008:9110	6048:9110
6009:9108	6049:9108	6009:9109	6049:9109	6009:9110	6049:9110
6010:9108	6050:9108	6010:9109	6050:9109	6010:9110	6050:9110
6011:9108	6051:9108	6011:9109	6051:9109	6011:9110	6051:9110
6012:9108	6052:9108	6012:9109	6052:9109	6012:9110	6052:9110
6013:9108	6053:9108	6013:9109	6053:9109	6013:9110	6053:9110
6014:9108	6054:9108	6014:9109	6054:9109	6014:9110	6054:9110
6015:9108	6055:9108	6015:9109	6055:9109	6015:9110	6055:9110
6016:9108	6056:9108	6016:9109	6056:9109	6016:9110	6056:9110
6017:9108	6057:9108	6017:9109	6057:9109	6017:9110	6057:9110
6018:9108	6058:9108	6018:9109	6058:9109	6018:9110	6058:9110
6019:9108	6059:9108	6019:9109	6059:9109	6019:9110	6059:9110
6020:9108	6060:9108	6020:9109	6060:9109	6020:9110	6060:9110
6021:9108	6061:9108	6021:9109	6061:9109	6021:9110	6061:9110
6022:9108	6062:9108	6022:9109	6062:9109	6022:9110	6062:9110
6023:9108	6063:9108	6023:9109	6063:9109	6023:9110	6063:9110
6024:9108	6064:9108	6024:9109	6064:9109	6024:9110	6064:9110
6025:9108	6065:9108	6025:9109	6065:9109	6025:9110	6065:9110
6026:9108	6066:9108	6026:9109	6066:9109	6026:9110	6066:9110
6027:9108	6067:9108	6027:9109	6067:9109	6027:9110	6067:9110
6028:9108	6068:9108	6028:9109	6068:9109	6028:9110	6068:9110
6029:9108	6069:9108	6029:9109	6069:9109	6029:9110	6069:9110
6030:9108	6070:9108	6030:9109	6070:9109	6030:9110	6070:9110
6031:9108	6071:9108	6031:9109	6071:9109	6031:9110	6071:9110
6032:9108	6072:9108	6032:9109	6072:9109	6032:9110	6072:9110
6033:9108	6073:9108	6033:9109	6073:9109	6033:9110	6073:9110
6034:9108	6074:9108	6034:9109	6074:9109	6034:9110	6074:9110
6035:9108	6075:9108	6035:9109	6075:9109	6035:9110	6075:9110
6036:9108	6076:9108	6036:9109	6076:9109	6036:9110	6076:9110
6037:9108	6077:9108	6037:9109	6077:9109	6037:9110	6077:9110
6038:9108	6078:9108	6038:9109	6078:9109	6038:9110	6078:9110
6039:9108		6039:9109		6039:9110	

10

20

30

40

【表 5 - 2 6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9111	6040:9111	6000:9129	6040:9129	6000:9130	6040:9130
6001:9111	6041:9111	6001:9129	6041:9129	6001:9130	6041:9130
6002:9111	6042:9111	6002:9129	6042:9129	6002:9130	6042:9130
6003:9111	6043:9111	6003:9129	6043:9129	6003:9130	6043:9130
6004:9111	6044:9111	6004:9129	6044:9129	6004:9130	6044:9130
6005:9111	6045:9111	6005:9129	6045:9129	6005:9130	6045:9130
6006:9111	6046:9111	6006:9129	6046:9129	6006:9130	6046:9130
6007:9111	6047:9111	6007:9129	6047:9129	6007:9130	6047:9130
6008:9111	6048:9111	6008:9129	6048:9129	6008:9130	6048:9130
6009:9111	6049:9111	6009:9129	6049:9129	6009:9130	6049:9130
6010:9111	6050:9111	6010:9129	6050:9129	6010:9130	6050:9130
6011:9111	6051:9111	6011:9129	6051:9129	6011:9130	6051:9130
6012:9111	6052:9111	6012:9129	6052:9129	6012:9130	6052:9130
6013:9111	6053:9111	6013:9129	6053:9129	6013:9130	6053:9130
6014:9111	6054:9111	6014:9129	6054:9129	6014:9130	6054:9130
6015:9111	6055:9111	6015:9129	6055:9129	6015:9130	6055:9130
6016:9111	6056:9111	6016:9129	6056:9129	6016:9130	6056:9130
6017:9111	6057:9111	6017:9129	6057:9129	6017:9130	6057:9130
6018:9111	6058:9111	6018:9129	6058:9129	6018:9130	6058:9130
6019:9111	6059:9111	6019:9129	6059:9129	6019:9130	6059:9130
6020:9111	6060:9111	6020:9129	6060:9129	6020:9130	6060:9130
6021:9111	6061:9111	6021:9129	6061:9129	6021:9130	6061:9130
6022:9111	6062:9111	6022:9129	6062:9129	6022:9130	6062:9130
6023:9111	6063:9111	6023:9129	6063:9129	6023:9130	6063:9130
6024:9111	6064:9111	6024:9129	6064:9129	6024:9130	6064:9130
6025:9111	6065:9111	6025:9129	6065:9129	6025:9130	6065:9130
6026:9111	6066:9111	6026:9129	6066:9129	6026:9130	6066:9130
6027:9111	6067:9111	6027:9129	6067:9129	6027:9130	6067:9130
6028:9111	6068:9111	6028:9129	6068:9129	6028:9130	6068:9130
6029:9111	6069:9111	6029:9129	6069:9129	6029:9130	6069:9130
6030:9111	6070:9111	6030:9129	6070:9129	6030:9130	6070:9130
6031:9111	6071:9111	6031:9129	6071:9129	6031:9130	6071:9130
6032:9111	6072:9111	6032:9129	6072:9129	6032:9130	6072:9130
6033:9111	6073:9111	6033:9129	6073:9129	6033:9130	6073:9130
6034:9111	6074:9111	6034:9129	6074:9129	6034:9130	6074:9130
6035:9111	6075:9111	6035:9129	6075:9129	6035:9130	6075:9130
6036:9111	6076:9111	6036:9129	6076:9129	6036:9130	6076:9130
6037:9111	6077:9111	6037:9129	6077:9129	6037:9130	6077:9130
6038:9111	6078:9111	6038:9129	6078:9129	6038:9130	6078:9130
6039:9111		6039:9129		6039:9130	

10

20

30

【表 5 - 2 7】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9131	6040:9131	6000:9132	6040:9132	6000:9133	6040:9133
6001:9131	6041:9131	6001:9132	6041:9132	6001:9133	6041:9133
6002:9131	6042:9131	6002:9132	6042:9132	6002:9133	6042:9133
6003:9131	6043:9131	6003:9132	6043:9132	6003:9133	6043:9133
6004:9131	6044:9131	6004:9132	6044:9132	6004:9133	6044:9133
6005:9131	6045:9131	6005:9132	6045:9132	6005:9133	6045:9133
6006:9131	6046:9131	6006:9132	6046:9132	6006:9133	6046:9133
6007:9131	6047:9131	6007:9132	6047:9132	6007:9133	6047:9133
6008:9131	6048:9131	6008:9132	6048:9132	6008:9133	6048:9133
6009:9131	6049:9131	6009:9132	6049:9132	6009:9133	6049:9133
6010:9131	6050:9131	6010:9132	6050:9132	6010:9133	6050:9133
6011:9131	6051:9131	6011:9132	6051:9132	6011:9133	6051:9133
6012:9131	6052:9131	6012:9132	6052:9132	6012:9133	6052:9133
6013:9131	6053:9131	6013:9132	6053:9132	6013:9133	6053:9133
6014:9131	6054:9131	6014:9132	6054:9132	6014:9133	6054:9133
6015:9131	6055:9131	6015:9132	6055:9132	6015:9133	6055:9133
6016:9131	6056:9131	6016:9132	6056:9132	6016:9133	6056:9133
6017:9131	6057:9131	6017:9132	6057:9132	6017:9133	6057:9133
6018:9131	6058:9131	6018:9132	6058:9132	6018:9133	6058:9133
6019:9131	6059:9131	6019:9132	6059:9132	6019:9133	6059:9133
6020:9131	6060:9131	6020:9132	6060:9132	6020:9133	6060:9133
6021:9131	6061:9131	6021:9132	6061:9132	6021:9133	6061:9133
6022:9131	6062:9131	6022:9132	6062:9132	6022:9133	6062:9133
6023:9131	6063:9131	6023:9132	6063:9132	6023:9133	6063:9133
6024:9131	6064:9131	6024:9132	6064:9132	6024:9133	6064:9133
6025:9131	6065:9131	6025:9132	6065:9132	6025:9133	6065:9133
6026:9131	6066:9131	6026:9132	6066:9132	6026:9133	6066:9133
6027:9131	6067:9131	6027:9132	6067:9132	6027:9133	6067:9133
6028:9131	6068:9131	6028:9132	6068:9132	6028:9133	6068:9133
6029:9131	6069:9131	6029:9132	6069:9132	6029:9133	6069:9133
6030:9131	6070:9131	6030:9132	6070:9132	6030:9133	6070:9133
6031:9131	6071:9131	6031:9132	6071:9132	6031:9133	6071:9133
6032:9131	6072:9131	6032:9132	6072:9132	6032:9133	6072:9133
6033:9131	6073:9131	6033:9132	6073:9132	6033:9133	6073:9133
6034:9131	6074:9131	6034:9132	6074:9132	6034:9133	6074:9133
6035:9131	6075:9131	6035:9132	6075:9132	6035:9133	6075:9133
6036:9131	6076:9131	6036:9132	6076:9132	6036:9133	6076:9133
6037:9131	6077:9131	6037:9132	6077:9132	6037:9133	6077:9133
6038:9131	6078:9131	6038:9132	6078:9132	6038:9133	6078:9133
6039:9131		6039:9132		6039:9133	

10

20

30

40

【表 5 - 2 8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9134	6040:9134	6000:9135	6040:9135	6000:9136	6040:9136
6001:9134	6041:9134	6001:9135	6041:9135	6001:9136	6041:9136
6002:9134	6042:9134	6002:9135	6042:9135	6002:9136	6042:9136
6003:9134	6043:9134	6003:9135	6043:9135	6003:9136	6043:9136
6004:9134	6044:9134	6004:9135	6044:9135	6004:9136	6044:9136
6005:9134	6045:9134	6005:9135	6045:9135	6005:9136	6045:9136
6006:9134	6046:9134	6006:9135	6046:9135	6006:9136	6046:9136
6007:9134	6047:9134	6007:9135	6047:9135	6007:9136	6047:9136
6008:9134	6048:9134	6008:9135	6048:9135	6008:9136	6048:9136
6009:9134	6049:9134	6009:9135	6049:9135	6009:9136	6049:9136
6010:9134	6050:9134	6010:9135	6050:9135	6010:9136	6050:9136
6011:9134	6051:9134	6011:9135	6051:9135	6011:9136	6051:9136
6012:9134	6052:9134	6012:9135	6052:9135	6012:9136	6052:9136
6013:9134	6053:9134	6013:9135	6053:9135	6013:9136	6053:9136
6014:9134	6054:9134	6014:9135	6054:9135	6014:9136	6054:9136
6015:9134	6055:9134	6015:9135	6055:9135	6015:9136	6055:9136
6016:9134	6056:9134	6016:9135	6056:9135	6016:9136	6056:9136
6017:9134	6057:9134	6017:9135	6057:9135	6017:9136	6057:9136
6018:9134	6058:9134	6018:9135	6058:9135	6018:9136	6058:9136
6019:9134	6059:9134	6019:9135	6059:9135	6019:9136	6059:9136
6020:9134	6060:9134	6020:9135	6060:9135	6020:9136	6060:9136
6021:9134	6061:9134	6021:9135	6061:9135	6021:9136	6061:9136
6022:9134	6062:9134	6022:9135	6062:9135	6022:9136	6062:9136
6023:9134	6063:9134	6023:9135	6063:9135	6023:9136	6063:9136
6024:9134	6064:9134	6024:9135	6064:9135	6024:9136	6064:9136
6025:9134	6065:9134	6025:9135	6065:9135	6025:9136	6065:9136
6026:9134	6066:9134	6026:9135	6066:9135	6026:9136	6066:9136
6027:9134	6067:9134	6027:9135	6067:9135	6027:9136	6067:9136
6028:9134	6068:9134	6028:9135	6068:9135	6028:9136	6068:9136
6029:9134	6069:9134	6029:9135	6069:9135	6029:9136	6069:9136
6030:9134	6070:9134	6030:9135	6070:9135	6030:9136	6070:9136
6031:9134	6071:9134	6031:9135	6071:9135	6031:9136	6071:9136
6032:9134	6072:9134	6032:9135	6072:9135	6032:9136	6072:9136
6033:9134	6073:9134	6033:9135	6073:9135	6033:9136	6073:9136
6034:9134	6074:9134	6034:9135	6074:9135	6034:9136	6074:9136
6035:9134	6075:9134	6035:9135	6075:9135	6035:9136	6075:9136
6036:9134	6076:9134	6036:9135	6076:9135	6036:9136	6076:9136
6037:9134	6077:9134	6037:9135	6077:9135	6037:9136	6077:9136
6038:9134	6078:9134	6038:9135	6078:9135	6038:9136	6078:9136
6039:9134		6039:9135		6039:9136	

10

20

30

【表 5 - 2 9】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9137	6040 : 9137	6000 : 9138	6040 : 9138	6000 : 9139	6040 : 9139
6001 : 9137	6041 : 9137	6001 : 9138	6041 : 9138	6001 : 9139	6041 : 9139
6002 : 9137	6042 : 9137	6002 : 9138	6042 : 9138	6002 : 9139	6042 : 9139
6003 : 9137	6043 : 9137	6003 : 9138	6043 : 9138	6003 : 9139	6043 : 9139
6004 : 9137	6044 : 9137	6004 : 9138	6044 : 9138	6004 : 9139	6044 : 9139
6005 : 9137	6045 : 9137	6005 : 9138	6045 : 9138	6005 : 9139	6045 : 9139
6006 : 9137	6046 : 9137	6006 : 9138	6046 : 9138	6006 : 9139	6046 : 9139
6007 : 9137	6047 : 9137	6007 : 9138	6047 : 9138	6007 : 9139	6047 : 9139
6008 : 9137	6048 : 9137	6008 : 9138	6048 : 9138	6008 : 9139	6048 : 9139
6009 : 9137	6049 : 9137	6009 : 9138	6049 : 9138	6009 : 9139	6049 : 9139
6010 : 9137	6050 : 9137	6010 : 9138	6050 : 9138	6010 : 9139	6050 : 9139
6011 : 9137	6051 : 9137	6011 : 9138	6051 : 9138	6011 : 9139	6051 : 9139
6012 : 9137	6052 : 9137	6012 : 9138	6052 : 9138	6012 : 9139	6052 : 9139
6013 : 9137	6053 : 9137	6013 : 9138	6053 : 9138	6013 : 9139	6053 : 9139
6014 : 9137	6054 : 9137	6014 : 9138	6054 : 9138	6014 : 9139	6054 : 9139
6015 : 9137	6055 : 9137	6015 : 9138	6055 : 9138	6015 : 9139	6055 : 9139
6016 : 9137	6056 : 9137	6016 : 9138	6056 : 9138	6016 : 9139	6056 : 9139
6017 : 9137	6057 : 9137	6017 : 9138	6057 : 9138	6017 : 9139	6057 : 9139
6018 : 9137	6058 : 9137	6018 : 9138	6058 : 9138	6018 : 9139	6058 : 9139
6019 : 9137	6059 : 9137	6019 : 9138	6059 : 9138	6019 : 9139	6059 : 9139
6020 : 9137	6060 : 9137	6020 : 9138	6060 : 9138	6020 : 9139	6060 : 9139
6021 : 9137	6061 : 9137	6021 : 9138	6061 : 9138	6021 : 9139	6061 : 9139
6022 : 9137	6062 : 9137	6022 : 9138	6062 : 9138	6022 : 9139	6062 : 9139
6023 : 9137	6063 : 9137	6023 : 9138	6063 : 9138	6023 : 9139	6063 : 9139
6024 : 9137	6064 : 9137	6024 : 9138	6064 : 9138	6024 : 9139	6064 : 9139
6025 : 9137	6065 : 9137	6025 : 9138	6065 : 9138	6025 : 9139	6065 : 9139
6026 : 9137	6066 : 9137	6026 : 9138	6066 : 9138	6026 : 9139	6066 : 9139
6027 : 9137	6067 : 9137	6027 : 9138	6067 : 9138	6027 : 9139	6067 : 9139
6028 : 9137	6068 : 9137	6028 : 9138	6068 : 9138	6028 : 9139	6068 : 9139
6029 : 9137	6069 : 9137	6029 : 9138	6069 : 9138	6029 : 9139	6069 : 9139
6030 : 9137	6070 : 9137	6030 : 9138	6070 : 9138	6030 : 9139	6070 : 9139
6031 : 9137	6071 : 9137	6031 : 9138	6071 : 9138	6031 : 9139	6071 : 9139
6032 : 9137	6072 : 9137	6032 : 9138	6072 : 9138	6032 : 9139	6072 : 9139
6033 : 9137	6073 : 9137	6033 : 9138	6073 : 9138	6033 : 9139	6073 : 9139
6034 : 9137	6074 : 9137	6034 : 9138	6074 : 9138	6034 : 9139	6074 : 9139
6035 : 9137	6075 : 9137	6035 : 9138	6075 : 9138	6035 : 9139	6075 : 9139
6036 : 9137	6076 : 9137	6036 : 9138	6076 : 9138	6036 : 9139	6076 : 9139
6037 : 9137	6077 : 9137	6037 : 9138	6077 : 9138	6037 : 9139	6077 : 9139
6038 : 9137	6078 : 9137	6038 : 9138	6078 : 9138	6038 : 9139	6078 : 9139
6039 : 9137		6039 : 9138		6039 : 9139	

10

20

30

【表 5 - 3 0】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9140	6040:9140	6000:9141	6040:9141	6000:9142	6040:9142
6001:9140	6041:9140	6001:9141	6041:9141	6001:9142	6041:9142
6002:9140	6042:9140	6002:9141	6042:9141	6002:9142	6042:9142
6003:9140	6043:9140	6003:9141	6043:9141	6003:9142	6043:9142
6004:9140	6044:9140	6004:9141	6044:9141	6004:9142	6044:9142
6005:9140	6045:9140	6005:9141	6045:9141	6005:9142	6045:9142
6006:9140	6046:9140	6006:9141	6046:9141	6006:9142	6046:9142
6007:9140	6047:9140	6007:9141	6047:9141	6007:9142	6047:9142
6008:9140	6048:9140	6008:9141	6048:9141	6008:9142	6048:9142
6009:9140	6049:9140	6009:9141	6049:9141	6009:9142	6049:9142
6010:9140	6050:9140	6010:9141	6050:9141	6010:9142	6050:9142
6011:9140	6051:9140	6011:9141	6051:9141	6011:9142	6051:9142
6012:9140	6052:9140	6012:9141	6052:9141	6012:9142	6052:9142
6013:9140	6053:9140	6013:9141	6053:9141	6013:9142	6053:9142
6014:9140	6054:9140	6014:9141	6054:9141	6014:9142	6054:9142
6015:9140	6055:9140	6015:9141	6055:9141	6015:9142	6055:9142
6016:9140	6056:9140	6016:9141	6056:9141	6016:9142	6056:9142
6017:9140	6057:9140	6017:9141	6057:9141	6017:9142	6057:9142
6018:9140	6058:9140	6018:9141	6058:9141	6018:9142	6058:9142
6019:9140	6059:9140	6019:9141	6059:9141	6019:9142	6059:9142
6020:9140	6060:9140	6020:9141	6060:9141	6020:9142	6060:9142
6021:9140	6061:9140	6021:9141	6061:9141	6021:9142	6061:9142
6022:9140	6062:9140	6022:9141	6062:9141	6022:9142	6062:9142
6023:9140	6063:9140	6023:9141	6063:9141	6023:9142	6063:9142
6024:9140	6064:9140	6024:9141	6064:9141	6024:9142	6064:9142
6025:9140	6065:9140	6025:9141	6065:9141	6025:9142	6065:9142
6026:9140	6066:9140	6026:9141	6066:9141	6026:9142	6066:9142
6027:9140	6067:9140	6027:9141	6067:9141	6027:9142	6067:9142
6028:9140	6068:9140	6028:9141	6068:9141	6028:9142	6068:9142
6029:9140	6069:9140	6029:9141	6069:9141	6029:9142	6069:9142
6030:9140	6070:9140	6030:9141	6070:9141	6030:9142	6070:9142
6031:9140	6071:9140	6031:9141	6071:9141	6031:9142	6071:9142
6032:9140	6072:9140	6032:9141	6072:9141	6032:9142	6072:9142
6033:9140	6073:9140	6033:9141	6073:9141	6033:9142	6073:9142
6034:9140	6074:9140	6034:9141	6074:9141	6034:9142	6074:9142
6035:9140	6075:9140	6035:9141	6075:9141	6035:9142	6075:9142
6036:9140	6076:9140	6036:9141	6076:9141	6036:9142	6076:9142
6037:9140	6077:9140	6037:9141	6077:9141	6037:9142	6077:9142
6038:9140	6078:9140	6038:9141	6078:9141	6038:9142	6078:9142
6039:9140		6039:9141		6039:9142	

10

20

30

【表 5 - 3 1】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9143	6040 : 9143	6000 : 9144	6040 : 9144	6000 : 9145	6040 : 9145
6001 : 9143	6041 : 9143	6001 : 9144	6041 : 9144	6001 : 9145	6041 : 9145
6002 : 9143	6042 : 9143	6002 : 9144	6042 : 9144	6002 : 9145	6042 : 9145
6003 : 9143	6043 : 9143	6003 : 9144	6043 : 9144	6003 : 9145	6043 : 9145
6004 : 9143	6044 : 9143	6004 : 9144	6044 : 9144	6004 : 9145	6044 : 9145
6005 : 9143	6045 : 9143	6005 : 9144	6045 : 9144	6005 : 9145	6045 : 9145
6006 : 9143	6046 : 9143	6006 : 9144	6046 : 9144	6006 : 9145	6046 : 9145
6007 : 9143	6047 : 9143	6007 : 9144	6047 : 9144	6007 : 9145	6047 : 9145
6008 : 9143	6048 : 9143	6008 : 9144	6048 : 9144	6008 : 9145	6048 : 9145
6009 : 9143	6049 : 9143	6009 : 9144	6049 : 9144	6009 : 9145	6049 : 9145
6010 : 9143	6050 : 9143	6010 : 9144	6050 : 9144	6010 : 9145	6050 : 9145
6011 : 9143	6051 : 9143	6011 : 9144	6051 : 9144	6011 : 9145	6051 : 9145
6012 : 9143	6052 : 9143	6012 : 9144	6052 : 9144	6012 : 9145	6052 : 9145
6013 : 9143	6053 : 9143	6013 : 9144	6053 : 9144	6013 : 9145	6053 : 9145
6014 : 9143	6054 : 9143	6014 : 9144	6054 : 9144	6014 : 9145	6054 : 9145
6015 : 9143	6055 : 9143	6015 : 9144	6055 : 9144	6015 : 9145	6055 : 9145
6016 : 9143	6056 : 9143	6016 : 9144	6056 : 9144	6016 : 9145	6056 : 9145
6017 : 9143	6057 : 9143	6017 : 9144	6057 : 9144	6017 : 9145	6057 : 9145
6018 : 9143	6058 : 9143	6018 : 9144	6058 : 9144	6018 : 9145	6058 : 9145
6019 : 9143	6059 : 9143	6019 : 9144	6059 : 9144	6019 : 9145	6059 : 9145
6020 : 9143	6060 : 9143	6020 : 9144	6060 : 9144	6020 : 9145	6060 : 9145
6021 : 9143	6061 : 9143	6021 : 9144	6061 : 9144	6021 : 9145	6061 : 9145
6022 : 9143	6062 : 9143	6022 : 9144	6062 : 9144	6022 : 9145	6062 : 9145
6023 : 9143	6063 : 9143	6023 : 9144	6063 : 9144	6023 : 9145	6063 : 9145
6024 : 9143	6064 : 9143	6024 : 9144	6064 : 9144	6024 : 9145	6064 : 9145
6025 : 9143	6065 : 9143	6025 : 9144	6065 : 9144	6025 : 9145	6065 : 9145
6026 : 9143	6066 : 9143	6026 : 9144	6066 : 9144	6026 : 9145	6066 : 9145
6027 : 9143	6067 : 9143	6027 : 9144	6067 : 9144	6027 : 9145	6067 : 9145
6028 : 9143	6068 : 9143	6028 : 9144	6068 : 9144	6028 : 9145	6068 : 9145
6029 : 9143	6069 : 9143	6029 : 9144	6069 : 9144	6029 : 9145	6069 : 9145
6030 : 9143	6070 : 9143	6030 : 9144	6070 : 9144	6030 : 9145	6070 : 9145
6031 : 9143	6071 : 9143	6031 : 9144	6071 : 9144	6031 : 9145	6071 : 9145
6032 : 9143	6072 : 9143	6032 : 9144	6072 : 9144	6032 : 9145	6072 : 9145
6033 : 9143	6073 : 9143	6033 : 9144	6073 : 9144	6033 : 9145	6073 : 9145
6034 : 9143	6074 : 9143	6034 : 9144	6074 : 9144	6034 : 9145	6074 : 9145
6035 : 9143	6075 : 9143	6035 : 9144	6075 : 9144	6035 : 9145	6075 : 9145
6036 : 9143	6076 : 9143	6036 : 9144	6076 : 9144	6036 : 9145	6076 : 9145
6037 : 9143	6077 : 9143	6037 : 9144	6077 : 9144	6037 : 9145	6077 : 9145
6038 : 9143	6078 : 9143	6038 : 9144	6078 : 9144	6038 : 9145	6078 : 9145
6039 : 9143		6039 : 9144		6039 : 9145	

10

20

30

【表 5 - 3 2】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9146	6040:9146	6000:9147	6040:9147	6000:9148	6040:9148
6001:9146	6041:9146	6001:9147	6041:9147	6001:9148	6041:9148
6002:9146	6042:9146	6002:9147	6042:9147	6002:9148	6042:9148
6003:9146	6043:9146	6003:9147	6043:9147	6003:9148	6043:9148
6004:9146	6044:9146	6004:9147	6044:9147	6004:9148	6044:9148
6005:9146	6045:9146	6005:9147	6045:9147	6005:9148	6045:9148
6006:9146	6046:9146	6006:9147	6046:9147	6006:9148	6046:9148
6007:9146	6047:9146	6007:9147	6047:9147	6007:9148	6047:9148
6008:9146	6048:9146	6008:9147	6048:9147	6008:9148	6048:9148
6009:9146	6049:9146	6009:9147	6049:9147	6009:9148	6049:9148
6010:9146	6050:9146	6010:9147	6050:9147	6010:9148	6050:9148
6011:9146	6051:9146	6011:9147	6051:9147	6011:9148	6051:9148
6012:9146	6052:9146	6012:9147	6052:9147	6012:9148	6052:9148
6013:9146	6053:9146	6013:9147	6053:9147	6013:9148	6053:9148
6014:9146	6054:9146	6014:9147	6054:9147	6014:9148	6054:9148
6015:9146	6055:9146	6015:9147	6055:9147	6015:9148	6055:9148
6016:9146	6056:9146	6016:9147	6056:9147	6016:9148	6056:9148
6017:9146	6057:9146	6017:9147	6057:9147	6017:9148	6057:9148
6018:9146	6058:9146	6018:9147	6058:9147	6018:9148	6058:9148
6019:9146	6059:9146	6019:9147	6059:9147	6019:9148	6059:9148
6020:9146	6060:9146	6020:9147	6060:9147	6020:9148	6060:9148
6021:9146	6061:9146	6021:9147	6061:9147	6021:9148	6061:9148
6022:9146	6062:9146	6022:9147	6062:9147	6022:9148	6062:9148
6023:9146	6063:9146	6023:9147	6063:9147	6023:9148	6063:9148
6024:9146	6064:9146	6024:9147	6064:9147	6024:9148	6064:9148
6025:9146	6065:9146	6025:9147	6065:9147	6025:9148	6065:9148
6026:9146	6066:9146	6026:9147	6066:9147	6026:9148	6066:9148
6027:9146	6067:9146	6027:9147	6067:9147	6027:9148	6067:9148
6028:9146	6068:9146	6028:9147	6068:9147	6028:9148	6068:9148
6029:9146	6069:9146	6029:9147	6069:9147	6029:9148	6069:9148
6030:9146	6070:9146	6030:9147	6070:9147	6030:9148	6070:9148
6031:9146	6071:9146	6031:9147	6071:9147	6031:9148	6071:9148
6032:9146	6072:9146	6032:9147	6072:9147	6032:9148	6072:9148
6033:9146	6073:9146	6033:9147	6073:9147	6033:9148	6073:9148
6034:9146	6074:9146	6034:9147	6074:9147	6034:9148	6074:9148
6035:9146	6075:9146	6035:9147	6075:9147	6035:9148	6075:9148
6036:9146	6076:9146	6036:9147	6076:9147	6036:9148	6076:9148
6037:9146	6077:9146	6037:9147	6077:9147	6037:9148	6077:9148
6038:9146	6078:9146	6038:9147	6078:9147	6038:9148	6078:9148
6039:9146		6039:9147		6039:9148	

10

20

30

【表 5 - 3 3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9149	6040:9149	6000:9150	6040:9150	6000:9161	6040:9161
6001:9149	6041:9149	6001:9150	6041:9150	6001:9161	6041:9161
6002:9149	6042:9149	6002:9150	6042:9150	6002:9161	6042:9161
6003:9149	6043:9149	6003:9150	6043:9150	6003:9161	6043:9161
6004:9149	6044:9149	6004:9150	6044:9150	6004:9161	6044:9161
6005:9149	6045:9149	6005:9150	6045:9150	6005:9161	6045:9161
6006:9149	6046:9149	6006:9150	6046:9150	6006:9161	6046:9161
6007:9149	6047:9149	6007:9150	6047:9150	6007:9161	6047:9161
6008:9149	6048:9149	6008:9150	6048:9150	6008:9161	6048:9161
6009:9149	6049:9149	6009:9150	6049:9150	6009:9161	6049:9161
6010:9149	6050:9149	6010:9150	6050:9150	6010:9161	6050:9161
6011:9149	6051:9149	6011:9150	6051:9150	6011:9161	6051:9161
6012:9149	6052:9149	6012:9150	6052:9150	6012:9161	6052:9161
6013:9149	6053:9149	6013:9150	6053:9150	6013:9161	6053:9161
6014:9149	6054:9149	6014:9150	6054:9150	6014:9161	6054:9161
6015:9149	6055:9149	6015:9150	6055:9150	6015:9161	6055:9161
6016:9149	6056:9149	6016:9150	6056:9150	6016:9161	6056:9161
6017:9149	6057:9149	6017:9150	6057:9150	6017:9161	6057:9161
6018:9149	6058:9149	6018:9150	6058:9150	6018:9161	6058:9161
6019:9149	6059:9149	6019:9150	6059:9150	6019:9161	6059:9161
6020:9149	6060:9149	6020:9150	6060:9150	6020:9161	6060:9161
6021:9149	6061:9149	6021:9150	6061:9150	6021:9161	6061:9161
6022:9149	6062:9149	6022:9150	6062:9150	6022:9161	6062:9161
6023:9149	6063:9149	6023:9150	6063:9150	6023:9161	6063:9161
6024:9149	6064:9149	6024:9150	6064:9150	6024:9161	6064:9161
6025:9149	6065:9149	6025:9150	6065:9150	6025:9161	6065:9161
6026:9149	6066:9149	6026:9150	6066:9150	6026:9161	6066:9161
6027:9149	6067:9149	6027:9150	6067:9150	6027:9161	6067:9161
6028:9149	6068:9149	6028:9150	6068:9150	6028:9161	6068:9161
6029:9149	6069:9149	6029:9150	6069:9150	6029:9161	6069:9161
6030:9149	6070:9149	6030:9150	6070:9150	6030:9161	6070:9161
6031:9149	6071:9149	6031:9150	6071:9150	6031:9161	6071:9161
6032:9149	6072:9149	6032:9150	6072:9150	6032:9161	6072:9161
6033:9149	6073:9149	6033:9150	6073:9150	6033:9161	6073:9161
6034:9149	6074:9149	6034:9150	6074:9150	6034:9161	6074:9161
6035:9149	6075:9149	6035:9150	6075:9150	6035:9161	6075:9161
6036:9149	6076:9149	6036:9150	6076:9150	6036:9161	6076:9161
6037:9149	6077:9149	6037:9150	6077:9150	6037:9161	6077:9161
6038:9149	6078:9149	6038:9150	6078:9150	6038:9161	6078:9161
6039:9149		6039:9150		6039:9161	

10

20

30

40

【表 5 - 3 4】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9162	6040:9162	6000:9163	6040:9163	6000:9164	6040:9164
6001:9162	6041:9162	6001:9163	6041:9163	6001:9164	6041:9164
6002:9162	6042:9162	6002:9163	6042:9163	6002:9164	6042:9164
6003:9162	6043:9162	6003:9163	6043:9163	6003:9164	6043:9164
6004:9162	6044:9162	6004:9163	6044:9163	6004:9164	6044:9164
6005:9162	6045:9162	6005:9163	6045:9163	6005:9164	6045:9164
6006:9162	6046:9162	6006:9163	6046:9163	6006:9164	6046:9164
6007:9162	6047:9162	6007:9163	6047:9163	6007:9164	6047:9164
6008:9162	6048:9162	6008:9163	6048:9163	6008:9164	6048:9164
6009:9162	6049:9162	6009:9163	6049:9163	6009:9164	6049:9164
6010:9162	6050:9162	6010:9163	6050:9163	6010:9164	6050:9164
6011:9162	6051:9162	6011:9163	6051:9163	6011:9164	6051:9164
6012:9162	6052:9162	6012:9163	6052:9163	6012:9164	6052:9164
6013:9162	6053:9162	6013:9163	6053:9163	6013:9164	6053:9164
6014:9162	6054:9162	6014:9163	6054:9163	6014:9164	6054:9164
6015:9162	6055:9162	6015:9163	6055:9163	6015:9164	6055:9164
6016:9162	6056:9162	6016:9163	6056:9163	6016:9164	6056:9164
6017:9162	6057:9162	6017:9163	6057:9163	6017:9164	6057:9164
6018:9162	6058:9162	6018:9163	6058:9163	6018:9164	6058:9164
6019:9162	6059:9162	6019:9163	6059:9163	6019:9164	6059:9164
6020:9162	6060:9162	6020:9163	6060:9163	6020:9164	6060:9164
6021:9162	6061:9162	6021:9163	6061:9163	6021:9164	6061:9164
6022:9162	6062:9162	6022:9163	6062:9163	6022:9164	6062:9164
6023:9162	6063:9162	6023:9163	6063:9163	6023:9164	6063:9164
6024:9162	6064:9162	6024:9163	6064:9163	6024:9164	6064:9164
6025:9162	6065:9162	6025:9163	6065:9163	6025:9164	6065:9164
6026:9162	6066:9162	6026:9163	6066:9163	6026:9164	6066:9164
6027:9162	6067:9162	6027:9163	6067:9163	6027:9164	6067:9164
6028:9162	6068:9162	6028:9163	6068:9163	6028:9164	6068:9164
6029:9162	6069:9162	6029:9163	6069:9163	6029:9164	6069:9164
6030:9162	6070:9162	6030:9163	6070:9163	6030:9164	6070:9164
6031:9162	6071:9162	6031:9163	6071:9163	6031:9164	6071:9164
6032:9162	6072:9162	6032:9163	6072:9163	6032:9164	6072:9164
6033:9162	6073:9162	6033:9163	6073:9163	6033:9164	6073:9164
6034:9162	6074:9162	6034:9163	6074:9163	6034:9164	6074:9164
6035:9162	6075:9162	6035:9163	6075:9163	6035:9164	6075:9164
6036:9162	6076:9162	6036:9163	6076:9163	6036:9164	6076:9164
6037:9162	6077:9162	6037:9163	6077:9163	6037:9164	6077:9164
6038:9162	6078:9162	6038:9163	6078:9163	6038:9164	6078:9164
6039:9162		6039:9163		6039:9164	

10

20

30

【表 5 - 3 5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9167	6040:9167	6000:9168	6040:9168	6000:9169	6040:9169
6001:9167	6041:9167	6001:9168	6041:9168	6001:9169	6041:9169
6002:9167	6042:9167	6002:9168	6042:9168	6002:9169	6042:9169
6003:9167	6043:9167	6003:9168	6043:9168	6003:9169	6043:9169
6004:9167	6044:9167	6004:9168	6044:9168	6004:9169	6044:9169
6005:9167	6045:9167	6005:9168	6045:9168	6005:9169	6045:9169
6006:9167	6046:9167	6006:9168	6046:9168	6006:9169	6046:9169
6007:9167	6047:9167	6007:9168	6047:9168	6007:9169	6047:9169
6008:9167	6048:9167	6008:9168	6048:9168	6008:9169	6048:9169
6009:9167	6049:9167	6009:9168	6049:9168	6009:9169	6049:9169
6010:9167	6050:9167	6010:9168	6050:9168	6010:9169	6050:9169
6011:9167	6051:9167	6011:9168	6051:9168	6011:9169	6051:9169
6012:9167	6052:9167	6012:9168	6052:9168	6012:9169	6052:9169
6013:9167	6053:9167	6013:9168	6053:9168	6013:9169	6053:9169
6014:9167	6054:9167	6014:9168	6054:9168	6014:9169	6054:9169
6015:9167	6055:9167	6015:9168	6055:9168	6015:9169	6055:9169
6016:9167	6056:9167	6016:9168	6056:9168	6016:9169	6056:9169
6017:9167	6057:9167	6017:9168	6057:9168	6017:9169	6057:9169
6018:9167	6058:9167	6018:9168	6058:9168	6018:9169	6058:9169
6019:9167	6059:9167	6019:9168	6059:9168	6019:9169	6059:9169
6020:9167	6060:9167	6020:9168	6060:9168	6020:9169	6060:9169
6021:9167	6061:9167	6021:9168	6061:9168	6021:9169	6061:9169
6022:9167	6062:9167	6022:9168	6062:9168	6022:9169	6062:9169
6023:9167	6063:9167	6023:9168	6063:9168	6023:9169	6063:9169
6024:9167	6064:9167	6024:9168	6064:9168	6024:9169	6064:9169
6025:9167	6065:9167	6025:9168	6065:9168	6025:9169	6065:9169
6026:9167	6066:9167	6026:9168	6066:9168	6026:9169	6066:9169
6027:9167	6067:9167	6027:9168	6067:9168	6027:9169	6067:9169
6028:9167	6068:9167	6028:9168	6068:9168	6028:9169	6068:9169
6029:9167	6069:9167	6029:9168	6069:9168	6029:9169	6069:9169
6030:9167	6070:9167	6030:9168	6070:9168	6030:9169	6070:9169
6031:9167	6071:9167	6031:9168	6071:9168	6031:9169	6071:9169
6032:9167	6072:9167	6032:9168	6072:9168	6032:9169	6072:9169
6033:9167	6073:9167	6033:9168	6073:9168	6033:9169	6073:9169
6034:9167	6074:9167	6034:9168	6074:9168	6034:9169	6074:9169
6035:9167	6075:9167	6035:9168	6075:9168	6035:9169	6075:9169
6036:9167	6076:9167	6036:9168	6076:9168	6036:9169	6076:9169
6037:9167	6077:9167	6037:9168	6077:9168	6037:9169	6077:9169
6038:9167	6078:9167	6038:9168	6078:9168	6038:9169	6078:9169
6039:9167		6039:9168		6039:9169	

10

20

30

40

【表 5 - 3 6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9170	6040:9170	6000:9171	6040:9171	6000:9172	6040:9172
6001:9170	6041:9170	6001:9171	6041:9171	6001:9172	6041:9172
6002:9170	6042:9170	6002:9171	6042:9171	6002:9172	6042:9172
6003:9170	6043:9170	6003:9171	6043:9171	6003:9172	6043:9172
6004:9170	6044:9170	6004:9171	6044:9171	6004:9172	6044:9172
6005:9170	6045:9170	6005:9171	6045:9171	6005:9172	6045:9172
6006:9170	6046:9170	6006:9171	6046:9171	6006:9172	6046:9172
6007:9170	6047:9170	6007:9171	6047:9171	6007:9172	6047:9172
6008:9170	6048:9170	6008:9171	6048:9171	6008:9172	6048:9172
6009:9170	6049:9170	6009:9171	6049:9171	6009:9172	6049:9172
6010:9170	6050:9170	6010:9171	6050:9171	6010:9172	6050:9172
6011:9170	6051:9170	6011:9171	6051:9171	6011:9172	6051:9172
6012:9170	6052:9170	6012:9171	6052:9171	6012:9172	6052:9172
6013:9170	6053:9170	6013:9171	6053:9171	6013:9172	6053:9172
6014:9170	6054:9170	6014:9171	6054:9171	6014:9172	6054:9172
6015:9170	6055:9170	6015:9171	6055:9171	6015:9172	6055:9172
6016:9170	6056:9170	6016:9171	6056:9171	6016:9172	6056:9172
6017:9170	6057:9170	6017:9171	6057:9171	6017:9172	6057:9172
6018:9170	6058:9170	6018:9171	6058:9171	6018:9172	6058:9172
6019:9170	6059:9170	6019:9171	6059:9171	6019:9172	6059:9172
6020:9170	6060:9170	6020:9171	6060:9171	6020:9172	6060:9172
6021:9170	6061:9170	6021:9171	6061:9171	6021:9172	6061:9172
6022:9170	6062:9170	6022:9171	6062:9171	6022:9172	6062:9172
6023:9170	6063:9170	6023:9171	6063:9171	6023:9172	6063:9172
6024:9170	6064:9170	6024:9171	6064:9171	6024:9172	6064:9172
6025:9170	6065:9170	6025:9171	6065:9171	6025:9172	6065:9172
6026:9170	6066:9170	6026:9171	6066:9171	6026:9172	6066:9172
6027:9170	6067:9170	6027:9171	6067:9171	6027:9172	6067:9172
6028:9170	6068:9170	6028:9171	6068:9171	6028:9172	6068:9172
6029:9170	6069:9170	6029:9171	6069:9171	6029:9172	6069:9172
6030:9170	6070:9170	6030:9171	6070:9171	6030:9172	6070:9172
6031:9170	6071:9170	6031:9171	6071:9171	6031:9172	6071:9172
6032:9170	6072:9170	6032:9171	6072:9171	6032:9172	6072:9172
6033:9170	6073:9170	6033:9171	6073:9171	6033:9172	6073:9172
6034:9170	6074:9170	6034:9171	6074:9171	6034:9172	6074:9172
6035:9170	6075:9170	6035:9171	6075:9171	6035:9172	6075:9172
6036:9170	6076:9170	6036:9171	6076:9171	6036:9172	6076:9172
6037:9170	6077:9170	6037:9171	6077:9171	6037:9172	6077:9172
6038:9170	6078:9170	6038:9171	6078:9171	6038:9172	6078:9172
6039:9170		6039:9171		6039:9172	

10

20

30

【表 5 - 3 7】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9173	6040:9173	6000:9174	6040:9174	6000:9175	6040:9175
6001:9173	6041:9173	6001:9174	6041:9174	6001:9175	6041:9175
6002:9173	6042:9173	6002:9174	6042:9174	6002:9175	6042:9175
6003:9173	6043:9173	6003:9174	6043:9174	6003:9175	6043:9175
6004:9173	6044:9173	6004:9174	6044:9174	6004:9175	6044:9175
6005:9173	6045:9173	6005:9174	6045:9174	6005:9175	6045:9175
6006:9173	6046:9173	6006:9174	6046:9174	6006:9175	6046:9175
6007:9173	6047:9173	6007:9174	6047:9174	6007:9175	6047:9175
6008:9173	6048:9173	6008:9174	6048:9174	6008:9175	6048:9175
6009:9173	6049:9173	6009:9174	6049:9174	6009:9175	6049:9175
6010:9173	6050:9173	6010:9174	6050:9174	6010:9175	6050:9175
6011:9173	6051:9173	6011:9174	6051:9174	6011:9175	6051:9175
6012:9173	6052:9173	6012:9174	6052:9174	6012:9175	6052:9175
6013:9173	6053:9173	6013:9174	6053:9174	6013:9175	6053:9175
6014:9173	6054:9173	6014:9174	6054:9174	6014:9175	6054:9175
6015:9173	6055:9173	6015:9174	6055:9174	6015:9175	6055:9175
6016:9173	6056:9173	6016:9174	6056:9174	6016:9175	6056:9175
6017:9173	6057:9173	6017:9174	6057:9174	6017:9175	6057:9175
6018:9173	6058:9173	6018:9174	6058:9174	6018:9175	6058:9175
6019:9173	6059:9173	6019:9174	6059:9174	6019:9175	6059:9175
6020:9173	6060:9173	6020:9174	6060:9174	6020:9175	6060:9175
6021:9173	6061:9173	6021:9174	6061:9174	6021:9175	6061:9175
6022:9173	6062:9173	6022:9174	6062:9174	6022:9175	6062:9175
6023:9173	6063:9173	6023:9174	6063:9174	6023:9175	6063:9175
6024:9173	6064:9173	6024:9174	6064:9174	6024:9175	6064:9175
6025:9173	6065:9173	6025:9174	6065:9174	6025:9175	6065:9175
6026:9173	6066:9173	6026:9174	6066:9174	6026:9175	6066:9175
6027:9173	6067:9173	6027:9174	6067:9174	6027:9175	6067:9175
6028:9173	6068:9173	6028:9174	6068:9174	6028:9175	6068:9175
6029:9173	6069:9173	6029:9174	6069:9174	6029:9175	6069:9175
6030:9173	6070:9173	6030:9174	6070:9174	6030:9175	6070:9175
6031:9173	6071:9173	6031:9174	6071:9174	6031:9175	6071:9175
6032:9173	6072:9173	6032:9174	6072:9174	6032:9175	6072:9175
6033:9173	6073:9173	6033:9174	6073:9174	6033:9175	6073:9175
6034:9173	6074:9173	6034:9174	6074:9174	6034:9175	6074:9175
6035:9173	6075:9173	6035:9174	6075:9174	6035:9175	6075:9175
6036:9173	6076:9173	6036:9174	6076:9174	6036:9175	6076:9175
6037:9173	6077:9173	6037:9174	6077:9174	6037:9175	6077:9175
6038:9173	6078:9173	6038:9174	6078:9174	6038:9175	6078:9175
6039:9173		6039:9174		6039:9175	

10

20

30

40

【表 5 - 3 8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9176	6040:9176	6000:9177	6040:9177	6000:9178	6040:9178
6001:9176	6041:9176	6001:9177	6041:9177	6001:9178	6041:9178
6002:9176	6042:9176	6002:9177	6042:9177	6002:9178	6042:9178
6003:9176	6043:9176	6003:9177	6043:9177	6003:9178	6043:9178
6004:9176	6044:9176	6004:9177	6044:9177	6004:9178	6044:9178
6005:9176	6045:9176	6005:9177	6045:9177	6005:9178	6045:9178
6006:9176	6046:9176	6006:9177	6046:9177	6006:9178	6046:9178
6007:9176	6047:9176	6007:9177	6047:9177	6007:9178	6047:9178
6008:9176	6048:9176	6008:9177	6048:9177	6008:9178	6048:9178
6009:9176	6049:9176	6009:9177	6049:9177	6009:9178	6049:9178
6010:9176	6050:9176	6010:9177	6050:9177	6010:9178	6050:9178
6011:9176	6051:9176	6011:9177	6051:9177	6011:9178	6051:9178
6012:9176	6052:9176	6012:9177	6052:9177	6012:9178	6052:9178
6013:9176	6053:9176	6013:9177	6053:9177	6013:9178	6053:9178
6014:9176	6054:9176	6014:9177	6054:9177	6014:9178	6054:9178
6015:9176	6055:9176	6015:9177	6055:9177	6015:9178	6055:9178
6016:9176	6056:9176	6016:9177	6056:9177	6016:9178	6056:9178
6017:9176	6057:9176	6017:9177	6057:9177	6017:9178	6057:9178
6018:9176	6058:9176	6018:9177	6058:9177	6018:9178	6058:9178
6019:9176	6059:9176	6019:9177	6059:9177	6019:9178	6059:9178
6020:9176	6060:9176	6020:9177	6060:9177	6020:9178	6060:9178
6021:9176	6061:9176	6021:9177	6061:9177	6021:9178	6061:9178
6022:9176	6062:9176	6022:9177	6062:9177	6022:9178	6062:9178
6023:9176	6063:9176	6023:9177	6063:9177	6023:9178	6063:9178
6024:9176	6064:9176	6024:9177	6064:9177	6024:9178	6064:9178
6025:9176	6065:9176	6025:9177	6065:9177	6025:9178	6065:9178
6026:9176	6066:9176	6026:9177	6066:9177	6026:9178	6066:9178
6027:9176	6067:9176	6027:9177	6067:9177	6027:9178	6067:9178
6028:9176	6068:9176	6028:9177	6068:9177	6028:9178	6068:9178
6029:9176	6069:9176	6029:9177	6069:9177	6029:9178	6069:9178
6030:9176	6070:9176	6030:9177	6070:9177	6030:9178	6070:9178
6031:9176	6071:9176	6031:9177	6071:9177	6031:9178	6071:9178
6032:9176	6072:9176	6032:9177	6072:9177	6032:9178	6072:9178
6033:9176	6073:9176	6033:9177	6073:9177	6033:9178	6073:9178
6034:9176	6074:9176	6034:9177	6074:9177	6034:9178	6074:9178
6035:9176	6075:9176	6035:9177	6075:9177	6035:9178	6075:9178
6036:9176	6076:9176	6036:9177	6076:9177	6036:9178	6076:9178
6037:9176	6077:9176	6037:9177	6077:9177	6037:9178	6077:9178
6038:9176	6078:9176	6038:9177	6078:9177	6038:9178	6078:9178
6039:9176		6039:9177		6039:9178	

10

20

30

【表 5 - 3 9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9179	6040:9179	6000:9180	6040:9180	6000:9181	6040:9181
6001:9179	6041:9179	6001:9180	6041:9180	6001:9181	6041:9181
6002:9179	6042:9179	6002:9180	6042:9180	6002:9181	6042:9181
6003:9179	6043:9179	6003:9180	6043:9180	6003:9181	6043:9181
6004:9179	6044:9179	6004:9180	6044:9180	6004:9181	6044:9181
6005:9179	6045:9179	6005:9180	6045:9180	6005:9181	6045:9181
6006:9179	6046:9179	6006:9180	6046:9180	6006:9181	6046:9181
6007:9179	6047:9179	6007:9180	6047:9180	6007:9181	6047:9181
6008:9179	6048:9179	6008:9180	6048:9180	6008:9181	6048:9181
6009:9179	6049:9179	6009:9180	6049:9180	6009:9181	6049:9181
6010:9179	6050:9179	6010:9180	6050:9180	6010:9181	6050:9181
6011:9179	6051:9179	6011:9180	6051:9180	6011:9181	6051:9181
6012:9179	6052:9179	6012:9180	6052:9180	6012:9181	6052:9181
6013:9179	6053:9179	6013:9180	6053:9180	6013:9181	6053:9181
6014:9179	6054:9179	6014:9180	6054:9180	6014:9181	6054:9181
6015:9179	6055:9179	6015:9180	6055:9180	6015:9181	6055:9181
6016:9179	6056:9179	6016:9180	6056:9180	6016:9181	6056:9181
6017:9179	6057:9179	6017:9180	6057:9180	6017:9181	6057:9181
6018:9179	6058:9179	6018:9180	6058:9180	6018:9181	6058:9181
6019:9179	6059:9179	6019:9180	6059:9180	6019:9181	6059:9181
6020:9179	6060:9179	6020:9180	6060:9180	6020:9181	6060:9181
6021:9179	6061:9179	6021:9180	6061:9180	6021:9181	6061:9181
6022:9179	6062:9179	6022:9180	6062:9180	6022:9181	6062:9181
6023:9179	6063:9179	6023:9180	6063:9180	6023:9181	6063:9181
6024:9179	6064:9179	6024:9180	6064:9180	6024:9181	6064:9181
6025:9179	6065:9179	6025:9180	6065:9180	6025:9181	6065:9181
6026:9179	6066:9179	6026:9180	6066:9180	6026:9181	6066:9181
6027:9179	6067:9179	6027:9180	6067:9180	6027:9181	6067:9181
6028:9179	6068:9179	6028:9180	6068:9180	6028:9181	6068:9181
6029:9179	6069:9179	6029:9180	6069:9180	6029:9181	6069:9181
6030:9179	6070:9179	6030:9180	6070:9180	6030:9181	6070:9181
6031:9179	6071:9179	6031:9180	6071:9180	6031:9181	6071:9181
6032:9179	6072:9179	6032:9180	6072:9180	6032:9181	6072:9181
6033:9179	6073:9179	6033:9180	6073:9180	6033:9181	6073:9181
6034:9179	6074:9179	6034:9180	6074:9180	6034:9181	6074:9181
6035:9179	6075:9179	6035:9180	6075:9180	6035:9181	6075:9181
6036:9179	6076:9179	6036:9180	6076:9180	6036:9181	6076:9181
6037:9179	6077:9179	6037:9180	6077:9180	6037:9181	6077:9181
6038:9179	6078:9179	6038:9180	6078:9180	6038:9181	6078:9181
6039:9179		6039:9180		6039:9181	

10

20

30

【表 5 - 4 0】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9182	6040:9182	6000:9183	6040:9183	6000:9184	6040:9184
6001:9182	6041:9182	6001:9183	6041:9183	6001:9184	6041:9184
6002:9182	6042:9182	6002:9183	6042:9183	6002:9184	6042:9184
6003:9182	6043:9182	6003:9183	6043:9183	6003:9184	6043:9184
6004:9182	6044:9182	6004:9183	6044:9183	6004:9184	6044:9184
6005:9182	6045:9182	6005:9183	6045:9183	6005:9184	6045:9184
6006:9182	6046:9182	6006:9183	6046:9183	6006:9184	6046:9184
6007:9182	6047:9182	6007:9183	6047:9183	6007:9184	6047:9184
6008:9182	6048:9182	6008:9183	6048:9183	6008:9184	6048:9184
6009:9182	6049:9182	6009:9183	6049:9183	6009:9184	6049:9184
6010:9182	6050:9182	6010:9183	6050:9183	6010:9184	6050:9184
6011:9182	6051:9182	6011:9183	6051:9183	6011:9184	6051:9184
6012:9182	6052:9182	6012:9183	6052:9183	6012:9184	6052:9184
6013:9182	6053:9182	6013:9183	6053:9183	6013:9184	6053:9184
6014:9182	6054:9182	6014:9183	6054:9183	6014:9184	6054:9184
6015:9182	6055:9182	6015:9183	6055:9183	6015:9184	6055:9184
6016:9182	6056:9182	6016:9183	6056:9183	6016:9184	6056:9184
6017:9182	6057:9182	6017:9183	6057:9183	6017:9184	6057:9184
6018:9182	6058:9182	6018:9183	6058:9183	6018:9184	6058:9184
6019:9182	6059:9182	6019:9183	6059:9183	6019:9184	6059:9184
6020:9182	6060:9182	6020:9183	6060:9183	6020:9184	6060:9184
6021:9182	6061:9182	6021:9183	6061:9183	6021:9184	6061:9184
6022:9182	6062:9182	6022:9183	6062:9183	6022:9184	6062:9184
6023:9182	6063:9182	6023:9183	6063:9183	6023:9184	6063:9184
6024:9182	6064:9182	6024:9183	6064:9183	6024:9184	6064:9184
6025:9182	6065:9182	6025:9183	6065:9183	6025:9184	6065:9184
6026:9182	6066:9182	6026:9183	6066:9183	6026:9184	6066:9184
6027:9182	6067:9182	6027:9183	6067:9183	6027:9184	6067:9184
6028:9182	6068:9182	6028:9183	6068:9183	6028:9184	6068:9184
6029:9182	6069:9182	6029:9183	6069:9183	6029:9184	6069:9184
6030:9182	6070:9182	6030:9183	6070:9183	6030:9184	6070:9184
6031:9182	6071:9182	6031:9183	6071:9183	6031:9184	6071:9184
6032:9182	6072:9182	6032:9183	6072:9183	6032:9184	6072:9184
6033:9182	6073:9182	6033:9183	6073:9183	6033:9184	6073:9184
6034:9182	6074:9182	6034:9183	6074:9183	6034:9184	6074:9184
6035:9182	6075:9182	6035:9183	6075:9183	6035:9184	6075:9184
6036:9182	6076:9182	6036:9183	6076:9183	6036:9184	6076:9184
6037:9182	6077:9182	6037:9183	6077:9183	6037:9184	6077:9184
6038:9182	6078:9182	6038:9183	6078:9183	6038:9184	6078:9184
6039:9182		6039:9183		6039:9184	

10

20

30

40

【表 5 - 4 1】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9185	6040:9185	6000:9206	6040:9206	6000:9207	6040:9207
6001:9185	6041:9185	6001:9206	6041:9206	6001:9207	6041:9207
6002:9185	6042:9185	6002:9206	6042:9206	6002:9207	6042:9207
6003:9185	6043:9185	6003:9206	6043:9206	6003:9207	6043:9207
6004:9185	6044:9185	6004:9206	6044:9206	6004:9207	6044:9207
6005:9185	6045:9185	6005:9206	6045:9206	6005:9207	6045:9207
6006:9185	6046:9185	6006:9206	6046:9206	6006:9207	6046:9207
6007:9185	6047:9185	6007:9206	6047:9206	6007:9207	6047:9207
6008:9185	6048:9185	6008:9206	6048:9206	6008:9207	6048:9207
6009:9185	6049:9185	6009:9206	6049:9206	6009:9207	6049:9207
6010:9185	6050:9185	6010:9206	6050:9206	6010:9207	6050:9207
6011:9185	6051:9185	6011:9206	6051:9206	6011:9207	6051:9207
6012:9185	6052:9185	6012:9206	6052:9206	6012:9207	6052:9207
6013:9185	6053:9185	6013:9206	6053:9206	6013:9207	6053:9207
6014:9185	6054:9185	6014:9206	6054:9206	6014:9207	6054:9207
6015:9185	6055:9185	6015:9206	6055:9206	6015:9207	6055:9207
6016:9185	6056:9185	6016:9206	6056:9206	6016:9207	6056:9207
6017:9185	6057:9185	6017:9206	6057:9206	6017:9207	6057:9207
6018:9185	6058:9185	6018:9206	6058:9206	6018:9207	6058:9207
6019:9185	6059:9185	6019:9206	6059:9206	6019:9207	6059:9207
6020:9185	6060:9185	6020:9206	6060:9206	6020:9207	6060:9207
6021:9185	6061:9185	6021:9206	6061:9206	6021:9207	6061:9207
6022:9185	6062:9185	6022:9206	6062:9206	6022:9207	6062:9207
6023:9185	6063:9185	6023:9206	6063:9206	6023:9207	6063:9207
6024:9185	6064:9185	6024:9206	6064:9206	6024:9207	6064:9207
6025:9185	6065:9185	6025:9206	6065:9206	6025:9207	6065:9207
6026:9185	6066:9185	6026:9206	6066:9206	6026:9207	6066:9207
6027:9185	6067:9185	6027:9206	6067:9206	6027:9207	6067:9207
6028:9185	6068:9185	6028:9206	6068:9206	6028:9207	6068:9207
6029:9185	6069:9185	6029:9206	6069:9206	6029:9207	6069:9207
6030:9185	6070:9185	6030:9206	6070:9206	6030:9207	6070:9207
6031:9185	6071:9185	6031:9206	6071:9206	6031:9207	6071:9207
6032:9185	6072:9185	6032:9206	6072:9206	6032:9207	6072:9207
6033:9185	6073:9185	6033:9206	6073:9206	6033:9207	6073:9207
6034:9185	6074:9185	6034:9206	6074:9206	6034:9207	6074:9207
6035:9185	6075:9185	6035:9206	6075:9206	6035:9207	6075:9207
6036:9185	6076:9185	6036:9206	6076:9206	6036:9207	6076:9207
6037:9185	6077:9185	6037:9206	6077:9206	6037:9207	6077:9207
6038:9185	6078:9185	6038:9206	6078:9206	6038:9207	6078:9207
6039:9185		6039:9206		6039:9207	

10

20

30

【表 5 - 4 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9208	6040 : 9208	6000 : 9209	6040 : 9209	6000 : 9214	6040 : 9214
6001 : 9208	6041 : 9208	6001 : 9209	6041 : 9209	6001 : 9214	6041 : 9214
6002 : 9208	6042 : 9208	6002 : 9209	6042 : 9209	6002 : 9214	6042 : 9214
6003 : 9208	6043 : 9208	6003 : 9209	6043 : 9209	6003 : 9214	6043 : 9214
6004 : 9208	6044 : 9208	6004 : 9209	6044 : 9209	6004 : 9214	6044 : 9214
6005 : 9208	6045 : 9208	6005 : 9209	6045 : 9209	6005 : 9214	6045 : 9214
6006 : 9208	6046 : 9208	6006 : 9209	6046 : 9209	6006 : 9214	6046 : 9214
6007 : 9208	6047 : 9208	6007 : 9209	6047 : 9209	6007 : 9214	6047 : 9214
6008 : 9208	6048 : 9208	6008 : 9209	6048 : 9209	6008 : 9214	6048 : 9214
6009 : 9208	6049 : 9208	6009 : 9209	6049 : 9209	6009 : 9214	6049 : 9214
6010 : 9208	6050 : 9208	6010 : 9209	6050 : 9209	6010 : 9214	6050 : 9214
6011 : 9208	6051 : 9208	6011 : 9209	6051 : 9209	6011 : 9214	6051 : 9214
6012 : 9208	6052 : 9208	6012 : 9209	6052 : 9209	6012 : 9214	6052 : 9214
6013 : 9208	6053 : 9208	6013 : 9209	6053 : 9209	6013 : 9214	6053 : 9214
6014 : 9208	6054 : 9208	6014 : 9209	6054 : 9209	6014 : 9214	6054 : 9214
6015 : 9208	6055 : 9208	6015 : 9209	6055 : 9209	6015 : 9214	6055 : 9214
6016 : 9208	6056 : 9208	6016 : 9209	6056 : 9209	6016 : 9214	6056 : 9214
6017 : 9208	6057 : 9208	6017 : 9209	6057 : 9209	6017 : 9214	6057 : 9214
6018 : 9208	6058 : 9208	6018 : 9209	6058 : 9209	6018 : 9214	6058 : 9214
6019 : 9208	6059 : 9208	6019 : 9209	6059 : 9209	6019 : 9214	6059 : 9214
6020 : 9208	6060 : 9208	6020 : 9209	6060 : 9209	6020 : 9214	6060 : 9214
6021 : 9208	6061 : 9208	6021 : 9209	6061 : 9209	6021 : 9214	6061 : 9214
6022 : 9208	6062 : 9208	6022 : 9209	6062 : 9209	6022 : 9214	6062 : 9214
6023 : 9208	6063 : 9208	6023 : 9209	6063 : 9209	6023 : 9214	6063 : 9214
6024 : 9208	6064 : 9208	6024 : 9209	6064 : 9209	6024 : 9214	6064 : 9214
6025 : 9208	6065 : 9208	6025 : 9209	6065 : 9209	6025 : 9214	6065 : 9214
6026 : 9208	6066 : 9208	6026 : 9209	6066 : 9209	6026 : 9214	6066 : 9214
6027 : 9208	6067 : 9208	6027 : 9209	6067 : 9209	6027 : 9214	6067 : 9214
6028 : 9208	6068 : 9208	6028 : 9209	6068 : 9209	6028 : 9214	6068 : 9214
6029 : 9208	6069 : 9208	6029 : 9209	6069 : 9209	6029 : 9214	6069 : 9214
6030 : 9208	6070 : 9208	6030 : 9209	6070 : 9209	6030 : 9214	6070 : 9214
6031 : 9208	6071 : 9208	6031 : 9209	6071 : 9209	6031 : 9214	6071 : 9214
6032 : 9208	6072 : 9208	6032 : 9209	6072 : 9209	6032 : 9214	6072 : 9214
6033 : 9208	6073 : 9208	6033 : 9209	6073 : 9209	6033 : 9214	6073 : 9214
6034 : 9208	6074 : 9208	6034 : 9209	6074 : 9209	6034 : 9214	6074 : 9214
6035 : 9208	6075 : 9208	6035 : 9209	6075 : 9209	6035 : 9214	6075 : 9214
6036 : 9208	6076 : 9208	6036 : 9209	6076 : 9209	6036 : 9214	6076 : 9214
6037 : 9208	6077 : 9208	6037 : 9209	6077 : 9209	6037 : 9214	6077 : 9214
6038 : 9208	6078 : 9208	6038 : 9209	6078 : 9209	6038 : 9214	6078 : 9214
6039 : 9208		6039 : 9209		6039 : 9214	

10

20

30

【表 5 - 4 3】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9241	6040 : 9241	6000 : 9242	6040 : 9242	6000 : 9244	6040 : 9244
6001 : 9241	6041 : 9241	6001 : 9242	6041 : 9242	6001 : 9244	6041 : 9244
6002 : 9241	6042 : 9241	6002 : 9242	6042 : 9242	6002 : 9244	6042 : 9244
6003 : 9241	6043 : 9241	6003 : 9242	6043 : 9242	6003 : 9244	6043 : 9244
6004 : 9241	6044 : 9241	6004 : 9242	6044 : 9242	6004 : 9244	6044 : 9244
6005 : 9241	6045 : 9241	6005 : 9242	6045 : 9242	6005 : 9244	6045 : 9244
6006 : 9241	6046 : 9241	6006 : 9242	6046 : 9242	6006 : 9244	6046 : 9244
6007 : 9241	6047 : 9241	6007 : 9242	6047 : 9242	6007 : 9244	6047 : 9244
6008 : 9241	6048 : 9241	6008 : 9242	6048 : 9242	6008 : 9244	6048 : 9244
6009 : 9241	6049 : 9241	6009 : 9242	6049 : 9242	6009 : 9244	6049 : 9244
6010 : 9241	6050 : 9241	6010 : 9242	6050 : 9242	6010 : 9244	6050 : 9244
6011 : 9241	6051 : 9241	6011 : 9242	6051 : 9242	6011 : 9244	6051 : 9244
6012 : 9241	6052 : 9241	6012 : 9242	6052 : 9242	6012 : 9244	6052 : 9244
6013 : 9241	6053 : 9241	6013 : 9242	6053 : 9242	6013 : 9244	6053 : 9244
6014 : 9241	6054 : 9241	6014 : 9242	6054 : 9242	6014 : 9244	6054 : 9244
6015 : 9241	6055 : 9241	6015 : 9242	6055 : 9242	6015 : 9244	6055 : 9244
6016 : 9241	6056 : 9241	6016 : 9242	6056 : 9242	6016 : 9244	6056 : 9244
6017 : 9241	6057 : 9241	6017 : 9242	6057 : 9242	6017 : 9244	6057 : 9244
6018 : 9241	6058 : 9241	6018 : 9242	6058 : 9242	6018 : 9244	6058 : 9244
6019 : 9241	6059 : 9241	6019 : 9242	6059 : 9242	6019 : 9244	6059 : 9244
6020 : 9241	6060 : 9241	6020 : 9242	6060 : 9242	6020 : 9244	6060 : 9244
6021 : 9241	6061 : 9241	6021 : 9242	6061 : 9242	6021 : 9244	6061 : 9244
6022 : 9241	6062 : 9241	6022 : 9242	6062 : 9242	6022 : 9244	6062 : 9244
6023 : 9241	6063 : 9241	6023 : 9242	6063 : 9242	6023 : 9244	6063 : 9244
6024 : 9241	6064 : 9241	6024 : 9242	6064 : 9242	6024 : 9244	6064 : 9244
6025 : 9241	6065 : 9241	6025 : 9242	6065 : 9242	6025 : 9244	6065 : 9244
6026 : 9241	6066 : 9241	6026 : 9242	6066 : 9242	6026 : 9244	6066 : 9244
6027 : 9241	6067 : 9241	6027 : 9242	6067 : 9242	6027 : 9244	6067 : 9244
6028 : 9241	6068 : 9241	6028 : 9242	6068 : 9242	6028 : 9244	6068 : 9244
6029 : 9241	6069 : 9241	6029 : 9242	6069 : 9242	6029 : 9244	6069 : 9244
6030 : 9241	6070 : 9241	6030 : 9242	6070 : 9242	6030 : 9244	6070 : 9244
6031 : 9241	6071 : 9241	6031 : 9242	6071 : 9242	6031 : 9244	6071 : 9244
6032 : 9241	6072 : 9241	6032 : 9242	6072 : 9242	6032 : 9244	6072 : 9244
6033 : 9241	6073 : 9241	6033 : 9242	6073 : 9242	6033 : 9244	6073 : 9244
6034 : 9241	6074 : 9241	6034 : 9242	6074 : 9242	6034 : 9244	6074 : 9244
6035 : 9241	6075 : 9241	6035 : 9242	6075 : 9242	6035 : 9244	6075 : 9244
6036 : 9241	6076 : 9241	6036 : 9242	6076 : 9242	6036 : 9244	6076 : 9244
6037 : 9241	6077 : 9241	6037 : 9242	6077 : 9242	6037 : 9244	6077 : 9244
6038 : 9241	6078 : 9241	6038 : 9242	6078 : 9242	6038 : 9244	6078 : 9244
6039 : 9241		6039 : 9242		6039 : 9244	

10

20

30

40

【表 5 - 4 4】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9245	6040 : 9245	6000 : 9246	6040 : 9246	6000 : 9247	6040 : 9247
6001 : 9245	6041 : 9245	6001 : 9246	6041 : 9246	6001 : 9247	6041 : 9247
6002 : 9245	6042 : 9245	6002 : 9246	6042 : 9246	6002 : 9247	6042 : 9247
6003 : 9245	6043 : 9245	6003 : 9246	6043 : 9246	6003 : 9247	6043 : 9247
6004 : 9245	6044 : 9245	6004 : 9246	6044 : 9246	6004 : 9247	6044 : 9247
6005 : 9245	6045 : 9245	6005 : 9246	6045 : 9246	6005 : 9247	6045 : 9247
6006 : 9245	6046 : 9245	6006 : 9246	6046 : 9246	6006 : 9247	6046 : 9247
6007 : 9245	6047 : 9245	6007 : 9246	6047 : 9246	6007 : 9247	6047 : 9247
6008 : 9245	6048 : 9245	6008 : 9246	6048 : 9246	6008 : 9247	6048 : 9247
6009 : 9245	6049 : 9245	6009 : 9246	6049 : 9246	6009 : 9247	6049 : 9247
6010 : 9245	6050 : 9245	6010 : 9246	6050 : 9246	6010 : 9247	6050 : 9247
6011 : 9245	6051 : 9245	6011 : 9246	6051 : 9246	6011 : 9247	6051 : 9247
6012 : 9245	6052 : 9245	6012 : 9246	6052 : 9246	6012 : 9247	6052 : 9247
6013 : 9245	6053 : 9245	6013 : 9246	6053 : 9246	6013 : 9247	6053 : 9247
6014 : 9245	6054 : 9245	6014 : 9246	6054 : 9246	6014 : 9247	6054 : 9247
6015 : 9245	6055 : 9245	6015 : 9246	6055 : 9246	6015 : 9247	6055 : 9247
6016 : 9245	6056 : 9245	6016 : 9246	6056 : 9246	6016 : 9247	6056 : 9247
6017 : 9245	6057 : 9245	6017 : 9246	6057 : 9246	6017 : 9247	6057 : 9247
6018 : 9245	6058 : 9245	6018 : 9246	6058 : 9246	6018 : 9247	6058 : 9247
6019 : 9245	6059 : 9245	6019 : 9246	6059 : 9246	6019 : 9247	6059 : 9247
6020 : 9245	6060 : 9245	6020 : 9246	6060 : 9246	6020 : 9247	6060 : 9247
6021 : 9245	6061 : 9245	6021 : 9246	6061 : 9246	6021 : 9247	6061 : 9247
6022 : 9245	6062 : 9245	6022 : 9246	6062 : 9246	6022 : 9247	6062 : 9247
6023 : 9245	6063 : 9245	6023 : 9246	6063 : 9246	6023 : 9247	6063 : 9247
6024 : 9245	6064 : 9245	6024 : 9246	6064 : 9246	6024 : 9247	6064 : 9247
6025 : 9245	6065 : 9245	6025 : 9246	6065 : 9246	6025 : 9247	6065 : 9247
6026 : 9245	6066 : 9245	6026 : 9246	6066 : 9246	6026 : 9247	6066 : 9247
6027 : 9245	6067 : 9245	6027 : 9246	6067 : 9246	6027 : 9247	6067 : 9247
6028 : 9245	6068 : 9245	6028 : 9246	6068 : 9246	6028 : 9247	6068 : 9247
6029 : 9245	6069 : 9245	6029 : 9246	6069 : 9246	6029 : 9247	6069 : 9247
6030 : 9245	6070 : 9245	6030 : 9246	6070 : 9246	6030 : 9247	6070 : 9247
6031 : 9245	6071 : 9245	6031 : 9246	6071 : 9246	6031 : 9247	6071 : 9247
6032 : 9245	6072 : 9245	6032 : 9246	6072 : 9246	6032 : 9247	6072 : 9247
6033 : 9245	6073 : 9245	6033 : 9246	6073 : 9246	6033 : 9247	6073 : 9247
6034 : 9245	6074 : 9245	6034 : 9246	6074 : 9246	6034 : 9247	6074 : 9247
6035 : 9245	6075 : 9245	6035 : 9246	6075 : 9246	6035 : 9247	6075 : 9247
6036 : 9245	6076 : 9245	6036 : 9246	6076 : 9246	6036 : 9247	6076 : 9247
6037 : 9245	6077 : 9245	6037 : 9246	6077 : 9246	6037 : 9247	6077 : 9247
6038 : 9245	6078 : 9245	6038 : 9246	6078 : 9246	6038 : 9247	6078 : 9247
6039 : 9245		6039 : 9246		6039 : 9247	

10

20

30

40

【表 5 - 4 5】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9248	6040 : 9248	6000 : 9249	6040 : 9249	6000 : 9250	6040 : 9250
6001 : 9248	6041 : 9248	6001 : 9249	6041 : 9249	6001 : 9250	6041 : 9250
6002 : 9248	6042 : 9248	6002 : 9249	6042 : 9249	6002 : 9250	6042 : 9250
6003 : 9248	6043 : 9248	6003 : 9249	6043 : 9249	6003 : 9250	6043 : 9250
6004 : 9248	6044 : 9248	6004 : 9249	6044 : 9249	6004 : 9250	6044 : 9250
6005 : 9248	6045 : 9248	6005 : 9249	6045 : 9249	6005 : 9250	6045 : 9250
6006 : 9248	6046 : 9248	6006 : 9249	6046 : 9249	6006 : 9250	6046 : 9250
6007 : 9248	6047 : 9248	6007 : 9249	6047 : 9249	6007 : 9250	6047 : 9250
6008 : 9248	6048 : 9248	6008 : 9249	6048 : 9249	6008 : 9250	6048 : 9250
6009 : 9248	6049 : 9248	6009 : 9249	6049 : 9249	6009 : 9250	6049 : 9250
6010 : 9248	6050 : 9248	6010 : 9249	6050 : 9249	6010 : 9250	6050 : 9250
6011 : 9248	6051 : 9248	6011 : 9249	6051 : 9249	6011 : 9250	6051 : 9250
6012 : 9248	6052 : 9248	6012 : 9249	6052 : 9249	6012 : 9250	6052 : 9250
6013 : 9248	6053 : 9248	6013 : 9249	6053 : 9249	6013 : 9250	6053 : 9250
6014 : 9248	6054 : 9248	6014 : 9249	6054 : 9249	6014 : 9250	6054 : 9250
6015 : 9248	6055 : 9248	6015 : 9249	6055 : 9249	6015 : 9250	6055 : 9250
6016 : 9248	6056 : 9248	6016 : 9249	6056 : 9249	6016 : 9250	6056 : 9250
6017 : 9248	6057 : 9248	6017 : 9249	6057 : 9249	6017 : 9250	6057 : 9250
6018 : 9248	6058 : 9248	6018 : 9249	6058 : 9249	6018 : 9250	6058 : 9250
6019 : 9248	6059 : 9248	6019 : 9249	6059 : 9249	6019 : 9250	6059 : 9250
6020 : 9248	6060 : 9248	6020 : 9249	6060 : 9249	6020 : 9250	6060 : 9250
6021 : 9248	6061 : 9248	6021 : 9249	6061 : 9249	6021 : 9250	6061 : 9250
6022 : 9248	6062 : 9248	6022 : 9249	6062 : 9249	6022 : 9250	6062 : 9250
6023 : 9248	6063 : 9248	6023 : 9249	6063 : 9249	6023 : 9250	6063 : 9250
6024 : 9248	6064 : 9248	6024 : 9249	6064 : 9249	6024 : 9250	6064 : 9250
6025 : 9248	6065 : 9248	6025 : 9249	6065 : 9249	6025 : 9250	6065 : 9250
6026 : 9248	6066 : 9248	6026 : 9249	6066 : 9249	6026 : 9250	6066 : 9250
6027 : 9248	6067 : 9248	6027 : 9249	6067 : 9249	6027 : 9250	6067 : 9250
6028 : 9248	6068 : 9248	6028 : 9249	6068 : 9249	6028 : 9250	6068 : 9250
6029 : 9248	6069 : 9248	6029 : 9249	6069 : 9249	6029 : 9250	6069 : 9250
6030 : 9248	6070 : 9248	6030 : 9249	6070 : 9249	6030 : 9250	6070 : 9250
6031 : 9248	6071 : 9248	6031 : 9249	6071 : 9249	6031 : 9250	6071 : 9250
6032 : 9248	6072 : 9248	6032 : 9249	6072 : 9249	6032 : 9250	6072 : 9250
6033 : 9248	6073 : 9248	6033 : 9249	6073 : 9249	6033 : 9250	6073 : 9250
6034 : 9248	6074 : 9248	6034 : 9249	6074 : 9249	6034 : 9250	6074 : 9250
6035 : 9248	6075 : 9248	6035 : 9249	6075 : 9249	6035 : 9250	6075 : 9250
6036 : 9248	6076 : 9248	6036 : 9249	6076 : 9249	6036 : 9250	6076 : 9250
6037 : 9248	6077 : 9248	6037 : 9249	6077 : 9249	6037 : 9250	6077 : 9250
6038 : 9248	6078 : 9248	6038 : 9249	6078 : 9249	6038 : 9250	6078 : 9250
6039 : 9248		6039 : 9249		6039 : 9250	

10

20

30

【表 5 - 4 6】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9251	6040 : 9251	6000 : 9252	6040 : 9252	6000 : 9253	6040 : 9253
6001 : 9251	6041 : 9251	6001 : 9252	6041 : 9252	6001 : 9253	6041 : 9253
6002 : 9251	6042 : 9251	6002 : 9252	6042 : 9252	6002 : 9253	6042 : 9253
6003 : 9251	6043 : 9251	6003 : 9252	6043 : 9252	6003 : 9253	6043 : 9253
6004 : 9251	6044 : 9251	6004 : 9252	6044 : 9252	6004 : 9253	6044 : 9253
6005 : 9251	6045 : 9251	6005 : 9252	6045 : 9252	6005 : 9253	6045 : 9253
6006 : 9251	6046 : 9251	6006 : 9252	6046 : 9252	6006 : 9253	6046 : 9253
6007 : 9251	6047 : 9251	6007 : 9252	6047 : 9252	6007 : 9253	6047 : 9253
6008 : 9251	6048 : 9251	6008 : 9252	6048 : 9252	6008 : 9253	6048 : 9253
6009 : 9251	6049 : 9251	6009 : 9252	6049 : 9252	6009 : 9253	6049 : 9253
6010 : 9251	6050 : 9251	6010 : 9252	6050 : 9252	6010 : 9253	6050 : 9253
6011 : 9251	6051 : 9251	6011 : 9252	6051 : 9252	6011 : 9253	6051 : 9253
6012 : 9251	6052 : 9251	6012 : 9252	6052 : 9252	6012 : 9253	6052 : 9253
6013 : 9251	6053 : 9251	6013 : 9252	6053 : 9252	6013 : 9253	6053 : 9253
6014 : 9251	6054 : 9251	6014 : 9252	6054 : 9252	6014 : 9253	6054 : 9253
6015 : 9251	6055 : 9251	6015 : 9252	6055 : 9252	6015 : 9253	6055 : 9253
6016 : 9251	6056 : 9251	6016 : 9252	6056 : 9252	6016 : 9253	6056 : 9253
6017 : 9251	6057 : 9251	6017 : 9252	6057 : 9252	6017 : 9253	6057 : 9253
6018 : 9251	6058 : 9251	6018 : 9252	6058 : 9252	6018 : 9253	6058 : 9253
6019 : 9251	6059 : 9251	6019 : 9252	6059 : 9252	6019 : 9253	6059 : 9253
6020 : 9251	6060 : 9251	6020 : 9252	6060 : 9252	6020 : 9253	6060 : 9253
6021 : 9251	6061 : 9251	6021 : 9252	6061 : 9252	6021 : 9253	6061 : 9253
6022 : 9251	6062 : 9251	6022 : 9252	6062 : 9252	6022 : 9253	6062 : 9253
6023 : 9251	6063 : 9251	6023 : 9252	6063 : 9252	6023 : 9253	6063 : 9253
6024 : 9251	6064 : 9251	6024 : 9252	6064 : 9252	6024 : 9253	6064 : 9253
6025 : 9251	6065 : 9251	6025 : 9252	6065 : 9252	6025 : 9253	6065 : 9253
6026 : 9251	6066 : 9251	6026 : 9252	6066 : 9252	6026 : 9253	6066 : 9253
6027 : 9251	6067 : 9251	6027 : 9252	6067 : 9252	6027 : 9253	6067 : 9253
6028 : 9251	6068 : 9251	6028 : 9252	6068 : 9252	6028 : 9253	6068 : 9253
6029 : 9251	6069 : 9251	6029 : 9252	6069 : 9252	6029 : 9253	6069 : 9253
6030 : 9251	6070 : 9251	6030 : 9252	6070 : 9252	6030 : 9253	6070 : 9253
6031 : 9251	6071 : 9251	6031 : 9252	6071 : 9252	6031 : 9253	6071 : 9253
6032 : 9251	6072 : 9251	6032 : 9252	6072 : 9252	6032 : 9253	6072 : 9253
6033 : 9251	6073 : 9251	6033 : 9252	6073 : 9252	6033 : 9253	6073 : 9253
6034 : 9251	6074 : 9251	6034 : 9252	6074 : 9252	6034 : 9253	6074 : 9253
6035 : 9251	6075 : 9251	6035 : 9252	6075 : 9252	6035 : 9253	6075 : 9253
6036 : 9251	6076 : 9251	6036 : 9252	6076 : 9252	6036 : 9253	6076 : 9253
6037 : 9251	6077 : 9251	6037 : 9252	6077 : 9252	6037 : 9253	6077 : 9253
6038 : 9251	6078 : 9251	6038 : 9252	6078 : 9252	6038 : 9253	6078 : 9253
6039 : 9251		6039 : 9252		6039 : 9253	

10

20

30

40

【表 5 - 4 7】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9255	6040 : 9255	6000 : 9256	6040 : 9256	6000 : 9257	6040 : 9257
6001 : 9255	6041 : 9255	6001 : 9256	6041 : 9256	6001 : 9257	6041 : 9257
6002 : 9255	6042 : 9255	6002 : 9256	6042 : 9256	6002 : 9257	6042 : 9257
6003 : 9255	6043 : 9255	6003 : 9256	6043 : 9256	6003 : 9257	6043 : 9257
6004 : 9255	6044 : 9255	6004 : 9256	6044 : 9256	6004 : 9257	6044 : 9257
6005 : 9255	6045 : 9255	6005 : 9256	6045 : 9256	6005 : 9257	6045 : 9257
6006 : 9255	6046 : 9255	6006 : 9256	6046 : 9256	6006 : 9257	6046 : 9257
6007 : 9255	6047 : 9255	6007 : 9256	6047 : 9256	6007 : 9257	6047 : 9257
6008 : 9255	6048 : 9255	6008 : 9256	6048 : 9256	6008 : 9257	6048 : 9257
6009 : 9255	6049 : 9255	6009 : 9256	6049 : 9256	6009 : 9257	6049 : 9257
6010 : 9255	6050 : 9255	6010 : 9256	6050 : 9256	6010 : 9257	6050 : 9257
6011 : 9255	6051 : 9255	6011 : 9256	6051 : 9256	6011 : 9257	6051 : 9257
6012 : 9255	6052 : 9255	6012 : 9256	6052 : 9256	6012 : 9257	6052 : 9257
6013 : 9255	6053 : 9255	6013 : 9256	6053 : 9256	6013 : 9257	6053 : 9257
6014 : 9255	6054 : 9255	6014 : 9256	6054 : 9256	6014 : 9257	6054 : 9257
6015 : 9255	6055 : 9255	6015 : 9256	6055 : 9256	6015 : 9257	6055 : 9257
6016 : 9255	6056 : 9255	6016 : 9256	6056 : 9256	6016 : 9257	6056 : 9257
6017 : 9255	6057 : 9255	6017 : 9256	6057 : 9256	6017 : 9257	6057 : 9257
6018 : 9255	6058 : 9255	6018 : 9256	6058 : 9256	6018 : 9257	6058 : 9257
6019 : 9255	6059 : 9255	6019 : 9256	6059 : 9256	6019 : 9257	6059 : 9257
6020 : 9255	6060 : 9255	6020 : 9256	6060 : 9256	6020 : 9257	6060 : 9257
6021 : 9255	6061 : 9255	6021 : 9256	6061 : 9256	6021 : 9257	6061 : 9257
6022 : 9255	6062 : 9255	6022 : 9256	6062 : 9256	6022 : 9257	6062 : 9257
6023 : 9255	6063 : 9255	6023 : 9256	6063 : 9256	6023 : 9257	6063 : 9257
6024 : 9255	6064 : 9255	6024 : 9256	6064 : 9256	6024 : 9257	6064 : 9257
6025 : 9255	6065 : 9255	6025 : 9256	6065 : 9256	6025 : 9257	6065 : 9257
6026 : 9255	6066 : 9255	6026 : 9256	6066 : 9256	6026 : 9257	6066 : 9257
6027 : 9255	6067 : 9255	6027 : 9256	6067 : 9256	6027 : 9257	6067 : 9257
6028 : 9255	6068 : 9255	6028 : 9256	6068 : 9256	6028 : 9257	6068 : 9257
6029 : 9255	6069 : 9255	6029 : 9256	6069 : 9256	6029 : 9257	6069 : 9257
6030 : 9255	6070 : 9255	6030 : 9256	6070 : 9256	6030 : 9257	6070 : 9257
6031 : 9255	6071 : 9255	6031 : 9256	6071 : 9256	6031 : 9257	6071 : 9257
6032 : 9255	6072 : 9255	6032 : 9256	6072 : 9256	6032 : 9257	6072 : 9257
6033 : 9255	6073 : 9255	6033 : 9256	6073 : 9256	6033 : 9257	6073 : 9257
6034 : 9255	6074 : 9255	6034 : 9256	6074 : 9256	6034 : 9257	6074 : 9257
6035 : 9255	6075 : 9255	6035 : 9256	6075 : 9256	6035 : 9257	6075 : 9257
6036 : 9255	6076 : 9255	6036 : 9256	6076 : 9256	6036 : 9257	6076 : 9257
6037 : 9255	6077 : 9255	6037 : 9256	6077 : 9256	6037 : 9257	6077 : 9257
6038 : 9255	6078 : 9255	6038 : 9256	6078 : 9256	6038 : 9257	6078 : 9257
6039 : 9255		6039 : 9256		6039 : 9257	

10

20

30

40

【表 5 - 4 8】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9258	6040 : 9258	6000 : 9259	6040 : 9259	6000 : 9260	6040 : 9260
6001 : 9258	6041 : 9258	6001 : 9259	6041 : 9259	6001 : 9260	6041 : 9260
6002 : 9258	6042 : 9258	6002 : 9259	6042 : 9259	6002 : 9260	6042 : 9260
6003 : 9258	6043 : 9258	6003 : 9259	6043 : 9259	6003 : 9260	6043 : 9260
6004 : 9258	6044 : 9258	6004 : 9259	6044 : 9259	6004 : 9260	6044 : 9260
6005 : 9258	6045 : 9258	6005 : 9259	6045 : 9259	6005 : 9260	6045 : 9260
6006 : 9258	6046 : 9258	6006 : 9259	6046 : 9259	6006 : 9260	6046 : 9260
6007 : 9258	6047 : 9258	6007 : 9259	6047 : 9259	6007 : 9260	6047 : 9260
6008 : 9258	6048 : 9258	6008 : 9259	6048 : 9259	6008 : 9260	6048 : 9260
6009 : 9258	6049 : 9258	6009 : 9259	6049 : 9259	6009 : 9260	6049 : 9260
6010 : 9258	6050 : 9258	6010 : 9259	6050 : 9259	6010 : 9260	6050 : 9260
6011 : 9258	6051 : 9258	6011 : 9259	6051 : 9259	6011 : 9260	6051 : 9260
6012 : 9258	6052 : 9258	6012 : 9259	6052 : 9259	6012 : 9260	6052 : 9260
6013 : 9258	6053 : 9258	6013 : 9259	6053 : 9259	6013 : 9260	6053 : 9260
6014 : 9258	6054 : 9258	6014 : 9259	6054 : 9259	6014 : 9260	6054 : 9260
6015 : 9258	6055 : 9258	6015 : 9259	6055 : 9259	6015 : 9260	6055 : 9260
6016 : 9258	6056 : 9258	6016 : 9259	6056 : 9259	6016 : 9260	6056 : 9260
6017 : 9258	6057 : 9258	6017 : 9259	6057 : 9259	6017 : 9260	6057 : 9260
6018 : 9258	6058 : 9258	6018 : 9259	6058 : 9259	6018 : 9260	6058 : 9260
6019 : 9258	6059 : 9258	6019 : 9259	6059 : 9259	6019 : 9260	6059 : 9260
6020 : 9258	6060 : 9258	6020 : 9259	6060 : 9259	6020 : 9260	6060 : 9260
6021 : 9258	6061 : 9258	6021 : 9259	6061 : 9259	6021 : 9260	6061 : 9260
6022 : 9258	6062 : 9258	6022 : 9259	6062 : 9259	6022 : 9260	6062 : 9260
6023 : 9258	6063 : 9258	6023 : 9259	6063 : 9259	6023 : 9260	6063 : 9260
6024 : 9258	6064 : 9258	6024 : 9259	6064 : 9259	6024 : 9260	6064 : 9260
6025 : 9258	6065 : 9258	6025 : 9259	6065 : 9259	6025 : 9260	6065 : 9260
6026 : 9258	6066 : 9258	6026 : 9259	6066 : 9259	6026 : 9260	6066 : 9260
6027 : 9258	6067 : 9258	6027 : 9259	6067 : 9259	6027 : 9260	6067 : 9260
6028 : 9258	6068 : 9258	6028 : 9259	6068 : 9259	6028 : 9260	6068 : 9260
6029 : 9258	6069 : 9258	6029 : 9259	6069 : 9259	6029 : 9260	6069 : 9260
6030 : 9258	6070 : 9258	6030 : 9259	6070 : 9259	6030 : 9260	6070 : 9260
6031 : 9258	6071 : 9258	6031 : 9259	6071 : 9259	6031 : 9260	6071 : 9260
6032 : 9258	6072 : 9258	6032 : 9259	6072 : 9259	6032 : 9260	6072 : 9260
6033 : 9258	6073 : 9258	6033 : 9259	6073 : 9259	6033 : 9260	6073 : 9260
6034 : 9258	6074 : 9258	6034 : 9259	6074 : 9259	6034 : 9260	6074 : 9260
6035 : 9258	6075 : 9258	6035 : 9259	6075 : 9259	6035 : 9260	6075 : 9260
6036 : 9258	6076 : 9258	6036 : 9259	6076 : 9259	6036 : 9260	6076 : 9260
6037 : 9258	6077 : 9258	6037 : 9259	6077 : 9259	6037 : 9260	6077 : 9260
6038 : 9258	6078 : 9258	6038 : 9259	6078 : 9259	6038 : 9260	6078 : 9260
6039 : 9258		6039 : 9259		6039 : 9260	

10

20

30

【表 5 - 4 9】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9262	6040 : 9262	6000 : 9263	6040 : 9263	6000 : 9264	6040 : 9264
6001 : 9262	6041 : 9262	6001 : 9263	6041 : 9263	6001 : 9264	6041 : 9264
6002 : 9262	6042 : 9262	6002 : 9263	6042 : 9263	6002 : 9264	6042 : 9264
6003 : 9262	6043 : 9262	6003 : 9263	6043 : 9263	6003 : 9264	6043 : 9264
6004 : 9262	6044 : 9262	6004 : 9263	6044 : 9263	6004 : 9264	6044 : 9264
6005 : 9262	6045 : 9262	6005 : 9263	6045 : 9263	6005 : 9264	6045 : 9264
6006 : 9262	6046 : 9262	6006 : 9263	6046 : 9263	6006 : 9264	6046 : 9264
6007 : 9262	6047 : 9262	6007 : 9263	6047 : 9263	6007 : 9264	6047 : 9264
6008 : 9262	6048 : 9262	6008 : 9263	6048 : 9263	6008 : 9264	6048 : 9264
6009 : 9262	6049 : 9262	6009 : 9263	6049 : 9263	6009 : 9264	6049 : 9264
6010 : 9262	6050 : 9262	6010 : 9263	6050 : 9263	6010 : 9264	6050 : 9264
6011 : 9262	6051 : 9262	6011 : 9263	6051 : 9263	6011 : 9264	6051 : 9264
6012 : 9262	6052 : 9262	6012 : 9263	6052 : 9263	6012 : 9264	6052 : 9264
6013 : 9262	6053 : 9262	6013 : 9263	6053 : 9263	6013 : 9264	6053 : 9264
6014 : 9262	6054 : 9262	6014 : 9263	6054 : 9263	6014 : 9264	6054 : 9264
6015 : 9262	6055 : 9262	6015 : 9263	6055 : 9263	6015 : 9264	6055 : 9264
6016 : 9262	6056 : 9262	6016 : 9263	6056 : 9263	6016 : 9264	6056 : 9264
6017 : 9262	6057 : 9262	6017 : 9263	6057 : 9263	6017 : 9264	6057 : 9264
6018 : 9262	6058 : 9262	6018 : 9263	6058 : 9263	6018 : 9264	6058 : 9264
6019 : 9262	6059 : 9262	6019 : 9263	6059 : 9263	6019 : 9264	6059 : 9264
6020 : 9262	6060 : 9262	6020 : 9263	6060 : 9263	6020 : 9264	6060 : 9264
6021 : 9262	6061 : 9262	6021 : 9263	6061 : 9263	6021 : 9264	6061 : 9264
6022 : 9262	6062 : 9262	6022 : 9263	6062 : 9263	6022 : 9264	6062 : 9264
6023 : 9262	6063 : 9262	6023 : 9263	6063 : 9263	6023 : 9264	6063 : 9264
6024 : 9262	6064 : 9262	6024 : 9263	6064 : 9263	6024 : 9264	6064 : 9264
6025 : 9262	6065 : 9262	6025 : 9263	6065 : 9263	6025 : 9264	6065 : 9264
6026 : 9262	6066 : 9262	6026 : 9263	6066 : 9263	6026 : 9264	6066 : 9264
6027 : 9262	6067 : 9262	6027 : 9263	6067 : 9263	6027 : 9264	6067 : 9264
6028 : 9262	6068 : 9262	6028 : 9263	6068 : 9263	6028 : 9264	6068 : 9264
6029 : 9262	6069 : 9262	6029 : 9263	6069 : 9263	6029 : 9264	6069 : 9264
6030 : 9262	6070 : 9262	6030 : 9263	6070 : 9263	6030 : 9264	6070 : 9264
6031 : 9262	6071 : 9262	6031 : 9263	6071 : 9263	6031 : 9264	6071 : 9264
6032 : 9262	6072 : 9262	6032 : 9263	6072 : 9263	6032 : 9264	6072 : 9264
6033 : 9262	6073 : 9262	6033 : 9263	6073 : 9263	6033 : 9264	6073 : 9264
6034 : 9262	6074 : 9262	6034 : 9263	6074 : 9263	6034 : 9264	6074 : 9264
6035 : 9262	6075 : 9262	6035 : 9263	6075 : 9263	6035 : 9264	6075 : 9264
6036 : 9262	6076 : 9262	6036 : 9263	6076 : 9263	6036 : 9264	6076 : 9264
6037 : 9262	6077 : 9262	6037 : 9263	6077 : 9263	6037 : 9264	6077 : 9264
6038 : 9262	6078 : 9262	6038 : 9263	6078 : 9263	6038 : 9264	6078 : 9264
6039 : 9262		6039 : 9263		6039 : 9264	

10

20

30

【表 5 - 5 0】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9265	6040 : 9265	6000 : 9266	6040 : 9266	6000 : 9267	6040 : 9267
6001 : 9265	6041 : 9265	6001 : 9266	6041 : 9266	6001 : 9267	6041 : 9267
6002 : 9265	6042 : 9265	6002 : 9266	6042 : 9266	6002 : 9267	6042 : 9267
6003 : 9265	6043 : 9265	6003 : 9266	6043 : 9266	6003 : 9267	6043 : 9267
6004 : 9265	6044 : 9265	6004 : 9266	6044 : 9266	6004 : 9267	6044 : 9267
6005 : 9265	6045 : 9265	6005 : 9266	6045 : 9266	6005 : 9267	6045 : 9267
6006 : 9265	6046 : 9265	6006 : 9266	6046 : 9266	6006 : 9267	6046 : 9267
6007 : 9265	6047 : 9265	6007 : 9266	6047 : 9266	6007 : 9267	6047 : 9267
6008 : 9265	6048 : 9265	6008 : 9266	6048 : 9266	6008 : 9267	6048 : 9267
6009 : 9265	6049 : 9265	6009 : 9266	6049 : 9266	6009 : 9267	6049 : 9267
6010 : 9265	6050 : 9265	6010 : 9266	6050 : 9266	6010 : 9267	6050 : 9267
6011 : 9265	6051 : 9265	6011 : 9266	6051 : 9266	6011 : 9267	6051 : 9267
6012 : 9265	6052 : 9265	6012 : 9266	6052 : 9266	6012 : 9267	6052 : 9267
6013 : 9265	6053 : 9265	6013 : 9266	6053 : 9266	6013 : 9267	6053 : 9267
6014 : 9265	6054 : 9265	6014 : 9266	6054 : 9266	6014 : 9267	6054 : 9267
6015 : 9265	6055 : 9265	6015 : 9266	6055 : 9266	6015 : 9267	6055 : 9267
6016 : 9265	6056 : 9265	6016 : 9266	6056 : 9266	6016 : 9267	6056 : 9267
6017 : 9265	6057 : 9265	6017 : 9266	6057 : 9266	6017 : 9267	6057 : 9267
6018 : 9265	6058 : 9265	6018 : 9266	6058 : 9266	6018 : 9267	6058 : 9267
6019 : 9265	6059 : 9265	6019 : 9266	6059 : 9266	6019 : 9267	6059 : 9267
6020 : 9265	6060 : 9265	6020 : 9266	6060 : 9266	6020 : 9267	6060 : 9267
6021 : 9265	6061 : 9265	6021 : 9266	6061 : 9266	6021 : 9267	6061 : 9267
6022 : 9265	6062 : 9265	6022 : 9266	6062 : 9266	6022 : 9267	6062 : 9267
6023 : 9265	6063 : 9265	6023 : 9266	6063 : 9266	6023 : 9267	6063 : 9267
6024 : 9265	6064 : 9265	6024 : 9266	6064 : 9266	6024 : 9267	6064 : 9267
6025 : 9265	6065 : 9265	6025 : 9266	6065 : 9266	6025 : 9267	6065 : 9267
6026 : 9265	6066 : 9265	6026 : 9266	6066 : 9266	6026 : 9267	6066 : 9267
6027 : 9265	6067 : 9265	6027 : 9266	6067 : 9266	6027 : 9267	6067 : 9267
6028 : 9265	6068 : 9265	6028 : 9266	6068 : 9266	6028 : 9267	6068 : 9267
6029 : 9265	6069 : 9265	6029 : 9266	6069 : 9266	6029 : 9267	6069 : 9267
6030 : 9265	6070 : 9265	6030 : 9266	6070 : 9266	6030 : 9267	6070 : 9267
6031 : 9265	6071 : 9265	6031 : 9266	6071 : 9266	6031 : 9267	6071 : 9267
6032 : 9265	6072 : 9265	6032 : 9266	6072 : 9266	6032 : 9267	6072 : 9267
6033 : 9265	6073 : 9265	6033 : 9266	6073 : 9266	6033 : 9267	6073 : 9267
6034 : 9265	6074 : 9265	6034 : 9266	6074 : 9266	6034 : 9267	6074 : 9267
6035 : 9265	6075 : 9265	6035 : 9266	6075 : 9266	6035 : 9267	6075 : 9267
6036 : 9265	6076 : 9265	6036 : 9266	6076 : 9266	6036 : 9267	6076 : 9267
6037 : 9265	6077 : 9265	6037 : 9266	6077 : 9266	6037 : 9267	6077 : 9267
6038 : 9265	6078 : 9265	6038 : 9266	6078 : 9266	6038 : 9267	6078 : 9267
6039 : 9265		6039 : 9266		6039 : 9267	

10

20

30

【表 5 - 5 1】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9268	6040 : 9268	6000 : 9269	6040 : 9269	6000 : 9270	6040 : 9270
6001 : 9268	6041 : 9268	6001 : 9269	6041 : 9269	6001 : 9270	6041 : 9270
6002 : 9268	6042 : 9268	6002 : 9269	6042 : 9269	6002 : 9270	6042 : 9270
6003 : 9268	6043 : 9268	6003 : 9269	6043 : 9269	6003 : 9270	6043 : 9270
6004 : 9268	6044 : 9268	6004 : 9269	6044 : 9269	6004 : 9270	6044 : 9270
6005 : 9268	6045 : 9268	6005 : 9269	6045 : 9269	6005 : 9270	6045 : 9270
6006 : 9268	6046 : 9268	6006 : 9269	6046 : 9269	6006 : 9270	6046 : 9270
6007 : 9268	6047 : 9268	6007 : 9269	6047 : 9269	6007 : 9270	6047 : 9270
6008 : 9268	6048 : 9268	6008 : 9269	6048 : 9269	6008 : 9270	6048 : 9270
6009 : 9268	6049 : 9268	6009 : 9269	6049 : 9269	6009 : 9270	6049 : 9270
6010 : 9268	6050 : 9268	6010 : 9269	6050 : 9269	6010 : 9270	6050 : 9270
6011 : 9268	6051 : 9268	6011 : 9269	6051 : 9269	6011 : 9270	6051 : 9270
6012 : 9268	6052 : 9268	6012 : 9269	6052 : 9269	6012 : 9270	6052 : 9270
6013 : 9268	6053 : 9268	6013 : 9269	6053 : 9269	6013 : 9270	6053 : 9270
6014 : 9268	6054 : 9268	6014 : 9269	6054 : 9269	6014 : 9270	6054 : 9270
6015 : 9268	6055 : 9268	6015 : 9269	6055 : 9269	6015 : 9270	6055 : 9270
6016 : 9268	6056 : 9268	6016 : 9269	6056 : 9269	6016 : 9270	6056 : 9270
6017 : 9268	6057 : 9268	6017 : 9269	6057 : 9269	6017 : 9270	6057 : 9270
6018 : 9268	6058 : 9268	6018 : 9269	6058 : 9269	6018 : 9270	6058 : 9270
6019 : 9268	6059 : 9268	6019 : 9269	6059 : 9269	6019 : 9270	6059 : 9270
6020 : 9268	6060 : 9268	6020 : 9269	6060 : 9269	6020 : 9270	6060 : 9270
6021 : 9268	6061 : 9268	6021 : 9269	6061 : 9269	6021 : 9270	6061 : 9270
6022 : 9268	6062 : 9268	6022 : 9269	6062 : 9269	6022 : 9270	6062 : 9270
6023 : 9268	6063 : 9268	6023 : 9269	6063 : 9269	6023 : 9270	6063 : 9270
6024 : 9268	6064 : 9268	6024 : 9269	6064 : 9269	6024 : 9270	6064 : 9270
6025 : 9268	6065 : 9268	6025 : 9269	6065 : 9269	6025 : 9270	6065 : 9270
6026 : 9268	6066 : 9268	6026 : 9269	6066 : 9269	6026 : 9270	6066 : 9270
6027 : 9268	6067 : 9268	6027 : 9269	6067 : 9269	6027 : 9270	6067 : 9270
6028 : 9268	6068 : 9268	6028 : 9269	6068 : 9269	6028 : 9270	6068 : 9270
6029 : 9268	6069 : 9268	6029 : 9269	6069 : 9269	6029 : 9270	6069 : 9270
6030 : 9268	6070 : 9268	6030 : 9269	6070 : 9269	6030 : 9270	6070 : 9270
6031 : 9268	6071 : 9268	6031 : 9269	6071 : 9269	6031 : 9270	6071 : 9270
6032 : 9268	6072 : 9268	6032 : 9269	6072 : 9269	6032 : 9270	6072 : 9270
6033 : 9268	6073 : 9268	6033 : 9269	6073 : 9269	6033 : 9270	6073 : 9270
6034 : 9268	6074 : 9268	6034 : 9269	6074 : 9269	6034 : 9270	6074 : 9270
6035 : 9268	6075 : 9268	6035 : 9269	6075 : 9269	6035 : 9270	6075 : 9270
6036 : 9268	6076 : 9268	6036 : 9269	6076 : 9269	6036 : 9270	6076 : 9270
6037 : 9268	6077 : 9268	6037 : 9269	6077 : 9269	6037 : 9270	6077 : 9270
6038 : 9268	6078 : 9268	6038 : 9269	6078 : 9269	6038 : 9270	6078 : 9270
6039 : 9268		6039 : 9269		6039 : 9270	

10

20

30

【表 5 - 5 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9271	6040 : 9271	6000 : 9272	6040 : 9272	6000 : 9273	6040 : 9273
6001 : 9271	6041 : 9271	6001 : 9272	6041 : 9272	6001 : 9273	6041 : 9273
6002 : 9271	6042 : 9271	6002 : 9272	6042 : 9272	6002 : 9273	6042 : 9273
6003 : 9271	6043 : 9271	6003 : 9272	6043 : 9272	6003 : 9273	6043 : 9273
6004 : 9271	6044 : 9271	6004 : 9272	6044 : 9272	6004 : 9273	6044 : 9273
6005 : 9271	6045 : 9271	6005 : 9272	6045 : 9272	6005 : 9273	6045 : 9273
6006 : 9271	6046 : 9271	6006 : 9272	6046 : 9272	6006 : 9273	6046 : 9273
6007 : 9271	6047 : 9271	6007 : 9272	6047 : 9272	6007 : 9273	6047 : 9273
6008 : 9271	6048 : 9271	6008 : 9272	6048 : 9272	6008 : 9273	6048 : 9273
6009 : 9271	6049 : 9271	6009 : 9272	6049 : 9272	6009 : 9273	6049 : 9273
6010 : 9271	6050 : 9271	6010 : 9272	6050 : 9272	6010 : 9273	6050 : 9273
6011 : 9271	6051 : 9271	6011 : 9272	6051 : 9272	6011 : 9273	6051 : 9273
6012 : 9271	6052 : 9271	6012 : 9272	6052 : 9272	6012 : 9273	6052 : 9273
6013 : 9271	6053 : 9271	6013 : 9272	6053 : 9272	6013 : 9273	6053 : 9273
6014 : 9271	6054 : 9271	6014 : 9272	6054 : 9272	6014 : 9273	6054 : 9273
6015 : 9271	6055 : 9271	6015 : 9272	6055 : 9272	6015 : 9273	6055 : 9273
6016 : 9271	6056 : 9271	6016 : 9272	6056 : 9272	6016 : 9273	6056 : 9273
6017 : 9271	6057 : 9271	6017 : 9272	6057 : 9272	6017 : 9273	6057 : 9273
6018 : 9271	6058 : 9271	6018 : 9272	6058 : 9272	6018 : 9273	6058 : 9273
6019 : 9271	6059 : 9271	6019 : 9272	6059 : 9272	6019 : 9273	6059 : 9273
6020 : 9271	6060 : 9271	6020 : 9272	6060 : 9272	6020 : 9273	6060 : 9273
6021 : 9271	6061 : 9271	6021 : 9272	6061 : 9272	6021 : 9273	6061 : 9273
6022 : 9271	6062 : 9271	6022 : 9272	6062 : 9272	6022 : 9273	6062 : 9273
6023 : 9271	6063 : 9271	6023 : 9272	6063 : 9272	6023 : 9273	6063 : 9273
6024 : 9271	6064 : 9271	6024 : 9272	6064 : 9272	6024 : 9273	6064 : 9273
6025 : 9271	6065 : 9271	6025 : 9272	6065 : 9272	6025 : 9273	6065 : 9273
6026 : 9271	6066 : 9271	6026 : 9272	6066 : 9272	6026 : 9273	6066 : 9273
6027 : 9271	6067 : 9271	6027 : 9272	6067 : 9272	6027 : 9273	6067 : 9273
6028 : 9271	6068 : 9271	6028 : 9272	6068 : 9272	6028 : 9273	6068 : 9273
6029 : 9271	6069 : 9271	6029 : 9272	6069 : 9272	6029 : 9273	6069 : 9273
6030 : 9271	6070 : 9271	6030 : 9272	6070 : 9272	6030 : 9273	6070 : 9273
6031 : 9271	6071 : 9271	6031 : 9272	6071 : 9272	6031 : 9273	6071 : 9273
6032 : 9271	6072 : 9271	6032 : 9272	6072 : 9272	6032 : 9273	6072 : 9273
6033 : 9271	6073 : 9271	6033 : 9272	6073 : 9272	6033 : 9273	6073 : 9273
6034 : 9271	6074 : 9271	6034 : 9272	6074 : 9272	6034 : 9273	6074 : 9273
6035 : 9271	6075 : 9271	6035 : 9272	6075 : 9272	6035 : 9273	6075 : 9273
6036 : 9271	6076 : 9271	6036 : 9272	6076 : 9272	6036 : 9273	6076 : 9273
6037 : 9271	6077 : 9271	6037 : 9272	6077 : 9272	6037 : 9273	6077 : 9273
6038 : 9271	6078 : 9271	6038 : 9272	6078 : 9272	6038 : 9273	6078 : 9273
6039 : 9271		6039 : 9272		6039 : 9273	

10

20

30

【表 5 - 5 3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000 : 9274	6040 : 9274	6000 : 9275	6040 : 9275	6000 : 9276	6040 : 9276
6001 : 9274	6041 : 9274	6001 : 9275	6041 : 9275	6001 : 9276	6041 : 9276
6002 : 9274	6042 : 9274	6002 : 9275	6042 : 9275	6002 : 9276	6042 : 9276
6003 : 9274	6043 : 9274	6003 : 9275	6043 : 9275	6003 : 9276	6043 : 9276
6004 : 9274	6044 : 9274	6004 : 9275	6044 : 9275	6004 : 9276	6044 : 9276
6005 : 9274	6045 : 9274	6005 : 9275	6045 : 9275	6005 : 9276	6045 : 9276
6006 : 9274	6046 : 9274	6006 : 9275	6046 : 9275	6006 : 9276	6046 : 9276
6007 : 9274	6047 : 9274	6007 : 9275	6047 : 9275	6007 : 9276	6047 : 9276
6008 : 9274	6048 : 9274	6008 : 9275	6048 : 9275	6008 : 9276	6048 : 9276
6009 : 9274	6049 : 9274	6009 : 9275	6049 : 9275	6009 : 9276	6049 : 9276
6010 : 9274	6050 : 9274	6010 : 9275	6050 : 9275	6010 : 9276	6050 : 9276
6011 : 9274	6051 : 9274	6011 : 9275	6051 : 9275	6011 : 9276	6051 : 9276
6012 : 9274	6052 : 9274	6012 : 9275	6052 : 9275	6012 : 9276	6052 : 9276
6013 : 9274	6053 : 9274	6013 : 9275	6053 : 9275	6013 : 9276	6053 : 9276
6014 : 9274	6054 : 9274	6014 : 9275	6054 : 9275	6014 : 9276	6054 : 9276
6015 : 9274	6055 : 9274	6015 : 9275	6055 : 9275	6015 : 9276	6055 : 9276
6016 : 9274	6056 : 9274	6016 : 9275	6056 : 9275	6016 : 9276	6056 : 9276
6017 : 9274	6057 : 9274	6017 : 9275	6057 : 9275	6017 : 9276	6057 : 9276
6018 : 9274	6058 : 9274	6018 : 9275	6058 : 9275	6018 : 9276	6058 : 9276
6019 : 9274	6059 : 9274	6019 : 9275	6059 : 9275	6019 : 9276	6059 : 9276
6020 : 9274	6060 : 9274	6020 : 9275	6060 : 9275	6020 : 9276	6060 : 9276
6021 : 9274	6061 : 9274	6021 : 9275	6061 : 9275	6021 : 9276	6061 : 9276
6022 : 9274	6062 : 9274	6022 : 9275	6062 : 9275	6022 : 9276	6062 : 9276
6023 : 9274	6063 : 9274	6023 : 9275	6063 : 9275	6023 : 9276	6063 : 9276
6024 : 9274	6064 : 9274	6024 : 9275	6064 : 9275	6024 : 9276	6064 : 9276
6025 : 9274	6065 : 9274	6025 : 9275	6065 : 9275	6025 : 9276	6065 : 9276
6026 : 9274	6066 : 9274	6026 : 9275	6066 : 9275	6026 : 9276	6066 : 9276
6027 : 9274	6067 : 9274	6027 : 9275	6067 : 9275	6027 : 9276	6067 : 9276
6028 : 9274	6068 : 9274	6028 : 9275	6068 : 9275	6028 : 9276	6068 : 9276
6029 : 9274	6069 : 9274	6029 : 9275	6069 : 9275	6029 : 9276	6069 : 9276
6030 : 9274	6070 : 9274	6030 : 9275	6070 : 9275	6030 : 9276	6070 : 9276
6031 : 9274	6071 : 9274	6031 : 9275	6071 : 9275	6031 : 9276	6071 : 9276
6032 : 9274	6072 : 9274	6032 : 9275	6072 : 9275	6032 : 9276	6072 : 9276
6033 : 9274	6073 : 9274	6033 : 9275	6073 : 9275	6033 : 9276	6073 : 9276
6034 : 9274	6074 : 9274	6034 : 9275	6074 : 9275	6034 : 9276	6074 : 9276
6035 : 9274	6075 : 9274	6035 : 9275	6075 : 9275	6035 : 9276	6075 : 9276
6036 : 9274	6076 : 9274	6036 : 9275	6076 : 9275	6036 : 9276	6076 : 9276
6037 : 9274	6077 : 9274	6037 : 9275	6077 : 9275	6037 : 9276	6077 : 9276
6038 : 9274	6078 : 9274	6038 : 9275	6078 : 9275	6038 : 9276	6078 : 9276
6039 : 9274		6039 : 9275		6039 : 9276	

10

20

30

40

【表 5 - 5 4】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9277	6040:9277	6000:9278	6040:9278	6000:9279	6040:9279
6001:9277	6041:9277	6001:9278	6041:9278	6001:9279	6041:9279
6002:9277	6042:9277	6002:9278	6042:9278	6002:9279	6042:9279
6003:9277	6043:9277	6003:9278	6043:9278	6003:9279	6043:9279
6004:9277	6044:9277	6004:9278	6044:9278	6004:9279	6044:9279
6005:9277	6045:9277	6005:9278	6045:9278	6005:9279	6045:9279
6006:9277	6046:9277	6006:9278	6046:9278	6006:9279	6046:9279
6007:9277	6047:9277	6007:9278	6047:9278	6007:9279	6047:9279
6008:9277	6048:9277	6008:9278	6048:9278	6008:9279	6048:9279
6009:9277	6049:9277	6009:9278	6049:9278	6009:9279	6049:9279
6010:9277	6050:9277	6010:9278	6050:9278	6010:9279	6050:9279
6011:9277	6051:9277	6011:9278	6051:9278	6011:9279	6051:9279
6012:9277	6052:9277	6012:9278	6052:9278	6012:9279	6052:9279
6013:9277	6053:9277	6013:9278	6053:9278	6013:9279	6053:9279
6014:9277	6054:9277	6014:9278	6054:9278	6014:9279	6054:9279
6015:9277	6055:9277	6015:9278	6055:9278	6015:9279	6055:9279
6016:9277	6056:9277	6016:9278	6056:9278	6016:9279	6056:9279
6017:9277	6057:9277	6017:9278	6057:9278	6017:9279	6057:9279
6018:9277	6058:9277	6018:9278	6058:9278	6018:9279	6058:9279
6019:9277	6059:9277	6019:9278	6059:9278	6019:9279	6059:9279
6020:9277	6060:9277	6020:9278	6060:9278	6020:9279	6060:9279
6021:9277	6061:9277	6021:9278	6061:9278	6021:9279	6061:9279
6022:9277	6062:9277	6022:9278	6062:9278	6022:9279	6062:9279
6023:9277	6063:9277	6023:9278	6063:9278	6023:9279	6063:9279
6024:9277	6064:9277	6024:9278	6064:9278	6024:9279	6064:9279
6025:9277	6065:9277	6025:9278	6065:9278	6025:9279	6065:9279
6026:9277	6066:9277	6026:9278	6066:9278	6026:9279	6066:9279
6027:9277	6067:9277	6027:9278	6067:9278	6027:9279	6067:9279
6028:9277	6068:9277	6028:9278	6068:9278	6028:9279	6068:9279
6029:9277	6069:9277	6029:9278	6069:9278	6029:9279	6069:9279
6030:9277	6070:9277	6030:9278	6070:9278	6030:9279	6070:9279
6031:9277	6071:9277	6031:9278	6071:9278	6031:9279	6071:9279
6032:9277	6072:9277	6032:9278	6072:9278	6032:9279	6072:9279
6033:9277	6073:9277	6033:9278	6073:9278	6033:9279	6073:9279
6034:9277	6074:9277	6034:9278	6074:9278	6034:9279	6074:9279
6035:9277	6075:9277	6035:9278	6075:9278	6035:9279	6075:9279
6036:9277	6076:9277	6036:9278	6076:9278	6036:9279	6076:9279
6037:9277	6077:9277	6037:9278	6077:9278	6037:9279	6077:9279
6038:9277	6078:9277	6038:9278	6078:9278	6038:9279	6078:9279
6039:9277		6039:9278		6039:9279	

10

20

30

【表 5 - 5 5】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9280	6040 : 9280	6000 : 9281	6040 : 9281	6000 : 9282	6040 : 9282
6001 : 9280	6041 : 9280	6001 : 9281	6041 : 9281	6001 : 9282	6041 : 9282
6002 : 9280	6042 : 9280	6002 : 9281	6042 : 9281	6002 : 9282	6042 : 9282
6003 : 9280	6043 : 9280	6003 : 9281	6043 : 9281	6003 : 9282	6043 : 9282
6004 : 9280	6044 : 9280	6004 : 9281	6044 : 9281	6004 : 9282	6044 : 9282
6005 : 9280	6045 : 9280	6005 : 9281	6045 : 9281	6005 : 9282	6045 : 9282
6006 : 9280	6046 : 9280	6006 : 9281	6046 : 9281	6006 : 9282	6046 : 9282
6007 : 9280	6047 : 9280	6007 : 9281	6047 : 9281	6007 : 9282	6047 : 9282
6008 : 9280	6048 : 9280	6008 : 9281	6048 : 9281	6008 : 9282	6048 : 9282
6009 : 9280	6049 : 9280	6009 : 9281	6049 : 9281	6009 : 9282	6049 : 9282
6010 : 9280	6050 : 9280	6010 : 9281	6050 : 9281	6010 : 9282	6050 : 9282
6011 : 9280	6051 : 9280	6011 : 9281	6051 : 9281	6011 : 9282	6051 : 9282
6012 : 9280	6052 : 9280	6012 : 9281	6052 : 9281	6012 : 9282	6052 : 9282
6013 : 9280	6053 : 9280	6013 : 9281	6053 : 9281	6013 : 9282	6053 : 9282
6014 : 9280	6054 : 9280	6014 : 9281	6054 : 9281	6014 : 9282	6054 : 9282
6015 : 9280	6055 : 9280	6015 : 9281	6055 : 9281	6015 : 9282	6055 : 9282
6016 : 9280	6056 : 9280	6016 : 9281	6056 : 9281	6016 : 9282	6056 : 9282
6017 : 9280	6057 : 9280	6017 : 9281	6057 : 9281	6017 : 9282	6057 : 9282
6018 : 9280	6058 : 9280	6018 : 9281	6058 : 9281	6018 : 9282	6058 : 9282
6019 : 9280	6059 : 9280	6019 : 9281	6059 : 9281	6019 : 9282	6059 : 9282
6020 : 9280	6060 : 9280	6020 : 9281	6060 : 9281	6020 : 9282	6060 : 9282
6021 : 9280	6061 : 9280	6021 : 9281	6061 : 9281	6021 : 9282	6061 : 9282
6022 : 9280	6062 : 9280	6022 : 9281	6062 : 9281	6022 : 9282	6062 : 9282
6023 : 9280	6063 : 9280	6023 : 9281	6063 : 9281	6023 : 9282	6063 : 9282
6024 : 9280	6064 : 9280	6024 : 9281	6064 : 9281	6024 : 9282	6064 : 9282
6025 : 9280	6065 : 9280	6025 : 9281	6065 : 9281	6025 : 9282	6065 : 9282
6026 : 9280	6066 : 9280	6026 : 9281	6066 : 9281	6026 : 9282	6066 : 9282
6027 : 9280	6067 : 9280	6027 : 9281	6067 : 9281	6027 : 9282	6067 : 9282
6028 : 9280	6068 : 9280	6028 : 9281	6068 : 9281	6028 : 9282	6068 : 9282
6029 : 9280	6069 : 9280	6029 : 9281	6069 : 9281	6029 : 9282	6069 : 9282
6030 : 9280	6070 : 9280	6030 : 9281	6070 : 9281	6030 : 9282	6070 : 9282
6031 : 9280	6071 : 9280	6031 : 9281	6071 : 9281	6031 : 9282	6071 : 9282
6032 : 9280	6072 : 9280	6032 : 9281	6072 : 9281	6032 : 9282	6072 : 9282
6033 : 9280	6073 : 9280	6033 : 9281	6073 : 9281	6033 : 9282	6073 : 9282
6034 : 9280	6074 : 9280	6034 : 9281	6074 : 9281	6034 : 9282	6074 : 9282
6035 : 9280	6075 : 9280	6035 : 9281	6075 : 9281	6035 : 9282	6075 : 9282
6036 : 9280	6076 : 9280	6036 : 9281	6076 : 9281	6036 : 9282	6076 : 9282
6037 : 9280	6077 : 9280	6037 : 9281	6077 : 9281	6037 : 9282	6077 : 9282
6038 : 9280	6078 : 9280	6038 : 9281	6078 : 9281	6038 : 9282	6078 : 9282
6039 : 9280		6039 : 9281		6039 : 9282	

10

20

30

40

【表 5 - 5 6】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9283	6040 : 9283	6000 : 9284	6040 : 9284	6000 : 9285	6040 : 9285
6001 : 9283	6041 : 9283	6001 : 9284	6041 : 9284	6001 : 9285	6041 : 9285
6002 : 9283	6042 : 9283	6002 : 9284	6042 : 9284	6002 : 9285	6042 : 9285
6003 : 9283	6043 : 9283	6003 : 9284	6043 : 9284	6003 : 9285	6043 : 9285
6004 : 9283	6044 : 9283	6004 : 9284	6044 : 9284	6004 : 9285	6044 : 9285
6005 : 9283	6045 : 9283	6005 : 9284	6045 : 9284	6005 : 9285	6045 : 9285
6006 : 9283	6046 : 9283	6006 : 9284	6046 : 9284	6006 : 9285	6046 : 9285
6007 : 9283	6047 : 9283	6007 : 9284	6047 : 9284	6007 : 9285	6047 : 9285
6008 : 9283	6048 : 9283	6008 : 9284	6048 : 9284	6008 : 9285	6048 : 9285
6009 : 9283	6049 : 9283	6009 : 9284	6049 : 9284	6009 : 9285	6049 : 9285
6010 : 9283	6050 : 9283	6010 : 9284	6050 : 9284	6010 : 9285	6050 : 9285
6011 : 9283	6051 : 9283	6011 : 9284	6051 : 9284	6011 : 9285	6051 : 9285
6012 : 9283	6052 : 9283	6012 : 9284	6052 : 9284	6012 : 9285	6052 : 9285
6013 : 9283	6053 : 9283	6013 : 9284	6053 : 9284	6013 : 9285	6053 : 9285
6014 : 9283	6054 : 9283	6014 : 9284	6054 : 9284	6014 : 9285	6054 : 9285
6015 : 9283	6055 : 9283	6015 : 9284	6055 : 9284	6015 : 9285	6055 : 9285
6016 : 9283	6056 : 9283	6016 : 9284	6056 : 9284	6016 : 9285	6056 : 9285
6017 : 9283	6057 : 9283	6017 : 9284	6057 : 9284	6017 : 9285	6057 : 9285
6018 : 9283	6058 : 9283	6018 : 9284	6058 : 9284	6018 : 9285	6058 : 9285
6019 : 9283	6059 : 9283	6019 : 9284	6059 : 9284	6019 : 9285	6059 : 9285
6020 : 9283	6060 : 9283	6020 : 9284	6060 : 9284	6020 : 9285	6060 : 9285
6021 : 9283	6061 : 9283	6021 : 9284	6061 : 9284	6021 : 9285	6061 : 9285
6022 : 9283	6062 : 9283	6022 : 9284	6062 : 9284	6022 : 9285	6062 : 9285
6023 : 9283	6063 : 9283	6023 : 9284	6063 : 9284	6023 : 9285	6063 : 9285
6024 : 9283	6064 : 9283	6024 : 9284	6064 : 9284	6024 : 9285	6064 : 9285
6025 : 9283	6065 : 9283	6025 : 9284	6065 : 9284	6025 : 9285	6065 : 9285
6026 : 9283	6066 : 9283	6026 : 9284	6066 : 9284	6026 : 9285	6066 : 9285
6027 : 9283	6067 : 9283	6027 : 9284	6067 : 9284	6027 : 9285	6067 : 9285
6028 : 9283	6068 : 9283	6028 : 9284	6068 : 9284	6028 : 9285	6068 : 9285
6029 : 9283	6069 : 9283	6029 : 9284	6069 : 9284	6029 : 9285	6069 : 9285
6030 : 9283	6070 : 9283	6030 : 9284	6070 : 9284	6030 : 9285	6070 : 9285
6031 : 9283	6071 : 9283	6031 : 9284	6071 : 9284	6031 : 9285	6071 : 9285
6032 : 9283	6072 : 9283	6032 : 9284	6072 : 9284	6032 : 9285	6072 : 9285
6033 : 9283	6073 : 9283	6033 : 9284	6073 : 9284	6033 : 9285	6073 : 9285
6034 : 9283	6074 : 9283	6034 : 9284	6074 : 9284	6034 : 9285	6074 : 9285
6035 : 9283	6075 : 9283	6035 : 9284	6075 : 9284	6035 : 9285	6075 : 9285
6036 : 9283	6076 : 9283	6036 : 9284	6076 : 9284	6036 : 9285	6076 : 9285
6037 : 9283	6077 : 9283	6037 : 9284	6077 : 9284	6037 : 9285	6077 : 9285
6038 : 9283	6078 : 9283	6038 : 9284	6078 : 9284	6038 : 9285	6078 : 9285
6039 : 9283		6039 : 9284		6039 : 9285	

10

20

30

40

【表 5 - 5 7】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9286	6040 : 9286	6000 : 9287	6040 : 9287	6000 : 9288	6040 : 9288
6001 : 9286	6041 : 9286	6001 : 9287	6041 : 9287	6001 : 9288	6041 : 9288
6002 : 9286	6042 : 9286	6002 : 9287	6042 : 9287	6002 : 9288	6042 : 9288
6003 : 9286	6043 : 9286	6003 : 9287	6043 : 9287	6003 : 9288	6043 : 9288
6004 : 9286	6044 : 9286	6004 : 9287	6044 : 9287	6004 : 9288	6044 : 9288
6005 : 9286	6045 : 9286	6005 : 9287	6045 : 9287	6005 : 9288	6045 : 9288
6006 : 9286	6046 : 9286	6006 : 9287	6046 : 9287	6006 : 9288	6046 : 9288
6007 : 9286	6047 : 9286	6007 : 9287	6047 : 9287	6007 : 9288	6047 : 9288
6008 : 9286	6048 : 9286	6008 : 9287	6048 : 9287	6008 : 9288	6048 : 9288
6009 : 9286	6049 : 9286	6009 : 9287	6049 : 9287	6009 : 9288	6049 : 9288
6010 : 9286	6050 : 9286	6010 : 9287	6050 : 9287	6010 : 9288	6050 : 9288
6011 : 9286	6051 : 9286	6011 : 9287	6051 : 9287	6011 : 9288	6051 : 9288
6012 : 9286	6052 : 9286	6012 : 9287	6052 : 9287	6012 : 9288	6052 : 9288
6013 : 9286	6053 : 9286	6013 : 9287	6053 : 9287	6013 : 9288	6053 : 9288
6014 : 9286	6054 : 9286	6014 : 9287	6054 : 9287	6014 : 9288	6054 : 9288
6015 : 9286	6055 : 9286	6015 : 9287	6055 : 9287	6015 : 9288	6055 : 9288
6016 : 9286	6056 : 9286	6016 : 9287	6056 : 9287	6016 : 9288	6056 : 9288
6017 : 9286	6057 : 9286	6017 : 9287	6057 : 9287	6017 : 9288	6057 : 9288
6018 : 9286	6058 : 9286	6018 : 9287	6058 : 9287	6018 : 9288	6058 : 9288
6019 : 9286	6059 : 9286	6019 : 9287	6059 : 9287	6019 : 9288	6059 : 9288
6020 : 9286	6060 : 9286	6020 : 9287	6060 : 9287	6020 : 9288	6060 : 9288
6021 : 9286	6061 : 9286	6021 : 9287	6061 : 9287	6021 : 9288	6061 : 9288
6022 : 9286	6062 : 9286	6022 : 9287	6062 : 9287	6022 : 9288	6062 : 9288
6023 : 9286	6063 : 9286	6023 : 9287	6063 : 9287	6023 : 9288	6063 : 9288
6024 : 9286	6064 : 9286	6024 : 9287	6064 : 9287	6024 : 9288	6064 : 9288
6025 : 9286	6065 : 9286	6025 : 9287	6065 : 9287	6025 : 9288	6065 : 9288
6026 : 9286	6066 : 9286	6026 : 9287	6066 : 9287	6026 : 9288	6066 : 9288
6027 : 9286	6067 : 9286	6027 : 9287	6067 : 9287	6027 : 9288	6067 : 9288
6028 : 9286	6068 : 9286	6028 : 9287	6068 : 9287	6028 : 9288	6068 : 9288
6029 : 9286	6069 : 9286	6029 : 9287	6069 : 9287	6029 : 9288	6069 : 9288
6030 : 9286	6070 : 9286	6030 : 9287	6070 : 9287	6030 : 9288	6070 : 9288
6031 : 9286	6071 : 9286	6031 : 9287	6071 : 9287	6031 : 9288	6071 : 9288
6032 : 9286	6072 : 9286	6032 : 9287	6072 : 9287	6032 : 9288	6072 : 9288
6033 : 9286	6073 : 9286	6033 : 9287	6073 : 9287	6033 : 9288	6073 : 9288
6034 : 9286	6074 : 9286	6034 : 9287	6074 : 9287	6034 : 9288	6074 : 9288
6035 : 9286	6075 : 9286	6035 : 9287	6075 : 9287	6035 : 9288	6075 : 9288
6036 : 9286	6076 : 9286	6036 : 9287	6076 : 9287	6036 : 9288	6076 : 9288
6037 : 9286	6077 : 9286	6037 : 9287	6077 : 9287	6037 : 9288	6077 : 9288
6038 : 9286	6078 : 9286	6038 : 9287	6078 : 9287	6038 : 9288	6078 : 9288
6039 : 9286		6039 : 9287		6039 : 9288	

10

20

30

40

【表 5 - 5 8】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9289	6040 : 9289	6000 : 9290	6040 : 9290	6000 : 9291	6040 : 9291
6001 : 9289	6041 : 9289	6001 : 9290	6041 : 9290	6001 : 9291	6041 : 9291
6002 : 9289	6042 : 9289	6002 : 9290	6042 : 9290	6002 : 9291	6042 : 9291
6003 : 9289	6043 : 9289	6003 : 9290	6043 : 9290	6003 : 9291	6043 : 9291
6004 : 9289	6044 : 9289	6004 : 9290	6044 : 9290	6004 : 9291	6044 : 9291
6005 : 9289	6045 : 9289	6005 : 9290	6045 : 9290	6005 : 9291	6045 : 9291
6006 : 9289	6046 : 9289	6006 : 9290	6046 : 9290	6006 : 9291	6046 : 9291
6007 : 9289	6047 : 9289	6007 : 9290	6047 : 9290	6007 : 9291	6047 : 9291
6008 : 9289	6048 : 9289	6008 : 9290	6048 : 9290	6008 : 9291	6048 : 9291
6009 : 9289	6049 : 9289	6009 : 9290	6049 : 9290	6009 : 9291	6049 : 9291
6010 : 9289	6050 : 9289	6010 : 9290	6050 : 9290	6010 : 9291	6050 : 9291
6011 : 9289	6051 : 9289	6011 : 9290	6051 : 9290	6011 : 9291	6051 : 9291
6012 : 9289	6052 : 9289	6012 : 9290	6052 : 9290	6012 : 9291	6052 : 9291
6013 : 9289	6053 : 9289	6013 : 9290	6053 : 9290	6013 : 9291	6053 : 9291
6014 : 9289	6054 : 9289	6014 : 9290	6054 : 9290	6014 : 9291	6054 : 9291
6015 : 9289	6055 : 9289	6015 : 9290	6055 : 9290	6015 : 9291	6055 : 9291
6016 : 9289	6056 : 9289	6016 : 9290	6056 : 9290	6016 : 9291	6056 : 9291
6017 : 9289	6057 : 9289	6017 : 9290	6057 : 9290	6017 : 9291	6057 : 9291
6018 : 9289	6058 : 9289	6018 : 9290	6058 : 9290	6018 : 9291	6058 : 9291
6019 : 9289	6059 : 9289	6019 : 9290	6059 : 9290	6019 : 9291	6059 : 9291
6020 : 9289	6060 : 9289	6020 : 9290	6060 : 9290	6020 : 9291	6060 : 9291
6021 : 9289	6061 : 9289	6021 : 9290	6061 : 9290	6021 : 9291	6061 : 9291
6022 : 9289	6062 : 9289	6022 : 9290	6062 : 9290	6022 : 9291	6062 : 9291
6023 : 9289	6063 : 9289	6023 : 9290	6063 : 9290	6023 : 9291	6063 : 9291
6024 : 9289	6064 : 9289	6024 : 9290	6064 : 9290	6024 : 9291	6064 : 9291
6025 : 9289	6065 : 9289	6025 : 9290	6065 : 9290	6025 : 9291	6065 : 9291
6026 : 9289	6066 : 9289	6026 : 9290	6066 : 9290	6026 : 9291	6066 : 9291
6027 : 9289	6067 : 9289	6027 : 9290	6067 : 9290	6027 : 9291	6067 : 9291
6028 : 9289	6068 : 9289	6028 : 9290	6068 : 9290	6028 : 9291	6068 : 9291
6029 : 9289	6069 : 9289	6029 : 9290	6069 : 9290	6029 : 9291	6069 : 9291
6030 : 9289	6070 : 9289	6030 : 9290	6070 : 9290	6030 : 9291	6070 : 9291
6031 : 9289	6071 : 9289	6031 : 9290	6071 : 9290	6031 : 9291	6071 : 9291
6032 : 9289	6072 : 9289	6032 : 9290	6072 : 9290	6032 : 9291	6072 : 9291
6033 : 9289	6073 : 9289	6033 : 9290	6073 : 9290	6033 : 9291	6073 : 9291
6034 : 9289	6074 : 9289	6034 : 9290	6074 : 9290	6034 : 9291	6074 : 9291
6035 : 9289	6075 : 9289	6035 : 9290	6075 : 9290	6035 : 9291	6075 : 9291
6036 : 9289	6076 : 9289	6036 : 9290	6076 : 9290	6036 : 9291	6076 : 9291
6037 : 9289	6077 : 9289	6037 : 9290	6077 : 9290	6037 : 9291	6077 : 9291
6038 : 9289	6078 : 9289	6038 : 9290	6078 : 9290	6038 : 9291	6078 : 9291
6039 : 9289		6039 : 9290		6039 : 9291	

10

20

30

【表 5 - 5 9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000 : 9292	6040 : 9292	6000 : 9293	6040 : 9293	6000 : 9294	6040 : 9294
6001 : 9292	6041 : 9292	6001 : 9293	6041 : 9293	6001 : 9294	6041 : 9294
6002 : 9292	6042 : 9292	6002 : 9293	6042 : 9293	6002 : 9294	6042 : 9294
6003 : 9292	6043 : 9292	6003 : 9293	6043 : 9293	6003 : 9294	6043 : 9294
6004 : 9292	6044 : 9292	6004 : 9293	6044 : 9293	6004 : 9294	6044 : 9294
6005 : 9292	6045 : 9292	6005 : 9293	6045 : 9293	6005 : 9294	6045 : 9294
6006 : 9292	6046 : 9292	6006 : 9293	6046 : 9293	6006 : 9294	6046 : 9294
6007 : 9292	6047 : 9292	6007 : 9293	6047 : 9293	6007 : 9294	6047 : 9294
6008 : 9292	6048 : 9292	6008 : 9293	6048 : 9293	6008 : 9294	6048 : 9294
6009 : 9292	6049 : 9292	6009 : 9293	6049 : 9293	6009 : 9294	6049 : 9294
6010 : 9292	6050 : 9292	6010 : 9293	6050 : 9293	6010 : 9294	6050 : 9294
6011 : 9292	6051 : 9292	6011 : 9293	6051 : 9293	6011 : 9294	6051 : 9294
6012 : 9292	6052 : 9292	6012 : 9293	6052 : 9293	6012 : 9294	6052 : 9294
6013 : 9292	6053 : 9292	6013 : 9293	6053 : 9293	6013 : 9294	6053 : 9294
6014 : 9292	6054 : 9292	6014 : 9293	6054 : 9293	6014 : 9294	6054 : 9294
6015 : 9292	6055 : 9292	6015 : 9293	6055 : 9293	6015 : 9294	6055 : 9294
6016 : 9292	6056 : 9292	6016 : 9293	6056 : 9293	6016 : 9294	6056 : 9294
6017 : 9292	6057 : 9292	6017 : 9293	6057 : 9293	6017 : 9294	6057 : 9294
6018 : 9292	6058 : 9292	6018 : 9293	6058 : 9293	6018 : 9294	6058 : 9294
6019 : 9292	6059 : 9292	6019 : 9293	6059 : 9293	6019 : 9294	6059 : 9294
6020 : 9292	6060 : 9292	6020 : 9293	6060 : 9293	6020 : 9294	6060 : 9294
6021 : 9292	6061 : 9292	6021 : 9293	6061 : 9293	6021 : 9294	6061 : 9294
6022 : 9292	6062 : 9292	6022 : 9293	6062 : 9293	6022 : 9294	6062 : 9294
6023 : 9292	6063 : 9292	6023 : 9293	6063 : 9293	6023 : 9294	6063 : 9294
6024 : 9292	6064 : 9292	6024 : 9293	6064 : 9293	6024 : 9294	6064 : 9294
6025 : 9292	6065 : 9292	6025 : 9293	6065 : 9293	6025 : 9294	6065 : 9294
6026 : 9292	6066 : 9292	6026 : 9293	6066 : 9293	6026 : 9294	6066 : 9294
6027 : 9292	6067 : 9292	6027 : 9293	6067 : 9293	6027 : 9294	6067 : 9294
6028 : 9292	6068 : 9292	6028 : 9293	6068 : 9293	6028 : 9294	6068 : 9294
6029 : 9292	6069 : 9292	6029 : 9293	6069 : 9293	6029 : 9294	6069 : 9294
6030 : 9292	6070 : 9292	6030 : 9293	6070 : 9293	6030 : 9294	6070 : 9294
6031 : 9292	6071 : 9292	6031 : 9293	6071 : 9293	6031 : 9294	6071 : 9294
6032 : 9292	6072 : 9292	6032 : 9293	6072 : 9293	6032 : 9294	6072 : 9294
6033 : 9292	6073 : 9292	6033 : 9293	6073 : 9293	6033 : 9294	6073 : 9294
6034 : 9292	6074 : 9292	6034 : 9293	6074 : 9293	6034 : 9294	6074 : 9294
6035 : 9292	6075 : 9292	6035 : 9293	6075 : 9293	6035 : 9294	6075 : 9294
6036 : 9292	6076 : 9292	6036 : 9293	6076 : 9293	6036 : 9294	6076 : 9294
6037 : 9292	6077 : 9292	6037 : 9293	6077 : 9293	6037 : 9294	6077 : 9294
6038 : 9292	6078 : 9292	6038 : 9293	6078 : 9293	6038 : 9294	6078 : 9294
6039 : 9292		6039 : 9293		6039 : 9294	

10

20

30

【表 5 - 6 0】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9295	6040 : 9295	6000 : 9296	6040 : 9296	6000 : 9297	6040 : 9297
6001 : 9295	6041 : 9295	6001 : 9296	6041 : 9296	6001 : 9297	6041 : 9297
6002 : 9295	6042 : 9295	6002 : 9296	6042 : 9296	6002 : 9297	6042 : 9297
6003 : 9295	6043 : 9295	6003 : 9296	6043 : 9296	6003 : 9297	6043 : 9297
6004 : 9295	6044 : 9295	6004 : 9296	6044 : 9296	6004 : 9297	6044 : 9297
6005 : 9295	6045 : 9295	6005 : 9296	6045 : 9296	6005 : 9297	6045 : 9297
6006 : 9295	6046 : 9295	6006 : 9296	6046 : 9296	6006 : 9297	6046 : 9297
6007 : 9295	6047 : 9295	6007 : 9296	6047 : 9296	6007 : 9297	6047 : 9297
6008 : 9295	6048 : 9295	6008 : 9296	6048 : 9296	6008 : 9297	6048 : 9297
6009 : 9295	6049 : 9295	6009 : 9296	6049 : 9296	6009 : 9297	6049 : 9297
6010 : 9295	6050 : 9295	6010 : 9296	6050 : 9296	6010 : 9297	6050 : 9297
6011 : 9295	6051 : 9295	6011 : 9296	6051 : 9296	6011 : 9297	6051 : 9297
6012 : 9295	6052 : 9295	6012 : 9296	6052 : 9296	6012 : 9297	6052 : 9297
6013 : 9295	6053 : 9295	6013 : 9296	6053 : 9296	6013 : 9297	6053 : 9297
6014 : 9295	6054 : 9295	6014 : 9296	6054 : 9296	6014 : 9297	6054 : 9297
6015 : 9295	6055 : 9295	6015 : 9296	6055 : 9296	6015 : 9297	6055 : 9297
6016 : 9295	6056 : 9295	6016 : 9296	6056 : 9296	6016 : 9297	6056 : 9297
6017 : 9295	6057 : 9295	6017 : 9296	6057 : 9296	6017 : 9297	6057 : 9297
6018 : 9295	6058 : 9295	6018 : 9296	6058 : 9296	6018 : 9297	6058 : 9297
6019 : 9295	6059 : 9295	6019 : 9296	6059 : 9296	6019 : 9297	6059 : 9297
6020 : 9295	6060 : 9295	6020 : 9296	6060 : 9296	6020 : 9297	6060 : 9297
6021 : 9295	6061 : 9295	6021 : 9296	6061 : 9296	6021 : 9297	6061 : 9297
6022 : 9295	6062 : 9295	6022 : 9296	6062 : 9296	6022 : 9297	6062 : 9297
6023 : 9295	6063 : 9295	6023 : 9296	6063 : 9296	6023 : 9297	6063 : 9297
6024 : 9295	6064 : 9295	6024 : 9296	6064 : 9296	6024 : 9297	6064 : 9297
6025 : 9295	6065 : 9295	6025 : 9296	6065 : 9296	6025 : 9297	6065 : 9297
6026 : 9295	6066 : 9295	6026 : 9296	6066 : 9296	6026 : 9297	6066 : 9297
6027 : 9295	6067 : 9295	6027 : 9296	6067 : 9296	6027 : 9297	6067 : 9297
6028 : 9295	6068 : 9295	6028 : 9296	6068 : 9296	6028 : 9297	6068 : 9297
6029 : 9295	6069 : 9295	6029 : 9296	6069 : 9296	6029 : 9297	6069 : 9297
6030 : 9295	6070 : 9295	6030 : 9296	6070 : 9296	6030 : 9297	6070 : 9297
6031 : 9295	6071 : 9295	6031 : 9296	6071 : 9296	6031 : 9297	6071 : 9297
6032 : 9295	6072 : 9295	6032 : 9296	6072 : 9296	6032 : 9297	6072 : 9297
6033 : 9295	6073 : 9295	6033 : 9296	6073 : 9296	6033 : 9297	6073 : 9297
6034 : 9295	6074 : 9295	6034 : 9296	6074 : 9296	6034 : 9297	6074 : 9297
6035 : 9295	6075 : 9295	6035 : 9296	6075 : 9296	6035 : 9297	6075 : 9297
6036 : 9295	6076 : 9295	6036 : 9296	6076 : 9296	6036 : 9297	6076 : 9297
6037 : 9295	6077 : 9295	6037 : 9296	6077 : 9296	6037 : 9297	6077 : 9297
6038 : 9295	6078 : 9295	6038 : 9296	6078 : 9296	6038 : 9297	6078 : 9297
6039 : 9295		6039 : 9296		6039 : 9297	

10

20

30

【表 5 - 6 1】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9298	6040 : 9298	6000 : 9299	6040 : 9299	6000 : 9300	6040 : 9300
6001 : 9298	6041 : 9298	6001 : 9299	6041 : 9299	6001 : 9300	6041 : 9300
6002 : 9298	6042 : 9298	6002 : 9299	6042 : 9299	6002 : 9300	6042 : 9300
6003 : 9298	6043 : 9298	6003 : 9299	6043 : 9299	6003 : 9300	6043 : 9300
6004 : 9298	6044 : 9298	6004 : 9299	6044 : 9299	6004 : 9300	6044 : 9300
6005 : 9298	6045 : 9298	6005 : 9299	6045 : 9299	6005 : 9300	6045 : 9300
6006 : 9298	6046 : 9298	6006 : 9299	6046 : 9299	6006 : 9300	6046 : 9300
6007 : 9298	6047 : 9298	6007 : 9299	6047 : 9299	6007 : 9300	6047 : 9300
6008 : 9298	6048 : 9298	6008 : 9299	6048 : 9299	6008 : 9300	6048 : 9300
6009 : 9298	6049 : 9298	6009 : 9299	6049 : 9299	6009 : 9300	6049 : 9300
6010 : 9298	6050 : 9298	6010 : 9299	6050 : 9299	6010 : 9300	6050 : 9300
6011 : 9298	6051 : 9298	6011 : 9299	6051 : 9299	6011 : 9300	6051 : 9300
6012 : 9298	6052 : 9298	6012 : 9299	6052 : 9299	6012 : 9300	6052 : 9300
6013 : 9298	6053 : 9298	6013 : 9299	6053 : 9299	6013 : 9300	6053 : 9300
6014 : 9298	6054 : 9298	6014 : 9299	6054 : 9299	6014 : 9300	6054 : 9300
6015 : 9298	6055 : 9298	6015 : 9299	6055 : 9299	6015 : 9300	6055 : 9300
6016 : 9298	6056 : 9298	6016 : 9299	6056 : 9299	6016 : 9300	6056 : 9300
6017 : 9298	6057 : 9298	6017 : 9299	6057 : 9299	6017 : 9300	6057 : 9300
6018 : 9298	6058 : 9298	6018 : 9299	6058 : 9299	6018 : 9300	6058 : 9300
6019 : 9298	6059 : 9298	6019 : 9299	6059 : 9299	6019 : 9300	6059 : 9300
6020 : 9298	6060 : 9298	6020 : 9299	6060 : 9299	6020 : 9300	6060 : 9300
6021 : 9298	6061 : 9298	6021 : 9299	6061 : 9299	6021 : 9300	6061 : 9300
6022 : 9298	6062 : 9298	6022 : 9299	6062 : 9299	6022 : 9300	6062 : 9300
6023 : 9298	6063 : 9298	6023 : 9299	6063 : 9299	6023 : 9300	6063 : 9300
6024 : 9298	6064 : 9298	6024 : 9299	6064 : 9299	6024 : 9300	6064 : 9300
6025 : 9298	6065 : 9298	6025 : 9299	6065 : 9299	6025 : 9300	6065 : 9300
6026 : 9298	6066 : 9298	6026 : 9299	6066 : 9299	6026 : 9300	6066 : 9300
6027 : 9298	6067 : 9298	6027 : 9299	6067 : 9299	6027 : 9300	6067 : 9300
6028 : 9298	6068 : 9298	6028 : 9299	6068 : 9299	6028 : 9300	6068 : 9300
6029 : 9298	6069 : 9298	6029 : 9299	6069 : 9299	6029 : 9300	6069 : 9300
6030 : 9298	6070 : 9298	6030 : 9299	6070 : 9299	6030 : 9300	6070 : 9300
6031 : 9298	6071 : 9298	6031 : 9299	6071 : 9299	6031 : 9300	6071 : 9300
6032 : 9298	6072 : 9298	6032 : 9299	6072 : 9299	6032 : 9300	6072 : 9300
6033 : 9298	6073 : 9298	6033 : 9299	6073 : 9299	6033 : 9300	6073 : 9300
6034 : 9298	6074 : 9298	6034 : 9299	6074 : 9299	6034 : 9300	6074 : 9300
6035 : 9298	6075 : 9298	6035 : 9299	6075 : 9299	6035 : 9300	6075 : 9300
6036 : 9298	6076 : 9298	6036 : 9299	6076 : 9299	6036 : 9300	6076 : 9300
6037 : 9298	6077 : 9298	6037 : 9299	6077 : 9299	6037 : 9300	6077 : 9300
6038 : 9298	6078 : 9298	6038 : 9299	6078 : 9299	6038 : 9300	6078 : 9300
6039 : 9298		6039 : 9299		6039 : 9300	

10

20

30

【表 5 - 6 2】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9301	6040:9301	6000:9302	6040:9302	6000:9303	6040:9303
6001:9301	6041:9301	6001:9302	6041:9302	6001:9303	6041:9303
6002:9301	6042:9301	6002:9302	6042:9302	6002:9303	6042:9303
6003:9301	6043:9301	6003:9302	6043:9302	6003:9303	6043:9303
6004:9301	6044:9301	6004:9302	6044:9302	6004:9303	6044:9303
6005:9301	6045:9301	6005:9302	6045:9302	6005:9303	6045:9303
6006:9301	6046:9301	6006:9302	6046:9302	6006:9303	6046:9303
6007:9301	6047:9301	6007:9302	6047:9302	6007:9303	6047:9303
6008:9301	6048:9301	6008:9302	6048:9302	6008:9303	6048:9303
6009:9301	6049:9301	6009:9302	6049:9302	6009:9303	6049:9303
6010:9301	6050:9301	6010:9302	6050:9302	6010:9303	6050:9303
6011:9301	6051:9301	6011:9302	6051:9302	6011:9303	6051:9303
6012:9301	6052:9301	6012:9302	6052:9302	6012:9303	6052:9303
6013:9301	6053:9301	6013:9302	6053:9302	6013:9303	6053:9303
6014:9301	6054:9301	6014:9302	6054:9302	6014:9303	6054:9303
6015:9301	6055:9301	6015:9302	6055:9302	6015:9303	6055:9303
6016:9301	6056:9301	6016:9302	6056:9302	6016:9303	6056:9303
6017:9301	6057:9301	6017:9302	6057:9302	6017:9303	6057:9303
6018:9301	6058:9301	6018:9302	6058:9302	6018:9303	6058:9303
6019:9301	6059:9301	6019:9302	6059:9302	6019:9303	6059:9303
6020:9301	6060:9301	6020:9302	6060:9302	6020:9303	6060:9303
6021:9301	6061:9301	6021:9302	6061:9302	6021:9303	6061:9303
6022:9301	6062:9301	6022:9302	6062:9302	6022:9303	6062:9303
6023:9301	6063:9301	6023:9302	6063:9302	6023:9303	6063:9303
6024:9301	6064:9301	6024:9302	6064:9302	6024:9303	6064:9303
6025:9301	6065:9301	6025:9302	6065:9302	6025:9303	6065:9303
6026:9301	6066:9301	6026:9302	6066:9302	6026:9303	6066:9303
6027:9301	6067:9301	6027:9302	6067:9302	6027:9303	6067:9303
6028:9301	6068:9301	6028:9302	6068:9302	6028:9303	6068:9303
6029:9301	6069:9301	6029:9302	6069:9302	6029:9303	6069:9303
6030:9301	6070:9301	6030:9302	6070:9302	6030:9303	6070:9303
6031:9301	6071:9301	6031:9302	6071:9302	6031:9303	6071:9303
6032:9301	6072:9301	6032:9302	6072:9302	6032:9303	6072:9303
6033:9301	6073:9301	6033:9302	6073:9302	6033:9303	6073:9303
6034:9301	6074:9301	6034:9302	6074:9302	6034:9303	6074:9303
6035:9301	6075:9301	6035:9302	6075:9302	6035:9303	6075:9303
6036:9301	6076:9301	6036:9302	6076:9302	6036:9303	6076:9303
6037:9301	6077:9301	6037:9302	6077:9302	6037:9303	6077:9303
6038:9301	6078:9301	6038:9302	6078:9302	6038:9303	6078:9303
6039:9301		6039:9302		6039:9303	

10

20

30

【表 5 - 6 3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9304	6040:9304	6000:9305	6040:9305	6000:9306	6040:9306
6001:9304	6041:9304	6001:9305	6041:9305	6001:9306	6041:9306
6002:9304	6042:9304	6002:9305	6042:9305	6002:9306	6042:9306
6003:9304	6043:9304	6003:9305	6043:9305	6003:9306	6043:9306
6004:9304	6044:9304	6004:9305	6044:9305	6004:9306	6044:9306
6005:9304	6045:9304	6005:9305	6045:9305	6005:9306	6045:9306
6006:9304	6046:9304	6006:9305	6046:9305	6006:9306	6046:9306
6007:9304	6047:9304	6007:9305	6047:9305	6007:9306	6047:9306
6008:9304	6048:9304	6008:9305	6048:9305	6008:9306	6048:9306
6009:9304	6049:9304	6009:9305	6049:9305	6009:9306	6049:9306
6010:9304	6050:9304	6010:9305	6050:9305	6010:9306	6050:9306
6011:9304	6051:9304	6011:9305	6051:9305	6011:9306	6051:9306
6012:9304	6052:9304	6012:9305	6052:9305	6012:9306	6052:9306
6013:9304	6053:9304	6013:9305	6053:9305	6013:9306	6053:9306
6014:9304	6054:9304	6014:9305	6054:9305	6014:9306	6054:9306
6015:9304	6055:9304	6015:9305	6055:9305	6015:9306	6055:9306
6016:9304	6056:9304	6016:9305	6056:9305	6016:9306	6056:9306
6017:9304	6057:9304	6017:9305	6057:9305	6017:9306	6057:9306
6018:9304	6058:9304	6018:9305	6058:9305	6018:9306	6058:9306
6019:9304	6059:9304	6019:9305	6059:9305	6019:9306	6059:9306
6020:9304	6060:9304	6020:9305	6060:9305	6020:9306	6060:9306
6021:9304	6061:9304	6021:9305	6061:9305	6021:9306	6061:9306
6022:9304	6062:9304	6022:9305	6062:9305	6022:9306	6062:9306
6023:9304	6063:9304	6023:9305	6063:9305	6023:9306	6063:9306
6024:9304	6064:9304	6024:9305	6064:9305	6024:9306	6064:9306
6025:9304	6065:9304	6025:9305	6065:9305	6025:9306	6065:9306
6026:9304	6066:9304	6026:9305	6066:9305	6026:9306	6066:9306
6027:9304	6067:9304	6027:9305	6067:9305	6027:9306	6067:9306
6028:9304	6068:9304	6028:9305	6068:9305	6028:9306	6068:9306
6029:9304	6069:9304	6029:9305	6069:9305	6029:9306	6069:9306
6030:9304	6070:9304	6030:9305	6070:9305	6030:9306	6070:9306
6031:9304	6071:9304	6031:9305	6071:9305	6031:9306	6071:9306
6032:9304	6072:9304	6032:9305	6072:9305	6032:9306	6072:9306
6033:9304	6073:9304	6033:9305	6073:9305	6033:9306	6073:9306
6034:9304	6074:9304	6034:9305	6074:9305	6034:9306	6074:9306
6035:9304	6075:9304	6035:9305	6075:9305	6035:9306	6075:9306
6036:9304	6076:9304	6036:9305	6076:9305	6036:9306	6076:9306
6037:9304	6077:9304	6037:9305	6077:9305	6037:9306	6077:9306
6038:9304	6078:9304	6038:9305	6078:9305	6038:9306	6078:9306
6039:9304		6039:9305		6039:9306	

10

20

30

40

【表 5 - 6 4】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000 : 9307	6040 : 9307	6000 : 9308	6040 : 9308	6000 : 9309	6040 : 9309
6001 : 9307	6041 : 9307	6001 : 9308	6041 : 9308	6001 : 9309	6041 : 9309
6002 : 9307	6042 : 9307	6002 : 9308	6042 : 9308	6002 : 9309	6042 : 9309
6003 : 9307	6043 : 9307	6003 : 9308	6043 : 9308	6003 : 9309	6043 : 9309
6004 : 9307	6044 : 9307	6004 : 9308	6044 : 9308	6004 : 9309	6044 : 9309
6005 : 9307	6045 : 9307	6005 : 9308	6045 : 9308	6005 : 9309	6045 : 9309
6006 : 9307	6046 : 9307	6006 : 9308	6046 : 9308	6006 : 9309	6046 : 9309
6007 : 9307	6047 : 9307	6007 : 9308	6047 : 9308	6007 : 9309	6047 : 9309
6008 : 9307	6048 : 9307	6008 : 9308	6048 : 9308	6008 : 9309	6048 : 9309
6009 : 9307	6049 : 9307	6009 : 9308	6049 : 9308	6009 : 9309	6049 : 9309
6010 : 9307	6050 : 9307	6010 : 9308	6050 : 9308	6010 : 9309	6050 : 9309
6011 : 9307	6051 : 9307	6011 : 9308	6051 : 9308	6011 : 9309	6051 : 9309
6012 : 9307	6052 : 9307	6012 : 9308	6052 : 9308	6012 : 9309	6052 : 9309
6013 : 9307	6053 : 9307	6013 : 9308	6053 : 9308	6013 : 9309	6053 : 9309
6014 : 9307	6054 : 9307	6014 : 9308	6054 : 9308	6014 : 9309	6054 : 9309
6015 : 9307	6055 : 9307	6015 : 9308	6055 : 9308	6015 : 9309	6055 : 9309
6016 : 9307	6056 : 9307	6016 : 9308	6056 : 9308	6016 : 9309	6056 : 9309
6017 : 9307	6057 : 9307	6017 : 9308	6057 : 9308	6017 : 9309	6057 : 9309
6018 : 9307	6058 : 9307	6018 : 9308	6058 : 9308	6018 : 9309	6058 : 9309
6019 : 9307	6059 : 9307	6019 : 9308	6059 : 9308	6019 : 9309	6059 : 9309
6020 : 9307	6060 : 9307	6020 : 9308	6060 : 9308	6020 : 9309	6060 : 9309
6021 : 9307	6061 : 9307	6021 : 9308	6061 : 9308	6021 : 9309	6061 : 9309
6022 : 9307	6062 : 9307	6022 : 9308	6062 : 9308	6022 : 9309	6062 : 9309
6023 : 9307	6063 : 9307	6023 : 9308	6063 : 9308	6023 : 9309	6063 : 9309
6024 : 9307	6064 : 9307	6024 : 9308	6064 : 9308	6024 : 9309	6064 : 9309
6025 : 9307	6065 : 9307	6025 : 9308	6065 : 9308	6025 : 9309	6065 : 9309
6026 : 9307	6066 : 9307	6026 : 9308	6066 : 9308	6026 : 9309	6066 : 9309
6027 : 9307	6067 : 9307	6027 : 9308	6067 : 9308	6027 : 9309	6067 : 9309
6028 : 9307	6068 : 9307	6028 : 9308	6068 : 9308	6028 : 9309	6068 : 9309
6029 : 9307	6069 : 9307	6029 : 9308	6069 : 9308	6029 : 9309	6069 : 9309
6030 : 9307	6070 : 9307	6030 : 9308	6070 : 9308	6030 : 9309	6070 : 9309
6031 : 9307	6071 : 9307	6031 : 9308	6071 : 9308	6031 : 9309	6071 : 9309
6032 : 9307	6072 : 9307	6032 : 9308	6072 : 9308	6032 : 9309	6072 : 9309
6033 : 9307	6073 : 9307	6033 : 9308	6073 : 9308	6033 : 9309	6073 : 9309
6034 : 9307	6074 : 9307	6034 : 9308	6074 : 9308	6034 : 9309	6074 : 9309
6035 : 9307	6075 : 9307	6035 : 9308	6075 : 9308	6035 : 9309	6075 : 9309
6036 : 9307	6076 : 9307	6036 : 9308	6076 : 9308	6036 : 9309	6076 : 9309
6037 : 9307	6077 : 9307	6037 : 9308	6077 : 9308	6037 : 9309	6077 : 9309
6038 : 9307	6078 : 9307	6038 : 9308	6078 : 9308	6038 : 9309	6078 : 9309
6039 : 9307		6039 : 9308		6039 : 9309	

10

20

30

40

【表 5 - 6 5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9310	6040:9310				
6001:9310	6041:9310				
6002:9310	6042:9310				
6003:9310	6043:9310				
6004:9310	6044:9310				
6005:9310	6045:9310				
6006:9310	6046:9310				
6007:9310	6047:9310				
6008:9310	6048:9310				
6009:9310	6049:9310				
6010:9310	6050:9310				
6011:9310	6051:9310				
6012:9310	6052:9310				
6013:9310	6053:9310				
6014:9310	6054:9310				
6015:9310	6055:9310				
6016:9310	6056:9310				
6017:9310	6057:9310				
6018:9310	6058:9310				
6019:9310	6059:9310				
6020:9310	6060:9310	--	--	--	--
6021:9310	6061:9310				
6022:9310	6062:9310				
6023:9310	6063:9310				
6024:9310	6064:9310				
6025:9310	6065:9310				
6026:9310	6066:9310				
6027:9310	6067:9310				
6028:9310	6068:9310				
6029:9310	6069:9310				
6030:9310	6070:9310				
6031:9310	6071:9310				
6032:9310	6072:9310				
6033:9310	6073:9310				
6034:9310	6074:9310				
6035:9310	6075:9310				
6036:9310	6076:9310				
6037:9310	6077:9310				
6038:9310	6078:9310				
6039:9310					

10

20

30

40

【表 6 - 1】

表 E : 化合物 X および化合物 Y の組合せ例

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9006	8000 : 9007	8000 : 9008	8000 : 9018	8000 : 9020	8000 : 9021
8001 : 9006	8001 : 9007	8001 : 9008	8001 : 9018	8001 : 9020	8001 : 9021
8002 : 9006	8002 : 9007	8002 : 9008	8002 : 9018	8002 : 9020	8002 : 9021
8003 : 9006	8003 : 9007	8003 : 9008	8003 : 9018	8003 : 9020	8003 : 9021
8004 : 9006	8004 : 9007	8004 : 9008	8004 : 9018	8004 : 9020	8004 : 9021
8005 : 9006	8005 : 9007	8005 : 9008	8005 : 9018	8005 : 9020	8005 : 9021
8006 : 9006	8006 : 9007	8006 : 9008	8006 : 9018	8006 : 9020	8006 : 9021
8007 : 9006	8007 : 9007	8007 : 9008	8007 : 9018	8007 : 9020	8007 : 9021
8008 : 9006	8008 : 9007	8008 : 9008	8008 : 9018	8008 : 9020	8008 : 9021
8009 : 9006	8009 : 9007	8009 : 9008	8009 : 9018	8009 : 9020	8009 : 9021
8010 : 9006	8010 : 9007	8010 : 9008	8010 : 9018	8010 : 9020	8010 : 9021
8011 : 9006	8011 : 9007	8011 : 9008	8011 : 9018	8011 : 9020	8011 : 9021
8012 : 9006	8012 : 9007	8012 : 9008	8012 : 9018	8012 : 9020	8012 : 9021
8013 : 9006	8013 : 9007	8013 : 9008	8013 : 9018	8013 : 9020	8013 : 9021
8014 : 9006	8014 : 9007	8014 : 9008	8014 : 9018	8014 : 9020	8014 : 9021
8015 : 9006	8015 : 9007	8015 : 9008	8015 : 9018	8015 : 9020	8015 : 9021
8016 : 9006	8016 : 9007	8016 : 9008	8016 : 9018	8016 : 9020	8016 : 9021
8000 : 9025	8000 : 9026	8000 : 9036	8000 : 9038	8000 : 9039	8000 : 9040
8001 : 9025	8001 : 9026	8001 : 9036	8001 : 9038	8001 : 9039	8001 : 9040
8002 : 9025	8002 : 9026	8002 : 9036	8002 : 9038	8002 : 9039	8002 : 9040
8003 : 9025	8003 : 9026	8003 : 9036	8003 : 9038	8003 : 9039	8003 : 9040
8004 : 9025	8004 : 9026	8004 : 9036	8004 : 9038	8004 : 9039	8004 : 9040
8005 : 9025	8005 : 9026	8005 : 9036	8005 : 9038	8005 : 9039	8005 : 9040
8006 : 9025	8006 : 9026	8006 : 9036	8006 : 9038	8006 : 9039	8006 : 9040
8007 : 9025	8007 : 9026	8007 : 9036	8007 : 9038	8007 : 9039	8007 : 9040
8008 : 9025	8008 : 9026	8008 : 9036	8008 : 9038	8008 : 9039	8008 : 9040
8009 : 9025	8009 : 9026	8009 : 9036	8009 : 9038	8009 : 9039	8009 : 9040
8010 : 9025	8010 : 9026	8010 : 9036	8010 : 9038	8010 : 9039	8010 : 9040
8011 : 9025	8011 : 9026	8011 : 9036	8011 : 9038	8011 : 9039	8011 : 9040
8012 : 9025	8012 : 9026	8012 : 9036	8012 : 9038	8012 : 9039	8012 : 9040
8013 : 9025	8013 : 9026	8013 : 9036	8013 : 9038	8013 : 9039	8013 : 9040
8014 : 9025	8014 : 9026	8014 : 9036	8014 : 9038	8014 : 9039	8014 : 9040
8015 : 9025	8015 : 9026	8015 : 9036	8015 : 9038	8015 : 9039	8015 : 9040
8016 : 9025	8016 : 9026	8016 : 9036	8016 : 9038	8016 : 9039	8016 : 9040

10

20

30

【表 6 - 2】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9041	8000 : 9042	8000 : 9043	8000 : 9044	8000 : 9045	8000 : 9047
8001 : 9041	8001 : 9042	8001 : 9043	8001 : 9044	8001 : 9045	8001 : 9047
8002 : 9041	8002 : 9042	8002 : 9043	8002 : 9044	8002 : 9045	8002 : 9047
8003 : 9041	8003 : 9042	8003 : 9043	8003 : 9044	8003 : 9045	8003 : 9047
8004 : 9041	8004 : 9042	8004 : 9043	8004 : 9044	8004 : 9045	8004 : 9047
8005 : 9041	8005 : 9042	8005 : 9043	8005 : 9044	8005 : 9045	8005 : 9047
8006 : 9041	8006 : 9042	8006 : 9043	8006 : 9044	8006 : 9045	8006 : 9047
8007 : 9041	8007 : 9042	8007 : 9043	8007 : 9044	8007 : 9045	8007 : 9047
8008 : 9041	8008 : 9042	8008 : 9043	8008 : 9044	8008 : 9045	8008 : 9047
8009 : 9041	8009 : 9042	8009 : 9043	8009 : 9044	8009 : 9045	8009 : 9047
8010 : 9041	8010 : 9042	8010 : 9043	8010 : 9044	8010 : 9045	8010 : 9047
8011 : 9041	8011 : 9042	8011 : 9043	8011 : 9044	8011 : 9045	8011 : 9047
8012 : 9041	8012 : 9042	8012 : 9043	8012 : 9044	8012 : 9045	8012 : 9047
8013 : 9041	8013 : 9042	8013 : 9043	8013 : 9044	8013 : 9045	8013 : 9047
8014 : 9041	8014 : 9042	8014 : 9043	8014 : 9044	8014 : 9045	8014 : 9047
8015 : 9041	8015 : 9042	8015 : 9043	8015 : 9044	8015 : 9045	8015 : 9047
8016 : 9041	8016 : 9042	8016 : 9043	8016 : 9044	8016 : 9045	8016 : 9047
8000 : 9048	8000 : 9049	8000 : 9051	8000 : 9052	8000 : 9053	8000 : 9054
8001 : 9048	8001 : 9049	8001 : 9051	8001 : 9052	8001 : 9053	8001 : 9054
8002 : 9048	8002 : 9049	8002 : 9051	8002 : 9052	8002 : 9053	8002 : 9054
8003 : 9048	8003 : 9049	8003 : 9051	8003 : 9052	8003 : 9053	8003 : 9054
8004 : 9048	8004 : 9049	8004 : 9051	8004 : 9052	8004 : 9053	8004 : 9054
8005 : 9048	8005 : 9049	8005 : 9051	8005 : 9052	8005 : 9053	8005 : 9054
8006 : 9048	8006 : 9049	8006 : 9051	8006 : 9052	8006 : 9053	8006 : 9054
8007 : 9048	8007 : 9049	8007 : 9051	8007 : 9052	8007 : 9053	8007 : 9054
8008 : 9048	8008 : 9049	8008 : 9051	8008 : 9052	8008 : 9053	8008 : 9054
8009 : 9048	8009 : 9049	8009 : 9051	8009 : 9052	8009 : 9053	8009 : 9054
8010 : 9048	8010 : 9049	8010 : 9051	8010 : 9052	8010 : 9053	8010 : 9054
8011 : 9048	8011 : 9049	8011 : 9051	8011 : 9052	8011 : 9053	8011 : 9054
8012 : 9048	8012 : 9049	8012 : 9051	8012 : 9052	8012 : 9053	8012 : 9054
8013 : 9048	8013 : 9049	8013 : 9051	8013 : 9052	8013 : 9053	8013 : 9054
8014 : 9048	8014 : 9049	8014 : 9051	8014 : 9052	8014 : 9053	8014 : 9054
8015 : 9048	8015 : 9049	8015 : 9051	8015 : 9052	8015 : 9053	8015 : 9054
8016 : 9048	8016 : 9049	8016 : 9051	8016 : 9052	8016 : 9053	8016 : 9054

10

20

30

【表 6 - 3】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9055	8000 : 9056	8000 : 9058	8000 : 9060	8000 : 9061	8000 : 9062
8001 : 9055	8001 : 9056	8001 : 9058	8001 : 9060	8001 : 9061	8001 : 9062
8002 : 9055	8002 : 9056	8002 : 9058	8002 : 9060	8002 : 9061	8002 : 9062
8003 : 9055	8003 : 9056	8003 : 9058	8003 : 9060	8003 : 9061	8003 : 9062
8004 : 9055	8004 : 9056	8004 : 9058	8004 : 9060	8004 : 9061	8004 : 9062
8005 : 9055	8005 : 9056	8005 : 9058	8005 : 9060	8005 : 9061	8005 : 9062
8006 : 9055	8006 : 9056	8006 : 9058	8006 : 9060	8006 : 9061	8006 : 9062
8007 : 9055	8007 : 9056	8007 : 9058	8007 : 9060	8007 : 9061	8007 : 9062
8008 : 9055	8008 : 9056	8008 : 9058	8008 : 9060	8008 : 9061	8008 : 9062
8009 : 9055	8009 : 9056	8009 : 9058	8009 : 9060	8009 : 9061	8009 : 9062
8010 : 9055	8010 : 9056	8010 : 9058	8010 : 9060	8010 : 9061	8010 : 9062
8011 : 9055	8011 : 9056	8011 : 9058	8011 : 9060	8011 : 9061	8011 : 9062
8012 : 9055	8012 : 9056	8012 : 9058	8012 : 9060	8012 : 9061	8012 : 9062
8013 : 9055	8013 : 9056	8013 : 9058	8013 : 9060	8013 : 9061	8013 : 9062
8014 : 9055	8014 : 9056	8014 : 9058	8014 : 9060	8014 : 9061	8014 : 9062
8015 : 9055	8015 : 9056	8015 : 9058	8015 : 9060	8015 : 9061	8015 : 9062
8016 : 9055	8016 : 9056	8016 : 9058	8016 : 9060	8016 : 9061	8016 : 9062
8000 : 9063	8000 : 9064	8000 : 9065	8000 : 9066	8000 : 9067	8000 : 9068
8001 : 9063	8001 : 9064	8001 : 9065	8001 : 9066	8001 : 9067	8001 : 9068
8002 : 9063	8002 : 9064	8002 : 9065	8002 : 9066	8002 : 9067	8002 : 9068
8003 : 9063	8003 : 9064	8003 : 9065	8003 : 9066	8003 : 9067	8003 : 9068
8004 : 9063	8004 : 9064	8004 : 9065	8004 : 9066	8004 : 9067	8004 : 9068
8005 : 9063	8005 : 9064	8005 : 9065	8005 : 9066	8005 : 9067	8005 : 9068
8006 : 9063	8006 : 9064	8006 : 9065	8006 : 9066	8006 : 9067	8006 : 9068
8007 : 9063	8007 : 9064	8007 : 9065	8007 : 9066	8007 : 9067	8007 : 9068
8008 : 9063	8008 : 9064	8008 : 9065	8008 : 9066	8008 : 9067	8008 : 9068
8009 : 9063	8009 : 9064	8009 : 9065	8009 : 9066	8009 : 9067	8009 : 9068
8010 : 9063	8010 : 9064	8010 : 9065	8010 : 9066	8010 : 9067	8010 : 9068
8011 : 9063	8011 : 9064	8011 : 9065	8011 : 9066	8011 : 9067	8011 : 9068
8012 : 9063	8012 : 9064	8012 : 9065	8012 : 9066	8012 : 9067	8012 : 9068
8013 : 9063	8013 : 9064	8013 : 9065	8013 : 9066	8013 : 9067	8013 : 9068
8014 : 9063	8014 : 9064	8014 : 9065	8014 : 9066	8014 : 9067	8014 : 9068
8015 : 9063	8015 : 9064	8015 : 9065	8015 : 9066	8015 : 9067	8015 : 9068
8016 : 9063	8016 : 9064	8016 : 9065	8016 : 9066	8016 : 9067	8016 : 9068

10

20

30

【表 6 - 4】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9069	8000 : 9070	8000 : 9071	8000 : 9072	8000 : 9073	8000 : 9074
8001 : 9069	8001 : 9070	8001 : 9071	8001 : 9072	8001 : 9073	8001 : 9074
8002 : 9069	8002 : 9070	8002 : 9071	8002 : 9072	8002 : 9073	8002 : 9074
8003 : 9069	8003 : 9070	8003 : 9071	8003 : 9072	8003 : 9073	8003 : 9074
8004 : 9069	8004 : 9070	8004 : 9071	8004 : 9072	8004 : 9073	8004 : 9074
8005 : 9069	8005 : 9070	8005 : 9071	8005 : 9072	8005 : 9073	8005 : 9074
8006 : 9069	8006 : 9070	8006 : 9071	8006 : 9072	8006 : 9073	8006 : 9074
8007 : 9069	8007 : 9070	8007 : 9071	8007 : 9072	8007 : 9073	8007 : 9074
8008 : 9069	8008 : 9070	8008 : 9071	8008 : 9072	8008 : 9073	8008 : 9074
8009 : 9069	8009 : 9070	8009 : 9071	8009 : 9072	8009 : 9073	8009 : 9074
8010 : 9069	8010 : 9070	8010 : 9071	8010 : 9072	8010 : 9073	8010 : 9074
8011 : 9069	8011 : 9070	8011 : 9071	8011 : 9072	8011 : 9073	8011 : 9074
8012 : 9069	8012 : 9070	8012 : 9071	8012 : 9072	8012 : 9073	8012 : 9074
8013 : 9069	8013 : 9070	8013 : 9071	8013 : 9072	8013 : 9073	8013 : 9074
8014 : 9069	8014 : 9070	8014 : 9071	8014 : 9072	8014 : 9073	8014 : 9074
8015 : 9069	8015 : 9070	8015 : 9071	8015 : 9072	8015 : 9073	8015 : 9074
8016 : 9069	8016 : 9070	8016 : 9071	8016 : 9072	8016 : 9073	8016 : 9074
8000 : 9075	8000 : 9076	8000 : 9077	8000 : 9078	8000 : 9079	8000 : 9080
8001 : 9075	8001 : 9076	8001 : 9077	8001 : 9078	8001 : 9079	8001 : 9080
8002 : 9075	8002 : 9076	8002 : 9077	8002 : 9078	8002 : 9079	8002 : 9080
8003 : 9075	8003 : 9076	8003 : 9077	8003 : 9078	8003 : 9079	8003 : 9080
8004 : 9075	8004 : 9076	8004 : 9077	8004 : 9078	8004 : 9079	8004 : 9080
8005 : 9075	8005 : 9076	8005 : 9077	8005 : 9078	8005 : 9079	8005 : 9080
8006 : 9075	8006 : 9076	8006 : 9077	8006 : 9078	8006 : 9079	8006 : 9080
8007 : 9075	8007 : 9076	8007 : 9077	8007 : 9078	8007 : 9079	8007 : 9080
8008 : 9075	8008 : 9076	8008 : 9077	8008 : 9078	8008 : 9079	8008 : 9080
8009 : 9075	8009 : 9076	8009 : 9077	8009 : 9078	8009 : 9079	8009 : 9080
8010 : 9075	8010 : 9076	8010 : 9077	8010 : 9078	8010 : 9079	8010 : 9080
8011 : 9075	8011 : 9076	8011 : 9077	8011 : 9078	8011 : 9079	8011 : 9080
8012 : 9075	8012 : 9076	8012 : 9077	8012 : 9078	8012 : 9079	8012 : 9080
8013 : 9075	8013 : 9076	8013 : 9077	8013 : 9078	8013 : 9079	8013 : 9080
8014 : 9075	8014 : 9076	8014 : 9077	8014 : 9078	8014 : 9079	8014 : 9080
8015 : 9075	8015 : 9076	8015 : 9077	8015 : 9078	8015 : 9079	8015 : 9080
8016 : 9075	8016 : 9076	8016 : 9077	8016 : 9078	8016 : 9079	8016 : 9080

10

20

30

【表 6 - 5】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
8000:9081	8000:9082	8000:9083	8000:9084	8000:9085	8000:9086
8001:9081	8001:9082	8001:9083	8001:9084	8001:9085	8001:9086
8002:9081	8002:9082	8002:9083	8002:9084	8002:9085	8002:9086
8003:9081	8003:9082	8003:9083	8003:9084	8003:9085	8003:9086
8004:9081	8004:9082	8004:9083	8004:9084	8004:9085	8004:9086
8005:9081	8005:9082	8005:9083	8005:9084	8005:9085	8005:9086
8006:9081	8006:9082	8006:9083	8006:9084	8006:9085	8006:9086
8007:9081	8007:9082	8007:9083	8007:9084	8007:9085	8007:9086
8008:9081	8008:9082	8008:9083	8008:9084	8008:9085	8008:9086
8009:9081	8009:9082	8009:9083	8009:9084	8009:9085	8009:9086
8010:9081	8010:9082	8010:9083	8010:9084	8010:9085	8010:9086
8011:9081	8011:9082	8011:9083	8011:9084	8011:9085	8011:9086
8012:9081	8012:9082	8012:9083	8012:9084	8012:9085	8012:9086
8013:9081	8013:9082	8013:9083	8013:9084	8013:9085	8013:9086
8014:9081	8014:9082	8014:9083	8014:9084	8014:9085	8014:9086
8015:9081	8015:9082	8015:9083	8015:9084	8015:9085	8015:9086
8016:9081	8016:9082	8016:9083	8016:9084	8016:9085	8016:9086
8000:9088	8000:9089	8000:9094	8000:9095	8000:9096	8000:9097
8001:9088	8001:9089	8001:9094	8001:9095	8001:9096	8001:9097
8002:9088	8002:9089	8002:9094	8002:9095	8002:9096	8002:9097
8003:9088	8003:9089	8003:9094	8003:9095	8003:9096	8003:9097
8004:9088	8004:9089	8004:9094	8004:9095	8004:9096	8004:9097
8005:9088	8005:9089	8005:9094	8005:9095	8005:9096	8005:9097
8006:9088	8006:9089	8006:9094	8006:9095	8006:9096	8006:9097
8007:9088	8007:9089	8007:9094	8007:9095	8007:9096	8007:9097
8008:9088	8008:9089	8008:9094	8008:9095	8008:9096	8008:9097
8009:9088	8009:9089	8009:9094	8009:9095	8009:9096	8009:9097
8010:9088	8010:9089	8010:9094	8010:9095	8010:9096	8010:9097
8011:9088	8011:9089	8011:9094	8011:9095	8011:9096	8011:9097
8012:9088	8012:9089	8012:9094	8012:9095	8012:9096	8012:9097
8013:9088	8013:9089	8013:9094	8013:9095	8013:9096	8013:9097
8014:9088	8014:9089	8014:9094	8014:9095	8014:9096	8014:9097
8015:9088	8015:9089	8015:9094	8015:9095	8015:9096	8015:9097
8016:9088	8016:9089	8016:9094	8016:9095	8016:9096	8016:9097

10

20

30

【表 6 - 6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
8000:9098	8000:9099	8000:9100	8000:9101	8000:9102	8000:9103
8001:9098	8001:9099	8001:9100	8001:9101	8001:9102	8001:9103
8002:9098	8002:9099	8002:9100	8002:9101	8002:9102	8002:9103
8003:9098	8003:9099	8003:9100	8003:9101	8003:9102	8003:9103
8004:9098	8004:9099	8004:9100	8004:9101	8004:9102	8004:9103
8005:9098	8005:9099	8005:9100	8005:9101	8005:9102	8005:9103
8006:9098	8006:9099	8006:9100	8006:9101	8006:9102	8006:9103
8007:9098	8007:9099	8007:9100	8007:9101	8007:9102	8007:9103
8008:9098	8008:9099	8008:9100	8008:9101	8008:9102	8008:9103
8009:9098	8009:9099	8009:9100	8009:9101	8009:9102	8009:9103
8010:9098	8010:9099	8010:9100	8010:9101	8010:9102	8010:9103
8011:9098	8011:9099	8011:9100	8011:9101	8011:9102	8011:9103
8012:9098	8012:9099	8012:9100	8012:9101	8012:9102	8012:9103
8013:9098	8013:9099	8013:9100	8013:9101	8013:9102	8013:9103
8014:9098	8014:9099	8014:9100	8014:9101	8014:9102	8014:9103
8015:9098	8015:9099	8015:9100	8015:9101	8015:9102	8015:9103
8016:9098	8016:9099	8016:9100	8016:9101	8016:9102	8016:9103
8000:9104	8000:9105	8000:9106	8000:9107	8000:9108	8000:9109
8001:9104	8001:9105	8001:9106	8001:9107	8001:9108	8001:9109
8002:9104	8002:9105	8002:9106	8002:9107	8002:9108	8002:9109
8003:9104	8003:9105	8003:9106	8003:9107	8003:9108	8003:9109
8004:9104	8004:9105	8004:9106	8004:9107	8004:9108	8004:9109
8005:9104	8005:9105	8005:9106	8005:9107	8005:9108	8005:9109
8006:9104	8006:9105	8006:9106	8006:9107	8006:9108	8006:9109
8007:9104	8007:9105	8007:9106	8007:9107	8007:9108	8007:9109
8008:9104	8008:9105	8008:9106	8008:9107	8008:9108	8008:9109
8009:9104	8009:9105	8009:9106	8009:9107	8009:9108	8009:9109
8010:9104	8010:9105	8010:9106	8010:9107	8010:9108	8010:9109
8011:9104	8011:9105	8011:9106	8011:9107	8011:9108	8011:9109
8012:9104	8012:9105	8012:9106	8012:9107	8012:9108	8012:9109
8013:9104	8013:9105	8013:9106	8013:9107	8013:9108	8013:9109
8014:9104	8014:9105	8014:9106	8014:9107	8014:9108	8014:9109
8015:9104	8015:9105	8015:9106	8015:9107	8015:9108	8015:9109
8016:9104	8016:9105	8016:9106	8016:9107	8016:9108	8016:9109

10

20

30

【表 6 - 7】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9110	8000 : 9111	8000 : 9129	8000 : 9130	8000 : 9131	8000 : 9132
8001 : 9110	8001 : 9111	8001 : 9129	8001 : 9130	8001 : 9131	8001 : 9132
8002 : 9110	8002 : 9111	8002 : 9129	8002 : 9130	8002 : 9131	8002 : 9132
8003 : 9110	8003 : 9111	8003 : 9129	8003 : 9130	8003 : 9131	8003 : 9132
8004 : 9110	8004 : 9111	8004 : 9129	8004 : 9130	8004 : 9131	8004 : 9132
8005 : 9110	8005 : 9111	8005 : 9129	8005 : 9130	8005 : 9131	8005 : 9132
8006 : 9110	8006 : 9111	8006 : 9129	8006 : 9130	8006 : 9131	8006 : 9132
8007 : 9110	8007 : 9111	8007 : 9129	8007 : 9130	8007 : 9131	8007 : 9132
8008 : 9110	8008 : 9111	8008 : 9129	8008 : 9130	8008 : 9131	8008 : 9132
8009 : 9110	8009 : 9111	8009 : 9129	8009 : 9130	8009 : 9131	8009 : 9132
8010 : 9110	8010 : 9111	8010 : 9129	8010 : 9130	8010 : 9131	8010 : 9132
8011 : 9110	8011 : 9111	8011 : 9129	8011 : 9130	8011 : 9131	8011 : 9132
8012 : 9110	8012 : 9111	8012 : 9129	8012 : 9130	8012 : 9131	8012 : 9132
8013 : 9110	8013 : 9111	8013 : 9129	8013 : 9130	8013 : 9131	8013 : 9132
8014 : 9110	8014 : 9111	8014 : 9129	8014 : 9130	8014 : 9131	8014 : 9132
8015 : 9110	8015 : 9111	8015 : 9129	8015 : 9130	8015 : 9131	8015 : 9132
8016 : 9110	8016 : 9111	8016 : 9129	8016 : 9130	8016 : 9131	8016 : 9132
8000 : 9133	8000 : 9134	8000 : 9135	8000 : 9136	8000 : 9137	8000 : 9138
8001 : 9133	8001 : 9134	8001 : 9135	8001 : 9136	8001 : 9137	8001 : 9138
8002 : 9133	8002 : 9134	8002 : 9135	8002 : 9136	8002 : 9137	8002 : 9138
8003 : 9133	8003 : 9134	8003 : 9135	8003 : 9136	8003 : 9137	8003 : 9138
8004 : 9133	8004 : 9134	8004 : 9135	8004 : 9136	8004 : 9137	8004 : 9138
8005 : 9133	8005 : 9134	8005 : 9135	8005 : 9136	8005 : 9137	8005 : 9138
8006 : 9133	8006 : 9134	8006 : 9135	8006 : 9136	8006 : 9137	8006 : 9138
8007 : 9133	8007 : 9134	8007 : 9135	8007 : 9136	8007 : 9137	8007 : 9138
8008 : 9133	8008 : 9134	8008 : 9135	8008 : 9136	8008 : 9137	8008 : 9138
8009 : 9133	8009 : 9134	8009 : 9135	8009 : 9136	8009 : 9137	8009 : 9138
8010 : 9133	8010 : 9134	8010 : 9135	8010 : 9136	8010 : 9137	8010 : 9138
8011 : 9133	8011 : 9134	8011 : 9135	8011 : 9136	8011 : 9137	8011 : 9138
8012 : 9133	8012 : 9134	8012 : 9135	8012 : 9136	8012 : 9137	8012 : 9138
8013 : 9133	8013 : 9134	8013 : 9135	8013 : 9136	8013 : 9137	8013 : 9138
8014 : 9133	8014 : 9134	8014 : 9135	8014 : 9136	8014 : 9137	8014 : 9138
8015 : 9133	8015 : 9134	8015 : 9135	8015 : 9136	8015 : 9137	8015 : 9138
8016 : 9133	8016 : 9134	8016 : 9135	8016 : 9136	8016 : 9137	8016 : 9138

10

20

30

【表 6－8】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
8000:9139	8000:9140	8000:9141	8000:9142	8000:9143	8000:9144
8001:9139	8001:9140	8001:9141	8001:9142	8001:9143	8001:9144
8002:9139	8002:9140	8002:9141	8002:9142	8002:9143	8002:9144
8003:9139	8003:9140	8003:9141	8003:9142	8003:9143	8003:9144
8004:9139	8004:9140	8004:9141	8004:9142	8004:9143	8004:9144
8005:9139	8005:9140	8005:9141	8005:9142	8005:9143	8005:9144
8006:9139	8006:9140	8006:9141	8006:9142	8006:9143	8006:9144
8007:9139	8007:9140	8007:9141	8007:9142	8007:9143	8007:9144
8008:9139	8008:9140	8008:9141	8008:9142	8008:9143	8008:9144
8009:9139	8009:9140	8009:9141	8009:9142	8009:9143	8009:9144
8010:9139	8010:9140	8010:9141	8010:9142	8010:9143	8010:9144
8011:9139	8011:9140	8011:9141	8011:9142	8011:9143	8011:9144
8012:9139	8012:9140	8012:9141	8012:9142	8012:9143	8012:9144
8013:9139	8013:9140	8013:9141	8013:9142	8013:9143	8013:9144
8014:9139	8014:9140	8014:9141	8014:9142	8014:9143	8014:9144
8015:9139	8015:9140	8015:9141	8015:9142	8015:9143	8015:9144
8016:9139	8016:9140	8016:9141	8016:9142	8016:9143	8016:9144
8000:9145	8000:9146	8000:9147	8000:9148	8000:9149	8000:9150
8001:9145	8001:9146	8001:9147	8001:9148	8001:9149	8001:9150
8002:9145	8002:9146	8002:9147	8002:9148	8002:9149	8002:9150
8003:9145	8003:9146	8003:9147	8003:9148	8003:9149	8003:9150
8004:9145	8004:9146	8004:9147	8004:9148	8004:9149	8004:9150
8005:9145	8005:9146	8005:9147	8005:9148	8005:9149	8005:9150
8006:9145	8006:9146	8006:9147	8006:9148	8006:9149	8006:9150
8007:9145	8007:9146	8007:9147	8007:9148	8007:9149	8007:9150
8008:9145	8008:9146	8008:9147	8008:9148	8008:9149	8008:9150
8009:9145	8009:9146	8009:9147	8009:9148	8009:9149	8009:9150
8010:9145	8010:9146	8010:9147	8010:9148	8010:9149	8010:9150
8011:9145	8011:9146	8011:9147	8011:9148	8011:9149	8011:9150
8012:9145	8012:9146	8012:9147	8012:9148	8012:9149	8012:9150
8013:9145	8013:9146	8013:9147	8013:9148	8013:9149	8013:9150
8014:9145	8014:9146	8014:9147	8014:9148	8014:9149	8014:9150
8015:9145	8015:9146	8015:9147	8015:9148	8015:9149	8015:9150
8016:9145	8016:9146	8016:9147	8016:9148	8016:9149	8016:9150

10

20

30

【表 6－9】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
8000:9161	8000:9162	8000:9163	8000:9164	8000:9167	8000:9168
8001:9161	8001:9162	8001:9163	8001:9164	8001:9167	8001:9168
8002:9161	8002:9162	8002:9163	8002:9164	8002:9167	8002:9168
8003:9161	8003:9162	8003:9163	8003:9164	8003:9167	8003:9168
8004:9161	8004:9162	8004:9163	8004:9164	8004:9167	8004:9168
8005:9161	8005:9162	8005:9163	8005:9164	8005:9167	8005:9168
8006:9161	8006:9162	8006:9163	8006:9164	8006:9167	8006:9168
8007:9161	8007:9162	8007:9163	8007:9164	8007:9167	8007:9168
8008:9161	8008:9162	8008:9163	8008:9164	8008:9167	8008:9168
8009:9161	8009:9162	8009:9163	8009:9164	8009:9167	8009:9168
8010:9161	8010:9162	8010:9163	8010:9164	8010:9167	8010:9168
8011:9161	8011:9162	8011:9163	8011:9164	8011:9167	8011:9168
8012:9161	8012:9162	8012:9163	8012:9164	8012:9167	8012:9168
8013:9161	8013:9162	8013:9163	8013:9164	8013:9167	8013:9168
8014:9161	8014:9162	8014:9163	8014:9164	8014:9167	8014:9168
8015:9161	8015:9162	8015:9163	8015:9164	8015:9167	8015:9168
8016:9161	8016:9162	8016:9163	8016:9164	8016:9167	8016:9168
8000:9169	8000:9170	8000:9171	8000:9172	8000:9173	8000:9174
8001:9169	8001:9170	8001:9171	8001:9172	8001:9173	8001:9174
8002:9169	8002:9170	8002:9171	8002:9172	8002:9173	8002:9174
8003:9169	8003:9170	8003:9171	8003:9172	8003:9173	8003:9174
8004:9169	8004:9170	8004:9171	8004:9172	8004:9173	8004:9174
8005:9169	8005:9170	8005:9171	8005:9172	8005:9173	8005:9174
8006:9169	8006:9170	8006:9171	8006:9172	8006:9173	8006:9174
8007:9169	8007:9170	8007:9171	8007:9172	8007:9173	8007:9174
8008:9169	8008:9170	8008:9171	8008:9172	8008:9173	8008:9174
8009:9169	8009:9170	8009:9171	8009:9172	8009:9173	8009:9174
8010:9169	8010:9170	8010:9171	8010:9172	8010:9173	8010:9174
8011:9169	8011:9170	8011:9171	8011:9172	8011:9173	8011:9174
8012:9169	8012:9170	8012:9171	8012:9172	8012:9173	8012:9174
8013:9169	8013:9170	8013:9171	8013:9172	8013:9173	8013:9174
8014:9169	8014:9170	8014:9171	8014:9172	8014:9173	8014:9174
8015:9169	8015:9170	8015:9171	8015:9172	8015:9173	8015:9174
8016:9169	8016:9170	8016:9171	8016:9172	8016:9173	8016:9174

10

20

30

【表 6 - 1 0】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9175	8000 : 9176	8000 : 9177	8000 : 9178	8000 : 9179	8000 : 9180
8001 : 9175	8001 : 9176	8001 : 9177	8001 : 9178	8001 : 9179	8001 : 9180
8002 : 9175	8002 : 9176	8002 : 9177	8002 : 9178	8002 : 9179	8002 : 9180
8003 : 9175	8003 : 9176	8003 : 9177	8003 : 9178	8003 : 9179	8003 : 9180
8004 : 9175	8004 : 9176	8004 : 9177	8004 : 9178	8004 : 9179	8004 : 9180
8005 : 9175	8005 : 9176	8005 : 9177	8005 : 9178	8005 : 9179	8005 : 9180
8006 : 9175	8006 : 9176	8006 : 9177	8006 : 9178	8006 : 9179	8006 : 9180
8007 : 9175	8007 : 9176	8007 : 9177	8007 : 9178	8007 : 9179	8007 : 9180
8008 : 9175	8008 : 9176	8008 : 9177	8008 : 9178	8008 : 9179	8008 : 9180
8009 : 9175	8009 : 9176	8009 : 9177	8009 : 9178	8009 : 9179	8009 : 9180
8010 : 9175	8010 : 9176	8010 : 9177	8010 : 9178	8010 : 9179	8010 : 9180
8011 : 9175	8011 : 9176	8011 : 9177	8011 : 9178	8011 : 9179	8011 : 9180
8012 : 9175	8012 : 9176	8012 : 9177	8012 : 9178	8012 : 9179	8012 : 9180
8013 : 9175	8013 : 9176	8013 : 9177	8013 : 9178	8013 : 9179	8013 : 9180
8014 : 9175	8014 : 9176	8014 : 9177	8014 : 9178	8014 : 9179	8014 : 9180
8015 : 9175	8015 : 9176	8015 : 9177	8015 : 9178	8015 : 9179	8015 : 9180
8016 : 9175	8016 : 9176	8016 : 9177	8016 : 9178	8016 : 9179	8016 : 9180
8000 : 9181	8000 : 9182	8000 : 9183	8000 : 9184	8000 : 9185	8000 : 9206
8001 : 9181	8001 : 9182	8001 : 9183	8001 : 9184	8001 : 9185	8001 : 9206
8002 : 9181	8002 : 9182	8002 : 9183	8002 : 9184	8002 : 9185	8002 : 9206
8003 : 9181	8003 : 9182	8003 : 9183	8003 : 9184	8003 : 9185	8003 : 9206
8004 : 9181	8004 : 9182	8004 : 9183	8004 : 9184	8004 : 9185	8004 : 9206
8005 : 9181	8005 : 9182	8005 : 9183	8005 : 9184	8005 : 9185	8005 : 9206
8006 : 9181	8006 : 9182	8006 : 9183	8006 : 9184	8006 : 9185	8006 : 9206
8007 : 9181	8007 : 9182	8007 : 9183	8007 : 9184	8007 : 9185	8007 : 9206
8008 : 9181	8008 : 9182	8008 : 9183	8008 : 9184	8008 : 9185	8008 : 9206
8009 : 9181	8009 : 9182	8009 : 9183	8009 : 9184	8009 : 9185	8009 : 9206
8010 : 9181	8010 : 9182	8010 : 9183	8010 : 9184	8010 : 9185	8010 : 9206
8011 : 9181	8011 : 9182	8011 : 9183	8011 : 9184	8011 : 9185	8011 : 9206
8012 : 9181	8012 : 9182	8012 : 9183	8012 : 9184	8012 : 9185	8012 : 9206
8013 : 9181	8013 : 9182	8013 : 9183	8013 : 9184	8013 : 9185	8013 : 9206
8014 : 9181	8014 : 9182	8014 : 9183	8014 : 9184	8014 : 9185	8014 : 9206
8015 : 9181	8015 : 9182	8015 : 9183	8015 : 9184	8015 : 9185	8015 : 9206
8016 : 9181	8016 : 9182	8016 : 9183	8016 : 9184	8016 : 9185	8016 : 9206

10

20

30

【表 6 - 1 1】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9207	8000 : 9208	8000 : 9209	8000 : 9214	8000 : 9241	8000 : 9242
8001 : 9207	8001 : 9208	8001 : 9209	8001 : 9214	8001 : 9241	8001 : 9242
8002 : 9207	8002 : 9208	8002 : 9209	8002 : 9214	8002 : 9241	8002 : 9242
8003 : 9207	8003 : 9208	8003 : 9209	8003 : 9214	8003 : 9241	8003 : 9242
8004 : 9207	8004 : 9208	8004 : 9209	8004 : 9214	8004 : 9241	8004 : 9242
8005 : 9207	8005 : 9208	8005 : 9209	8005 : 9214	8005 : 9241	8005 : 9242
8006 : 9207	8006 : 9208	8006 : 9209	8006 : 9214	8006 : 9241	8006 : 9242
8007 : 9207	8007 : 9208	8007 : 9209	8007 : 9214	8007 : 9241	8007 : 9242
8008 : 9207	8008 : 9208	8008 : 9209	8008 : 9214	8008 : 9241	8008 : 9242
8009 : 9207	8009 : 9208	8009 : 9209	8009 : 9214	8009 : 9241	8009 : 9242
8010 : 9207	8010 : 9208	8010 : 9209	8010 : 9214	8010 : 9241	8010 : 9242
8011 : 9207	8011 : 9208	8011 : 9209	8011 : 9214	8011 : 9241	8011 : 9242
8012 : 9207	8012 : 9208	8012 : 9209	8012 : 9214	8012 : 9241	8012 : 9242
8013 : 9207	8013 : 9208	8013 : 9209	8013 : 9214	8013 : 9241	8013 : 9242
8014 : 9207	8014 : 9208	8014 : 9209	8014 : 9214	8014 : 9241	8014 : 9242
8015 : 9207	8015 : 9208	8015 : 9209	8015 : 9214	8015 : 9241	8015 : 9242
8016 : 9207	8016 : 9208	8016 : 9209	8016 : 9214	8016 : 9241	8016 : 9242
8000 : 9244	8000 : 9245	8000 : 9246	8000 : 9247	8000 : 9248	8000 : 9249
8001 : 9244	8001 : 9245	8001 : 9246	8001 : 9247	8001 : 9248	8001 : 9249
8002 : 9244	8002 : 9245	8002 : 9246	8002 : 9247	8002 : 9248	8002 : 9249
8003 : 9244	8003 : 9245	8003 : 9246	8003 : 9247	8003 : 9248	8003 : 9249
8004 : 9244	8004 : 9245	8004 : 9246	8004 : 9247	8004 : 9248	8004 : 9249
8005 : 9244	8005 : 9245	8005 : 9246	8005 : 9247	8005 : 9248	8005 : 9249
8006 : 9244	8006 : 9245	8006 : 9246	8006 : 9247	8006 : 9248	8006 : 9249
8007 : 9244	8007 : 9245	8007 : 9246	8007 : 9247	8007 : 9248	8007 : 9249
8008 : 9244	8008 : 9245	8008 : 9246	8008 : 9247	8008 : 9248	8008 : 9249
8009 : 9244	8009 : 9245	8009 : 9246	8009 : 9247	8009 : 9248	8009 : 9249
8010 : 9244	8010 : 9245	8010 : 9246	8010 : 9247	8010 : 9248	8010 : 9249
8011 : 9244	8011 : 9245	8011 : 9246	8011 : 9247	8011 : 9248	8011 : 9249
8012 : 9244	8012 : 9245	8012 : 9246	8012 : 9247	8012 : 9248	8012 : 9249
8013 : 9244	8013 : 9245	8013 : 9246	8013 : 9247	8013 : 9248	8013 : 9249
8014 : 9244	8014 : 9245	8014 : 9246	8014 : 9247	8014 : 9248	8014 : 9249
8015 : 9244	8015 : 9245	8015 : 9246	8015 : 9247	8015 : 9248	8015 : 9249
8016 : 9244	8016 : 9245	8016 : 9246	8016 : 9247	8016 : 9248	8016 : 9249

10

20

30

【表 6 - 1 2】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
8000:9250	8000:9251	8000:9252	8000:9253	8000:9255	8000:9256
8001:9250	8001:9251	8001:9252	8001:9253	8001:9255	8001:9256
8002:9250	8002:9251	8002:9252	8002:9253	8002:9255	8002:9256
8003:9250	8003:9251	8003:9252	8003:9253	8003:9255	8003:9256
8004:9250	8004:9251	8004:9252	8004:9253	8004:9255	8004:9256
8005:9250	8005:9251	8005:9252	8005:9253	8005:9255	8005:9256
8006:9250	8006:9251	8006:9252	8006:9253	8006:9255	8006:9256
8007:9250	8007:9251	8007:9252	8007:9253	8007:9255	8007:9256
8008:9250	8008:9251	8008:9252	8008:9253	8008:9255	8008:9256
8009:9250	8009:9251	8009:9252	8009:9253	8009:9255	8009:9256
8010:9250	8010:9251	8010:9252	8010:9253	8010:9255	8010:9256
8011:9250	8011:9251	8011:9252	8011:9253	8011:9255	8011:9256
8012:9250	8012:9251	8012:9252	8012:9253	8012:9255	8012:9256
8013:9250	8013:9251	8013:9252	8013:9253	8013:9255	8013:9256
8014:9250	8014:9251	8014:9252	8014:9253	8014:9255	8014:9256
8015:9250	8015:9251	8015:9252	8015:9253	8015:9255	8015:9256
8016:9250	8016:9251	8016:9252	8016:9253	8016:9255	8016:9256
8000:9257	8000:9258	8000:9259	8000:9260	8000:9262	8000:9263
8001:9257	8001:9258	8001:9259	8001:9260	8001:9262	8001:9263
8002:9257	8002:9258	8002:9259	8002:9260	8002:9262	8002:9263
8003:9257	8003:9258	8003:9259	8003:9260	8003:9262	8003:9263
8004:9257	8004:9258	8004:9259	8004:9260	8004:9262	8004:9263
8005:9257	8005:9258	8005:9259	8005:9260	8005:9262	8005:9263
8006:9257	8006:9258	8006:9259	8006:9260	8006:9262	8006:9263
8007:9257	8007:9258	8007:9259	8007:9260	8007:9262	8007:9263
8008:9257	8008:9258	8008:9259	8008:9260	8008:9262	8008:9263
8009:9257	8009:9258	8009:9259	8009:9260	8009:9262	8009:9263
8010:9257	8010:9258	8010:9259	8010:9260	8010:9262	8010:9263
8011:9257	8011:9258	8011:9259	8011:9260	8011:9262	8011:9263
8012:9257	8012:9258	8012:9259	8012:9260	8012:9262	8012:9263
8013:9257	8013:9258	8013:9259	8013:9260	8013:9262	8013:9263
8014:9257	8014:9258	8014:9259	8014:9260	8014:9262	8014:9263
8015:9257	8015:9258	8015:9259	8015:9260	8015:9262	8015:9263
8016:9257	8016:9258	8016:9259	8016:9260	8016:9262	8016:9263

10

20

30

【表 6 - 1 3】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
8000:9264	8000:9265	8000:9266	8000:9267	8000:9268	8000:9269
8001:9264	8001:9265	8001:9266	8001:9267	8001:9268	8001:9269
8002:9264	8002:9265	8002:9266	8002:9267	8002:9268	8002:9269
8003:9264	8003:9265	8003:9266	8003:9267	8003:9268	8003:9269
8004:9264	8004:9265	8004:9266	8004:9267	8004:9268	8004:9269
8005:9264	8005:9265	8005:9266	8005:9267	8005:9268	8005:9269
8006:9264	8006:9265	8006:9266	8006:9267	8006:9268	8006:9269
8007:9264	8007:9265	8007:9266	8007:9267	8007:9268	8007:9269
8008:9264	8008:9265	8008:9266	8008:9267	8008:9268	8008:9269
8009:9264	8009:9265	8009:9266	8009:9267	8009:9268	8009:9269
8010:9264	8010:9265	8010:9266	8010:9267	8010:9268	8010:9269
8011:9264	8011:9265	8011:9266	8011:9267	8011:9268	8011:9269
8012:9264	8012:9265	8012:9266	8012:9267	8012:9268	8012:9269
8013:9264	8013:9265	8013:9266	8013:9267	8013:9268	8013:9269
8014:9264	8014:9265	8014:9266	8014:9267	8014:9268	8014:9269
8015:9264	8015:9265	8015:9266	8015:9267	8015:9268	8015:9269
8016:9264	8016:9265	8016:9266	8016:9267	8016:9268	8016:9269
8000:9270	8000:9271	8000:9272	8000:9273	8000:9274	8000:9275
8001:9270	8001:9271	8001:9272	8001:9273	8001:9274	8001:9275
8002:9270	8002:9271	8002:9272	8002:9273	8002:9274	8002:9275
8003:9270	8003:9271	8003:9272	8003:9273	8003:9274	8003:9275
8004:9270	8004:9271	8004:9272	8004:9273	8004:9274	8004:9275
8005:9270	8005:9271	8005:9272	8005:9273	8005:9274	8005:9275
8006:9270	8006:9271	8006:9272	8006:9273	8006:9274	8006:9275
8007:9270	8007:9271	8007:9272	8007:9273	8007:9274	8007:9275
8008:9270	8008:9271	8008:9272	8008:9273	8008:9274	8008:9275
8009:9270	8009:9271	8009:9272	8009:9273	8009:9274	8009:9275
8010:9270	8010:9271	8010:9272	8010:9273	8010:9274	8010:9275
8011:9270	8011:9271	8011:9272	8011:9273	8011:9274	8011:9275
8012:9270	8012:9271	8012:9272	8012:9273	8012:9274	8012:9275
8013:9270	8013:9271	8013:9272	8013:9273	8013:9274	8013:9275
8014:9270	8014:9271	8014:9272	8014:9273	8014:9274	8014:9275
8015:9270	8015:9271	8015:9272	8015:9273	8015:9274	8015:9275
8016:9270	8016:9271	8016:9272	8016:9273	8016:9274	8016:9275

10

20

30

【表 6 - 1 4】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
8000:9276	8000:9277	8000:9278	8000:9279	8000:9280	8000:9281
8001:9276	8001:9277	8001:9278	8001:9279	8001:9280	8001:9281
8002:9276	8002:9277	8002:9278	8002:9279	8002:9280	8002:9281
8003:9276	8003:9277	8003:9278	8003:9279	8003:9280	8003:9281
8004:9276	8004:9277	8004:9278	8004:9279	8004:9280	8004:9281
8005:9276	8005:9277	8005:9278	8005:9279	8005:9280	8005:9281
8006:9276	8006:9277	8006:9278	8006:9279	8006:9280	8006:9281
8007:9276	8007:9277	8007:9278	8007:9279	8007:9280	8007:9281
8008:9276	8008:9277	8008:9278	8008:9279	8008:9280	8008:9281
8009:9276	8009:9277	8009:9278	8009:9279	8009:9280	8009:9281
8010:9276	8010:9277	8010:9278	8010:9279	8010:9280	8010:9281
8011:9276	8011:9277	8011:9278	8011:9279	8011:9280	8011:9281
8012:9276	8012:9277	8012:9278	8012:9279	8012:9280	8012:9281
8013:9276	8013:9277	8013:9278	8013:9279	8013:9280	8013:9281
8014:9276	8014:9277	8014:9278	8014:9279	8014:9280	8014:9281
8015:9276	8015:9277	8015:9278	8015:9279	8015:9280	8015:9281
8016:9276	8016:9277	8016:9278	8016:9279	8016:9280	8016:9281
8000:9282	8000:9283	8000:9284	8000:9285	8000:9286	8000:9287
8001:9282	8001:9283	8001:9284	8001:9285	8001:9286	8001:9287
8002:9282	8002:9283	8002:9284	8002:9285	8002:9286	8002:9287
8003:9282	8003:9283	8003:9284	8003:9285	8003:9286	8003:9287
8004:9282	8004:9283	8004:9284	8004:9285	8004:9286	8004:9287
8005:9282	8005:9283	8005:9284	8005:9285	8005:9286	8005:9287
8006:9282	8006:9283	8006:9284	8006:9285	8006:9286	8006:9287
8007:9282	8007:9283	8007:9284	8007:9285	8007:9286	8007:9287
8008:9282	8008:9283	8008:9284	8008:9285	8008:9286	8008:9287
8009:9282	8009:9283	8009:9284	8009:9285	8009:9286	8009:9287
8010:9282	8010:9283	8010:9284	8010:9285	8010:9286	8010:9287
8011:9282	8011:9283	8011:9284	8011:9285	8011:9286	8011:9287
8012:9282	8012:9283	8012:9284	8012:9285	8012:9286	8012:9287
8013:9282	8013:9283	8013:9284	8013:9285	8013:9286	8013:9287
8014:9282	8014:9283	8014:9284	8014:9285	8014:9286	8014:9287
8015:9282	8015:9283	8015:9284	8015:9285	8015:9286	8015:9287
8016:9282	8016:9283	8016:9284	8016:9285	8016:9286	8016:9287

10

20

30

【表 6 - 1 5】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9288	8000 : 9289	8000 : 9290	8000 : 9291	8000 : 9292	8000 : 9293
8001 : 9288	8001 : 9289	8001 : 9290	8001 : 9291	8001 : 9292	8001 : 9293
8002 : 9288	8002 : 9289	8002 : 9290	8002 : 9291	8002 : 9292	8002 : 9293
8003 : 9288	8003 : 9289	8003 : 9290	8003 : 9291	8003 : 9292	8003 : 9293
8004 : 9288	8004 : 9289	8004 : 9290	8004 : 9291	8004 : 9292	8004 : 9293
8005 : 9288	8005 : 9289	8005 : 9290	8005 : 9291	8005 : 9292	8005 : 9293
8006 : 9288	8006 : 9289	8006 : 9290	8006 : 9291	8006 : 9292	8006 : 9293
8007 : 9288	8007 : 9289	8007 : 9290	8007 : 9291	8007 : 9292	8007 : 9293
8008 : 9288	8008 : 9289	8008 : 9290	8008 : 9291	8008 : 9292	8008 : 9293
8009 : 9288	8009 : 9289	8009 : 9290	8009 : 9291	8009 : 9292	8009 : 9293
8010 : 9288	8010 : 9289	8010 : 9290	8010 : 9291	8010 : 9292	8010 : 9293
8011 : 9288	8011 : 9289	8011 : 9290	8011 : 9291	8011 : 9292	8011 : 9293
8012 : 9288	8012 : 9289	8012 : 9290	8012 : 9291	8012 : 9292	8012 : 9293
8013 : 9288	8013 : 9289	8013 : 9290	8013 : 9291	8013 : 9292	8013 : 9293
8014 : 9288	8014 : 9289	8014 : 9290	8014 : 9291	8014 : 9292	8014 : 9293
8015 : 9288	8015 : 9289	8015 : 9290	8015 : 9291	8015 : 9292	8015 : 9293
8016 : 9288	8016 : 9289	8016 : 9290	8016 : 9291	8016 : 9292	8016 : 9293
8000 : 9294	8000 : 9295	8000 : 9296	8000 : 9297	8000 : 9298	8000 : 9299
8001 : 9294	8001 : 9295	8001 : 9296	8001 : 9297	8001 : 9298	8001 : 9299
8002 : 9294	8002 : 9295	8002 : 9296	8002 : 9297	8002 : 9298	8002 : 9299
8003 : 9294	8003 : 9295	8003 : 9296	8003 : 9297	8003 : 9298	8003 : 9299
8004 : 9294	8004 : 9295	8004 : 9296	8004 : 9297	8004 : 9298	8004 : 9299
8005 : 9294	8005 : 9295	8005 : 9296	8005 : 9297	8005 : 9298	8005 : 9299
8006 : 9294	8006 : 9295	8006 : 9296	8006 : 9297	8006 : 9298	8006 : 9299
8007 : 9294	8007 : 9295	8007 : 9296	8007 : 9297	8007 : 9298	8007 : 9299
8008 : 9294	8008 : 9295	8008 : 9296	8008 : 9297	8008 : 9298	8008 : 9299
8009 : 9294	8009 : 9295	8009 : 9296	8009 : 9297	8009 : 9298	8009 : 9299
8010 : 9294	8010 : 9295	8010 : 9296	8010 : 9297	8010 : 9298	8010 : 9299
8011 : 9294	8011 : 9295	8011 : 9296	8011 : 9297	8011 : 9298	8011 : 9299
8012 : 9294	8012 : 9295	8012 : 9296	8012 : 9297	8012 : 9298	8012 : 9299
8013 : 9294	8013 : 9295	8013 : 9296	8013 : 9297	8013 : 9298	8013 : 9299
8014 : 9294	8014 : 9295	8014 : 9296	8014 : 9297	8014 : 9298	8014 : 9299
8015 : 9294	8015 : 9295	8015 : 9296	8015 : 9297	8015 : 9298	8015 : 9299
8016 : 9294	8016 : 9295	8016 : 9296	8016 : 9297	8016 : 9298	8016 : 9299

10

20

30

【表 6 - 1 6】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
8000:9300	8000:9301	8000:9302	8000:9303	8000:9304	8000:9305
8001:9300	8001:9301	8001:9302	8001:9303	8001:9304	8001:9305
8002:9300	8002:9301	8002:9302	8002:9303	8002:9304	8002:9305
8003:9300	8003:9301	8003:9302	8003:9303	8003:9304	8003:9305
8004:9300	8004:9301	8004:9302	8004:9303	8004:9304	8004:9305
8005:9300	8005:9301	8005:9302	8005:9303	8005:9304	8005:9305
8006:9300	8006:9301	8006:9302	8006:9303	8006:9304	8006:9305
8007:9300	8007:9301	8007:9302	8007:9303	8007:9304	8007:9305
8008:9300	8008:9301	8008:9302	8008:9303	8008:9304	8008:9305
8009:9300	8009:9301	8009:9302	8009:9303	8009:9304	8009:9305
8010:9300	8010:9301	8010:9302	8010:9303	8010:9304	8010:9305
8011:9300	8011:9301	8011:9302	8011:9303	8011:9304	8011:9305
8012:9300	8012:9301	8012:9302	8012:9303	8012:9304	8012:9305
8013:9300	8013:9301	8013:9302	8013:9303	8013:9304	8013:9305
8014:9300	8014:9301	8014:9302	8014:9303	8014:9304	8014:9305
8015:9300	8015:9301	8015:9302	8015:9303	8015:9304	8015:9305
8016:9300	8016:9301	8016:9302	8016:9303	8016:9304	8016:9305
8000:9306	8000:9307	8000:9308	8000:9309	8000:9310	--
8001:9306	8001:9307	8001:9308	8001:9309	8001:9310	
8002:9306	8002:9307	8002:9308	8002:9309	8002:9310	
8003:9306	8003:9307	8003:9308	8003:9309	8003:9310	
8004:9306	8004:9307	8004:9308	8004:9309	8004:9310	
8005:9306	8005:9307	8005:9308	8005:9309	8005:9310	
8006:9306	8006:9307	8006:9308	8006:9309	8006:9310	
8007:9306	8007:9307	8007:9308	8007:9309	8007:9310	
8008:9306	8008:9307	8008:9308	8008:9309	8008:9310	
8009:9306	8009:9307	8009:9308	8009:9309	8009:9310	
8010:9306	8010:9307	8010:9308	8010:9309	8010:9310	
8011:9306	8011:9307	8011:9308	8011:9309	8011:9310	
8012:9306	8012:9307	8012:9308	8012:9309	8012:9310	
8013:9306	8013:9307	8013:9308	8013:9309	8013:9310	
8014:9306	8014:9307	8014:9308	8014:9309	8014:9310	
8015:9306	8015:9307	8015:9308	8015:9309	8015:9310	
8016:9306	8016:9307	8016:9308	8016:9309	8016:9310	

【0165】

化合物

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、式（I）の化合物またはその薬剂的に許容できる塩の方法および／または使用に関し、

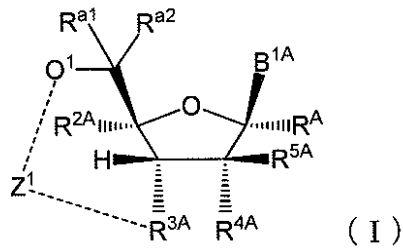
10

20

30

40

【化 1 7】



10

式中、 B^{1A} は所望により置換されたヘテロ環式塩基または保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基であり得；

【化 1 8】

は不在または単結合であり得、ただし、

【化 1 9】

20

は共に不在であるか、または

【化 2 0】

は共に単結合であり；

30

【化 2 1】

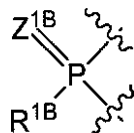
が共に不在である場合、 Z^1 は不在であり得、 O^1 は OR^{1A} であり得、 R^{3A} はH、ハロ、OH、 $-OC(=O)R^{''A}$ および所望により置換されたO結合型アミノ酸から選択され得、 R^{4A} はH、OH、ハロ、 N_3 、 $-OC(=O)R^{''B}$ 、所望により置換されたO結合型アミノ酸および $NR^{''B1}R^{''B2}$ から選択され得、あるいは、 R^{3A} および R^{4A} は共にカルボニルを介して連結された酸素原子であることで5員環を形成し得；

40

【化 2 2】

がそれぞれ単結合である場合、 Z^1 は

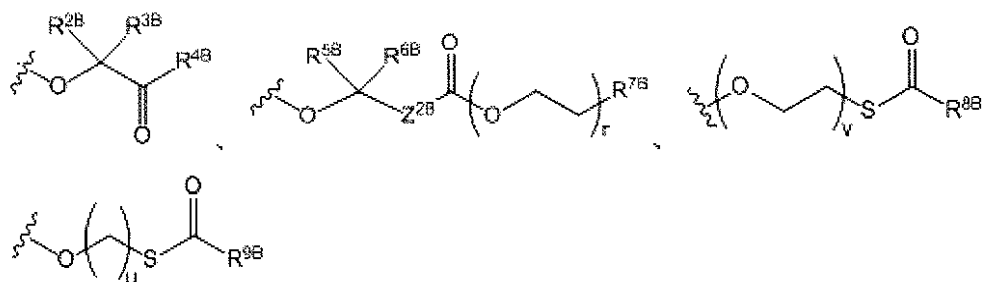
【化 2 3】



であり得、 O^1 はOであり得、 R^{3A} はOであり得； R^{4A} はH、OH、ハロ、 N_3 、 $-OC(=O)R^{''B}$ 、所望により置換されたO結合型アミノ酸および $NR^{''B1}R^{''B2}$ から選択され得； R^{1B} は O^- 、OH、 $-O-$ 所望により置換された C_{1-6} アルキル、

10

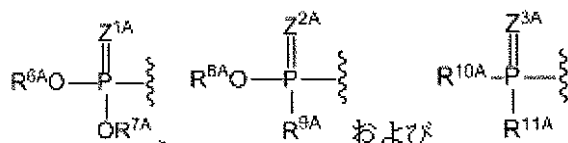
【化 2 4】



20

、所望により置換されたN結合型アミノ酸および所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体から選択され得； R^{a1} および R^{a2} は独立して水素または重水素であり得； R^A は水素、重水素、非置換 C_{1-3} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-3} アルキニルまたはシアノであり得； R^{1A} は水素、所望により置換されたアシル、所望により置換されたO結合型アミノ酸、

【化 2 5】

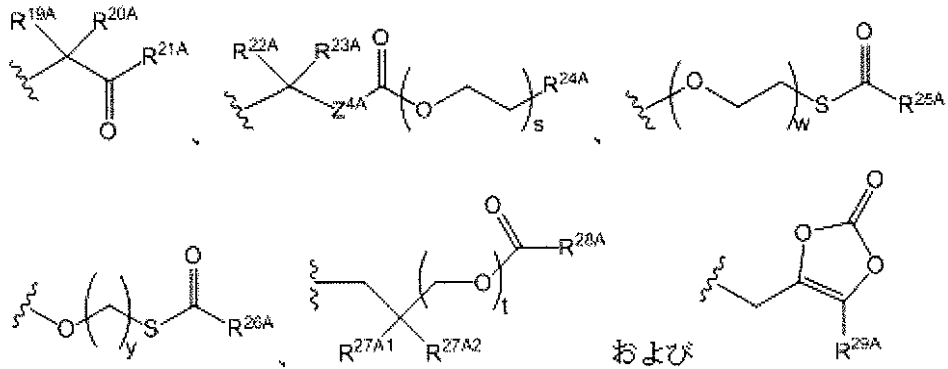


30

から選択され得； R^{2A} は水素、ハロ、非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 $-CHF_2$ 、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲン、 $-(CH_2)_{1-6}N_3$ 、 $-(CH_2)_{1-6}NH_2$ または $-CN$ であり得； R^{5A} はH、ハロ、OH、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され得； R^{6A} 、 R^{7A} および R^{8A} は独立して不在、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)、所望により置換された $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1-24}$ アルケニル、

40

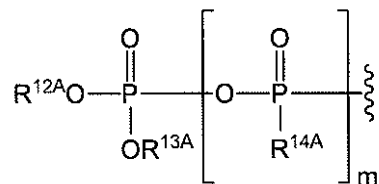
【化 2 6】



10

から選択され得；あるいは、 R^{6A} は

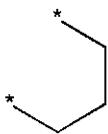
【化 2 7】



20

であり得、 R^{7A} は不在または水素であり得；あるいは、 R^{6A} および R^{7A} は一緒になって、所望により置換された

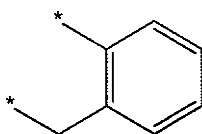
【化 2 8】



30

および所望により置換された

【化 2 9】



40

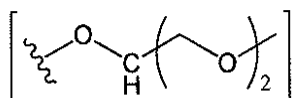
から選択される部分を形成し得、 R^{6A} および R^{7A} に連結した酸素、リンおよび前記部分は6員～10員の環系を形成し； R^{9A} は独立して所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、 $NR^{30A}R^{31A}$ 、所望により置換されたN結合型アミノ酸および所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体から選択され得； R^{10A} お

50

よび R^{11A} は独立して所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得； R^{12A} および R^{13A} は独立して不在または水素であり得； R^{14A} はO—、OHまたはメチルであり得；各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} および各 R^{18A} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルまたはアルコキシであり得； R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{5B} および R^{6B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択され得； R^{21A} および R^{4B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された—O— C_{1-24} アルキル、所望により置換された—O—アリール、所望により置換された—O—ヘテロアリールおよび所望により置換された—O—単環式ヘテロシクリルから選択され得； R^{24A} および R^{7B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された—O— C_{1-24} アルキル、所望により置換された—O—アリール、所望により置換された—O—ヘテロアリール、所望により置換された—O—単環式ヘテロシクリルおよび

10

【化30】



20

から選択され得； R^{25A} 、 R^{26A} 、 R^{29A} 、 R^{8B} および R^{9B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択され得； R^{27A1} および R^{27A2} は独立して

【化31】



30

、所望により置換された C_{2-8} オルガニルカルボニル、所望により置換された C_{2-8} アルコシカルボニルおよび所望により置換された C_{2-8} オルガニルアミノカルボニルから選択され得； R^{28A} は水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルから選択され得； R^{30A} および R^{31A} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルおよび所望により置換されたアリール (C_{1-4} アルキル) から選択され得； R''^A および各 R''^B は独立して所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得；各 R''^{B1} および各 R''^{B2} は独立して水素または所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得；m、v および w は独立して0または1であり得；p および q は独立して1、2または3であり得；r および s は独立して0、1、2または3であり得；t は1または2であり得；u および y は独立して3、4または5であり得； Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 、 Z^{4A} 、 Z^{1B} および Z^{2B} は独立して酸素 (O) または硫黄 (S) であり得る。

40

【0166】

式 (I) の化合物はヌクレオシド、ヌクレオチド (一リン酸、二リン酸、三リン酸、チオ一リン酸、 α -チオ二リン酸および/または α -チオ三リン酸を含む) またはヌクレオ

50

チドプロドラッグであり得る。いくつかの実施形態では、

【化 3 2】

は共に不在であり得、 Z^1 は不在であり得、 O^1 は OR^1A であり得、 R^3A は H、ハロ、OH、 $-OC(=O)R^2A$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され得、 R^4A は OH、ハロ、 $-OC(=O)R^2B$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され得、あるいは、 R^3A および R^4A は共にカルボニルを介して連結された酸素原子であることで 5 員環を形成し得る。

10

【0 1 6 7】

【化 3 3】

が共に不在である場合、種々の置換基が式 (I) の 5' 位に結合し得る。いくつかの実施形態では、 R^1A は水素であり得る。いくつかの実施形態では、 R^1A は所望により置換されたアシルであり得る。例えば、 R^1A は $-C(=O)R^{39A}$ であり得、式中、 R^{39A} は所望により置換された C_{1-12} アルキル、所望により置換された C_{2-12} アルケニル、所望により置換された C_{2-12} アルキニル、所望により置換された C_{3-8} シクロアルキル、所望により置換された C_{5-8} シクロアルケニル、所望により置換された C_{6-10} アリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたヘテロシクリル、所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル)、所望により置換されたヘテロアリール (C_{1-6} アルキル) および所望により置換されたヘテロシクリル (C_{1-6} アルキル) から選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{39A} は置換 C_{1-12} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{39A} は非置換 C_{1-12} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^1A は $-C(=O)-$ 非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{a1} および R^{a2} は共に水素であり得る。他の実施形態では、 R^{a1} は水素であり得、 R^{a2} は重水素であり得る。さらに他の実施形態では、 R^{a1} および R^{a2} は共に重水素であり得る。

20

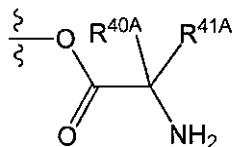
30

【0 1 6 8】

さらに他の実施形態では、 R^1A は所望により置換された O 結合型アミノ酸であり得る。適切な O 結合型アミノ酸の例としては、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファンおよびバリンが挙げられる。適切なアミノ酸のさらなる例としては、限定はされないが、オルニチン、ヒプシン、2-アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、 γ -アミノ酪酸、シトルリン、 β -アラニン、 α -エチルグリシン、 α -プロピルグリシンおよびノルロイシンが挙げられる。いくつかの実施形態では、O 結合型アミノ酸は、構造

40

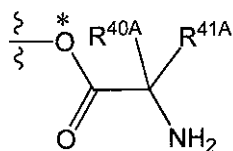
【化 3 4】



を有し得、式中、 R^{40A} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得； R^{41A} は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 R^{40A} および R^{41A} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。 R^{1A} が所望により置換された O 結合型アミノ酸である場合に、式 (I) の $R^{1A}O-$ の酸素が所望により置換された O 結合型アミノ酸の一部であることは、当業者により理解される。例えば、 R^{1A} が

10

【化 3 5】



20

である場合、「*」と共に示される酸素は式 (I) の $R^{1A}O-$ の酸素である。

【0169】

R^{40A} が置換されている場合、 R^{40A} は N -アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、 O -カルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基で置換されている場合がある。いくつかの実施形態では、 R^{40A} は本明細書に記載されるもの等の非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{40A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{40A} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{41A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{41A} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチル等の所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{41A} はメチルであり得る。 R^{40A} および R^{41A} に選択される基に応じて、 R^{40A} および R^{41A} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{40A} および R^{41A} が結合している炭素は (R)-キラル中心であり得る。他の実施形態では、 R^{40A} および R^{41A} が結合している炭素は (S)-キラル中心であり得る。

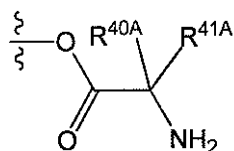
30

40

【0170】

適切な

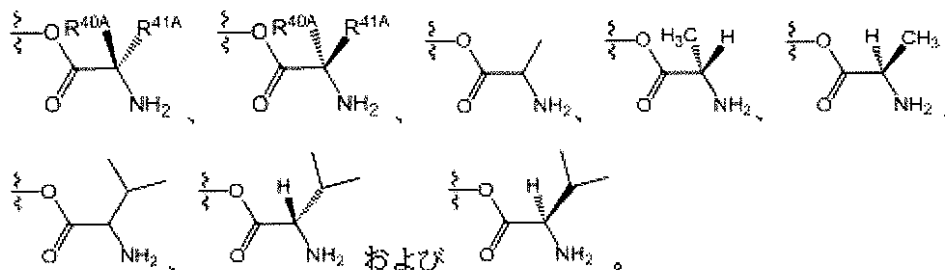
【化 3 6】



50

の例としては、以下が挙げられる：

【化 3 7】

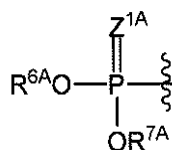


10

【0 1 7 1】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} は

【化 3 8】



20

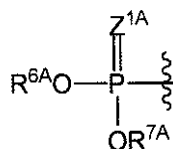
であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に水素であり得る。他の実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に不在であり得る。さらに他の実施形態では、少なくとも1つの R^{6A} および R^{7A} は不在であり得る。またさらに他の実施形態では、少なくとも1つの R^{6A} および R^{7A} は水素であり得る。 R^{6A} および/または R^{7A} が不在である場合に、結合した酸素が負電荷を有することは、当業者により理解される。例えば、 R^{6A} が不在である場合、 R^{6A} に結合した酸素は負電荷を有する。いくつかの実施形態では、 Z^{1A} はO（酸素）であり得る。他の実施形態では、 Z^{1A} はS（硫黄）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{1A} は一リン酸であり得る。他の実施形態では、 R^{1A} はモノチオリン酸であり得る。

30

【0 1 7 2】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} は

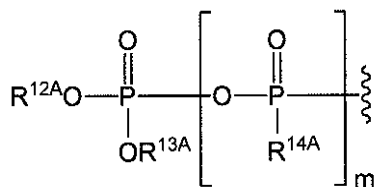
【化 3 9】



40

であり得； R^{6A} は

【化 4 0】

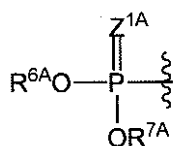


であり得； $\text{R}^{7\text{A}}$ は不在または水素であり得； $\text{R}^{12\text{A}}$ および $\text{R}^{13\text{A}}$ は独立して不在または水素であり得； $\text{R}^{14\text{A}}$ は O^- 、 OH またはメチルであり得； m は0または1であり得る。いくつかの実施形態では、 m は0であり得、 $\text{R}^{7\text{A}}$ 、 $\text{R}^{12\text{A}}$ および $\text{R}^{13\text{A}}$ は独立して不在または水素であり得る。他の実施形態では、 m は1であり得、 $\text{R}^{7\text{A}}$ 、 $\text{R}^{12\text{A}}$ および $\text{R}^{13\text{A}}$ は独立して不在または水素であり得； $\text{R}^{14\text{A}}$ は O^- 、 OH またはメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 m は1であり得、 $\text{R}^{7\text{A}}$ 、 $\text{R}^{12\text{A}}$ および $\text{R}^{13\text{A}}$ は独立して不在または水素であり得； $\text{R}^{14\text{A}}$ は O^- または OH であり得る。他の実施形態では、 m は1であり得、 $\text{R}^{7\text{A}}$ 、 $\text{R}^{12\text{A}}$ および $\text{R}^{13\text{A}}$ は独立して不在または水素であり得； $\text{R}^{14\text{A}}$ はメチルであり得る。 m が0である時、 $\text{R}^{6\text{A}}$ が、 $\text{Z}^{1\text{A}}$ が酸素である場合に二リン酸であり得、あるいは、 $\text{Z}^{1\text{A}}$ が硫黄である場合に α -チオ二リン酸であり得ることは、当業者により理解される。同様に、 m が1である時、 $\text{R}^{6\text{A}}$ が、 $\text{Z}^{1\text{A}}$ が酸素である場合に三リン酸であり得、あるいは、 $\text{Z}^{1\text{A}}$ が硫黄である場合に α -チオ三リン酸であり得ることは、当業者により理解される。

【0173】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{1\text{A}}$ が

【化 4 1】



である場合、 $\text{R}^{6\text{A}}$ および $\text{R}^{7\text{A}}$ の一方は水素であり得、 $\text{R}^{6\text{A}}$ および $\text{R}^{7\text{A}}$ の他方は所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリールおよび所望により置換されたアリール（ C_{1-6} アルキル）から選択され得る。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{6\text{A}}$ および $\text{R}^{7\text{A}}$ の一方は水素であり得、 $\text{R}^{6\text{A}}$ および $\text{R}^{7\text{A}}$ の他方は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。他の実施形態では、 $\text{R}^{6\text{A}}$ および $\text{R}^{7\text{A}}$ は共に独立して、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリールおよび所望により置換されたアリール（ C_{1-6} アルキル）から選択され得る。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{6\text{A}}$ および $\text{R}^{7\text{A}}$ は共に、所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。他の実施形態では、 $\text{R}^{6\text{A}}$ および $\text{R}^{7\text{A}}$ は共に、所望により置換された C_{2-24} アルケニルであり得る。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{6\text{A}}$ および $\text{R}^{7\text{A}}$ は独立して、以下から選択される所望により置換された基であり得る：ミリストレイル、ミリスチル、パルミトレイル、パルミチル、サピエニル（sapienyl）、オレイル

、エライジル、バクセニル、リノレイル、 α -リノレニル、アラキドニル、エイコサペンタエニル、エルシル、ドコサヘキサエニル、カプリリル、カプリル、ラウリル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、リグノセリルおよびセロチル (cerotyl)。

【0174】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は $*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に $*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、各 R^{15A} および各 R^{16A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{15A} および R^{16A} の少なくとも一方は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{15A} および R^{16A} の少なくとも一方はアルコキシ（例えば、ベンゾキシ）であり得る。いくつかの実施形態では、 p は 1 であり得る。他の実施形態では、 p は 2 であり得る。さらに他の実施形態では、 p は 3 であり得る。

10

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は $*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ アルケニルであり得る。他の実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に $*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ アルケニルであり得る。いくつかの実施形態では、各 R^{17A} および各 R^{18A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{17A} および R^{18A} の少なくとも一方は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 q は 1 であり得る。他の実施形態では、 q は 2 であり得る。さらに他の実施形態では、 q は 3 であり得る。 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方が $*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキルまたは $*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ アルケニルである場合、前記 C_{1-24} アルキルはカプリリル、カプリル、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、リグノセリル、およびセロチルから選択され得、前記 C_{2-24} アルケニルはミリストレイル、パルミトレイル、サピエニル、オレイル、エライジル、バクセニル、リノレイル、 α -リノレニル、アラキドニル、エイコサペンタエニル、エルシルおよびドコサヘキサエニルから選択され得る。

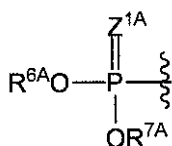
20

【0176】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

30

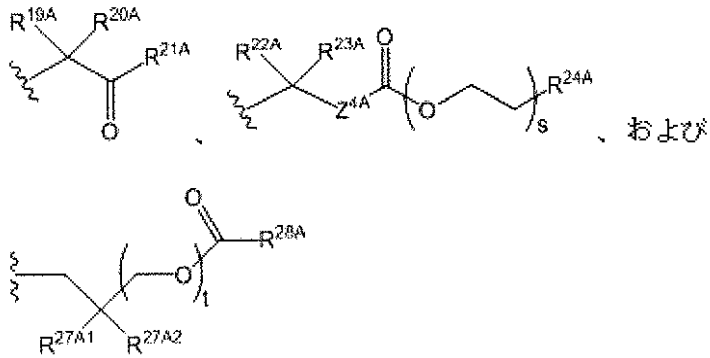
【化42】



である場合、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は

40

【化 4 3】



10

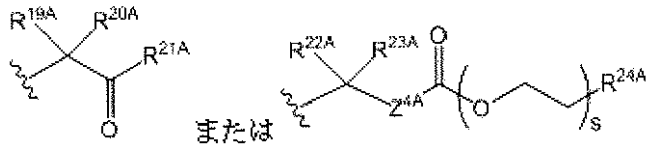
から選択され得； R^{6A} および R^{7A} の他方は不在、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得る。

【0177】

20

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は

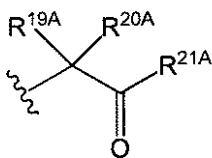
【化 4 4】



30

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に

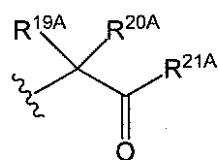
【化 4 5】



40

であり得る。 R^{6A} および R^{7A} の一方または両方が

【化 4 6】



50

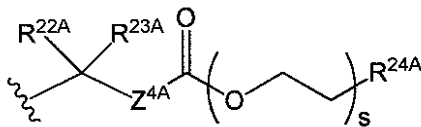
である場合、 R^{19A} および R^{20A} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択され得； R^{21A} は水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールおよび所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルから選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{19A} および R^{20A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{19A} および R^{20A} の少なくとも一方は所望により置換された C_{1-24} アルキルまたは所望により置換されたアリールであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{21A} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{21A} は非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{21A} は所望により置換されたアリールであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{21A} は所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールまたは所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{21A} は非置換 $-O-C_{1-4}$ アルキルであり得る。

10

【0178】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に

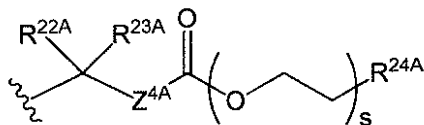
【化47】



20

であり得る。 R^{6A} および R^{7A} の一方または両方が

【化48】



30

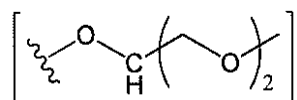
である場合、 R^{22A} および R^{23A} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択され得； R^{24A} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールおよび所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルから選択され得； s は 0、1、2 または 3 であり得； Z^{4A} は独立して O（酸素）または S（硫黄）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{22A} および R^{23A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{22A} および R^{23A} の少なくとも一方は所望により置換された C_{1-24} アルキルまたは所望により置換されたアリールであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{24A} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{24A} は非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{24A} は所望により置換されたアリールであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{24A} は所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールまたは所望により置換された $-O-$

40

50

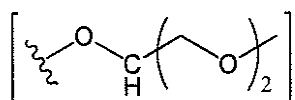
一単環式ヘテロシクリルであり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{24A} は

【化 4 9】



であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2-4A} は非置換 $-O-C_{1-4}$ アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 Z^{4A} は O（酸素）であり得る。他の実施形態では、 Z^{4A} は または S（硫黄）であり得る。いくつかの実施形態では、s は 0 であり得る。他の実施形態では、s は 1 であり得る。さらに他の実施形態では、s は 2 であり得る。またさらに他の実施形態では、s は 3 であり得る。いくつかの実施形態では、s は 0 であり得、 R^{2-4A} は

【化 5 0】

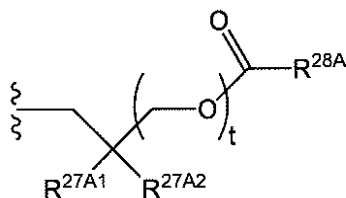


であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の一方または両方はイロプロピルオキシカルボニルオキシメチル（POC）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共にイロプロピルオキシカルボニルオキシメチル（POC）基であり得、ビス（イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル）（ビス（POC））プロドラッグを形成し得る。他の実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の一方または両方はピバロイルオキシメチル（POM）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共にピバロイルオキシメチル（POM）基であり得、ビス（ピバロイルオキシメチル）（ビス（POM））プロドラッグを形成し得る。

【 0 1 7 9 】

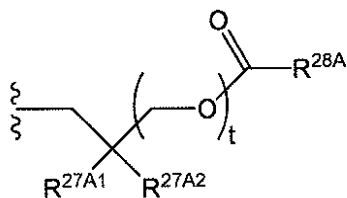
いくつかの実施形態では、 R^6A および R^7A は共に

【化 5 1】



であり得る。 $R^6 A$ および $R^7 A$ の一方または両方が

【化 5 2】



である場合、 R^{27A1} および R^{27A2} は独立して、

10

【化 5 3】



または C_{2-8} オルガニルカルボニル、 C_{2-8} アルコキシカルボニルおよび C_{2-8} オルガニルアミノカルボニルから選択される所望により置換された置換基であり得； R^{28A} は水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルから選択され得； t は 1 または 2 であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{27A1} は

20

【化 5 4】



であり得、 R^{27A2} は所望により置換された C_{2-8} アルコキシカルボニル、例えば、 $-C(=O)OCH_3$ であり得る。他の実施形態では、 R^{27A1} は

30

【化 5 5】



であり得、 R^{27A2} は所望により置換された C_{2-8} オルガニルアミノカルボニル、例えば、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ および $-C(=O)NHCH_2CH_2$ フェニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{27A1} および R^{27A2} は共に所望により置換された C_{2-8} オルガニルカルボニル、例えば、 $-C(=O)CH_3$ であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{27A1} および R^{27A2} は共に所望により置換された C_{1-8} アルコキシカルボニル、例えば、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ および $-C(=O)OCH_3$ であり得る。本段落に記載される実施形態を含むいくつかの実施形態では、 R^{28A} は所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{28A} はメチルまたは tert-ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 t は 1 であり得る。他の実施形態では、 t は 2 であり得る。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に所望により置換されたアリールであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は所望により置換されたアリールであり得る。例えば、 R^{6A} および R^{7A} は共に所望により置換されたフェニルまたは所望により置換されたナフチルであり得る。置換されている場合、置換アリールは 1、2、3 または 4 つ以上の置換基で置換されている場合がある。3 つ以上の

50

置換基が存在する場合、これらの置換基は同じであるかまたは異なり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方が置換フェニルである場合、置換フェニルはパラ置換、オルト置換またはメタ置換されたフェニルであり得る。

【0181】

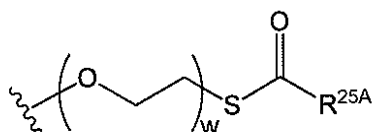
いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) であり得る。例えば、 R^{6A} および R^{7A} は共に所望により置換されたベンジルであり得る。置換されている場合、置換ベンジル基は1、2、3または4つ以上の置換基で置換されている場合がある。3つ以上の置換基が存在する場合、これらの置換基は同じであるかまたは異なり得る。いくつかの実施形態では、アリール (C_{1-6} アルキル) のアリール基はパラ置換、オルト置換またはメタ置換されたフェニルであり得る。

10

【0182】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に

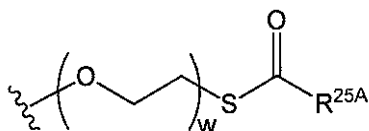
【化56】



20

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は

【化57】



30

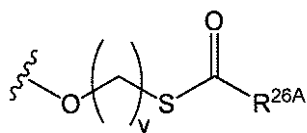
であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{25A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{25A} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{25A} は所望により置換されたアリール (例えば、所望により置換されたフェニル) であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{25A} は C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル (分岐鎖および直鎖)、およびヘキシル (分岐鎖および直鎖) であり得る。いくつかの実施形態では、*w* は0であり得る。他の実施形態では、*w* は1であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に *S*-アシルチオエチル (SATE) 基であり得、SATEエステルプロドラッグを形成し得る。

40

【0183】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に

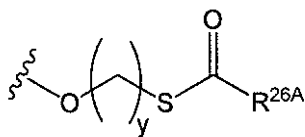
【化58】



50

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は

【化 5 9】



10

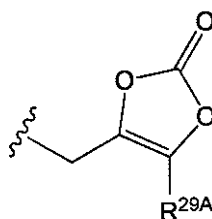
であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{26A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{26A} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{26A} は所望により置換されたアリール、例えば、所望により置換されたフェニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{26A} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{26A} は非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 y は 3 であり得る。他の実施形態では、 y は 4 であり得る。さらに他の実施形態では、 y は 5 であり得る。

【0184】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共に

20

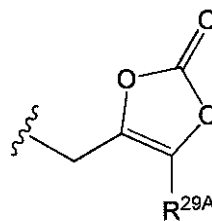
【化 6 0】



であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は

30

【化 6 1】



40

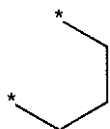
であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{29A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{29A} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{29A} は C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよび t -ブチルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{29A} は所望により置換されたアリール、例えば、所望により置換されたフェニルまたは所望により置換されたナフチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は共にジオキソレノン基であり得、ジオキソレノンプロドラッグを形成し得る。

【0185】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は一緒になって所望により置換された

50

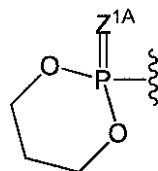
【化 6 2】



を形成し得る。例えば、 R^{1A} は所望により置換された

【化 6 3】

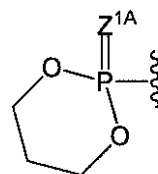
10



であり得る。置換されている場合、環は 1、2、3 または 4 回以上置換されている場合がある。複数の置換基で置換されている場合、置換基は同じであるかまたは異なり得る。いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

20

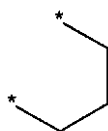
【化 6 4】



である場合、環は所望により置換されたアリール基および／または所望により置換されたヘテロアリールで置換されている場合がある。適切なヘテロアリールの一例はピリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は一緒になって所望により置換された

30

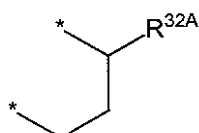
【化 6 5】



40

例えば

【化 6 6】



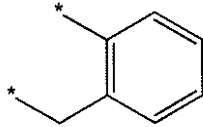
50

を形成し得、式中、 R^{32A} は所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリールまたは所望により置換されたヘテロシクリルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は環式1-アリール-1,3-プロパニルエステル (Hep Direct) プロドラッグ部分を形成し得る。

【0186】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は一緒になって所望により置換された

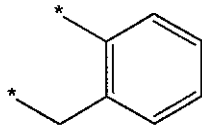
【化67】



10

を形成し得、式中、 R^{6A} および R^{7A} に連結した酸素、リンおよび前記部分は6員～10員の環系を形成している。所望により置換された

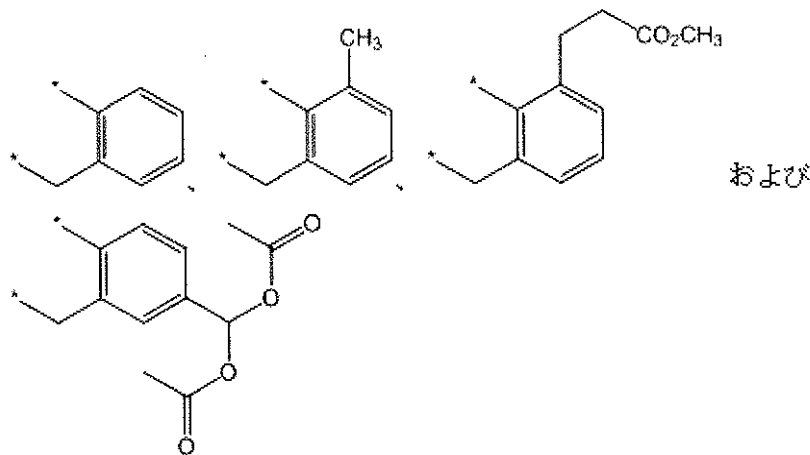
【化68】



20

の例としては、

【化69】



30

40

が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} はシクロサリゲニル (シクロSal) プロドラッグを形成し得る。

【0187】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は同一であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6A} および R^{7A} は異なり得る。

【0188】

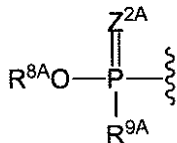
いくつかの実施形態では、 Z^{1A} は酸素であり得る。他の実施形態では、 Z^{1A} は硫黄であり得る。

50

【0189】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} は

【化70】



10

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は不在、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルから選択され得； R^{9A} は独立して所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルから選択され得る。

【0190】

いくつかの実施形態では、 R^{8A} は水素であり得、 R^{9A} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。適切な C_{1-6} アルキルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐鎖および直鎖）、およびヘキシル（分岐鎖および直鎖）が挙げられる。他の実施形態では、 R^{8A} は水素であり得、 R^{9A} は $NR^{30A}R^{31A}$ であり得、式中、 R^{30A} および R^{31A} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルおよび所望により置換されたアリール（ C_{1-4} アルキル）から選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{30A} および R^{31A} の一方は水素であり得、 R^{30A} および R^{31A} の他方は所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニル、所望により置換された C_{2-6} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルおよび所望により置換されたベンジルであり得る。

20

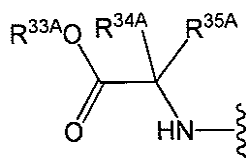
30

【0191】

いくつかの実施形態では、 R^{8A} は不在または水素であり得； R^{9A} は所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得る。他の実施形態では、 R^{8A} は所望により置換されたアリールであり得； R^{9A} は所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得る。さらに他の実施形態では、 R^{8A} は所望により置換されたヘテロアリールであり得； R^{9A} は所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{9A} はアラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、バリンおよびそのエステル誘導体から選択され得る。所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体の例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：N-アラニンイソプロピルエステル、N-アラニンシクロヘキシルエステル、N-アラニンネオペンチルエステル、N-バリンイソプロピルエステルおよびN-ロイシンイソプロピルエステル。いくつかの実施形態では、 R^{9A} は構造

40

【化 7 1】



を有し得、式中、 R^{33A} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) および所望により置換されたハロアルキルから選択され得； R^{34A} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得； R^{35A} は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 R^{34A} および R^{35A} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。

【0192】

R^{34A} が置換されている場合、 R^{34A} は N -アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、 O -カルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基で置換されている場合がある。いくつかの実施形態では、 R^{34A} は、本明細書に記載されるもの等の非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{34A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{34A} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{33A} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。所望により置換された C_{1-6} アルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル（分岐鎖および直鎖）、およびヘキシル（分岐鎖および直鎖）。いくつかの実施形態では、 R^{33A} はメチルまたはイソプロピルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{33A} はエチルまたはネオペンチルであり得る。他の実施形態では、 R^{33A} は所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルであり得る。所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。いくつかの実施形態では、 R^{33A} は所望により置換されたシクロヘキシルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{33A} は所望により置換されたアリール、例えば、フェニルおよびナフチルであり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{33A} は所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{33A} は所望により置換されたベンジルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{33A} は所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、例えば、 CF_3 であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{35A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{35A} は所望により置換された C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{35A} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{34A} および R^{35A} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。 R^{34A} および R^{35A} に選択される基に応じて、 R^{34A} および R^{35A} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{34A} および R^{35A} が結合している炭素は (R)-キラル中心であり得る。他の実施形態では、 R^{34A} および R^{35A} が結合している炭素は (S)-キラル中心であり得る。

10

20

30

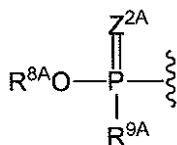
40

50

【0193】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

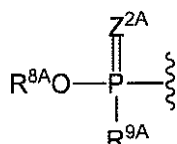
【化72】



である場合、 Z^{2A} はO（酸素）であり得る。他の実施形態では、 R^{1A} が

10

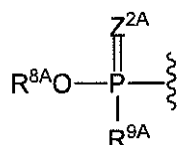
【化73】



である場合、 Z^{2A} はS（硫黄）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

20

【化74】



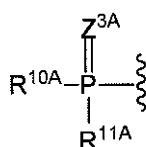
である場合、式（I）の化合物はホスホルアミダートプロドラッグ、例えば、アリアルホスホルアミダートプロドラッグであり得る。

30

【0194】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} は

【化75】



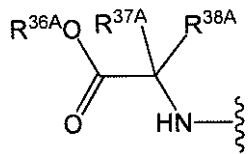
であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{10A} および R^{11A} は共に所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{10A} および R^{11A} は独立してアラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、バリンおよびそのエステル誘導体から選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{10A} および R^{11A} は以下の所望により置換されたバージョンであり得る：N-アラニンイソプロピルエステル、N-アラニンシクロヘキシルエステル、N-アラニンネオペンチルエステル、N-バリンイソプロピルエステルおよびN-ロイシンイソプロピルエステル。いくつかの実施形態では、 R^{1A}

40

50

0^A および R^{11A} は独立して構造

【化 76】



を有し得、式中、 R^{36A} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) および所望により置換されたハロアルキルから選択され得； R^{37A} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得； R^{38A} は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 R^{37A} および R^{38A} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。

【0195】

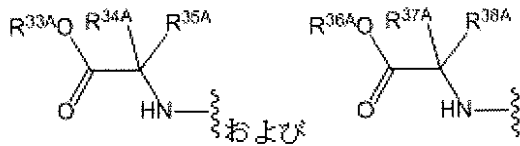
R^{37A} が置換されている場合、 R^{37A} は N -アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、 O -カルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基で置換されている場合がある。いくつかの実施形態では、 R^{37A} は本明細書に記載されるもの等の非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{37A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{37A} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{36A} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。所望により置換された C_{1-6} アルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル（分岐鎖および直鎖）、およびヘキシル（分岐鎖および直鎖）。いくつかの実施形態では、 R^{36A} はメチルまたはイソプロピルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{36A} はエチルまたはネオペンチルであり得る。他の実施形態では、 R^{36A} は所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルであり得る。所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。いくつかの実施形態では、 R^{36A} は所望により置換されたシクロヘキシルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{36A} は所望により置換されたアリール、例えば、フェニルおよびナフチルであり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{36A} は所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{36A} は所望により置換されたベンジルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{36A} は所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、例えば、 CF_3 であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{38A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{38A} は所望により置換された C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{38A} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{37A} および R^{38A} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。 R^{37A} および R^{38A} に選択される基に応じて、 R^{37A} および R^{38A} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{37A} および R^{38A} が結合している炭素は (R)-キラル中心であり得る

。他の実施形態では、 R^{37A} および R^{38A} が結合している炭素は（S）-キラル中心であり得る。

【0196】

適切な

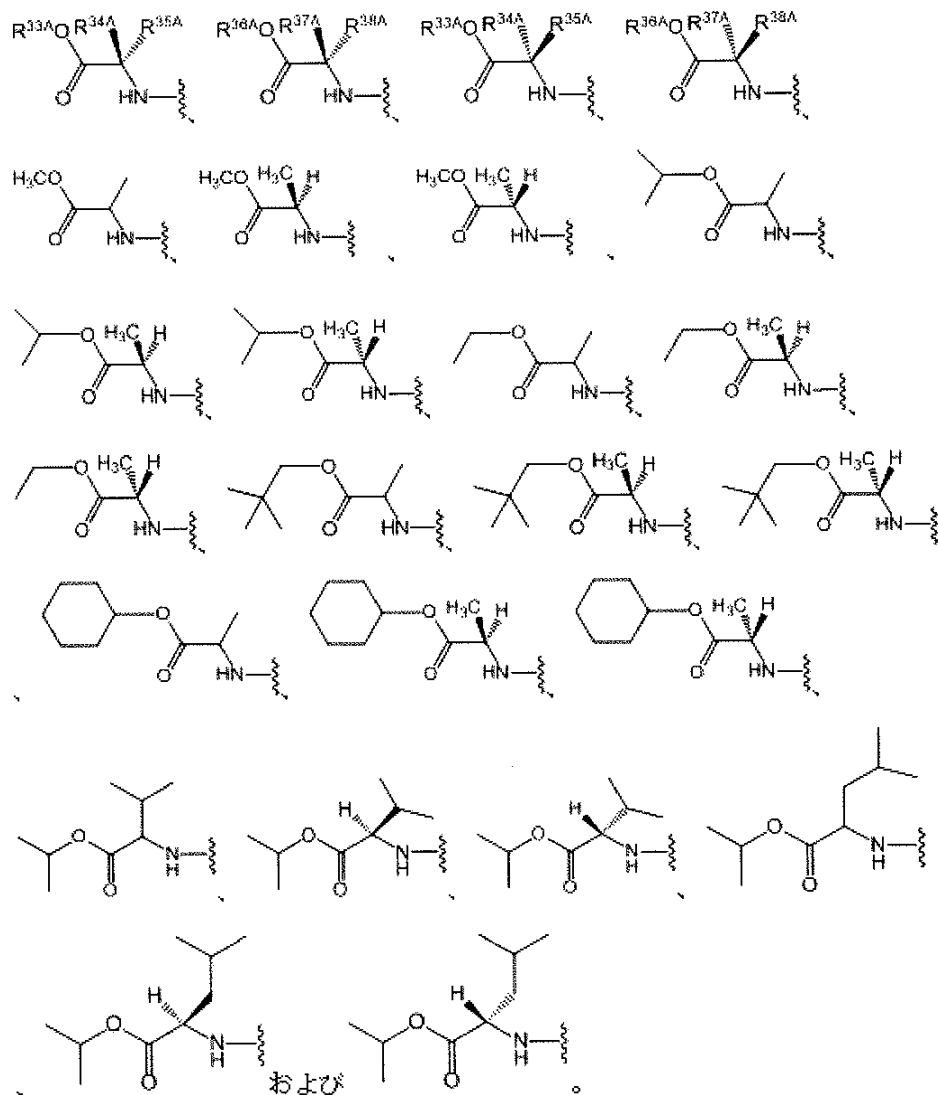
【化77】



10

基の例としては以下が挙げられる：

【化78】



20

30

40

【0197】

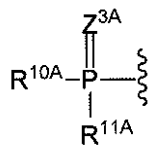
いくつかの実施形態では、 R^{10A} および R^{11A} は同一であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{10A} および R^{11A} は異なり得る。

50

【0198】

いくつかの実施形態では、 Z^{3A} は O（酸素）であり得る。他の実施形態では、 Z^{3A} は S（硫黄）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

【化79】



10

である場合、式（I）の化合物はホスホン酸ジアミドプロドラッグであり得る。

【0199】

ペントース環の4'位には種々の置換基が存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。非置換 C_{1-4} アルキルとしては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルが挙げられる。他の実施形態では、 R^{2A} は非置換 C_{2-4} アルケニル、例えば、エテニル、プロペニルおよびブテニルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{2A} は非置換 C_{2-4} アルキニル、例えば、エチニル、プロピニルおよびブチニルであり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{2A} はハロアルキルであり得る。ハロアルキルの例は、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンおよび $-CHF_2$ である。いくつかの実施形態では、ハロアルキルは $-(CH_2)_{1-6}F$ または $-(CH_2)_{1-6}Cl$ であり得る。いくつかの実施形態では、ハロアルキルはフルオロメチルであり得る。他の実施形態では、 R^{2A} は $-CHF_2$ であり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{2A} は C_{1-6} アジドアルキルであり得る。例えば、 R^{2A} はアジドメチル、アジドエチル、アジドプロピル、アジドブチル、アジドペンチルまたはアジドヘキシルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は C_{1-6} アミノアルキルであり得る。例えば、 R^{2A} はアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノペンチルまたはアミノヘキシルであり得る。他の実施形態では、 R^{2A} はハロであり得る。例えば、 R^{2A} はフルオロ（F）またはクロロ（Cl）であり得る。さらに他の実施形態では、 R^{2A} は水素であり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{2A} は $-CN$ であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2A} はハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニル、所望により置換された C_{2-6} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された $-O-C_{1-6}$ アルキル、所望により置換された $-O-C_{3-6}$ アルケニル、所望により置換された $-O-C_{3-6}$ アルキニルおよびシアノから選択され得る。

20

30

【0200】

ペントース環の2'位にも種々の置換基が存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^{4A} は OH であり得る。他の実施形態では、 R^{4A} は $-OC(=O)R^{''B}$ であり得、式中、 $R^{''B}$ は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{4A} は $-OC(=O)R^{''B}$ であり得、式中、 $R^{''B}$ は非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{4A} はハロであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{4A} は F であり得る。他の実施形態では、 R^{4A} は Cl であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{4A} は N_3 であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{4A} は $NR^{''B1}R^{''B2}$ であり得る。例えば、 R^{4A} は NH_2 であり得る。他の例は一置換 C_{1-6} アルキルアミンまたは二置換 C_{1-6} アルキルアミンであり得る。他の実施形態では、 R^{4A} は水素（H）であり得る。

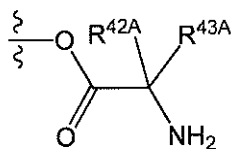
40

【0201】

さらに他の実施形態では、 R^{4A} は所望により置換された O 結合型アミノ酸、例えば、O 結合型 α -アミノ酸であり得る。いくつかの実施形態では、O 結合型アミノ酸は構造

50

【化 8 0】



を有し得、式中、 R^{42A} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得； R^{43A} は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 R^{42A} および R^{43A} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。

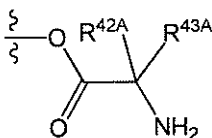
【0202】

R^{42A} が置換されている場合、 R^{42A} は N -アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、 O -カルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基で置換されている場合がある。いくつかの実施形態では、 R^{42A} は本明細書に記載されるもの等の非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{42A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{42A} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{43A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{43A} は所望により置換された C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{43A} はメチルであり得る。 R^{42A} および R^{43A} に選択される基に応じて、 R^{42A} および R^{43A} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{42A} および R^{43A} が結合している炭素は (R) -キラル中心であり得る。他の実施形態では、 R^{42A} および R^{43A} が結合している炭素は (S) -キラル中心であり得る。

【0203】

適切な

【化 8 1】



の例としては以下が挙げられる：

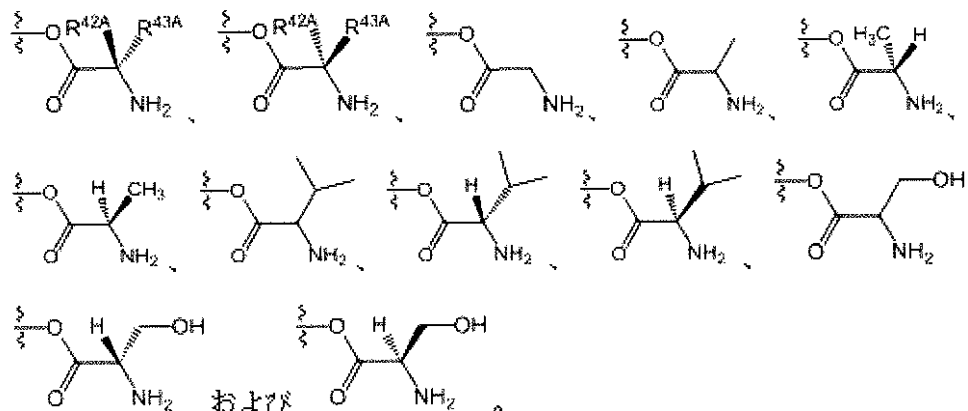
10

20

30

40

【化 8 2】



10

【0204】

いくつかの実施形態では、R^{5A}はHであり得る。他の実施形態では、R^{5A}はハロ、例えば、FおよびClであり得る。さらに他の実施形態では、R^{5A}は所望により置換されたC₁₋₆アルキルであり得る。例えば、R^{5A}は以下の置換または非置換バージョンであり得る：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル（分岐鎖または直鎖）およびヘキシル（分岐鎖または直鎖）。いくつかの実施形態では、R^{5A}はハロ置換C₁₋₆アルキル、例えば、-CH₂Fであり得る。またさらに他の実施形態では、R^{5A}は所望により置換されたC₂₋₆アルケニルであり得る。いくつかの実施形態では、R^{5A}は所望により置換されたC₂₋₆アルキニルであり得る。例えば、R^{5A}はエチニルであり得る。いくつかの実施形態では、R^{5A}はヒドロキシ（OH）であり得る。

20

【0205】

ペントース環の1'位には種々の置換基が存在し得る。いくつかの実施形態では、R^Aは水素であり得る。いくつかの実施形態では、R^Aは重水素であり得る。さらに他の実施形態では、R^Aは非置換C₁₋₃アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピル）であり得る。またさらに他の実施形態では、R^Aは非置換C₂₋₄アルケニル（例えば、エテニル、プロペニル（分岐鎖または直鎖）およびブテニル（分岐鎖または直鎖））であり得る。いくつかの実施形態では、R^Aは非置換C₂₋₃アルキニル（例えば、エチニルおよびプロピニル（分岐鎖または直鎖））であり得る。他の実施形態では、R^Aは非置換シアノであり得る。

30

【0206】

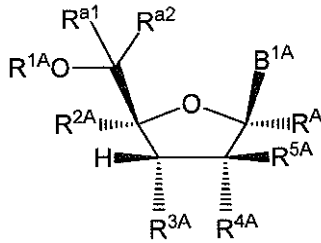
いくつかの実施形態では、

【化 8 3】

40

は、式（I）の化合物が以下の構造を有するように、共に不在であり得る。

【化 8 4】



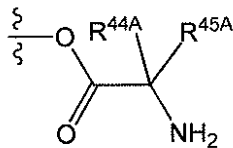
10

【化 8 5】

が共に不在である場合、3'位は種々の基を有し得る。いくつかの実施形態では、 R^{3A} はHであり得る。他の実施形態では、 R^{3A} はハロであり得る。例えば、 R^{3A} はフルオロ(F)またはクロロ(Cl)であり得る。さらに他の実施形態では、 R^{3A} はOHであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は $-OC(=O)R''^A$ であり得、式中、 R''^A は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は $-OC(=O)R''^A$ であり得、式中、 R''^A は非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{3A} は所望により置換されたO結合型アミノ酸、例えば、所望により置換されたO結合型 α -アミノ酸であり得る。所望により置換されたO結合型アミノ酸は、構造

20

【化 8 6】



30

を有し得、式中、 R^{44A} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)から選択され得； R^{45A} は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 R^{44A} および R^{45A} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。

40

【0207】

R^{44A} が置換されている場合、 R^{44A} はN-アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、O-カルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基で置換されている場合がある。いくつかの実施形態では、 R^{44A} は本明細書に記載されるもの等の非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{44A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{44A} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{45A} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{45A} は所望により置換された C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{45A} はメチルであり得る。 R^{45A}

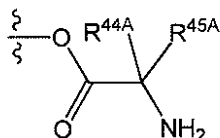
50

4^A および R^{45A} に選択される基に応じて、 R^{44A} および R^{45A} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{44A} および R^{45A} が結合している炭素は (R) -キラル中心であり得る。他の実施形態では、 R^{44A} および R^{45A} が結合している炭素は (S) -キラル中心であり得る。

【0208】

適切な

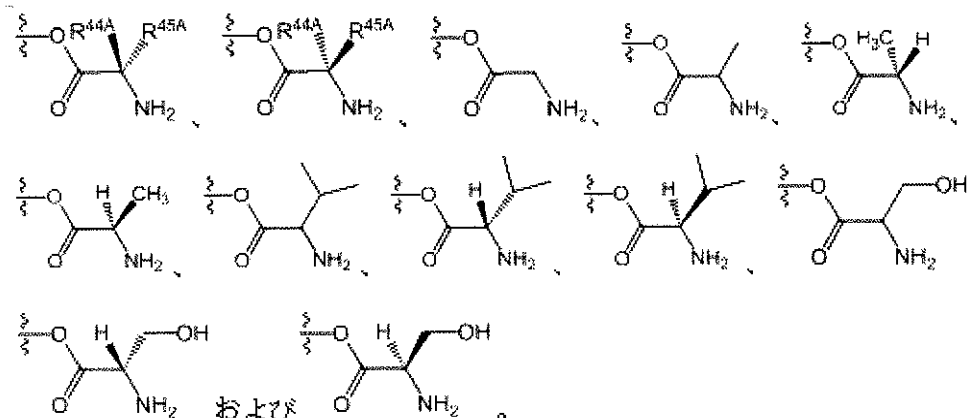
【化87】



10

の例としては以下が挙げられる：

【化88】



20

30

【0209】

いくつかの実施形態では、 R^{3A} および R^{4A} はそれぞれ、カルボニルを介して連結された酸素原子であることで5員環を形成し得る。

【0210】

いくつかの実施形態では、 R^{2A} はフルオロであり得、 R^{3A} はフルオロであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2A} はフルオロであり得、 R^{4A} はフルオロであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2A} はフルオロであり得、 R^{3A} はフルオロであり得、 R^{5A} は所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2A} はフルオロであり得、 R^{4A} はフルオロであり得、 R^{5A} は所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2A} はフルオロであり得、 R^{3A} はフルオロであり得、 R^{4A} は OH または $-OC(=O)R^{''B}$ であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2A} はフルオロであり得、 R^{3A} は OH または $-OC(=O)R^{''A}$ であり得、 R^{4A} はフルオロであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{4A} および R^{5A} はそれぞれ F であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は $^*-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲン（例えば、 $-CH_2F$ ）であり得、 R^{3A} は OH 、 $-OC(=O)R^{''A}$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸であり得、 R^{4A} は OH であり得る。いくつかの

40

50

実施形態では、 R^{2A} は $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲン（例えば、 $-CH_2F$ ）であり得、 R^{3A} は OH 、 $-OC(=O)R^{4A}$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸であり得、 R^{4A} は OH であり得、 R^{5A} は非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-(CH_2)_{1-6}N_3$ （例えば、 $-CH_2N_3$ ）であり得、 R^{3A} は OH であり得、 R^{4A} はフルオロであり得る。

【0211】

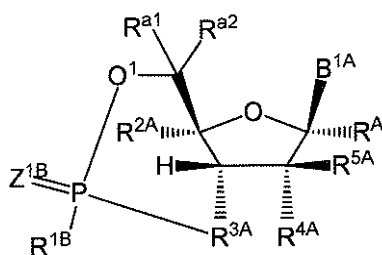
いくつかの実施形態では、

【化89】

10

は、式（I）の化合物が以下の構造を有するように、それぞれ単結合であり得る。

【化90】



20

【化91】

30

がそれぞれ単結合である場合、 R^{3A} は酸素（ O ）であり得る。いくつかの実施形態では、

【化92】

がそれぞれ単結合である場合、 R^{1B} は O^- または OH であり得る。他の実施形態では、

【化93】

40

がそれぞれ単結合である場合、 R^{1B} は $-O-$ 所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。例えば、 R^{1B} は $-O-$ 非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。

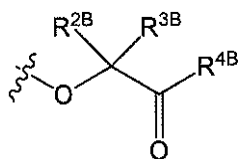
【0212】

いくつかの実施形態では、

【化 9 4】

がそれぞれ単結合である場合、 R^{1B} は

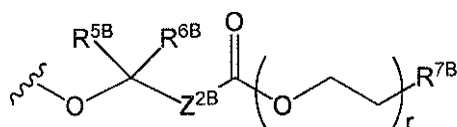
【化 9 5】



10

であり得る。他の実施形態では、 R^{1B} は

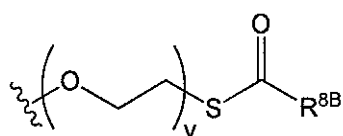
【化 9 6】



20

であり得る。例えば、 R^{1B} はイロプロピルオキシカルボニルオキシメチルオキシまたはピバロイルオキシメチルオキシ基であり得る。さらにいくつかの実施形態では、 R^{1B} は

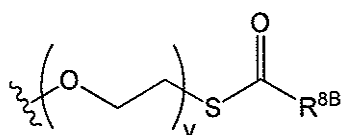
【化 9 7】



30

であり得る。S-アシルチオエチル (S A T E) 基は、

【化 9 8】



40

基の一例である。またさらに他の実施形態では、 R^{1B} は所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体、例えば、所望により置換されたN結合型 α -アミノ酸または所望により置換されたN結合型 α -アミノ酸エステル誘導体であり得る。

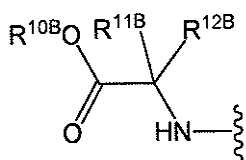
【0 2 1 3】

50

所望により置換されたN結合型アミノ酸および所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体の例は本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、 R^{1B} はアラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、バリンおよびそのエステル誘導体から選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{1B} は以下の所望により置換されたバージョンであり得る：N-アラニンイソプロピルエステル、N-アラニンシクロヘキシルエステル、N-アラニンネオペンチルエステル、N-バリンイソプロピルエステルおよびN-ロイシンイソプロピルエステル。いくつかの実施形態では、 R^{1B} は構造

10

【化99】



を有し得、式中、 R^{10B} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)および所望により置換されたハロアルキルから選択され得； R^{11B} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)から選択され得； R^{12B} は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 R^{11B} および R^{12B} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。

20

【0214】

本明細書に記載されるように、 R^{11B} は置換されている場合がある。置換基の例としては、N-アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、O-カルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^{11B} は本明細書に記載されるもの等の非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{11B} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{11B} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{10B} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{10B} はメチル、エチル、イソプロピルまたはネオペンチルであり得る。他の実施形態では、 R^{10B} は所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルであり得る。所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。いくつかの実施形態では、 R^{10B} は所望により置換されたシクロヘキシルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{10B} は所望により置換されたアリール、例えば、フェニルおよびナフチルであり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{10B} は所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)、例えば、所望により置換されたベンジルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{10B} は所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、例えば、 CF_3 であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{12B} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{12B} は所望により置換された C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{12B} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{11B} および R^{12B} は一緒になって所望により置換された

30

40

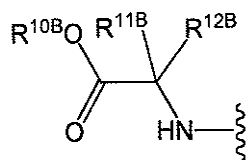
50

C₃ - 6 シクロアルキルを形成し得る。R^{1 1 B} および R^{1 2 B} に選択される基に応じて、R^{1 1 B} および R^{1 2 B} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、R^{1 1 B} および R^{1 2 B} が結合している炭素は (R) - キラル中心であり得る。他の実施形態では、R^{1 1 B} および R^{1 2 B} が結合している炭素は (S) - キラル中心であり得る。

【0215】

適切な

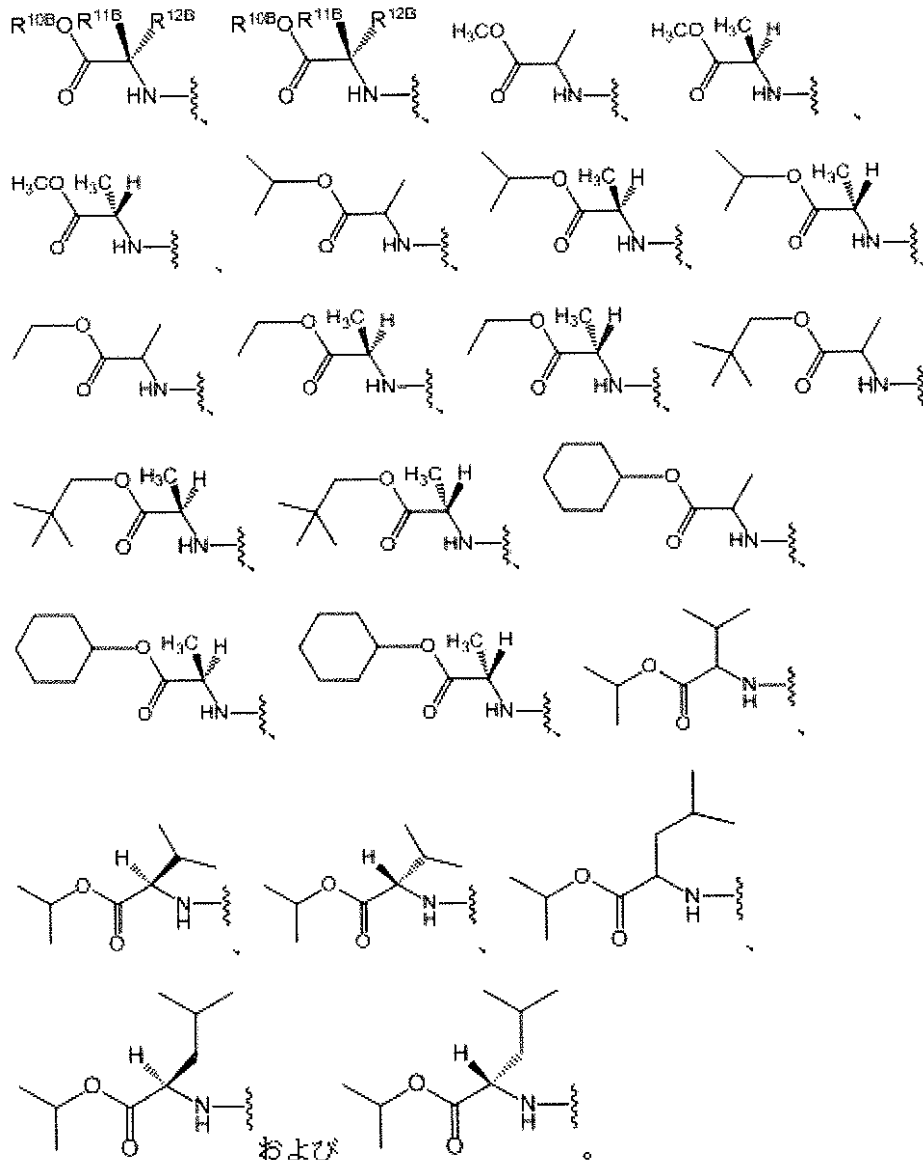
【化100】



10

基の例としては以下が挙げられる：

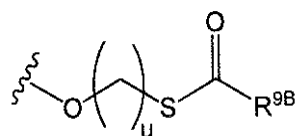
【化 1 0 1】



【0 2 1 6】

いくつかの実施形態では、 R^{1B} は

【化 1 0 2】



であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{9B} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{9B} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{9B} は所望により置換されたアリール、例えば、所望により置換されたフェニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{9B} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{9B} は非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 u は 3 であり得る。他の実施形態では、 u は 4 であり得る。さらに他の

50

実施形態では、uは5であり得る。

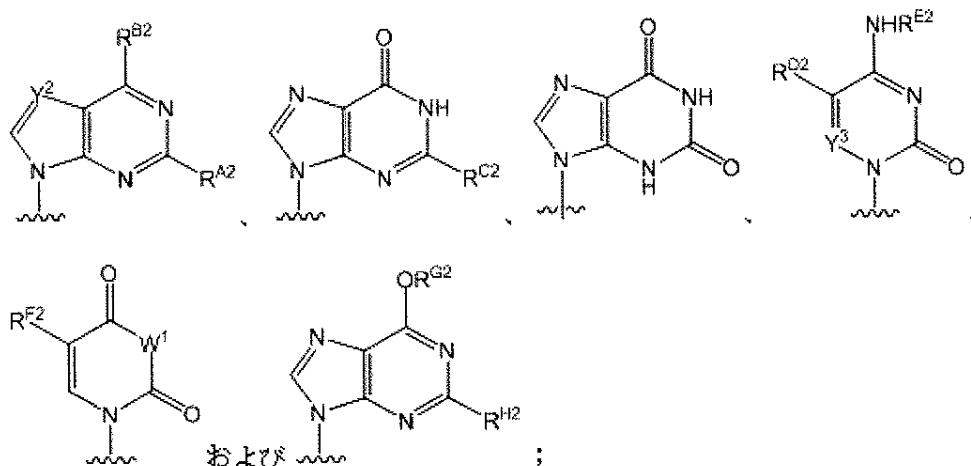
【0217】

いくつかの実施形態では、 Z^{1B} は酸素(O)であり得る。他の実施形態では、 Z^{1B} はS(硫黄)であり得る。

【0218】

種々の所望により置換されたヘテロ環式塩基がペントース環に結合し得る。いくつかの実施形態では、所望により置換されたヘテロ環式塩基のアミノ基および／またはアミノ基のうちの一つまたは複数が、適切な保護基で保護され得る。例えば、アミノ基はアミノ基および／またはアミノ基をアミドまたはカルバメートに変換することで保護され得る。いくつかの実施形態では、所望により置換されたヘテロ環式塩基または所望により置換されたヘテロ環式塩基には、化合物の溶解性を向上させる基(例えば、 $-(CH_2)_{1-2}-O-P(=O)(OW^{1A})_2$)が含まれ得る。いくつかの実施形態では、所望により置換されたヘテロ環式塩基または一つもしくは複数の保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基は、以下の構造のうちの1つを有し得る：

【化103】



式中、 R^{A2} は水素、ハロゲンおよび NHR^{J2} から選択され得、式中、 R^{J2} は水素、 $-C(=O)R^{K2}$ および $-C(=O)OR^{L2}$ から選択され得； R^{B2} はハロゲンまたは NHR^{W2} であり得、式中、 R^{W2} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニル、所望により置換された C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{M2}$ および $-C(=O)OR^{N2}$ から選択され得； R^{C2} は水素または NHR^{O2} であり得、式中、 R^{O2} は水素、 $-C(=O)R^{P2}$ および $-C(=O)OR^{Q2}$ から選択され得； R^{D2} は水素、重水素、ハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され得； R^{E2} は水素、ヒドロキシ、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{R2}$ および $-C(=O)OR^{S2}$ から選択され得； R^{F2} は水素、ハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され得； Y^2 および Y^3 は独立してN(窒素)または CR^{I2} であり得、式中、 R^{I2} は水素、ハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され得； W^1 はNH、 $-NCH_2-OC(=O)CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$ または $-(CH_2)_{1-2}-O-P(=O)(OW^{1A})_2$ であり得、式中、 W^{1A} は不在 水素および所望により置換された C_{1-6} アルキルから選択され得； R^{G2} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得； R^{H2} は水素または NHR^{T2} で

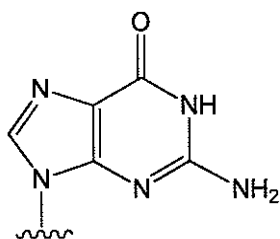
あり得、式中、 R^{T2} は独立して水素、 $-C(=O)R^{U2}$ および $-C(=O)OR^{V2}$ から選択され得； R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} および R^{V2} は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(C_{1-6} アルキル)、ヘテロアリール(C_{1-6} アルキル)およびヘテロシクリル(C_{1-6} アルキル)から選択され得る。いくつかの実施形態では、上記の構造は、一つまたは複数の水素を、「置換された」の定義のために提供された置換基の列挙から選択される置換基で置換することによって、修飾され得る。 W^{1A} が不在である場合に、酸素原子が随伴する負電荷を有することは、当業者により理解される。いくつかの実施形態では、塩基上の置換基は式(I)の化合物の塩の形成をもたらし得る。

10

【0219】

いくつかの実施形態では、 B^{1A} は所望により置換されたプリン塩基であり得る。他の実施形態では、 B^{1A} は所望により置換されたピリミジン塩基であり得る。いくつかの実施形態では、 B^{1A} は

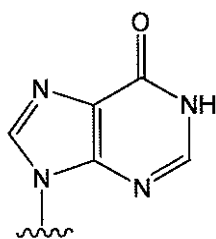
【化104】



20

であり得る。他の実施形態では、 B^{1A} は

【化105】

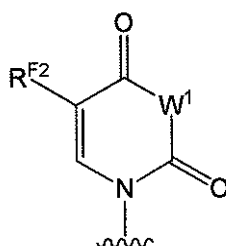


30

であり得る。さらに他の実施形態では、 B^{1A} は

40

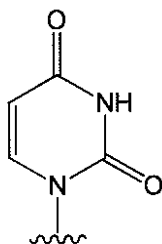
【化106】



50

、例えば、

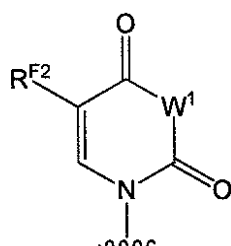
【化 1 0 7】



10

であり得る。またさらに他の実施形態では、 B^{1A} は

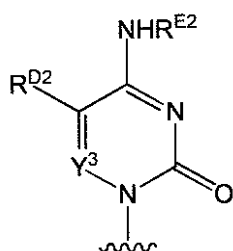
【化 1 0 8】



20

であり得、式中、 W^1 は $-NCH_2-OC(=O)CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$ または $-(CH_2)_{1-2}-O-P(=O)(OW^{1A})_2$ であり得る。いくつかの実施形態では、 B^{1A} は

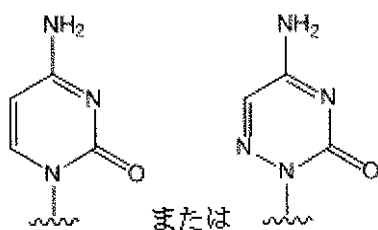
【化 1 0 9】



30

、例えば、

【化 1 1 0】

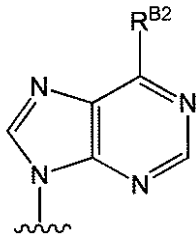


40

であり得る。他の実施形態では、 R^{D2} は水素であり得る。さらに他の実施形態では、 B 50

¹ A は

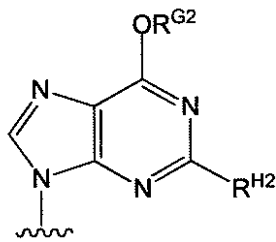
【化 1 1 1】



10

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{B2} は NH_2 であり得る。他の実施形態では、 R^{B2} は NHR^{W2} であり得、式中、 R^{W2} は $-C(=O)R^{M2}$ または $-C(=O)OR^{N2}$ であり得る。さらに他の実施形態では、 B^{1A} は

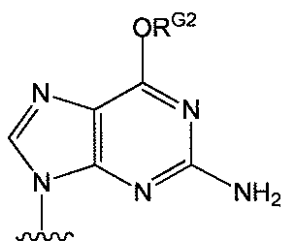
【化 1 1 2】



20

であり得る。いくつかの実施形態では、 B^{1A} は

【化 1 1 3】



30

であり得る。

【0 2 2 0】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、ウイルス感染症を改善または治療するために使用され得、式中、 B^{1A} は所望により置換されたヘテロ環式塩基または保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基であり得；

40

【化 1 1 4】

は不在または単結合であり得、ただし、

50

【化 1 1 5】

は共に不在であるか、または

【化 1 1 6】

は共に単結合であり；

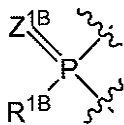
【化 1 1 7】

が共に不在である場合、 Z^1 は不在であり得、 O^1 は OR^{1A} であり得、 R^{3A} は H、ハロ、OH、 $-OC(=O)R^{nA}$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され得、 R^{4A} は OH、ハロ、 $-OC(=O)R^{nB}$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され得、あるいは、 R^{3A} および R^{4A} は共にカルボニルを介して連結された酸素原子であることで 5 員環を形成し得；

【化 1 1 8】

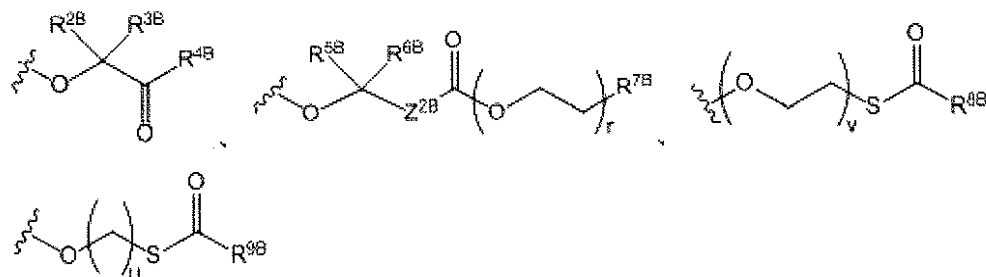
がそれぞれ単結合である場合、 Z^1 は

【化 1 1 9】



であり得、 O^1 は O であり得、 R^{3A} は O であり得； R^{4A} は OH、ハロ、 $-OC(=O)R^{nB}$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され得； R^{1B} は O^- 、OH、 $-O-$ 所望により置換された C_{1-6} アルキル。

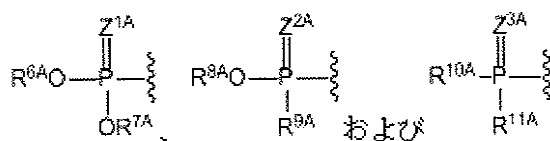
【化 1 2 0】



10

、所望により置換されたN結合型アミノ酸および所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体から選択され得； R^{1A} は水素、所望により置換されたアシル、所望により置換されたO結合型アミノ酸、

【化 1 2 1】

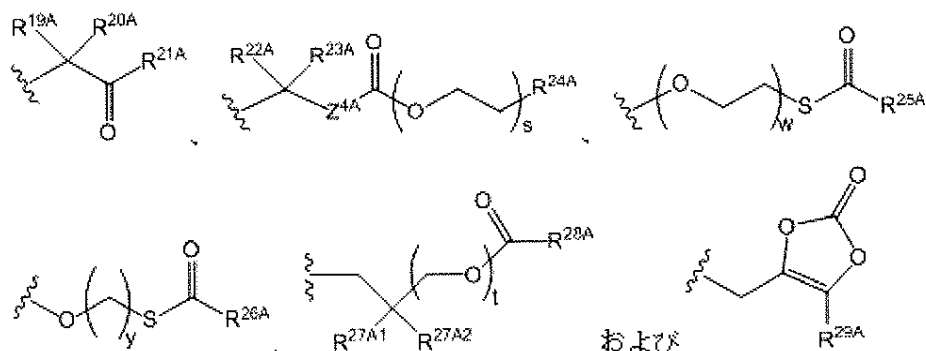


20

から選択され得； R^{2A} はハロ、非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンまたは $-(CH_2)_{1-6}N_3$ であり得； R^{5A} はH、ハロ、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され得； R^{6A} 、 R^{7A} および R^{8A} は独立して不在、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)、所望により置換された $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1-24}$ アルケニル、

30

【化 1 2 2】

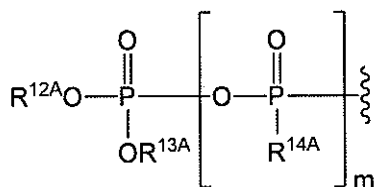


40

から選択され得；あるいは、 R^{6A} は

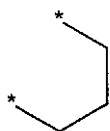
50

【化 1 2 3】



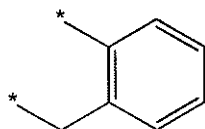
であり得、 R^{7A} は不在または水素であり得；あるいは、 R^{6A} および R^{7A} は一緒になって所望により置換された 10

【化 1 2 4】



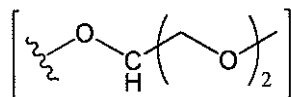
および所望により置換された 20

【化 1 2 5】



から選択される部分を形成し得、式中、 R^{6A} および R^{7A} に連結した酸素、リンおよび前記部分は 6 員～10 員の環系を形成し； R^{9A} は独立して所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、 $NR^{30A}R^{31A}$ 、所望により置換された N 結合型アミノ酸および所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体から選択され得； R^{10A} および R^{11A} は独立して所望により置換された N 結合型アミノ酸または所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体であり得； R^{12A} および R^{13A} は独立して不在または水素であり得； R^{14A} は不在、水素またはメチルであり得；各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} および各 R^{18A} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルまたはアルコキシであり得； R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{5B} および R^{6B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択され得； R^{21A} および R^{4B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールおよび所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルから選択され得； R^{24A} および R^{7B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリール、所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルおよび 30 40

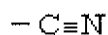
【化 1 2 6】



から選択され得； R^{25A} 、 R^{26A} 、 R^{29A} 、 R^{8B} および R^{9B} は独立して水素、
 所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択
 され得； R^{27A1} および R^{27A2} は独立して

10

【化 1 2 7】



、所望により置換された C_{2-8} オルガニルカルボニル、所望により置換された C_{2-8}
 アルコシカルボニルおよび所望により置換された C_{2-8} オルガニルアミノカルボニル
 から選択され得； R^{28A} は水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望によ
 り置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望
 により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロア
 ルケニルから選択され； R^{30A} および R^{31A} は独立して水素、所望により置換された
 C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換され
 た C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望によ
 り置換された C_{3-6} シクロアルケニルから選択され得； R^A および R^B は独立して
 所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得； m 、 v および w は 0 または 1 であり
 得； p および q は独立して 1、2 または 3 であり得； r および s は独立して 0、1、2 ま
 たは 3 であり得； t は 1 または 2 であり； u および y は独立して 3、4 または 5 であり得
 ； Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 、 Z^{4A} 、 Z^{1B} および Z^{2B} は独立して O または S であり得
 ；ウイルス感染症はピコルナウイルス科ウイルスおよびフラビウイルス科ウイルスから選
 択されるウイルスによって引き起こされ得；ただし、フラビウイルス科ウイルスが C 型肝
 炎ウイルスである場合、式 (I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、段落 [0
 292] および段落 [0 295] における化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩か
 らは選択され得ない。

20

30

【0 2 2 1】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、ウイ
 ルス感染症を改善または治療するために使用され得、式中、 B^{1A} は所望により置換され
 たヘテロ環式塩基または保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基であ
 り得；

【化 1 2 8】

は不在または単結合であり得、ただし、

【化 1 2 9】

は共に不在であるか、または

40

50

【化 1 3 0】

は共に単結合であり；

【化 1 3 1】

10

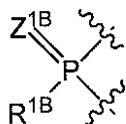
が共に不在である場合、 Z^1 は不在であり得、 O^1 は OR^{1A} であり得、 R^{3A} は H、ハロ、OH、 $-OC(=O)R^{''A}$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され得、 R^{4A} は OH、ハロ、 N_3 、 $-OC(=O)R^{''B}$ 、所望により置換された O 結合型アミノ酸および $NR^{''B1}R^{''B2}$ から選択され得、あるいは、 R^{3A} および R^{4A} は共にカルボニルを介して連結された酸素原子であることで 5 員環を形成し得；

【化 1 3 2】

20

がそれぞれ単結合である場合、 Z^1 は

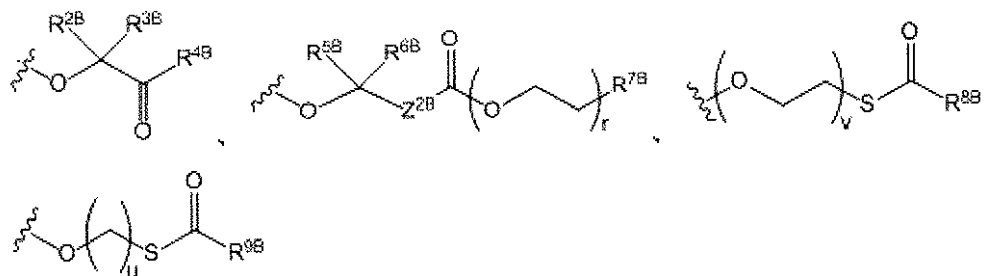
【化 1 3 3】



30

であり得、 O^1 は O であり得、 R^{3A} は O であり得； R^{4A} は OH、ハロ、 N_3 、 $-OC(=O)R^{''B}$ 、所望により置換された O 結合型アミノ酸および $NR^{''B1}R^{''B2}$ から選択され得； R^{1B} は O^- 、OH、 $-O-$ 所望により置換された C_{1-6} アルキル。

【化 1 3 4】

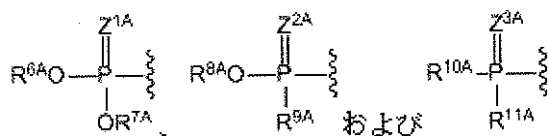


40

、所望により置換された N 結合型アミノ酸および所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体から選択され得； R^{a1} および R^{a2} は独立して水素または重水素であり得； R^A は水素、重水素、非置換 C_{1-3} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-3} アルキニルまたはシアノであり得； R^{1A} は水素、所望により置換されたアシル、所望により置換された O 結合型アミノ酸、

50

【化 1 3 5】

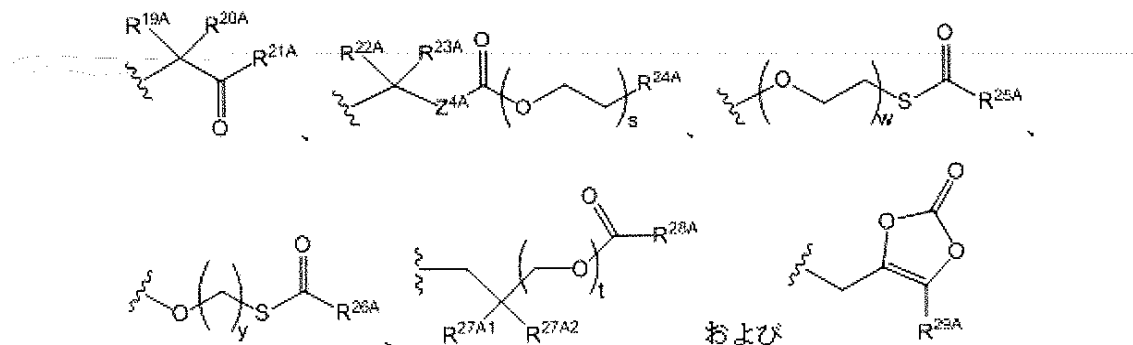


から選択され得； R^{2A} は水素、ハロ、非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲン、 $-(CH_2)_{1-6}N_3$ または $-(CH_2)_{1-6}NH_2$ であり得； R^{5A} は H、ハロ、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され得； R^{6A} 、 R^{7A} および R^{8A} は独立して不在、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル)、所望により置換された $^*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $^*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1-24}$ アルケニル、

10

20

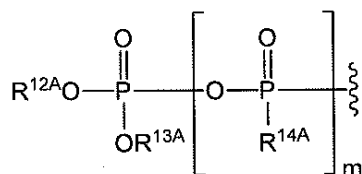
【化 1 3 6】



30

から選択され得；あるいは、 R^{6A} は

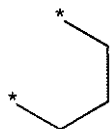
【化 1 3 7】



40

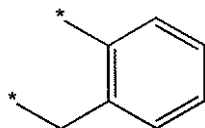
であり得、 R^{7A} は不在または水素であり得；あるいは、 R^{6A} および R^{7A} は一緒になって所望により置換された

【化 1 3 8】



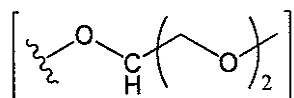
および所望により置換された

【化 1 3 9】



から選択される部分を形成し得、式中、 R^{6A} および R^{7A} に連結した酸素、リンおよび前記部分は 6 員～10 員の環系を形成し； R^{9A} は独立して所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、 $NR^{30A}R^{31A}$ 、所望により置換された N 結合型アミノ酸および所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体から選択され得； R^{10A} および R^{11A} は独立して所望により置換された N 結合型アミノ酸または所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体であり得； R^{12A} および R^{13A} は独立して不在または水素であり得； R^{14A} は O^- 、 OH またはメチルであり得；各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} および各 R^{18A} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルまたはアルコキシであり得； R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{5B} および R^{6B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択され得； R^{21A} および R^{4B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールおよび所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルから選択され得； R^{24A} および R^{7B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリール、所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルおよび

【化 1 4 0】



から選択され得； R^{25A} 、 R^{26A} 、 R^{29A} 、 R^{8B} および R^{9B} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択され得； R^{27A1} および R^{27A2} は独立して

【化 1 4 1】



、所望により置換された C_{2-8} オルガニカルボニル、所望により置換された C_{2-8} アルコシカルボニルおよび所望により置換された C_{2-8} オルガニルアミノカルボニルから選択され得； R^{28A} は水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルから選択され得； R^{30A} および R^{31A} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルから選択され得； R''^A および R''^B は独立して所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得； R''^{B1} および R''^{B2} は独立して水素および所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得； m 、 v および w は 0 または 1 であり得； p および q は独立して 1、2 または 3 であり得； r および s は独立して 0、1、2 または 3 であり得； t は 1 または 2 であり得； u および y は独立して 3、4 または 5 であり得； Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 、 Z^{4A} 、 Z^{1B} および Z^{2B} は独立して O または S であり得；ウイルス感染症はピコルナウイルス科ウイルスおよびフラビウイルス科ウイルスから選択されるウイルスによって引き起こされ；ただし、フラビウイルス科ウイルスが C 型肝炎ウイルスである場合、式 (I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、段落 [0292]、[0293]、[0294] および [0296] における化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩からは選択され得ない。

10

20

【0222】

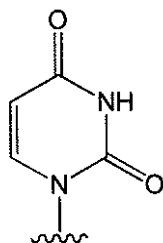
いくつかの実施形態では、 R^{2A} がハロ（例えば、フルオロ）であり；

【化142】

は共に不在であり； Z^1 が不在であり； O^1 が OR^{1A} であり； B^{1A} が所望により置換された

30

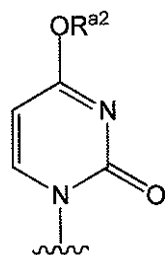
【化143】



40

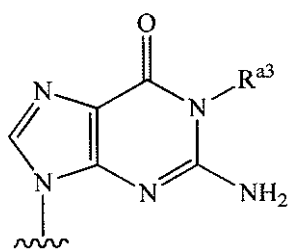
、所望により置換された

【化 1 4 4】



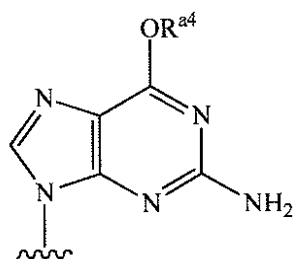
、所望により置換された

【化 1 4 5】



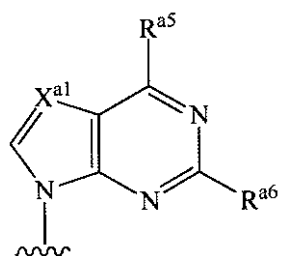
、所望により置換された

【化 1 4 6】



、所望により置換された

【化 1 4 7】



および所望により置換された

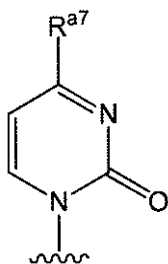
10

20

30

40

【化 1 4 8】



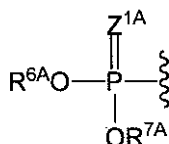
10

から選択され、式中、 R^{a2} が所望により置換された C_{1-6} アルキルまたは所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^{a3} および R^{a4} が独立して水素、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{3-6} アルケニル、非置換 C_{3-6} アルキニルおよび非置換 C_{3-6} シクロアルキルから選択され、 R^{a5} が NHR^{a8} であり、 R^{a6} が水素、ハロゲンまたは NHR^{a9} であり； R^{a7} が NHR^{a10} であり； R^{a8} が水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} アルケニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{a11}$ および $-C(=O)OR^{a12}$ から選択され； R^{a9} が水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} アルケニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{a13}$ および $-C(=O)OR^{a14}$ から選択され； R^{a10} が水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} アルケニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{a15}$ および $-C(=O)OR^{a16}$ から選択され； X^{a1} が N または $-CR^{a17}$ であり； R^{a17} が水素、ハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され； R^{a11} 、 R^{a12} 、 R^{a13} 、 R^{a14} 、 R^{a15} および R^{a16} が独立して C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール (C_{1-6} アルキル)、ヘテロアリール (C_{1-6} アルキル) およびヘテロシクリル (C_{1-6} アルキル) から選択される場合； R^{3A} は H 、ハロ、および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され； R^{4A} は OH 、ハロ、 $-OC(=O)R^{''A}$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され；あるいは、 R^{4A} は所望により置換された O 結合型アミノ酸であり； R^{3A} は H 、ハロ、 OH 、 $-OC(=O)R^{''A}$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され；あるいは、 R^{3A} および R^{4A} は共にカルボニルを介して連結された酸素原子であることで 5 員環を形成し；あるいは、 R^{1A} は

20

30

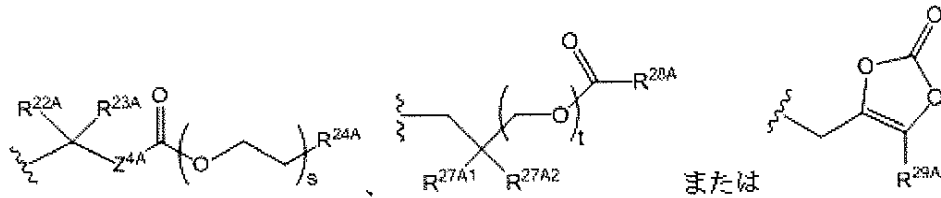
【化 1 4 9】



40

であり、式中、 R^{6A} および R^{7A} は独立して、 s が 1、2 または 3 である

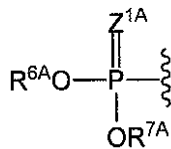
【化 1 5 0】



であり；あるいは、R^{1A}は

10

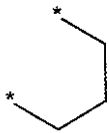
【化 1 5 1】



であり、式中、R^{6A}およびR^{7A}は一緒になって、所望により置換された

20

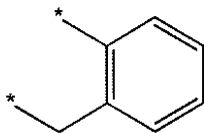
【化 1 5 2】



および所望により置換された

30

【化 1 5 3】



から選択される部分を形成し、R^{6A}およびR^{7A}に連結した酸素、リンおよび前記部分は6員～10員の環系を形成している。いくつかの実施形態では、R^{2A}がハロ（例えば、フルオロ）であり；

40

【化 1 5 4】

がそれぞれ単結合である場合；R^{4A}は—OC(=O)R^Bまたは所望により置換されたO結合型アミノ酸である。いくつかの実施形態では、R^{2A}が非置換C₁₋₄アルキル、非置換C₂₋₄アルケニル、非置換C₂₋₄アルキニル、—(CH₂)₁₋₆ハロゲンまたは—(CH₂)₁₋₆N₃であり；

50

【化 1 5 5】

が共に不在であり； Z^1 が不在であり； O^1 が OR^{1A} であり； R^{3A} が OH 、 $-OC(=O)R^{2A}$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸であり； R^{4A} がハロである場合； R^{5A} は所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{2A} が非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンまたは $-(CH_2)_{1-6}N_3$ であり；

10

【化 1 5 6】

が共に不在であり； Z^1 が不在であり； O^1 が OR^{1A} であり； R^{4A} がハロであり； R^{5A} が H またはハロである場合； R^{3A} は H またはハロである。いくつかの実施形態では、 R^{2A} が非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンまたは $-(CH_2)_{1-6}N_3$ であり；

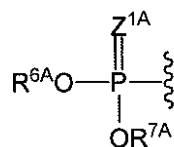
20

【化 1 5 7】

が共に不在であり； Z^1 が不在であり； O^1 が OR^{1A} であり； R^{3A} が OH 、 $-OC(=O)R^{2A}$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸であり； R^{4A} がハロであり； R^{5A} が H またはハロであり； R^{1A} が

30

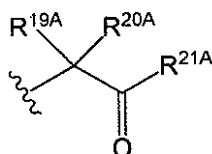
【化 1 5 8】



である場合、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は

40

【化 1 5 9】

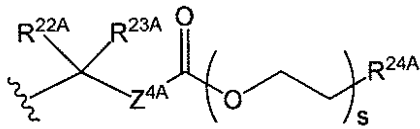


であり、式中、 R^{21A} は独立して所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールおよび所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルから選択され；あるいは、 R^{6A} および

50

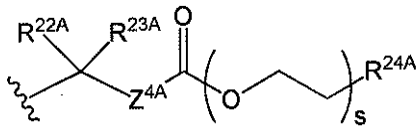
R^{7A} の少なくとも一方は

【化 1 6 0】



であり、式中、 s は 1、2 または 3 であり；あるいは、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方は 10

【化 1 6 1】

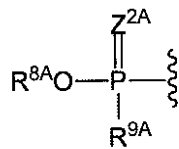


であり、式中、 s は 0 であり、 R^{24A} は所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールまたは所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{2A} が非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンまたは $-(CH_2)_{1-6}N_3$ であり； 20

【化 1 6 2】

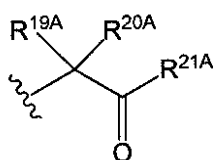
が共に不在であり； Z^1 が不在であり； O^1 が OR^{1A} であり； R^{3A} が OH 、 $-OC(=O)R^{2A}$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸であり； R^{4A} がハロであり； R^{5A} が H またはハロであり； R^{1A} が 30

【化 1 6 3】



である場合； R^{8A} は 40

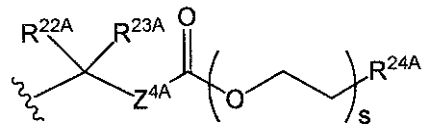
【化 1 6 4】



であり、式中、 R^{21A} は独立して所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールおよび所 50

望により置換された－Ｏ－単環式ヘテロシクリルから選択され；あるいは、 R^{8A} は

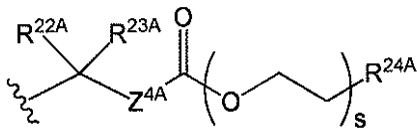
【化１６５】



であり、式中、 s は１、２または３であり；あるいは、 R^{8A} は

10

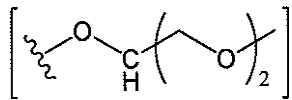
【化１６６】



であり、式中、 s は０であり、 R^{24A} は所望により置換された－Ｏ－ヘテロアリール、
所望により置換された－Ｏ－単環式ヘテロシクリルまたは

20

【化１６７】



である。いくつかの実施形態では、

【化１６８】

30

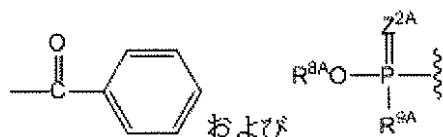
が共に不在であり； Z^1 が不在であり； O^1 がOHであり； R^{2A} がメチルであり； R^{3A} がOHである場合； R^{4A} はハロ、－OC(=O) $R^{''B}$ または所望により置換された
O結合型アミノ酸である。いくつかの実施形態では、

【化１６９】

40

が共に不在であり； Z^1 が不在であり； O^1 がOR^{1A}であり； R^{2A} がハロ（例えば、
F）であり； R^{3A} がOHまたは－OC(=O) $R^{''A}$ であり； R^{4A} がハロ（例えば、
F）であり； R^{5A} がメチル、エチルまたはエテニルである場合； R^{1A} はH、

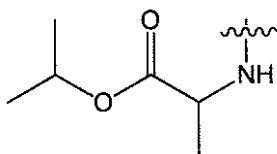
【化 1 7 0】



から選択され得ず、式中、 R^{8A} は非置換アリールであり； R^{9A} は

10

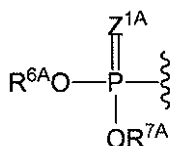
【化 1 7 1】



であり、 Z^{2A} は酸素である。いくつかの実施形態では、例えば、 R^{3A} がハロ（例えば、フルオロ）であり、 R^{4A} がOHである場合、 R^{1A} は水素（H）ではない。いくつかの実施形態では、例えば、 R^{4A} がハロ（例えば、フルオロ）であり、 R^{3A} がOHである場合、 R^{1A} は

20

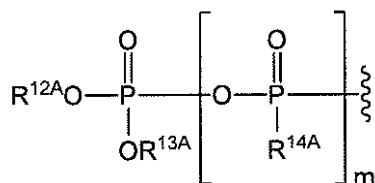
【化 1 7 2】



30

ではなく、式中、 Z^{1A} はOであり、 R^{6A} は

【化 1 7 3】



40

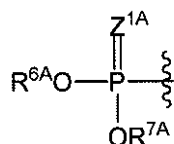
である。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は水素（H）ではない。いくつかの実施形態では、 R^{2A} はハロゲンではない。いくつかの実施形態では、 R^{2A} はフルオロ（F）ではない。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は-CNではない。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-CHF_2$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^{5A} は水素またはハロではない。いくつかの実施形態では、 R^{5A} は-OHではない。いくつかの実施形態では、 R^{4A} は水素（H）ではない。いくつかの実施形態では、 R^{4A} はハロではない。いくつかの実施形態では、 R^{4A} はフルオロ（F）ではない。いくつかの実施形態では、 R^{4A} はクロロ（Cl）ではない。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は非置換C1-4アルキルではない。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は非置換C2-4アルケニルではない。いくつかの実施形

50

態では、 R^{2A} は非置換 C_{2-4} アルキニルではない。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンではない。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-(CH_2)_{1-6}N_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^{5A} がフルオロである場合、 R^{4A} は水素ではない。いくつかの実施形態では、 R^{6A} は所望により置換されたアリールではない。いくつかの実施形態では、 R^{6A} は非置換アリールではない。いくつかの実施形態では、 R^{9A} は N -アラニンイソプロピルエステルではない。いくつかの実施形態では、 R^{5A} は所望により置換された C_{1-6} アルキルではない。例えば、 R^{5A} は非置換 C_{1-6} アルキル、例えば、メチルではない。いくつかの実施形態では、 B^{1A} は所望により置換されたウラシル、例えば、ハロ置換ウラシルではない。いくつかの実施形態では、 R^{1A} が水素、所望により置換されたアシル、

10

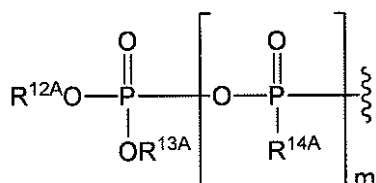
【化 1 7 4】



(式中、 R^{6A} は

20

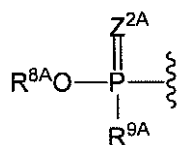
【化 1 7 5】



であり得る)、または

30

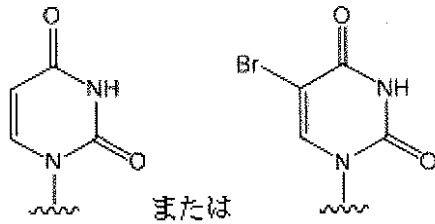
【化 1 7 6】



(式中、 R^{8A} は非置換もしくは置換フェニルまたは非置換もしくは置換ナフチルであり、 R^{9A} は所望により置換された N 結合型アミノ酸または所望により置換された N 結合型アミノ酸エステルである) であり； R^{2A} がフルオロであり、 R^{3A} が OH または $-C(=O)-$ 非置換もしくは置換フェニルであり； R^{4A} がフルオロであり； R^{5A} が C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) である場合； B^{1A} は所望により置換されたピリミジン塩基、例えば、

40

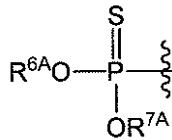
【化 1 7 7】



10

にはなり得ない。いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

【化 1 7 8】



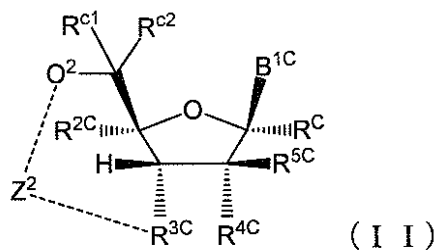
であり、 R^{2A} がHであり、 R^{3A} がOHであり、 R^{4A} がOHまたはハロゲン（例えば、F）である場合、 R^{5A} は所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルまたは所望により置換された C_{2-6} アルキニルではない。

20

【0 2 2 3】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、式（I I）の化合物またはその薬剂的に許容できる塩、および式（I I）の化合物またはその薬剂的に許容できる塩の使用に関し、

【化 1 7 9】



30

式中、 B^{1C} は所望により置換されたヘテロ環式塩基または保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基であり得；

40

【化 1 8 0】



は不在または単結合であり得、ただし、

【化 1 8 1】

は共に不在であるか、または

【化 1 8 2】

10

は共に単結合であり；

【化 1 8 3】

が共に不在である場合、 Z^2 は不在であり得、 O^2 は OR^{1C} であり得、 R^{3C} は H、ハロ、OH、 N_3 、 $-OC(=O)R^{nC}$ 、所望により置換された O 結合型アミノ酸および $NR^{nD1}R^{nD2}$ から選択され得、 R^{4C} は H、OH、ハロ、 $-OC(=O)R^{nD}$ 、所望により置換された O 結合型アミノ酸および $NR^{nD1}R^{nD2}$ から選択され得、あるいは、 R^{3C} および R^{4C} は共にカルボニルを介して連結された酸素原子であることで 5 員環を形成し得；

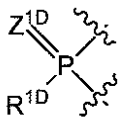
20

【化 1 8 4】

30

がそれぞれ単結合である場合、 Z^2 は

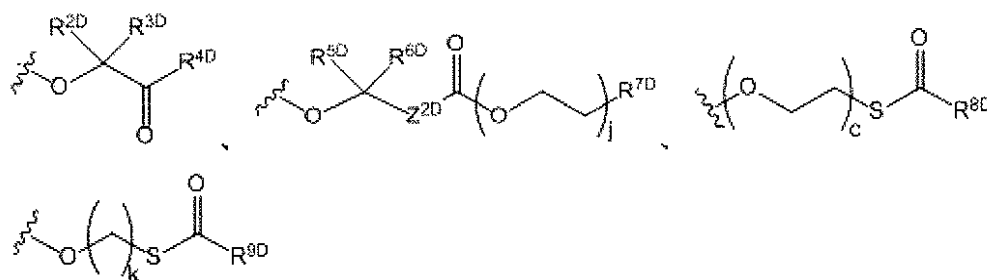
【化 1 8 5】



40

であり得、 O^2 は O であり得、 R^{3C} は O であり得； R^{4C} は OH、ハロ、 N_3 、 $-OC(=O)R^{nD}$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され得； R^{1D} は O^- 、OH、 $-O-$ 所望により置換された C_{1-6} アルキル。

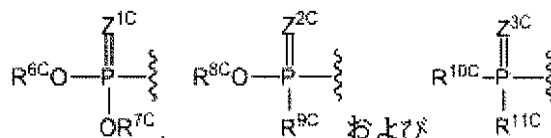
【化 1 8 6】



10

、所望により置換されたN結合型アミノ酸および所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体から選択され得； R^{c1} および R^{c2} は独立して水素または重水素であり得； R^c は水素、重水素、非置換 C_{1-3} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-3} アルキニルまたはシアノであり得； R^{1c} は水素、所望により置換されたアシル、所望により置換されたO結合型アミノ酸、

【化 1 8 7】

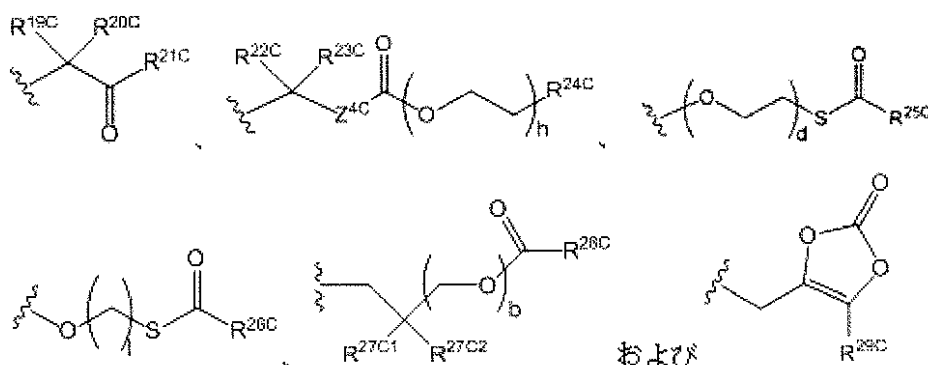


20

から選択され得； R^{2c} はハロ、非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 $-CHF_2$ 、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲン、 $-(CH_2)_{1-6}N_3$ 、 $-(CH_2)_{1-6}NH_2$ または $-CN$ であり得； R^{5c} はH、ハロ、OH、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され得； R^{6c} 、 R^{7c} および R^{8c} は独立して不在、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル)、所望により置換された $^*-(CR^{15c}R^{16c})_f-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $^*-(CR^{17c}R^{18c})_g-O-C_{1-24}$ アルケニル、

30

【化 1 8 8】

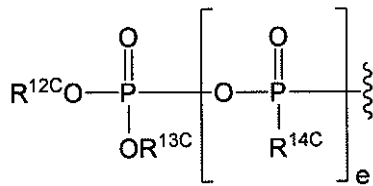


40

50

から選択され得；あるいは、 R^{6C} は

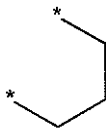
【化189】



10

であり得、 R^{7C} は不在または水素であり得；あるいは、 R^{6C} および R^{7C} は一緒になって所望により置換された

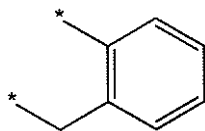
【化190】



20

および所望により置換された

【化191】



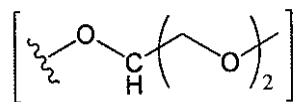
から選択される部分を形成し得、式中、 R^{6C} および R^{7C} に連結した酸素、リンおよび前記部分は6員～10員の環系を形成し； R^{9C} は独立して所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、 $NR^{30C}R^{31C}$ 、所望により置換されたN結合型アミノ酸および所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体から選択され得； R^{10C} および R^{11C} は独立して所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得； R^{12C} および R^{13C} は独立して不在または水素であり得； R^{14C} は O^- 、 OH またはメチルであり得；各 R^{15C} 、各 R^{16C} 、各 R^{17C} および各 R^{18C} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルまたはアルコキシであり得； R^{19C} 、 R^{20C} 、 R^{22C} 、 R^{23C} 、 R^{24C} 、 R^{2D} 、 R^{3D} 、 R^{5D} および R^{6D} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択され得； R^{21C} および R^{4D} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールおよび所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルから選択され得； R^{24C} および R^{7D} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリール、所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルおよび

30

40

50

【化 1 9 2】



から選択され得； R^{25C} 、 R^{26C} 、 R^{29C} 、 R^{8D} および R^{9D} は独立して水素、
 所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択
 され得； R^{27C1} および R^{27C2} は独立して

10

【化 1 9 3】



、所望により置換された C_{2-8} オルガニルカルボニル、所望により置換された C_{2-8}
 アルコキシカルボニルおよび所望により置換された C_{2-8} オルガニルアミノカルボニル
 から選択され得； R^{28C} は水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により
 置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望
 により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロア
 ルケニルから選択され得； R^{30C} および R^{31C} は独立して水素、所望により置換され
 た C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換さ
 れた C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により
 置換された C_{3-6} シクロアルケニルおよび所望により置換されたアリール（ C_{1-4} ア
 ルキル）から選択され得； $R^{''C}$ および各 $R^{''D}$ は独立して所望により置換された C_{1-}
 24 アルキルであり得；各 $R^{''D1}$ および各 $R^{''D2}$ は独立して水素または所望により置
 換された C_{1-6} アルキルであり得；c、dおよびeは独立して0または1であり得；f
 およびgは独立して1、2または3であり得；hおよびjは独立して0、1、2または3
 であり得；bは1または2であり得；kおよびlは独立して3、4または5であり得；Z
 ^{1C} 、 Z^{2C} 、 Z^{3C} 、 Z^{4C} 、 Z^{1D} および Z^{2D} は独立して酸素（O）または硫黄（
 S）であり得る。

20

30

【0 2 2 4】

式（I I）の化合物はヌクレオシド、ヌクレオチド（一リン酸、二リン酸、三リン酸、
 チオーリン酸、 α -チオニリン酸および／または α -チオ三リン酸を含む）またはヌクレ
 オチドプロドラッグであり得る。いくつかの実施形態では、

【化 1 9 4】



40

は共に不在であり得、 Z^2 は不在であり得、 O^2 は OR^{1C} であり得、 R^{3C} はH、ハロ
 、OH、 $-OC(=O)R^{''C}$ および所望により置換されたO結合型アミノ酸から選択さ
 れ得、 R^{4C} はOH、ハロ、 $-OC(=O)R^{''D}$ および所望により置換されたO結合型
 アミノ酸から選択され得、あるいは、 R^{3C} および R^{4C} は共にカルボニルを介して連結
 された酸素原子であることで5員環を形成し得る。

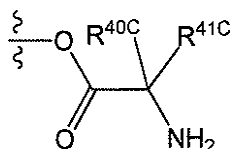
【0 2 2 5】

【化 1 9 5】

が共に不在である場合、種々の置換基が式 (I I) の 5' 位に結合し得る。いくつかの実施形態では、 R^{1C} は水素であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{1C} は所望により置換されたアシルであり得る。例えば、 R^{1C} は $-C(=O)R^{39C}$ であり得、式中、 R^{39C} は所望により置換された C_{1-12} アルキル、所望により置換された C_{2-12} アルケニル、所望により置換された C_{2-12} アルキニル、所望により置換された C_{3-8} シクロアルキル、所望により置換された C_{5-8} シクロアルケニル、所望により置換された C_{6-10} アリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたヘテロシクリル、所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル)、所望により置換されたヘテロアリール (C_{1-6} アルキル) および所望により置換されたヘテロシクリル (C_{1-6} アルキル) から選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{39C} は置換 C_{1-12} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{39C} は非置換 C_{1-12} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{1C} は $-C(=O)-$ 非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{c1} および R^{c2} は共に水素であり得る。他の実施形態では、 R^{c1} は水素であり得、 R^{c2} は重水素であり得る。さらに他の実施形態では、 R^{c1} および R^{c2} は共に重水素であり得る。

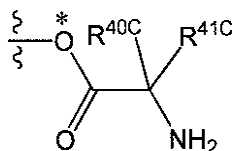
【0 2 2 6】

さらに他の実施形態では、 R^{1C} は所望により置換された O 結合型アミノ酸であり得る。適切な O 結合型アミノ酸の例としては、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファンおよびバリンが挙げられる。適切なアミノ酸のさらなる例としては、限定はされないが、オルニチン、ヒプシン、2-アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、 γ -アミノ酪酸、シトルリン、 β -アラニン、 α -エチルグリシン、 α -プロピルグリシンおよびノルロイシンが挙げられる。いくつかの実施形態では、O 結合型アミノ酸は構造



を有し得、式中、 R^{40C} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得； R^{41C} は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 R^{40C} および R^{41C} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。 R^{1C} が所望により置換された O 結合型アミノ酸である場合に、式 (I I) の $R^{1C}O-$ の酸素が所望により置換された O 結合型アミノ酸の一部であることは、当業者により理解される。例えば、 R^{1C} が

【化 1 9 7】



である場合、「*」と共に示される酸素は式 (I) の $R^1C=O$ の酸素である。

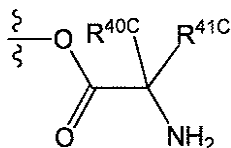
【0 2 2 7】

R^{40C} が置換されている場合、 R^{40C} は N-アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、O-カルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基で置換されている場合がある。いくつかの実施形態では、 R^{40C} は本明細書に記載されるもの等の非置換 $C_1 - 6$ アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{40C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{40C} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{41C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{41C} は所望により置換された $C_1 - 4$ アルキル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルおよび tert-ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{41C} はメチルであり得る。 R^{40C} および R^{41C} に選択される基に応じて、 R^{40C} および R^{41C} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{40C} および R^{41C} が結合している炭素は (R) -キラル中心であり得る。他の実施形態では、 R^{40C} および R^{41C} が結合している炭素は (S) -キラル中心であり得る。

【0 2 2 8】

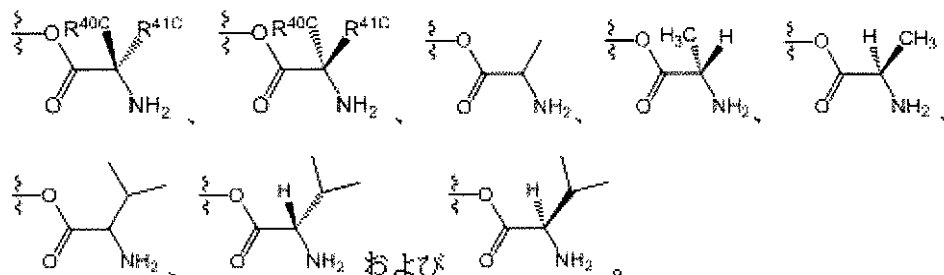
適切な

【化 1 9 8】



の例としては以下が挙げられる：

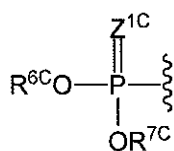
【化 1 9 9】



【0 2 2 9】

いくつかの実施形態では、 R^1C は

【化 2 0 0】



であり得る。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{6\text{C}}$ および $\text{R}^{7\text{C}}$ は共に水素であり得る。他の実施形態では、 $\text{R}^{6\text{C}}$ および $\text{R}^{7\text{C}}$ は共に不在であり得る。さらに他の実施形態では、少なくとも1つの $\text{R}^{6\text{C}}$ および $\text{R}^{7\text{C}}$ は不在であり得る。またさらに他の実施形態では、少なくとも1つの $\text{R}^{6\text{C}}$ および $\text{R}^{7\text{C}}$ は水素であり得る。 $\text{R}^{6\text{C}}$ および／または $\text{R}^{7\text{C}}$ が不在である場合に、結合した酸素が負電荷を有することは、当業者により理解される。例えば、 $\text{R}^{6\text{C}}$ が不在である場合、 $\text{R}^{6\text{C}}$ に結合した酸素は負電荷を有する。いくつかの実施形態では、 $\text{Z}^{1\text{C}}$ はO（酸素）であり得る。他の実施形態では、 $\text{Z}^{1\text{C}}$ はS（硫黄）であり得る。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{1\text{C}}$ は一リン酸であり得る。他の実施形態では、 $\text{R}^{1\text{C}}$ はモノチオリン酸であり得る。

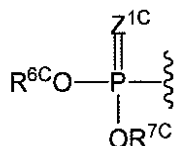
10

【0 2 3 0】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{1\text{C}}$ は

20

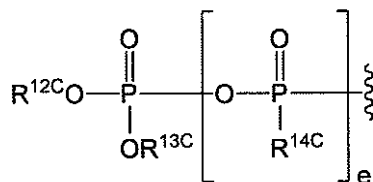
【化 2 0 1】



であり得； $\text{R}^{6\text{C}}$ は

30

【化 2 0 2】



であり得； $\text{R}^{7\text{C}}$ は不在または水素であり得； $\text{R}^{12\text{C}}$ および $\text{R}^{13\text{C}}$ は独立して不在または水素であり得； $\text{R}^{14\text{C}}$ は O^- 、 OH またはメチルであり得； e は0または1であり得る。いくつかの実施形態では、 e は0であり得、 $\text{R}^{7\text{C}}$ 、 $\text{R}^{12\text{C}}$ および $\text{R}^{13\text{C}}$ は独立して不在または水素であり得る。他の実施形態では、 e は1であり得、 $\text{R}^{7\text{C}}$ 、 $\text{R}^{12\text{C}}$ および $\text{R}^{13\text{C}}$ は独立して不在または水素であり得； $\text{R}^{14\text{C}}$ は O^- 、 OH またはメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 e は1であり得、 $\text{R}^{7\text{C}}$ 、 $\text{R}^{12\text{C}}$ および $\text{R}^{13\text{C}}$ は独立して不在または水素であり得； $\text{R}^{14\text{C}}$ は O^- または OH であり得る。他の実施形態では、 e は1であり得、 $\text{R}^{7\text{C}}$ 、 $\text{R}^{12\text{C}}$ および $\text{R}^{13\text{C}}$ は独立して不在または水素であり得； $\text{R}^{14\text{C}}$ はメチルであり得る。 e が0である時、 $\text{R}^{6\text{C}}$ が、 $\text{Z}^{1\text{C}}$ が酸素である場合に二リン酸であり得、あるいは、 $\text{Z}^{1\text{C}}$ が硫黄である場合にα-チオ二リン酸で

40

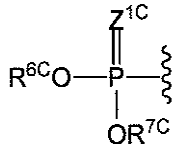
50

あり得ることは、当業者により理解される。同様に、 e が1である時、 R^{6C} が、 Z^{1C} が酸素である場合に三リン酸であり得、あるいは、 Z^{1C} が硫黄である場合に α -チオ三リン酸であり得ることは、当業者により理解される。

【0231】

いくつかの実施形態では、 R^{1C} が

【化203】



10

である場合、 R^{6C} および R^{7C} の一方は水素であり得、 R^{6C} および R^{7C} の他方は所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の一方は水素であり得、 R^{6C} および R^{7C} の他方は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に独立して所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に所望により置換された C_{2-24} アルケニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は独立して以下から選択される所望により置換された基であり得る：ミリストレイル、ミリスチル、パルミトレイル、パルミチル、サピエニル、オレイル、エライジル、バクセニル、リノレイル、 α -リノレニル、アラキドニル、エイコサペンタエニル、エルシル、ドコサヘキサエニル、カプリリル、カプリル、ラウリル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、リグノセリルおよびセロチル。

20

30

【0232】

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は $*-(CR^{15C}R^{16C})_f-O-C_{1-24}$ アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に $*-(CR^{15C}R^{16C})_f-O-C_{1-24}$ アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、各 R^{15C} および各 R^{16C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{15C} および R^{16C} の少なくとも一方は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{15C} および R^{16C} の少なくとも一方はアルコキシ (例えば、ベンゾキシ) であり得る。いくつかの実施形態では、 f は1であり得る。他の実施形態では、 f は2であり得る。さらに他の実施形態では、 f は3であり得る。

40

【0233】

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は $*-(CR^{17C}R^{18C})_g-O-C_{2-24}$ アルケニルであり得る。他の実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に $*-(CR^{17C}R^{18C})_g-O-C_{2-24}$ アルケニルであり得る。いくつかの実施形態では、各 R^{17C} および各 R^{18C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{17C} および R^{18C} の少なくとも一方は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 g は1であり得る。他の実施形態では、 g は2で

50

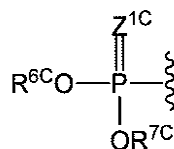
あり得る。さらに他の実施形態では、 g は 3 であり得る。 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方が $*-(C R^{15C} R^{16C})_f-O-C_{1-24}$ アルキルまたは $*-(C R^{17C} R^{18C})_g-O-C_{2-24}$ アルケニルである場合、前記 C_{1-24} アルキルはカプリリル、カプリル、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、リグノセリル、およびセロチルから選択され得、前記 C_{2-24} アルケニルはミリストレイル、パルミトレイル、サピエニル、オレイル、エライジル、バクセニル、リノレイル、 α -リノレニル、アラキドニル、エイコサペンタエニル、エルシルおよびドコサヘキサエニルから選択され得る。

【0234】

いくつかの実施形態では、 R^{1C} が

10

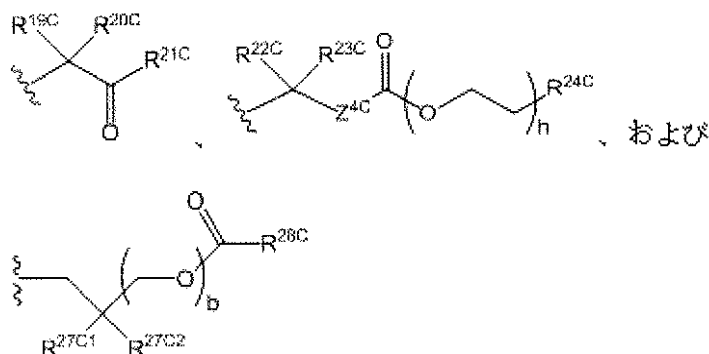
【化204】



である場合、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は

20

【化205】



30

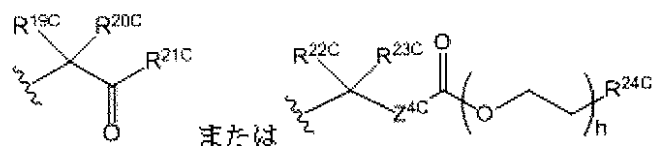
から選択され得； R^{6C} および R^{7C} の他方は不在、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得る。

40

【0235】

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は

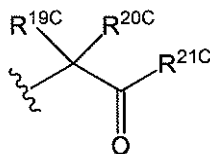
【化206】



50

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に

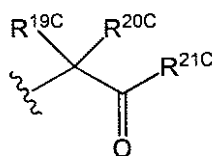
【化 207】



10

であり得る。 R^{6C} および R^{7C} の一方または両方が

【化 208】



20

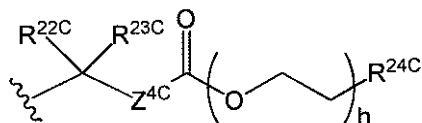
である場合、 R^{19C} および R^{20C} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択され得； R^{21C} は水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールおよび所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルから選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{19C} および R^{20C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{19C} および R^{20C} の少なくとも一方は所望により置換された C_{1-24} アルキルまたは所望により置換されたアリールであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{21C} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{21C} は非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{21C} は所望により置換されたアリールであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{21C} は所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールまたは所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{21C} は非置換 $-O-C_{1-4}$ アルキルであり得る。

30

【0236】

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に

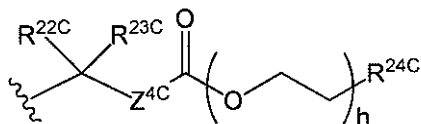
【化 209】



40

であり得る。 R^{6C} および R^{7C} の一方または両方が

【化 2 1 0】

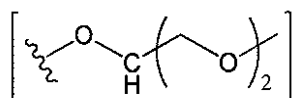


である場合、 R^{22C} および R^{23C} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールから選択され得； R^{24C} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールおよび所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルから選択され得； h は 0、1、2 または 3 であり得； Z^{4C} は独立して O（酸素）または S（硫黄）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{22C} および R^{23C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{22C} および R^{23C} の少なくとも一方は所望により置換された C_{1-24} アルキルまたは所望により置換されたアリールであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{24C} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{24C} は非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^{24C} は所望により置換されたアリールであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{24C} は所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O-$ アリール、所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールまたは所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルであり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{24C} は

10

20

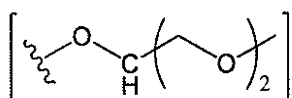
【化 2 1 1】



であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{24C} は非置換 $-O-C_{1-4}$ アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 Z^{4C} は O（酸素）であり得る。他の実施形態では、 Z^{4C} は または S（硫黄）であり得る。いくつかの実施形態では、 h は 0 であり得る。他の実施形態では、 h は 1 であり得る。さらに他の実施形態では、 h は 2 であり得る。またさらに他の実施形態では、 h は 3 であり得る。いくつかの実施形態では、 h は 0 であり得、 R^{24C} は

30

【化 2 1 2】



であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の一方または両方はイロプロピルオキシカルボニルオキシメチル（POC）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共にイロプロピルオキシカルボニルオキシメチル（POC）基であり得、ビス（イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル）（ビス（POC））プロドラッグを形成し得る。他の実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の一方または両方はピバロイルオキシメチル（POM）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共にピバロイルオキシメチル（POM）基であり得、ビス（ピバロイルオキシメチル）（ビ

40

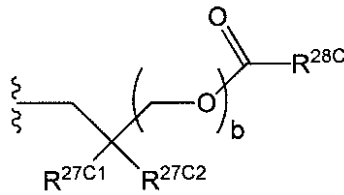
50

ス（POM））プロドラッグを形成し得る。

【0237】

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に

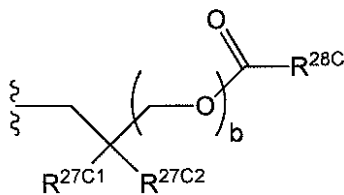
【化213】



10

であり得る。 R^{6C} および R^{7C} の一方または両方が

【化214】



20

である場合、 R^{27C1} および R^{27C2} は独立して

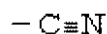
【化215】



30

または C_{2-8} オルガニルカルボニル、 C_{2-8} アルコキシカルボニルおよび C_{2-8} オルガニルアミノカルボニルから選択される所望により置換された置換基であり得； R^{28C} は水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルから選択され得； b は1または2であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{27C1} は

【化216】



40

であり得、 R^{27C2} は所望により置換された C_{2-8} アルコキシカルボニル、例えば $-C(=O)OCH_3$ であり得る。他の実施形態では、 R^{27C1} は

【化217】



50

であり得、 R^{27C2} は所望により置換された C_{2-8} オルガニルアミノカルボニル、例えば、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ および $-C(=O)NHCH_2CH_2$ フェニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{27C1} および R^{27C2} は共に所望により置換された C_{2-8} オルガニルカルボニル、例えば、 $-C(=O)CH_3$ であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{27C1} および R^{27C2} は共に所望により置換された C_{1-8} アルコキシカルボニル、例えば、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ および $-C(=O)OCH_3$ であり得る。本段落に記載される実施形態を含むいくつかの実施形態では、 R^{28C} は所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{28C} はメチルまたはtert-ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、bは1であり得る。他の実施形態では、bは2であり得る。

10

【0238】

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に所望により置換されたアリールであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は所望により置換されたアリールであり得る。例えば、 R^{6C} および R^{7C} は共に所望により置換されたフェニルまたは所望により置換されたナフチルであり得る。置換されている場合、置換アリールは1、2、3または4つ以上の置換基で置換されている場合がある。3つ以上の置換基が存在する場合、これらの置換基は同じであるかまたは異なり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方が置換フェニルである場合、置換フェニルはパラ置換、オルト置換またはメタ置換されたフェニルであり得る。

20

【0239】

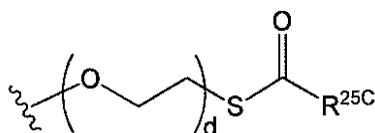
いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)であり得る。例えば、 R^{6C} および R^{7C} は共に所望により置換されたベンジルであり得る。置換されている場合、置換ベンジル基は1、2、3または4つ以上の置換基で置換されている場合がある。3つ以上の置換基が存在する場合、これらの置換基は同じであるかまたは異なり得る。いくつかの実施形態では、アリール(C_{1-6} アルキル)のアリール基はパラ置換、オルト置換またはメタ置換されたフェニルであり得る。

30

【0240】

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に

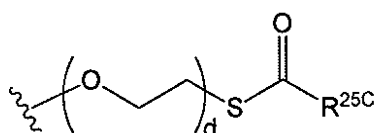
【化218】



40

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は

【化219】



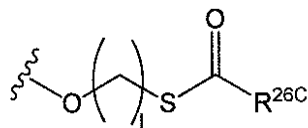
50

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{25C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{25C} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{25C} は所望により置換されたアリール（例えば、所望により置換されたフェニル）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{25C} は C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐鎖および直鎖）、およびヘキシル（分岐鎖および直鎖）であり得る。いくつかの実施形態では、*d*は0であり得る。他の実施形態では、*d*は1であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共にS-アシルチオエチル（SATE）基であり得、SATEエステルプロドラッグを形成し得る。

【0241】

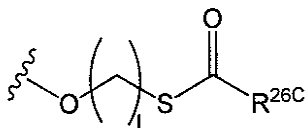
いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に

【化220】



であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は

【化221】

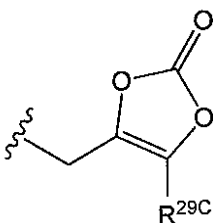


であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{26C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{26C} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{26C} は所望により置換されたアリール、例えば、所望により置換されたフェニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{26C} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{26C} は非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、*l*は3であり得る。他の実施形態では、*l*は4であり得る。さらに他の実施形態では、*l*は5であり得る。

【0242】

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共に

【化222】



10

20

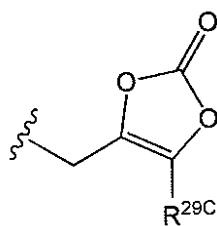
30

40

50

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は

【化 2 2 3】



10

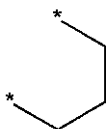
であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{29C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{29C} は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{29C} は C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{29C} は所望により置換されたアリール、例えば、所望により置換されたフェニルまたは所望により置換されたナフチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は共にジオキソレノン基であり得、ジオキソレノンプロドラッグを形成し得る。

【0 2 4 3】

20

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は一緒になって所望により置換された

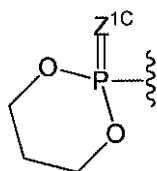
【化 2 2 4】



を形成し得る。例えば、 R^{1C} は所望により置換された

30

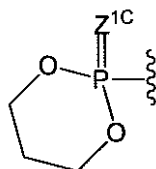
【化 2 2 5】



であり得る。置換されている場合、環は 1、2、3 または 4 回以上置換されている場合がある。複数の置換基で置換されている場合、置換基は同じであるかまたは異なり得る。いくつかの実施形態では、 R^{1C} が

40

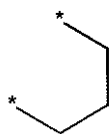
【化 2 2 6】



50

である場合、環は所望により置換されたアリール基および／または所望により置換されたヘテロアリールで置換されている場合がある。適切なヘテロアリールの一例はピリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は一緒になって所望により置換された

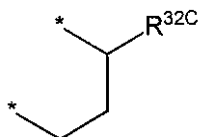
【化 2 2 7】



10

例えば、

【化 2 2 8】



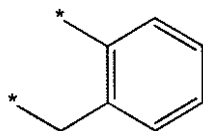
20

を形成し得、式中、 R^{32C} は所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリールまたは所望により置換されたヘテロシクリルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は環式 1-アリール-1, 3-プロパニルエステル (Hep Direct) プロドラッグ部分を形成し得る。

【0 2 4 4】

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は一緒になって所望により置換された

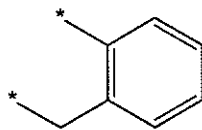
【化 2 2 9】



30

を形成し得、式中、 R^{6C} および R^{7C} に連結した酸素、リンおよび前記部分は 6 員～10 員の環系を形成している。所望により置換された

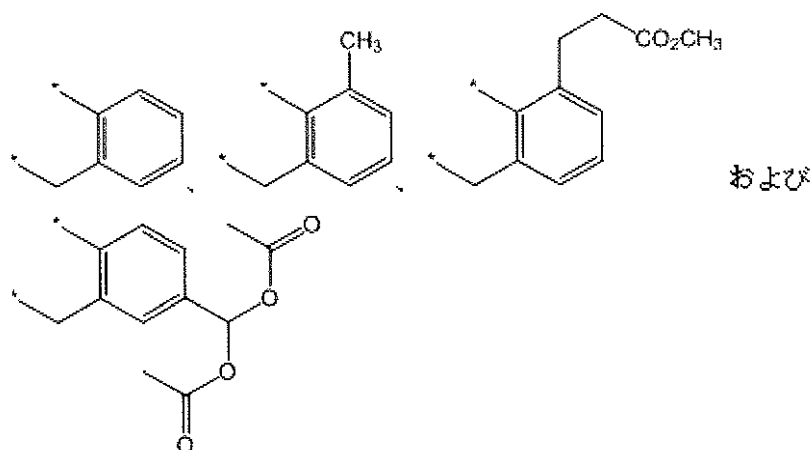
【化 2 3 0】



40

の例としては、

【化 2 3 1】



10

が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^6C および R^7C はシクロサリゲニル（シクロSal）プロドラッグを形成し得る。

【 0 2 4 5 】

いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は同一であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{6C} および R^{7C} は異なり得る。

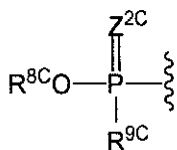
【 0 2 4 6 】

いくつかの実施形態では、Z^{1C}は酸素であり得る。他の実施形態では、Z^{1C}は硫黄であり得る。

【 0 2 4 7 】

いくつかの実施形態では、 $R^{1 \times C}$ は

【化 2 3 2】



30

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{8C} は不在、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルから選択され得； R^{9C} は独立して所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルから選択され得る。

【 0 2 4 8 】

いくつかの実施形態では、 R^{8C} は水素であり得、 R^{9C} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。適切な C_{1-6} アルキルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐鎖および直鎖）、およびヘキシル（分岐鎖および直鎖）が挙げられる。他の実施形態では、 R^{8C} は水素であり得、 R^{9C} は $NR^{30C}R^{31C}$ であり得、式中、 R^{30C} および R^{31C} は独立して水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル

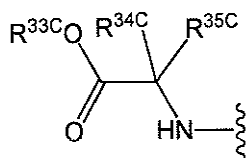
50

および所望により置換されたアリール (C_{1-4} アルキル) から選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{30C} および R^{31C} の一方は水素であり得、 R^{30C} および R^{31C} の他方は所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニル、所望により置換された C_{2-6} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルおよび所望により置換されたベンジルであり得る。

【0249】

いくつかの実施形態では、 R^{8C} は不在または水素であり得； R^{9C} は所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得る。他の実施形態では、 R^{8C} は所望により置換されたアリールであり得； R^{9C} は所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得る。さらに他の実施形態では、 R^{8C} は所望により置換されたヘテロアリールであり得； R^{9C} は所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{9C} はアラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、バリンおよびそのエステル誘導体から選択され得る。所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体の例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：N-アラニンイソプロピルエステル、N-アラニンシクロヘキシルエステル、N-アラニンネオペンチルエステル、N-バリンイソプロピルエステルおよびN-ロイシンイソプロピルエステル。いくつかの実施形態では、 R^{9C} は構造

【化233】



を有し得、式中、 R^{33C} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) および所望により置換されたハロアルキルから選択され得； R^{34C} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得； R^{35C} は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 R^{34C} および R^{35C} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。

【0250】

R^{34C} が置換されている場合、 R^{34C} はN-アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、O-カルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基で置換されている場合がある。いくつかの実施形態では、 R^{34C} は本明細書に記載されるもの等の非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{34C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{34C} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{33C} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。所望により置換された C_{1-6} アルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル（分

岐鎖および直鎖)、およびヘキシル(分岐鎖および直鎖)。いくつかの実施形態では、 R^{33C} はメチルまたはイソプロピルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{33C} はエチルまたはネオペンチルであり得る。他の実施形態では、 R^{33C} は所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルであり得る。所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。いくつかの実施形態では、 R^{33C} は所望により置換されたシクロヘキシルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{33C} は所望により置換されたアリール、例えば、フェニルおよびナフチルであり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{33C} は所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{33C} は所望により置換されたベンジルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{33C} は所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、例えば、 CF_3 であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{35C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{35C} は所望により置換された C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび*tert*-ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{35C} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{34C} および R^{35C} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。 R^{34C} および R^{35C} に選択される基に応じて、 R^{34C} および R^{35C} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{34C} および R^{35C} が結合している炭素は(R)-キラル中心であり得る。他の実施形態では、 R^{34C} および R^{35C} が結合している炭素は(S)-キラル中心であり得る。

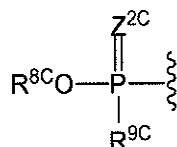
10

20

【0251】

いくつかの実施形態では、 R^{1C} が

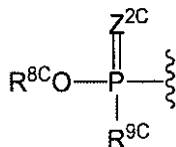
【化234】



30

である場合、 Z^{2C} はO(酸素)であり得る。他の実施形態では、 R^{1C} が

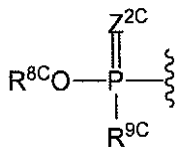
【化235】



40

である場合、 Z^{2C} はS(硫黄)であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{1C} が

【化 2 3 6】



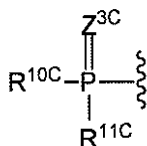
である場合、式（I）の化合物はホスホルアミダートプロドラッグ、例えば、アリールホスホルアミダートプロドラッグであり得る。

【0 2 5 2】

いくつかの実施形態では、R^{1 C}は

10

【化 2 3 7】

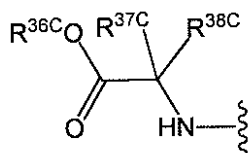


であり得る。いくつかの実施形態では、R^{1 0 C}およびR^{1 1 C}は共に所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得る。いくつかの実施形態では、R^{1 0 C}およびR^{1 1 C}は独立してアラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、バリンおよびそのエステル誘導体から選択され得る。いくつかの実施形態では、R^{1 0 C}およびR^{1 1 C}は以下の所望により置換されたバージョンであり得る：N-アラニンイソプロピルエステル、N-アラニンシクロヘキシルエステル、N-アラニンネオペンチルエステル、N-バリンイソプロピルエステルおよびN-ロイシンイソプロピルエステル。いくつかの実施形態では、R^{1 0 C}およびR^{1 1 C}は独立して構造

20

30

【化 2 3 8】



を有し得、式中、R^{3 6 C}は水素、所望により置換されたC₁ - 6アルキル、所望により置換されたC₃ - 6シクロアルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたアリール（C₁ - 6アルキル）および所望により置換されたハロアルキルから選択され得；R^{3 7 C}は水素、所望により置換されたC₁ - 6アルキル、所望により置換されたC₁ - 6ハロアルキル、所望により置換されたC₃ - 6シクロアルキル、所望により置換されたC₆アリール、所望により置換されたC₁₀アリールおよび所望により置換されたアリール（C₁ - 6アルキル）から選択され得；R^{3 8 C}は水素または所望により置換されたC₁ - 4アルキルであり得；あるいは、R^{3 7 C}およびR^{3 8 C}は一緒になって所望により置換されたC₃ - 6シクロアルキルを形成し得る。

40

【0 2 5 3】

R^{3 7 C}が置換されている場合、R^{3 7 C}はN-アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、O

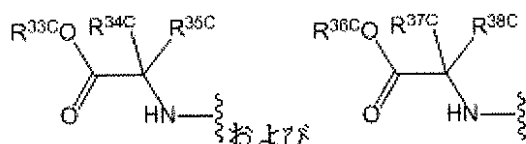
50

ーカルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基で置換されている場合がある。いくつかの実施形態では、 R^{37C} は本明細書に記載されるもの等の非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{37C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{37C} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{36C} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。所望により置換された C_{1-6} アルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐鎖および直鎖）、およびヘキシル（分岐鎖および直鎖）。いくつかの実施形態では、 R^{36C} はメチルまたはイソプロピルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{36C} はエチルまたはネオペンチルであり得る。他の実施形態では、 R^{36C} は所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルであり得る。所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。いくつかの実施形態では、 R^{36C} は所望により置換されたシクロヘキシルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{36C} は所望により置換されたアリール、例えば、フェニルおよびナフチルであり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{36C} は所望により置換されたアリール（ C_{1-6} アルキル）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{36C} は所望により置換されたベンジルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{36C} は所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、例えば、 CF_3 であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{38C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{38C} は所望により置換された C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{38C} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{37C} および R^{38C} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。 R^{37C} および R^{38C} に選択される基に応じて、 R^{37C} および R^{38C} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{37C} および R^{38C} が結合している炭素は（*R*）-キラル中心であり得る。他の実施形態では、 R^{37C} および R^{38C} が結合している炭素は（*S*）-キラル中心であり得る。

【0254】

適切な

【化239】



基の例としては以下が挙げられる：

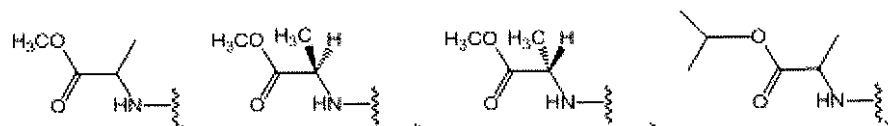
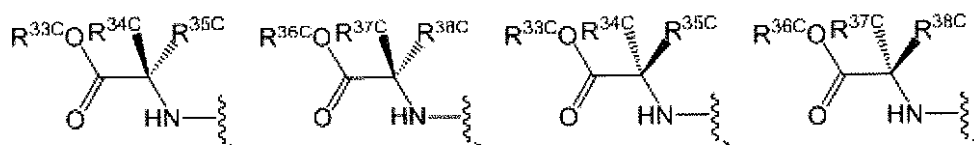
10

20

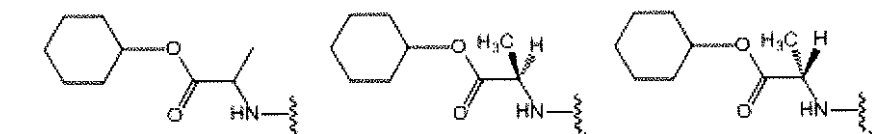
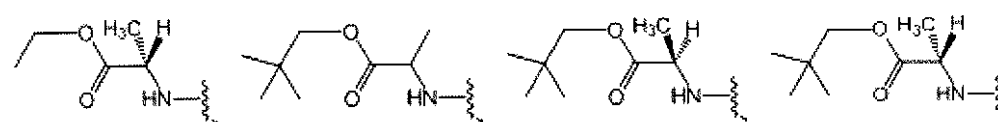
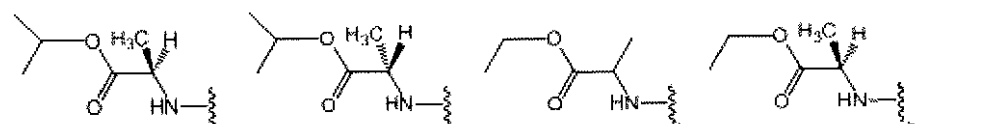
30

40

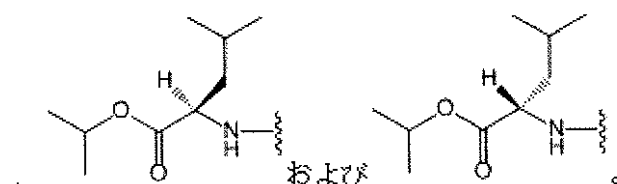
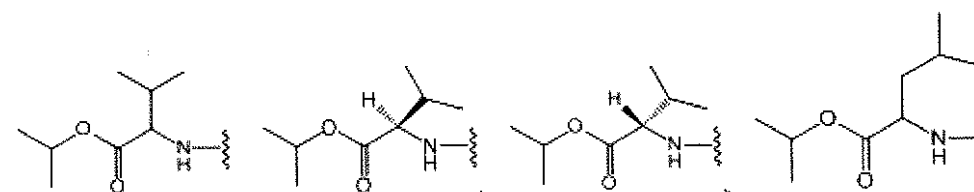
【化 2 4 0】



10



20



30

【0 2 5 5】

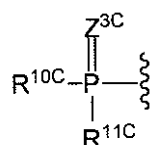
いくつかの実施形態では、 R^{10C} および R^{11C} は同一であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{10C} および R^{11C} は異なり得る。

【0 2 5 6】

いくつかの実施形態では、 Z^{3C} はO（酸素）であり得る。他の実施形態では、 Z^{3C} はS（硫黄）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{1C} が

40

【化 2 4 1】



50

である場合、式 (I) の化合物はホスホン酸ジアミドプロドラッグであり得る。

【0257】

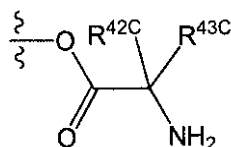
ペントース環の4'位には種々の置換基が存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} は非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。非置換 C_{1-4} アルキルとしては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルが挙げられる。他の実施形態では、 R^{2C} は非置換 C_{2-4} アルケニル、例えば、エチニル、プロペニルおよびブテニルであり得る。他の実施形態では、 R^{2C} は非置換 C_{2-4} アルキニル、例えば、エチニル、プロピニルおよびブチニルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{2C} はハロアルキルであり得る。ハロアルキルの例は $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンおよび $-CHF_2$ である。いくつかの実施形態では、ハロアルキルは $-(CH_2)_{1-6}F$ または $-(CH_2)_{1-6}Cl$ であり得る。いくつかの実施形態では、ハロアルキルはフルオロメチルであり得る。他の実施形態では、 R^{2C} は $-CHF_2$ であり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{2C} は C_{1-6} アジドアルキルであり得る。例えば、 R^{2C} はアジドメチル、アジドエチル、アジドプロピル、アジドブチル、アジドペンチルまたはアジドヘキシルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} はハロであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} はフルオロであり得る。他の実施形態では、 R^{2C} はクロロであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{2C} は $-CN$ であり得る。

【0258】

ペントース環の2'位にも種々の置換基が存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^{4C} は OH であり得る。他の実施形態では、 R^{4C} は $-OC(=O)R^{''D}$ であり得、式中、 $R^{''D}$ は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{4C} は $-OC(=O)R^{''D}$ であり得、式中、 $R^{''D}$ は非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{4C} はハロであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{4C} は F であり得る。他の実施形態では、 R^{4C} は Cl であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{4C} は N_3 であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{4C} は $NR^{''D1}R^{''D2}$ であり得る。例えば、 R^{4C} は NH_2 であり得る。他の例は一置換 C_{1-6} アルキル-アミンまたは二置換 C_{1-6} アルキル-アミンであり得る。

【0259】

さらに他の実施形態では、 R^{4C} は所望により置換されたO結合型アミノ酸、例えば、O結合型 α -アミノ酸であり得る。いくつかの実施形態では、O結合型アミノ酸は構造



を有し得、式中、 R^{42C} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) から選択され得； R^{43C} は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 R^{42C} および R^{43C} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。

【0260】

R^{42C} が置換されている場合、 R^{42C} はN-アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、O-カルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基で置換されている場合がある。いくつかの実施形態では、 R^{42C} は本明細書に記載されるもの等の非置換 C_1

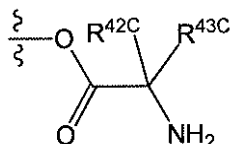
-₆ アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{42C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{42C} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{43C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{43C} は所望により置換された C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{43C} はメチルであり得る。 R^{42C} および R^{43C} に選択される基に応じて、 R^{42C} および R^{43C} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{42C} および R^{43C} が結合している炭素は (R) -キラル中心であり得る。他の実施形態では、 R^{42C} および R^{43C} が結合している炭素は (S) -キラル中心であり得る。

【0261】

適切な

10

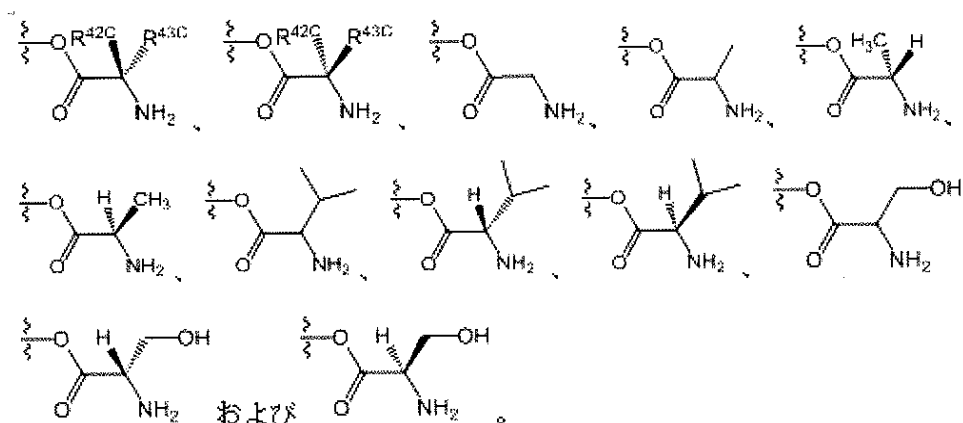
【化243】



20

の例としては以下が挙げられる：

【化244】



30

【0262】

いくつかの実施形態では、 R^{5C} は H であり得る。他の実施形態では、 R^{5C} はハロ、例えば、F および Cl であり得る。さらに他の実施形態では、 R^{5C} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。例えば、 R^{5C} は以下の置換または非置換バージョンであり得：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐鎖または直鎖）およびヘキシル（分岐鎖または直鎖）。いくつかの実施形態では、 R^{5C} はハロ置換 C_{1-6} アルキル、例えば、 $-CH_2F$ であり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{5C} は所望により置換された C_{2-6} アルケニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{5C} は所望により置換された C_{2-6} アルキニルであり得る。例えば、 R^{5C} はエチニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{5C} はヒドロキシ (OH) であり得る。

40

【0263】

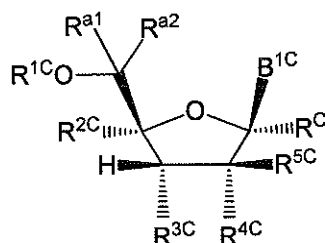
いくつかの実施形態では、

50

【化 2 4 5】

は、式（I）の化合物が以下の構造を有するように、共に不在であり得る。

【化 2 4 6】



10

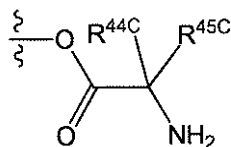
【化 2 4 7】

20

が共に不在である場合、3'位は種々の基を有し得る。いくつかの実施形態では、 R^3C はHであり得る。他の実施形態では、 R^3C はハロ、例えば、フルオロ（F）またはクロロ（Cl）であり得る。さらに他の実施形態では、 R^3C はOHであり得る。いくつかの実施形態では、 R^3C は $-OC(=O)R''C$ であり得、式中、 $R''C$ は所望により置換された C_{1-24} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^3C は $-OC(=O)R''C$ であり得、式中、 $R''C$ は非置換 C_{1-4} アルキルであり得る。他の実施形態では、 R^3C は所望により置換されたO結合型アミノ酸、例えば、O結合型 α -アミノ酸であり得る。所望により置換されたO結合型アミノ酸は構造

30

【化 2 4 8】



40

を有し得、式中、 $R^{44}C$ は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール（ C_{1-6} アルキル）から選択され得； $R^{45}C$ は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 $R^{44}C$ および $R^{45}C$ は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。

【0 2 6 4】

$R^{44}C$ が置換されている場合、 $R^{44}C$ はN-アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、O

50

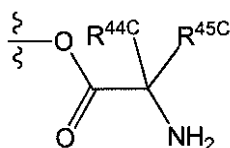
ーカルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基で置換されている場合がある。いくつかの実施形態では、 R^{44C} は本明細書に記載されるもの等の非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{44C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{44C} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{45C} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{45C} は所望により置換された C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{45A} はメチルであり得る。 R^{44C} および R^{45C} に選択される基に応じて、 R^{44C} および R^{45C} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{44C} および R^{45C} が結合している炭素は (R) -キラル中心であり得る。他の実施形態では、 R^{44C} および R^{45C} が結合している炭素は (S) -キラル中心であり得る。

10

【0265】

適切な

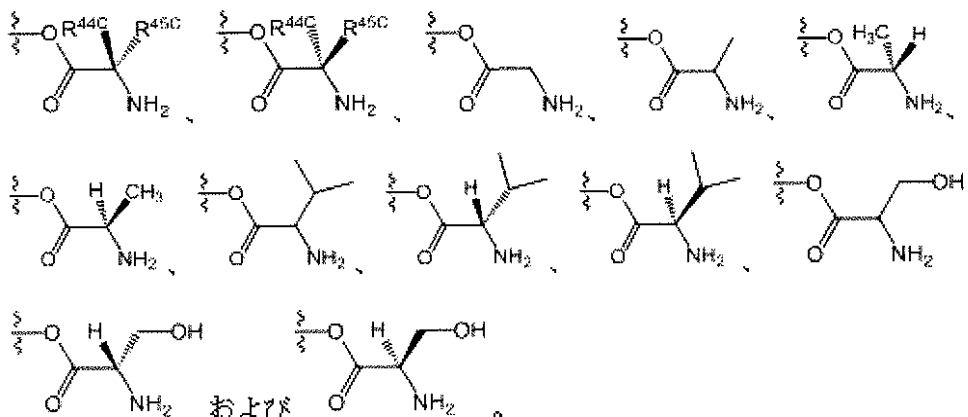
【化249】



20

の例としては以下が挙げられる：

【化250】



30

【0266】

いくつかの実施形態では、 R^{3C} および R^{4C} はそれぞれカルボニルを介して連結された酸素原子であることで5員環を形成し得る。

【0267】

いくつかの実施形態では、 R^{2C} はフルオロであり得、 R^{3C} はフルオロであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} はフルオロであり得、 R^{4C} はフルオロであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} はフルオロであり得、 R^{3C} はフルオロであり得、 R^{5C} は所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} はフルオロであり得、 R^{4C} はフルオロであり得、 R^{5C} は所望により置換された C

50

$1-6$ アルキル、所望により置換された C_2-6 アルケニルおよび所望により置換された C_2-6 アルキニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} はフルオロであり得、 R^{3C} はフルオロであり得、 R^{4C} は OH または $-OC(=O)R^{''D}$ であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} はフルオロであり得、 R^{3C} は OH または $-OC(=O)R^{''C}$ であり得、 R^{4C} はフルオロであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{4C} および R^{5C} はそれぞれ F であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} は $^*-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲン（例えば、 $-CH_2F$ ）であり得、 R^{3C} は OH 、 $-OC(=O)R^{''C}$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸であり得、 R^{4C} は OH であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} は $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲン（例えば、 $-CH_2F$ ）であり得、 R^{3C} は OH 、 $-OC(=O)R^{''C}$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸であり得、 R^{4C} は OH であり得、 R^{5C} は非置換 C_1-6 アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{2C} は $-(CH_2)_{1-6}N_3$ （例えば、 $-CH_2N_3$ ）であり得、 R^{3C} は OH であり得、 R^{4C} は F であり得る。

10

【0268】

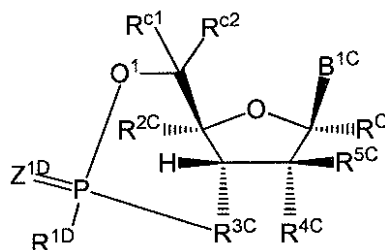
いくつかの実施形態では、

【化251】

20

は、式（I）の化合物が以下の構造を有するように、それぞれ単結合であり得る。

【化252】



30

【化253】

がそれぞれ単結合である場合、 R^{3C} は酸素（ O ）であり得る。いくつかの実施形態では、

40

【化254】

がそれぞれ単結合である場合、 R^{1D} は O^- または OH であり得る。他の実施形態では、

【化 2 5 5】

がそれぞれ単結合である場合、 R^{1D} は—O—所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。例えば、 R^{1D} は—O—非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。

【0 2 6 9】

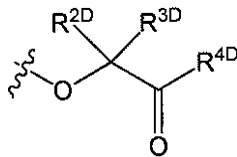
いくつかの実施形態では、

10

【化 2 5 6】

がそれぞれ単結合である場合、 R^{1D} は

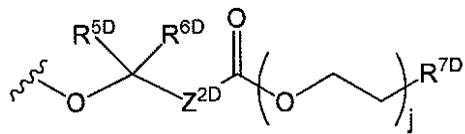
【化 2 5 7】



20

であり得る。他の実施形態では、 R^{1D} は

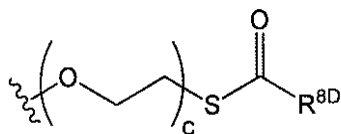
【化 2 5 8】



30

であり得る。例えば、 R^{1D} はイロプロピルオキシカルボニルオキシメチルオキシまたはピバロイルオキシメチルオキシ基であり得る。さらにいくつかの実施形態では、 R^{1B} は

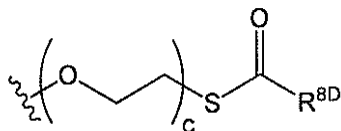
【化 2 5 9】



40

であり得る。S—アシルチオエチル (S A T E) 基は、

【化 2 6 0】

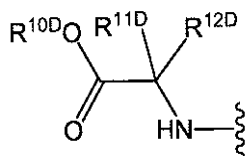


基の一例である。またさらに他の実施形態では、 R^{1D} は所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり得る。

【0270】

所望により置換されたN結合型アミノ酸および所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体の例は本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、 R^{1D} はアラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、バリンおよびそのエステル誘導体から選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^{1D} は以下の所望により置換されたバージョンであり得る：N-アラニンイソプロピルエステル、N-アラニンシクロヘキシルエステル、N-アラニンネオペンチルエステル、N-バリンイソプロピルエステルおよびN-ロイシンイソプロピルエステル。いくつかの実施形態では、 R^{1D} は構造

【化 2 6 1】



を有し得、式中、 R^{10D} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)および所望により置換されたハロアルキルから選択され得； R^{11D} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール(C_{1-6} アルキル)から選択され得； R^{12D} は水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり得；あるいは、 R^{11D} および R^{12D} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。

【0271】

本明細書に記載されるように、 R^{11D} は置換されている場合がある。置換基の例としては、N-アミド、メルカプト、アルキルチオ、所望により置換されたアリール、ヒドロキシ、所望により置換されたヘテロアリール、O-カルボキシおよびアミノから選択される一つまたは複数の置換基が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^{11D} は本明細書に記載されるもの等の非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{11D} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{11D} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{10D} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{10D} はメチル、エチル、イソプロピルまたはネオペンチルであり得る。他の実施形態では、 R^{10D} は所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルであり得る。所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルの例としては、以下の所望により置換されたバージョンが挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。いくつかの実施形態では、 R^{10D} は所望により置換されたシクロ

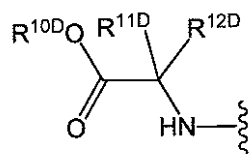
ヘキシルであり得る。さらに他の実施形態では、 R^{10D} は所望により置換されたアリール、例えば、フェニルおよびナフチルであり得る。またさらに他の実施形態では、 R^{10D} は所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル)、例えば、所望により置換されたベンジルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{10D} は所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、例えば、 CF_3 であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{12D} は水素であり得る。他の実施形態では、 R^{12D} は所望により置換された C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{12D} はメチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^{11D} および R^{12D} は一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成し得る。 R^{11D} および R^{12D} に選択される基に応じて、 R^{11D} および R^{12D} が結合している炭素はキラル中心となり得る。いくつかの実施形態では、 R^{11D} および R^{12D} が結合している炭素は (R) -キラル中心であり得る。他の実施形態では、 R^{11D} および R^{12D} が結合している炭素は (S) -キラル中心であり得る。

10

【0272】

適切な

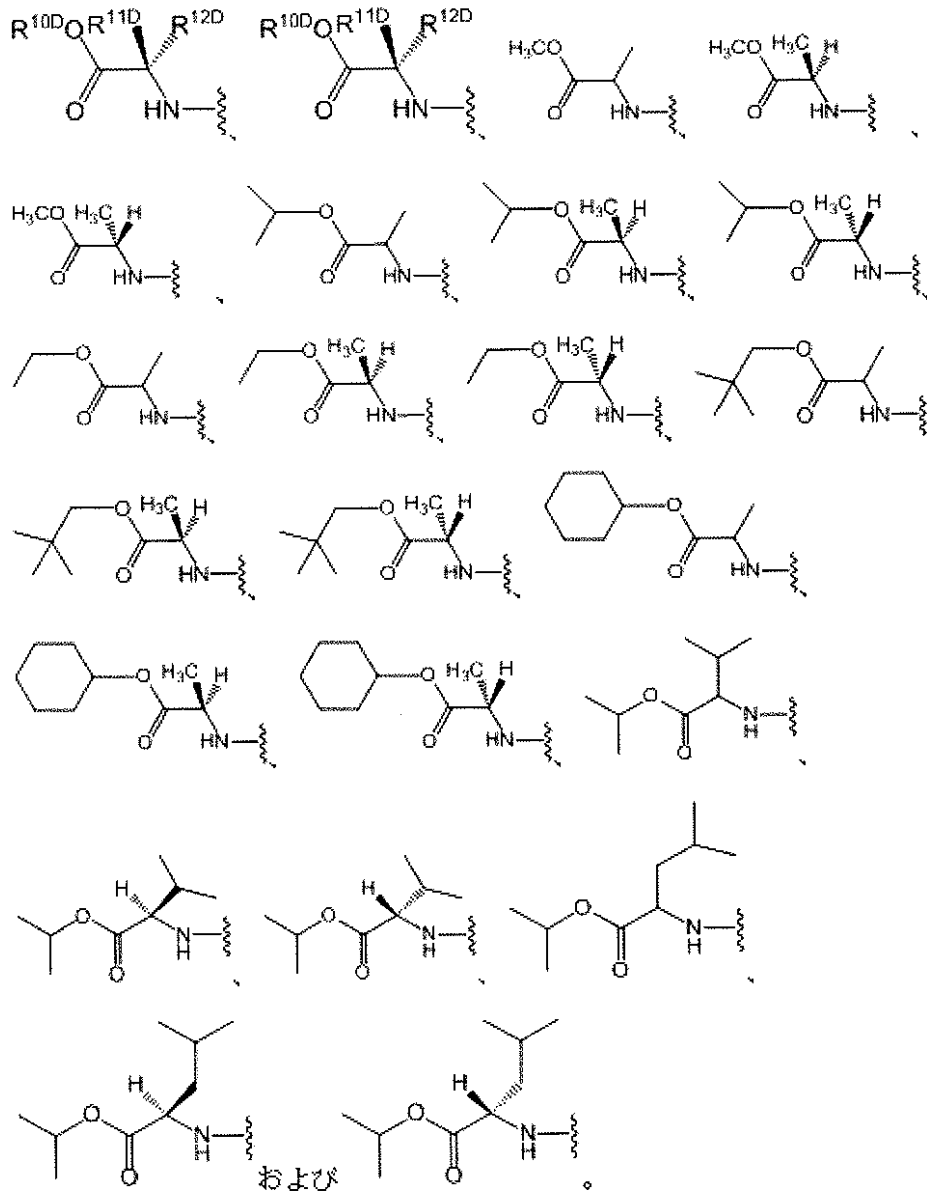
【化262】



20

基の例としては以下が挙げられる：

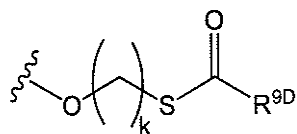
【化 2 6 3】



【0 2 7 3】

いくつかの実施形態では、R^{1D}は

【化 2 6 4】



であり得る。いくつかの実施形態では、R^{9D}は水素であり得る。他の実施形態では、R^{9D}は所望により置換されたC₁₋₂₄アルキルであり得る。さらに他の実施形態では、R^{9D}は所望により置換されたアリール、例えば、所望により置換されたフェニルであり得る。いくつかの実施形態では、R^{9D}は所望により置換されたC₁₋₆アルキルであり

10

20

30

40

50

得る。いくつかの実施形態では、 R^{9D} は非置換 C_{1-6} アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 k は 3 であり得る。他の実施形態では、 k は 4 であり得る。さらに他の実施形態では、 k は 5 であり得る。

【0274】

ペントース環の 1' 位には種々の置換基が存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^C は水素であり得る。いくつかの実施形態では、 R^C は重水素であり得る。さらに他の実施形態では、 R^C は非置換 C_{1-3} アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピルおよびイソプロピル）であり得る。またさらに他の実施形態では、 R^C は非置換 C_{2-4} アルケニル（例えば、エテニル、プロペニル（分岐鎖または直鎖）およびブテニル（分岐鎖または直鎖））であり得る。いくつかの実施形態では、 R^C は非置換 C_{2-3} アルキニル（例えば、エチニルおよびプロピニル（分岐鎖または直鎖））であり得る。他の実施形態では、 R^C は非置換シアノであり得る。

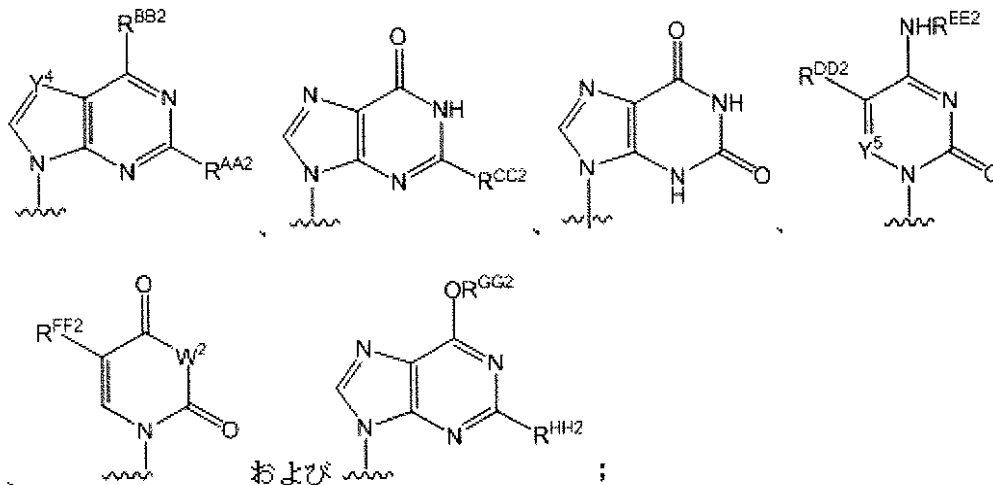
【0275】

いくつかの実施形態では、 Z^{1D} は酸素 (O) であり得る。他の実施形態では、 Z^{1D} は S (硫黄) であり得る。

【0276】

種々の所望により置換されたヘテロ環式塩基がペントース環に結合し得る。いくつかの実施形態では、所望により置換されたヘテロ環式塩基のアミノ基および／またはアミノ基のうちの一つまたは複数が、適切な保護基で保護され得る。例えば、アミノ基はアミノ基および／またはアミノ基をアミドまたはカルバメートに変換することで保護され得る。いくつかの実施形態では、所望により置換されたヘテロ環式塩基または所望により置換されたヘテロ環式塩基には、化合物の溶解性を向上させる基（例えば、 $-(CH_2)_{1-2}-O-P(=O)(OW^{2C})_2$ ）が含まれ得る。いくつかの実施形態では、所望により置換されたヘテロ環式塩基または一つもしくは複数の保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基は、以下の構造のうちの 1 つを有し得：

【化265】



式中、 R^{AA2} は水素、ハロゲンおよび NHR^{JJ2} から選択され得、式中、 R^{JJ2} は水素、 $-C(=O)R^{KK2}$ および $-C(=O)OR^{LL2}$ から選択され得； R^{BB2} はハロゲンまたは NHR^{WW2} であり得、式中、 R^{WW2} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニル、所望により置換された C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{MM2}$ および $-C(=O)OR^{NN2}$ から選択され得； R^{CC2} は水素または NHR^{OO2} であり得、式中、 R^{OO2} は水素、 $-C(=O)R^{PP2}$ および $-C(=O)OR^{QQ2}$ から選択され得； R^{DD2} は水素、重水素、ハロ

10

20

30

40

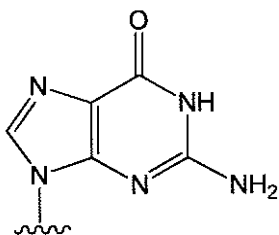
50

ゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され得； R^{EE2} は水素、ヒドロキシ、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{RR2}$ および $-C(=O)OR^{SS2}$ から選択され得； R^{FF2} は水素、ハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され得； Y^4 および Y^5 は独立して N（窒素）または CR^{II2} であり得、式中、 R^{II2} は水素、ハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され得； W^2 は NH、 $-NCH_2-OC(=O)CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$ または $-(CH_2)_{1-2}-O-P(=O)(OW^{2C})_2$ であり得、式中、 W^{2C} は不在 水素および所望により置換された C_{1-6} アルキルから選択され得； R^{GG2} は所望により置換された C_{1-6} アルキルであり得； R^{HH2} は水素または NHR^{TT2} であり得、式中、 R^{TT2} は独立して水素、 $-C(=O)R^{UU2}$ および $-C(=O)OR^{VV2}$ から選択され得； R^{KK2} 、 R^{LL2} 、 R^{MM2} 、 R^{NN2} 、 R^{PP2} 、 R^{QQ2} 、 R^{RR2} 、 R^{SS2} 、 R^{UU2} および R^{VV2} は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（ C_{1-6} アルキル）、ヘテロアリール（ C_{1-6} アルキル）およびヘテロシクリル（ C_{1-6} アルキル）から選択され得る。いくつかの実施形態では、上記の構造は、一つまたは複数の水素を、「置換された」の定義のために提供された置換基の列挙から選択される置換基で置換することによって、修飾され得る。 W^{2C} が不在である場合に、酸素原子が随伴する負電荷を有することは、当業者により理解される。いくつかの実施形態では、塩基上の置換基は式 (II) の化合物の塩の形成をもたらし得る。

【0277】

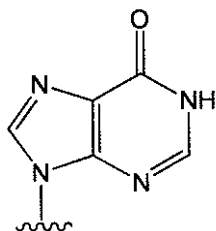
いくつかの実施形態では、 B^{1C} は所望により置換されたプリン塩基であり得る。他の実施形態では、 B^{1C} は所望により置換されたピリミジン塩基であり得る。いくつかの実施形態では、 B^{1C} は

【化266】



であり得る。他の実施形態では、 B^{1C} は

【化267】



10

20

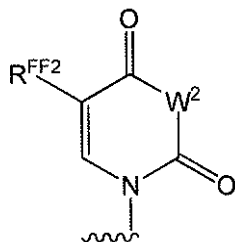
30

40

50

であり得る。さらに他の実施形態では、 B^{1C} は

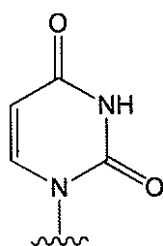
【化268】



10

、例えば、

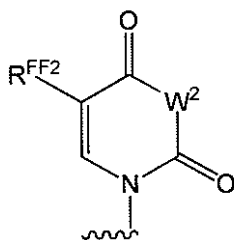
【化269】



20

であり得る。またさらに他の実施形態では、 B^{1C} は

【化270】

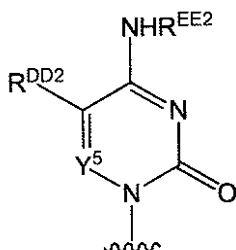


30

であり得、式中、 W^2 は $-NCH_2-OC(=O)CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$ または $-(CH_2)_{1-2}-O-P(=O)(OW^2C)_2$ であり得る。いくつかの実施形態では、 B^{1C} は

40

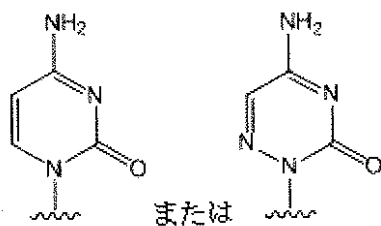
【化271】



50

、例えば、

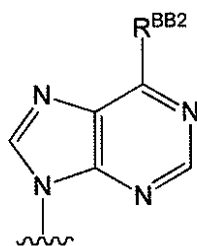
【化 2 7 2】



10

であり得る。他の実施形態では、 R^{DD2} は水素であり得る。さらに他の実施形態では、 B^{1C} は

【化 2 7 3】

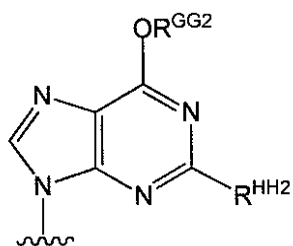


20

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{BB2} は NH_2 であり得る。他の実施形態では、 R^{BB2} は NHR^{WW2} であり得、式中、 R^{WW2} は $-C(=O)R^{MM2}$ または $-C(=O)OR^{NN2}$ であり得る。さらに他の実施形態では、 B^{1C} は

30

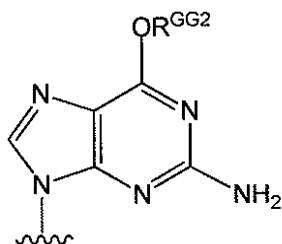
【化 2 7 4】



40

であり得る。いくつかの実施形態では、 B^{1C} は

【化 2 7 5】



10

であり得る。

【0 2 7 8】

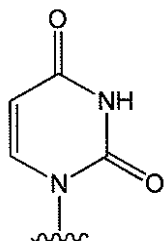
いくつかの実施形態では、 R^{2C} がハロ（例えば、フルオロ）であり；

【化 2 7 6】

が共に不在であり； Z^2 が不在であり； O^2 が OR^{1C} であり； B^{1C} は所望により置換された

20

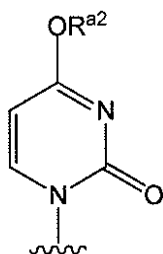
【化 2 7 7】



30

、所望により置換された

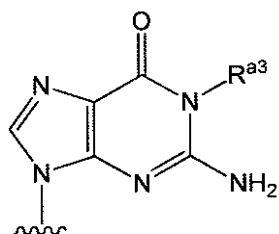
【化 2 7 8】



40

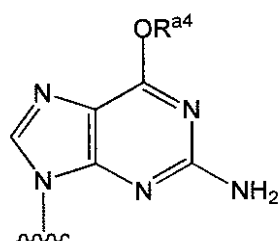
、所望により置換された

【化 2 7 9】



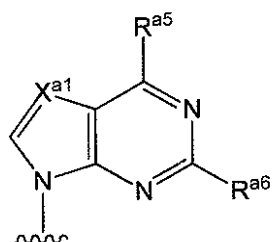
、所望により置換された

【化 2 8 0】



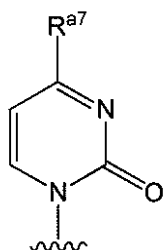
、所望により置換された

【化 2 8 1】



および所望により置換された

【化 2 8 2】



から選択され、式中、 R^{a2} が所望により置換された C_{1-6} アルキルまたは所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^{a3} および R^{a4} が独立して水素、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{3-6} アルケニル、非置換 C_{3-6} アルキニルおよび非置換 C_{3-6} シクロアルキルから選択され、 R^{a5} が NHR^{a8} であり、 R^{a6} が水素、ハロ

10

20

30

40

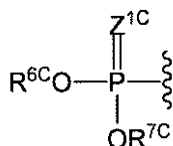
50

ゲンまたは $\text{NHR}^{\text{a}9}$ であり； $\text{R}^{\text{a}7}$ が $\text{NHR}^{\text{a}10}$ であり； $\text{R}^{\text{a}8}$ が水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} アルケニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}11}$ および $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}12}$ から選択され； $\text{R}^{\text{a}9}$ が水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} アルケニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}13}$ および $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}14}$ から選択され； $\text{R}^{\text{a}10}$ が水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} アルケニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}15}$ および $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}16}$ から選択され； $\text{X}^{\text{a}1}$ が N または $-\text{CR}^{\text{a}17}$ であり； $\text{R}^{\text{a}17}$ が水素、ハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択され； $\text{R}^{\text{a}11}$ 、 $\text{R}^{\text{a}12}$ 、 $\text{R}^{\text{a}13}$ 、 $\text{R}^{\text{a}14}$ 、 $\text{R}^{\text{a}15}$ および $\text{R}^{\text{a}16}$ が独立して C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール (C_{1-6} アルキル)、ヘテロアリール (C_{1-6} アルキル) およびヘテロシクリル (C_{1-6} アルキル) から選択される場合； $\text{R}^{3\text{C}}$ は H 、ハロおよび所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され； $\text{R}^{4\text{C}}$ は OH 、ハロ、 N_3 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、所望により置換された O 結合型アミノ酸および $\text{NR}^{\text{D}1}\text{R}^{\text{D}2}$ から選択され；あるいは、 $\text{R}^{4\text{C}}$ は所望により置換された O 結合型アミノ酸であり； $\text{R}^{3\text{C}}$ は H 、ハロ、 OH 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}}$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸から選択され；あるいは、 $\text{R}^{1\text{C}}$ は

10

20

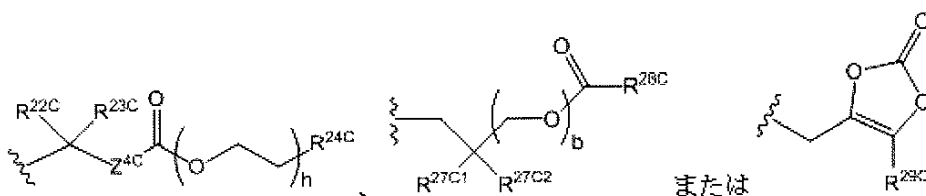
【化 283】



であり、式中、 $\text{R}^{6\text{C}}$ および $\text{R}^{7\text{C}}$ は独立して、 h が 1、2 または 3 である

30

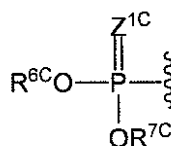
【化 284】



であり；あるいは、 $\text{R}^{1\text{C}}$ は

40

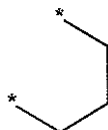
【化 285】



であり、式中、 $\text{R}^{6\text{C}}$ および $\text{R}^{7\text{C}}$ は一緒になって所望により置換された

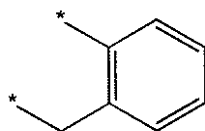
50

【化 2 8 6】



および所望により置換された

【化 2 8 7】



から選択される部分を形成し、 R^6C および R^7C に連結した酸素、リンおよび前記部分は 6 員～10 員の環系を形成している。いくつかの実施形態では、 R^2C がハロ（例えば、フルオロ）であり；

【化 2 8 8】

がそれぞれ単結合である場合； R^4C は $-OC(=O)R^D$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸である。いくつかの実施形態では、 R^2C が非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンまたは $-(CH_2)_{1-6}N_3$ であり；

【化 2 8 9】

が共に不在であり； Z^2 が不在であり； O^2 が OR^1C であり； R^3C が OH、 $-OC(=O)R^C$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸であり； R^4C がハロである場合； R^5C は所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^2C が非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンまたは $-(CH_2)_{1-6}N_3$ であり；

【化 2 9 0】

が共に不在であり； Z^2 が不在であり； O^2 が OR^1C であり； R^4C がハロであり； R^5C が H またはハロである場合； R^3C は H またはハロである。いくつかの実施形態では

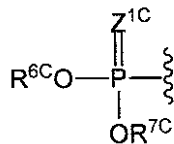
、 R^{2C} が非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンまたは $-(CH_2)_{1-6}N_3$ であり；

【化 2 9 1】

が共に不在であり； Z^2 が不在であり； O^2 が OR^{1C} であり； R^{3C} が OH 、 $-OC(=O)R^{''C}$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸であり； R^{4C} がハロであり； R^{5C} が H またはハロであり； R^{1C} が

10

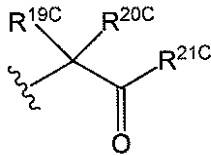
【化 2 9 2】



20

である場合、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は

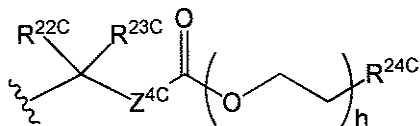
【化 2 9 3】



30

であり、式中、 R^{21C} は独立して所望により置換された $-O-$ ヘテロアリールおよび所望により置換された $-O-$ 単環式ヘテロシクリルから選択され；あるいは、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は

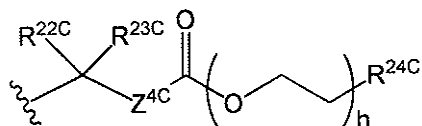
【化 2 9 4】



40

であり、式中、 h は 1、2 または 3 であり；あるいは、 R^{6C} および R^{7C} の少なくとも一方は

【化 2 9 5】



であり、式中、 h は0であり、 R^{24C} は所望により置換された—O—ヘテロアリールまたは所望により置換された—O—単環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{2C} が非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンまたは $-(CH_2)_{1-6}N_3$ であり；

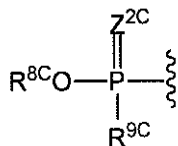
10

【化 2 9 6】

が共に不在であり； Z^2 が不在であり； O^2 が OR^{1C} であり； R^{3C} がOH、 $-OC(=O)R^{7C}$ または所望により置換されたO結合型アミノ酸であり； R^{4C} がハロであり； R^{5C} がHまたはハロであり； R^{1C} が

20

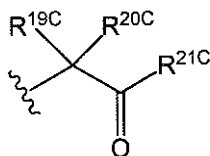
【化 2 9 7】



である場合； R^{8C} は

30

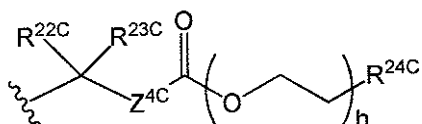
【化 2 9 8】



であり、式中、 R^{21C} は独立して所望により置換された—O—ヘテロアリールおよび所望により置換された—O—単環式ヘテロシクリルから選択され；あるいは、 R^{8C} は

40

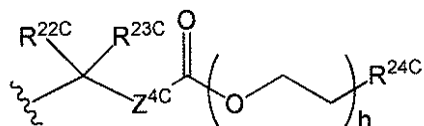
【化 2 9 9】



であり、式中、 h は1、2または3であり；あるいは、 R^{8C} は

50

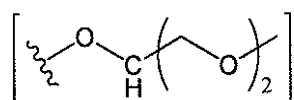
【化 3 0 0】



であり、式中、 h は0であり、 R^{24C} は所望により置換された-O-ヘテロアリール、
所望により置換された-O-単環式ヘテロシクリルまたは

10

【化 3 0 1】



である。いくつかの実施形態では、

【化 3 0 2】

が共に不在であり； Z^2 が不在であり； O^2 がOHであり； R^{2C} がメチルであり； R^{3C} がOHである場合； R^{4C} はハロ、 $-OC(=O)R^{5D}$ または所望により置換された
O結合型アミノ酸である。いくつかの実施形態では、

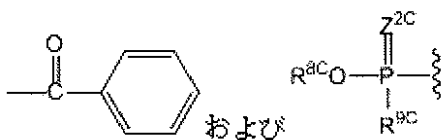
20

【化 3 0 3】

が共に不在であり； Z^2 が不在であり； O^2 が OR^{1C} であり； R^{2C} がハロ（例えば、
F）であり； R^{3C} がOHまたは $-OC(=O)R^{5C}$ であり； R^{4C} がハロ（例えば、
F）であり； R^{5C} がメチル、エチルまたはエテニルである場合； R^{1C} はH、

30

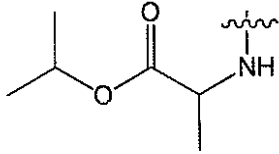
【化 3 0 4】



40

から選択され得ず、式中、 R^{8C} は非置換アリールであり； R^{9C} は

【化 3 0 5】

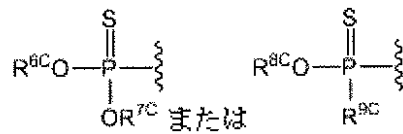


であり、 Z^{2C} は酸素である。いくつかの実施形態では、 R^{2C} がハロ（例えば、F）であり、 R^{3C} がOHであり、 R^{4C} が NH_2 であり、 R^{4C} が非置換 C_{1-6} アルキル（例えば、 CH_3 ）であり、

【化 3 0 6】

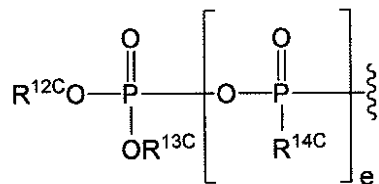
が共に不在である場合、 R^{1C} はHにはなり得ず。いくつかの実施形態では、 R^{1C} が

【化 3 0 7】



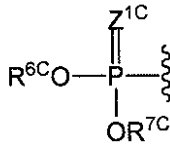
であり； R^{6C} が

【化 3 0 8】



であり； R^{8C} が所望により置換されたアリールであり、 R^{9C} が所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステルである場合； R^{5C} はH、ハロ、所望により置換された C_{1-6} アルキルまたは所望により置換された C_{2-6} アルケニルである。いくつかの実施形態では、例えば、 R^{3C} がハロ（例えば、フルオロ）であり、 R^{4C} がOHである場合、 R^{1C} は水素（H）ではない。いくつかの実施形態では、例えば、 R^{4C} がハロ（例えば、フルオロ）であり、 R^{3C} がOHである場合、 R^{1C} は

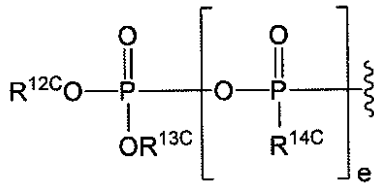
【化 3 0 9】



ではなく、式中、 $\text{Z}^{1\text{C}}$ は O であり、 $\text{R}^{6\text{C}}$ は

10

【化 3 1 0】



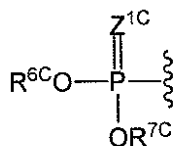
である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は水素 (H) ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ はフルオロ (F) ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は $-\text{CN}$ ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は $-\text{CHF}_2$ ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{5\text{C}}$ は水素またはハロゲンではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{4\text{C}}$ はハロゲンではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{4\text{C}}$ はフルオロ (F) ではない。他の実施形態では、 $\text{R}^{4\text{C}}$ はクロロ (Cl) ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は非置換 C_{1-4} アルキルではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は非置換 C_{2-4} アルケニルではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は非置換 C_{2-4} アルキニルではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ ハロゲンではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{N}_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}_2$ ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2\text{C}}$ はハロゲン (例えば、フルオロ) ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{5\text{C}}$ がフルオロである場合、 $\text{R}^{4\text{C}}$ は水素ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{5\text{C}}$ は所望により置換された C_{2-6} アルキニルではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{5\text{C}}$ は所望により置換された C_{2-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルから選択されない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{5\text{C}}$ が所望により置換された C_{2-6} アルキニルである場合、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は水素 (H) ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{5\text{C}}$ は $-\text{OH}$ ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{4\text{C}}$ は水素 (H) ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{4\text{A}}$ は N_3 ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{4\text{A}}$ は NH_2 ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{6\text{C}}$ は所望により置換されたアリールではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{6\text{C}}$ は非置換アリールではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{9\text{C}}$ は N-アラニンイソプロピルエステルではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{5\text{C}}$ は所望により置換された C_{1-6} アルキルではない。例えば、 $\text{R}^{5\text{C}}$ は非置換 C_{1-6} アルキル、例えば、メチルではない。いくつかの実施形態では、 $\text{B}^{1\text{C}}$ は所望により置換されたウラシル、例えば、ハロ置換ウラシルではない。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{1\text{C}}$ が水素、所望により置換されたアシル、

20

30

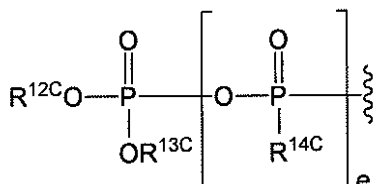
40

【化 3 1 1】

(式中、R^{6C}は

【化 3 1 2】

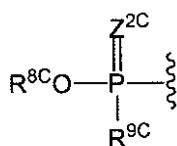
10



であり得る)、または

20

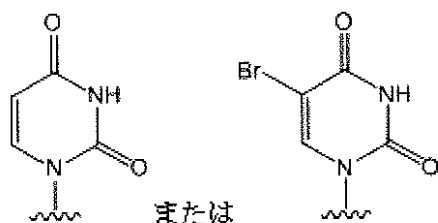
【化 3 1 3】



(式中、R^{8C}は非置換もしくは置換フェニルまたは非置換もしくは置換されたナフチルであり、R^{9C}は所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステルである)であり；R^{2C}がフルオロであり、R^{3C}がOHまたは—C(=O)—非置換もしくは置換フェニルであり；R^{4C}がフルオロであり；R^{5C}がC₁—₄アルキル(例えば、メチル)である場合；B^{1C}は所望により置換されたピリミジン塩基、例えば、

30

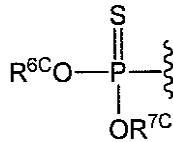
【化 3 1 4】



40

にはなり得ない。いくつかの実施形態では、R^{1C}が

【化 3 1 5】



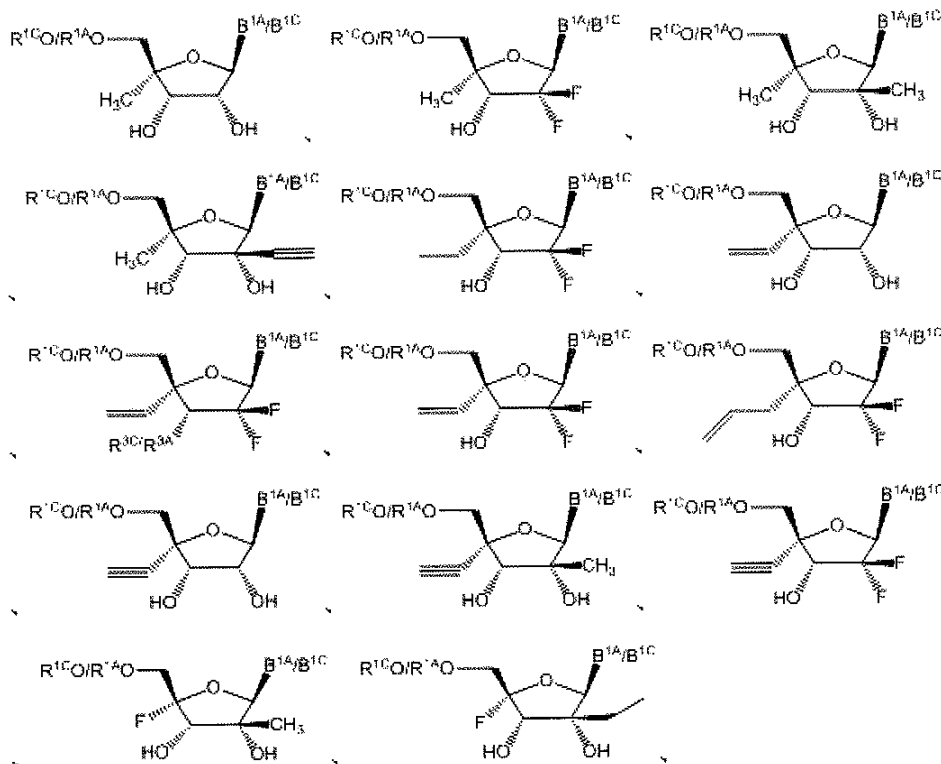
であり、 R^{2C} が H であり、 R^{3C} が OH であり、 R^{4C} が OH または ハロゲン（例えば、F）である場合、 R^{5C} は所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルまたは所望により置換された C_{2-6} アルキニルではない。

10

【0 2 7 9】

式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩の例としては、限定はされないが、以下が挙げられる：

【化 3 1 6】

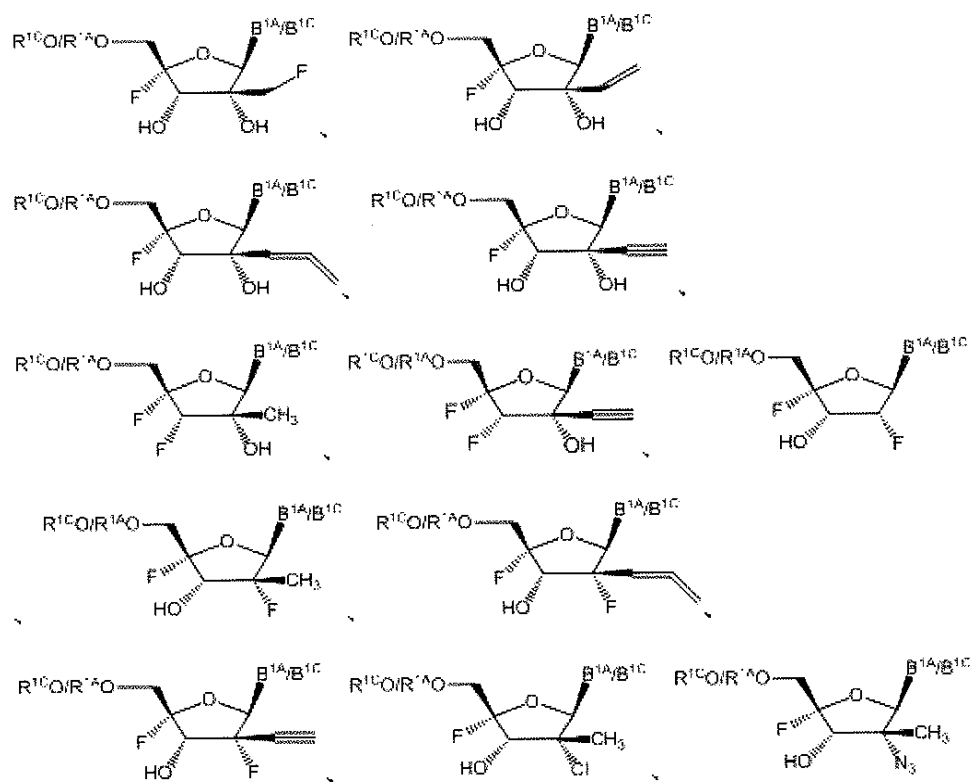


20

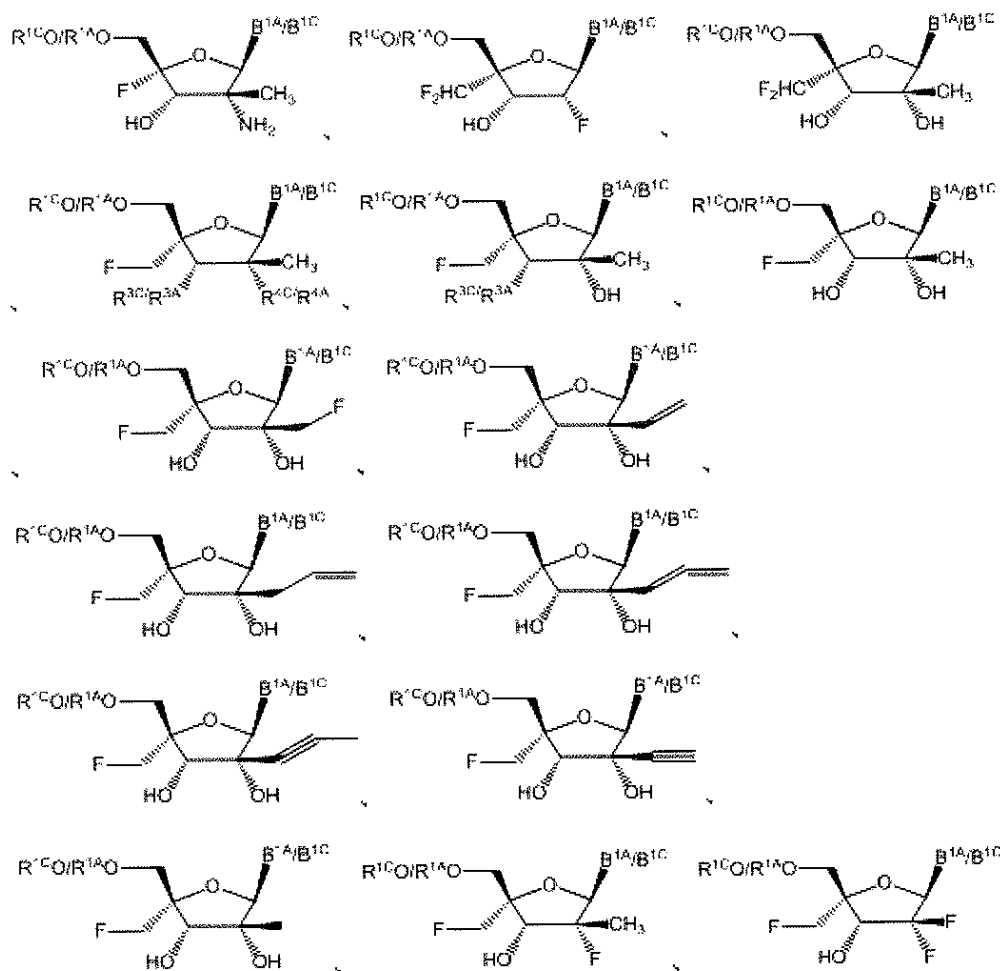
30

40

【化 3 1 7】



【化 3 1 8】



10

20

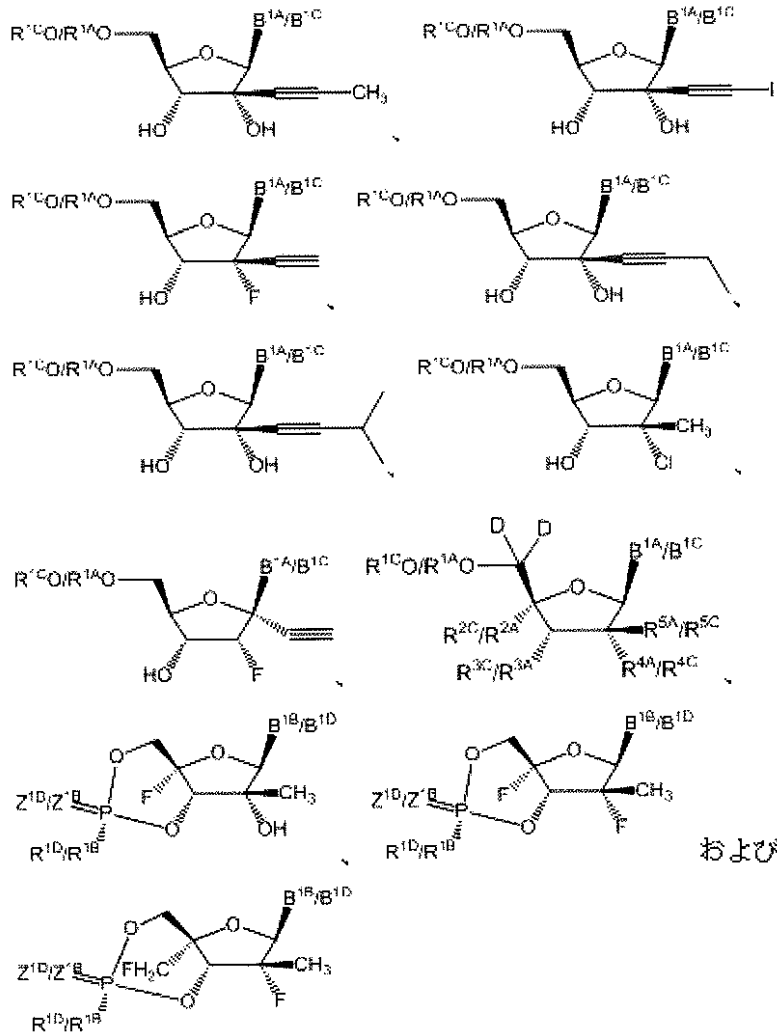
30

[illegible]

20

30

【化 3 2 0】

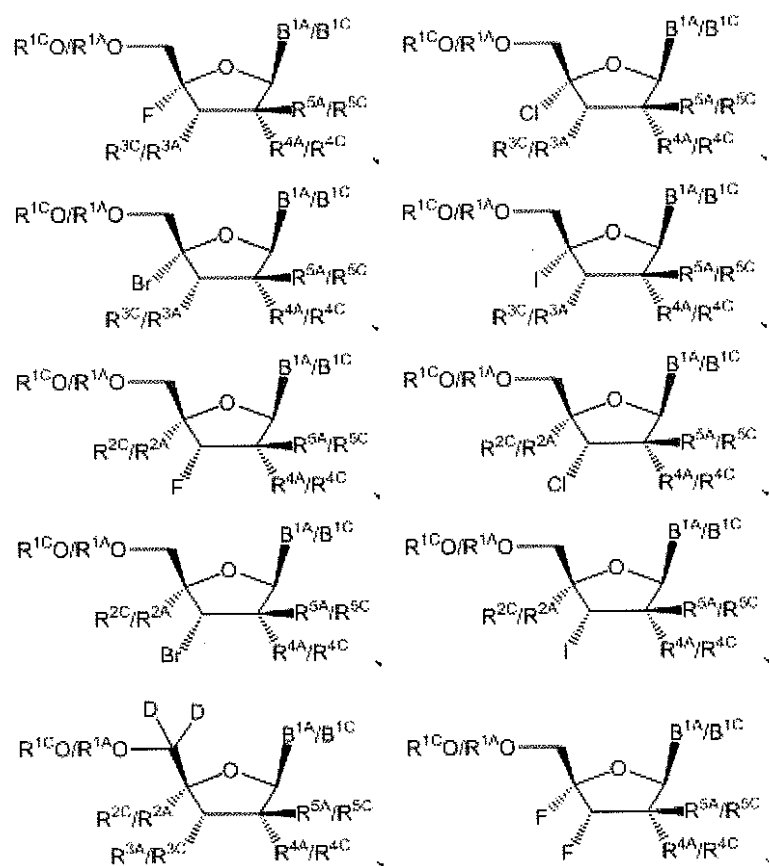


、または上記の薬剂的に許容できる塩。

【0 2 8 0】

式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物または上記の薬剂的に許容できる塩のさらなる例としては、限定はされないが、以下が挙げられる：

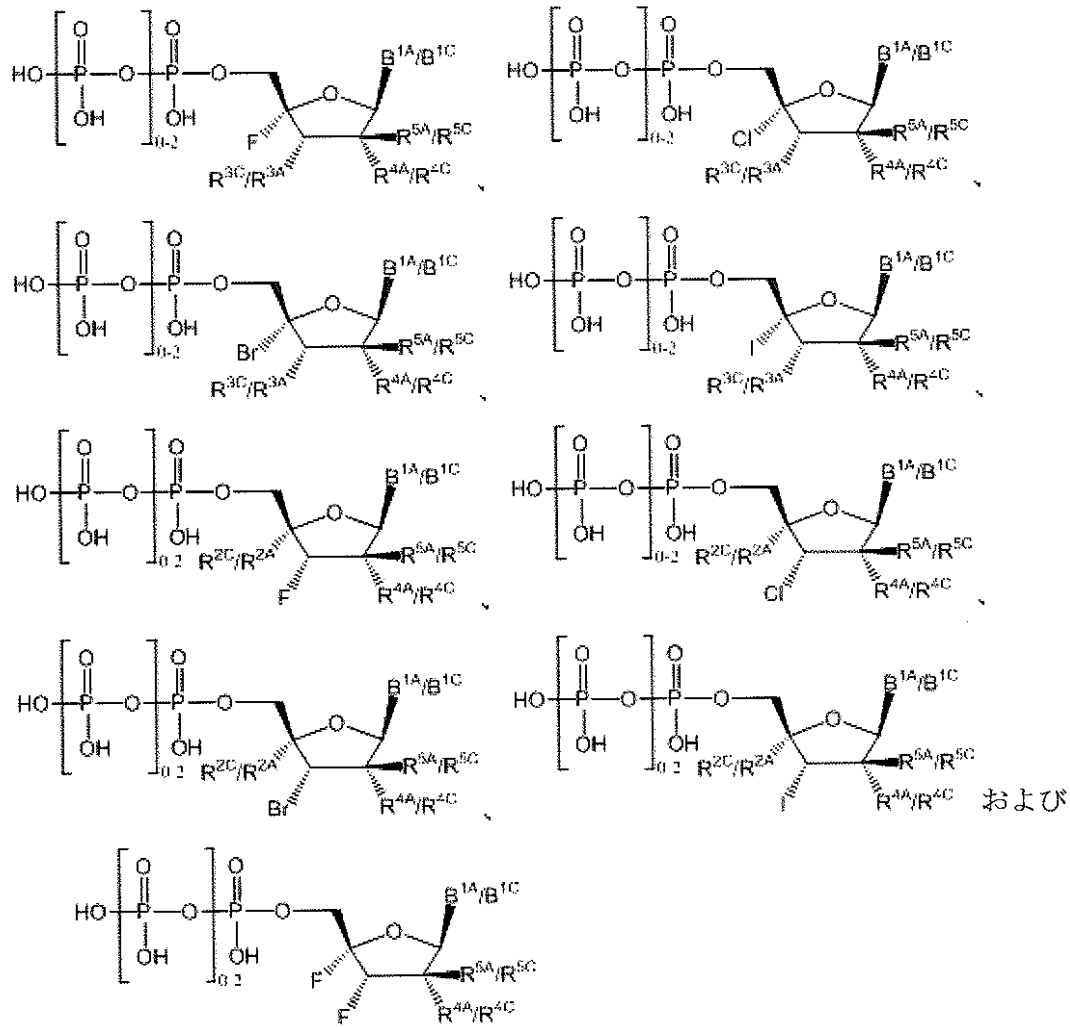
【化 3 2 1】



10

20

【化 3 2 2】



10

20

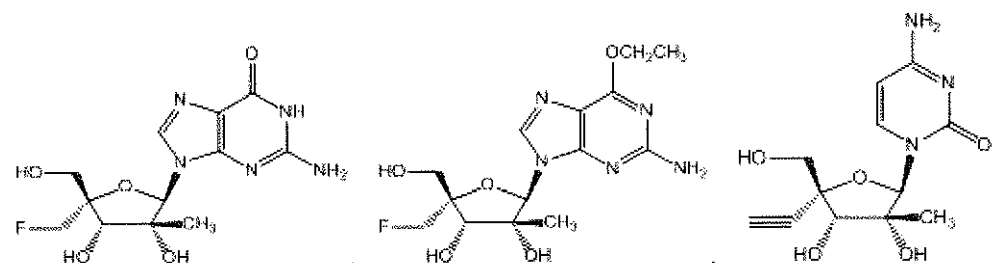
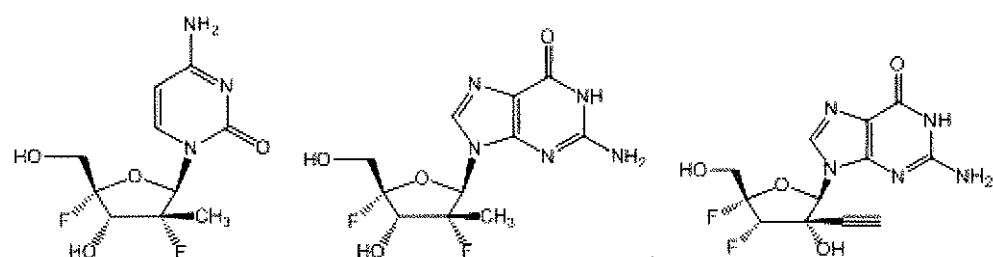
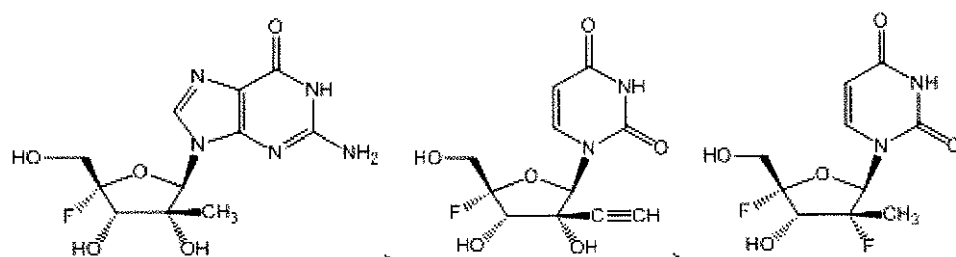
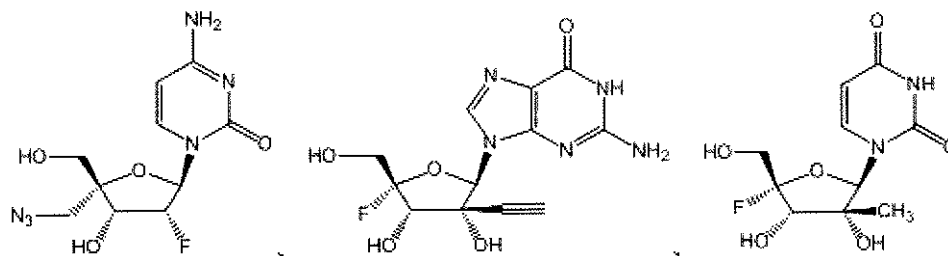
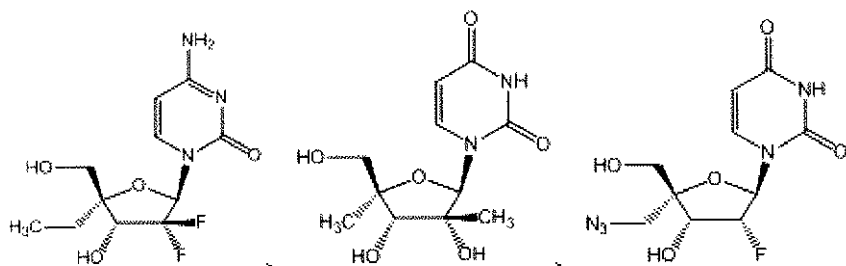
30

、または上記の薬剂的に許容できる塩。

【0281】

いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩は、以下から選択され得る：

【化 3 2 3】



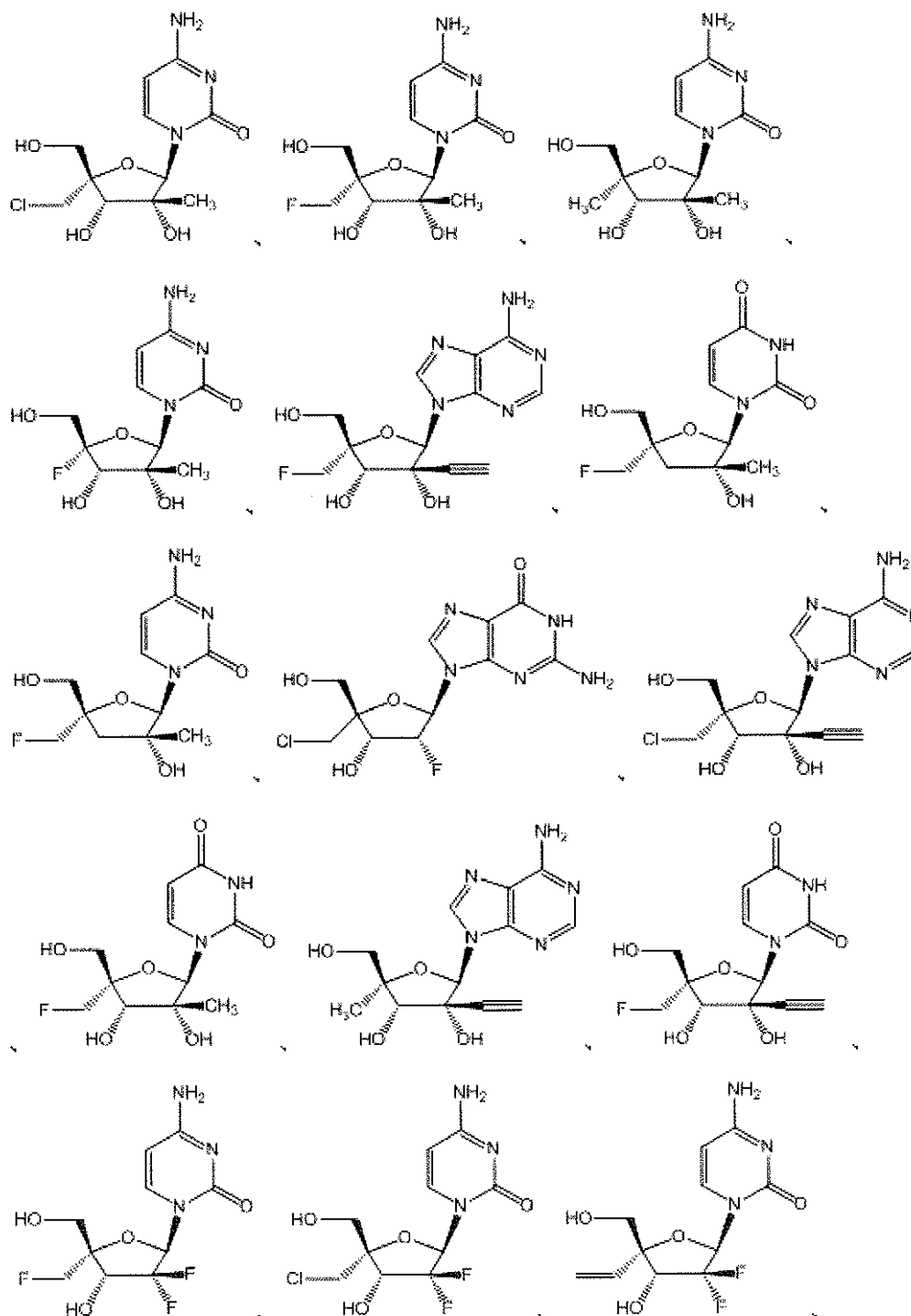
10

20

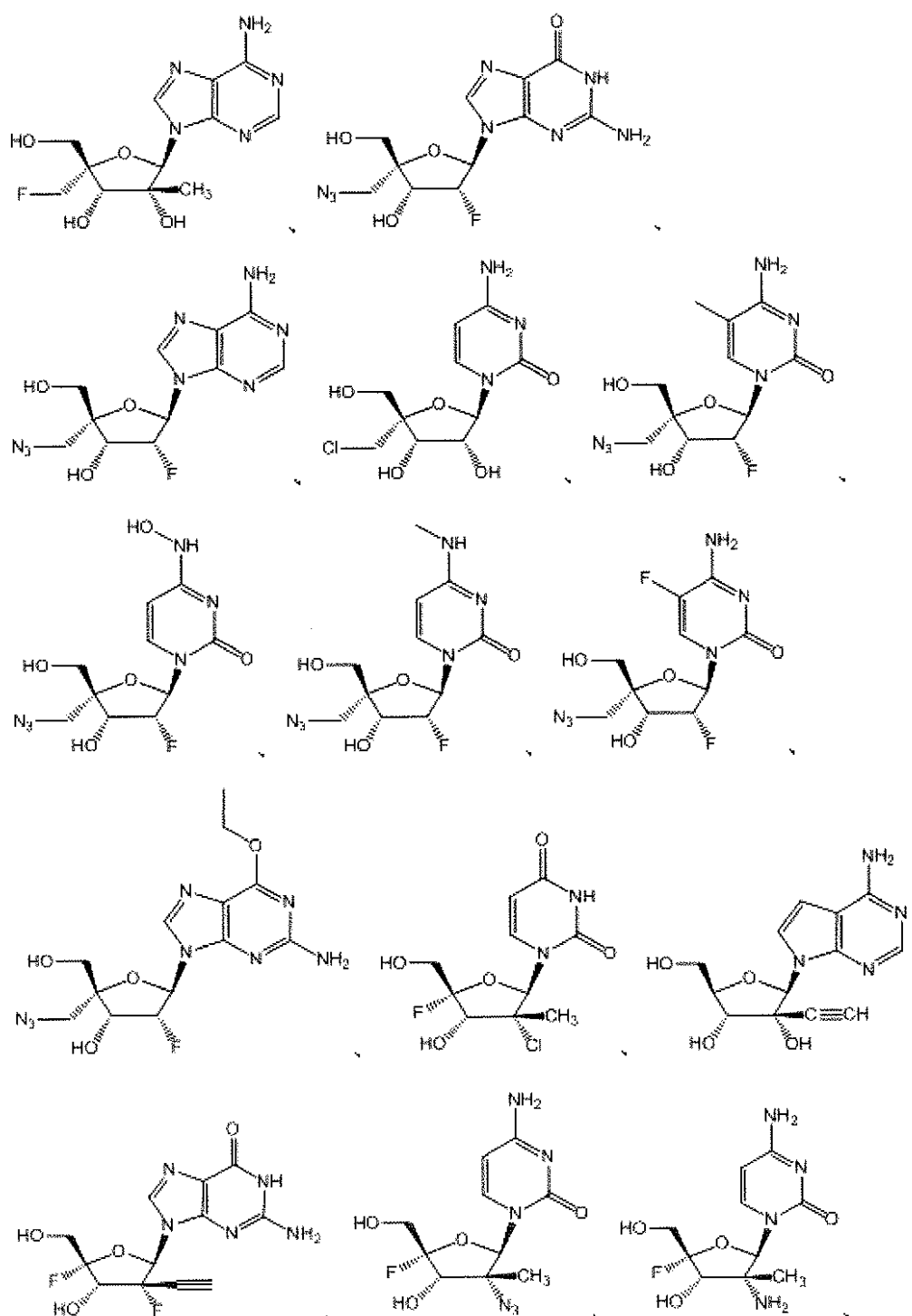
30

40

【化 3 2 4】



【化 3 2 5】



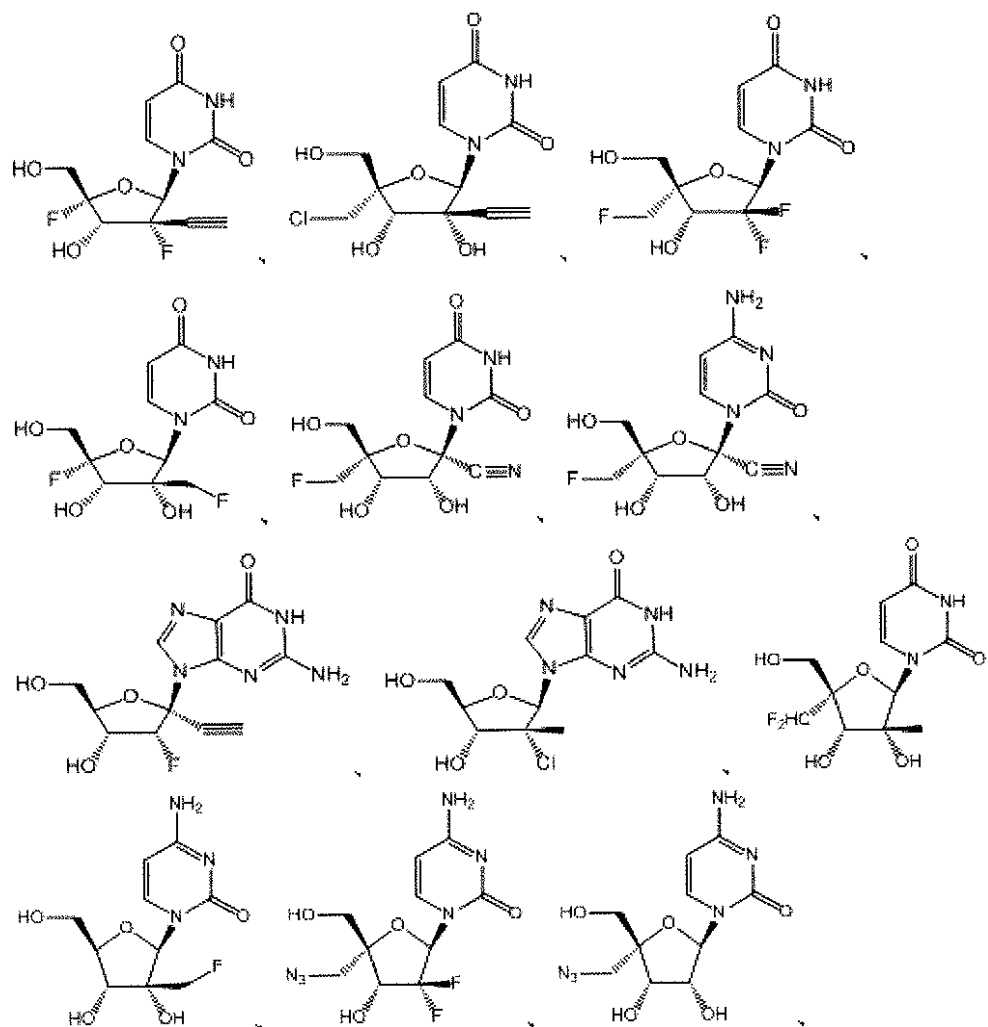
10

20

30

40

【化 3 2 6】

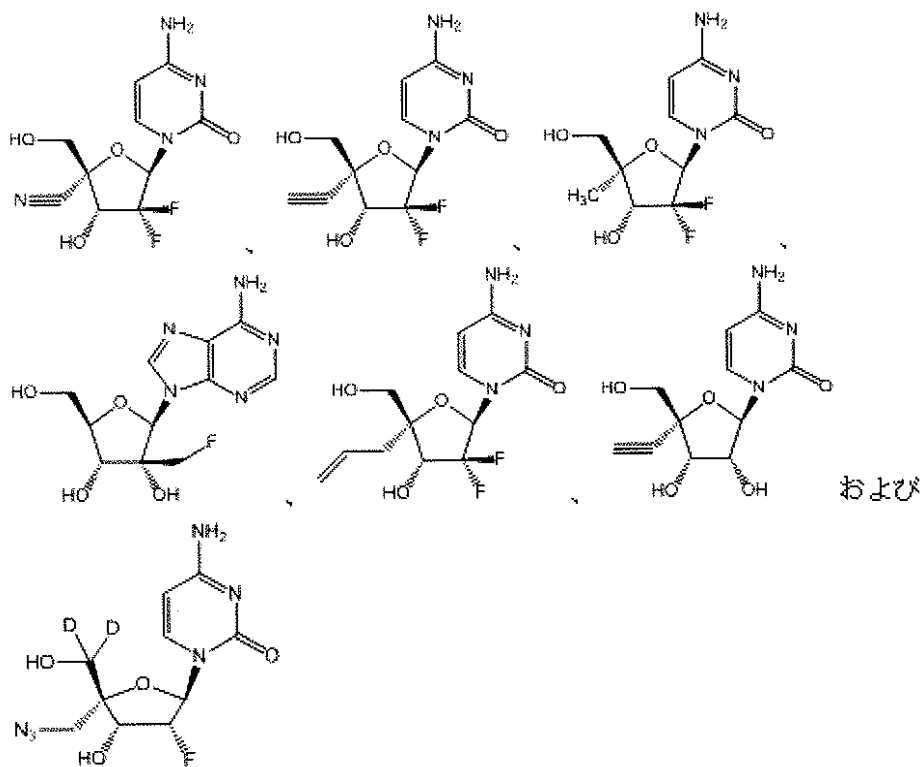


10

20

30

【化 3 2 7】



10

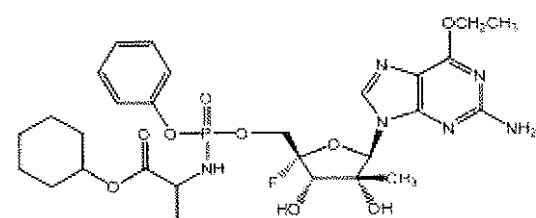
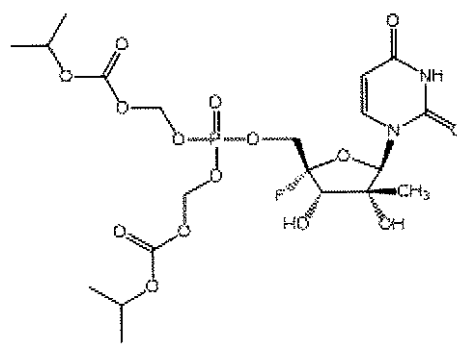
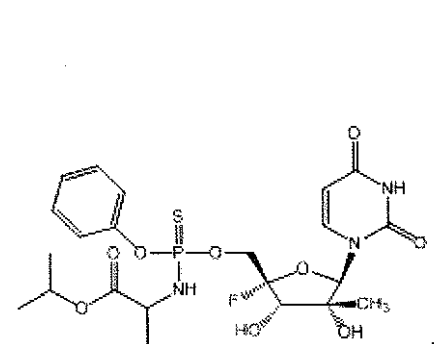
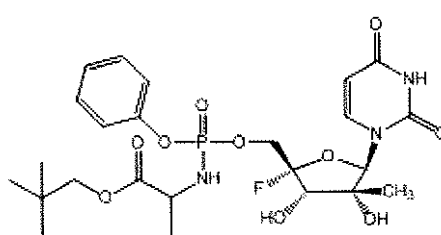
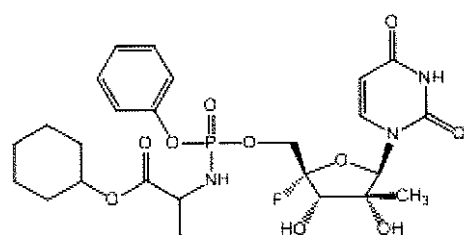
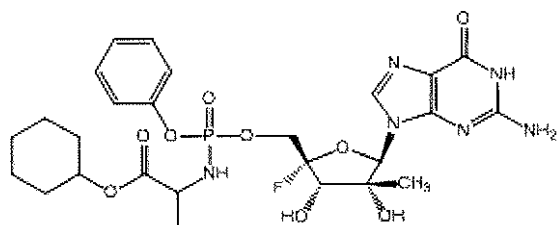
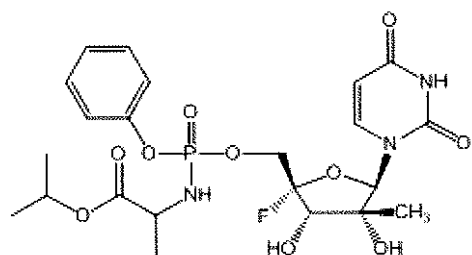
20

、または上記の薬剂的に許容できる塩。

【0 2 8 2】

いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩は、以下から選択され得る：

【化 3 2 8】



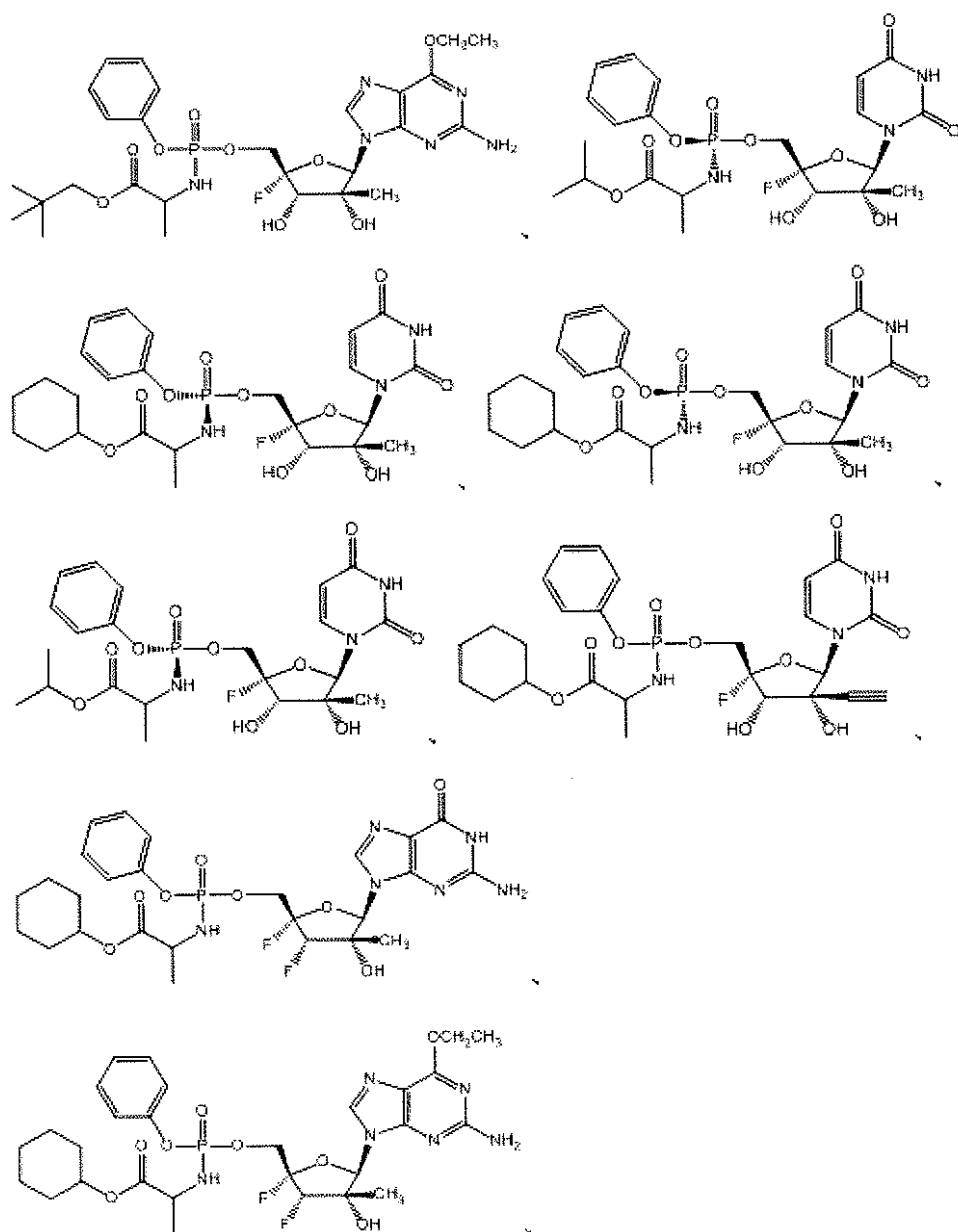
10

20

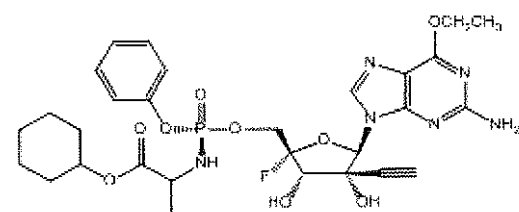
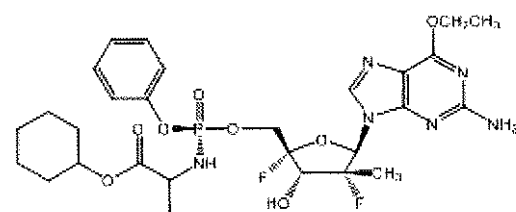
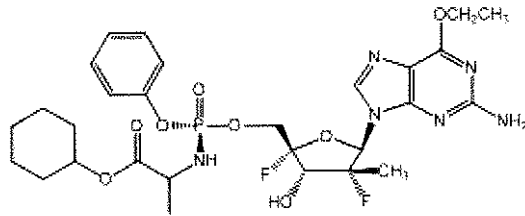
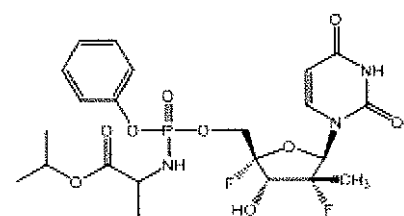
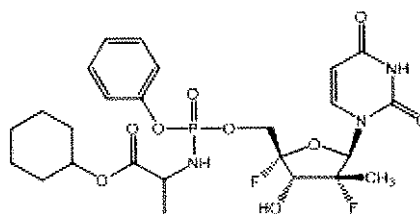
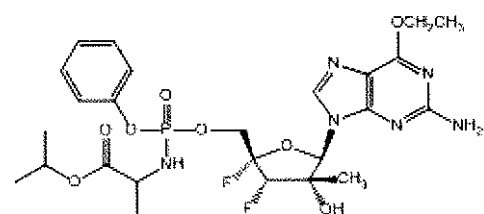
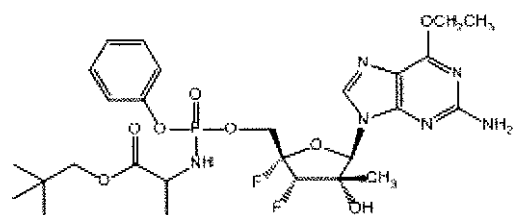
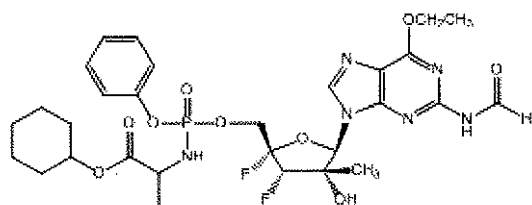
30

40

【化 3 2 9】



【化 3 3 0】



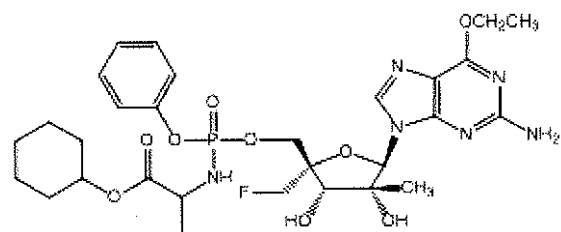
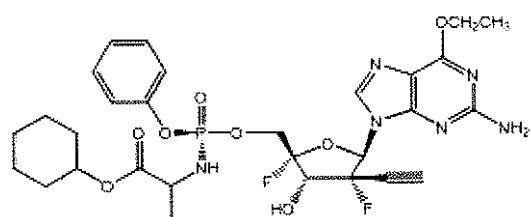
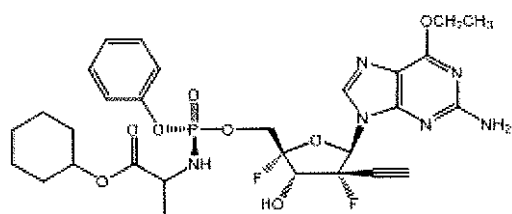
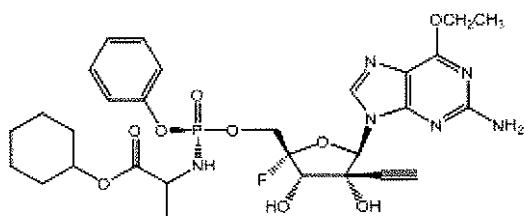
10

20

30

40

【化 3 3 1】

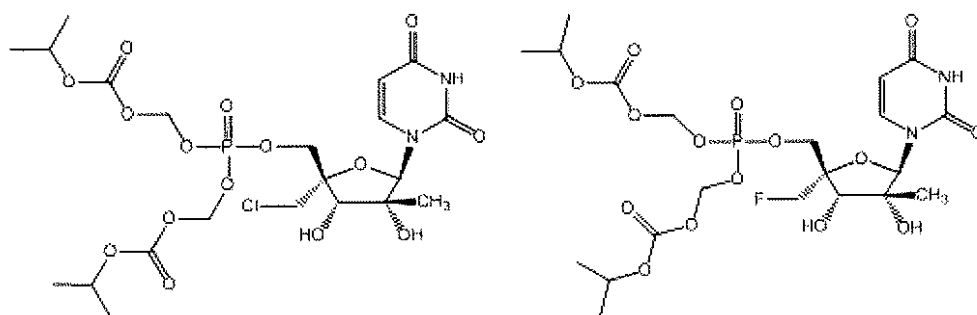


10

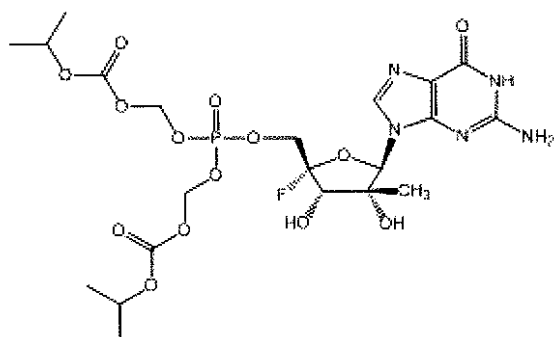
20

30

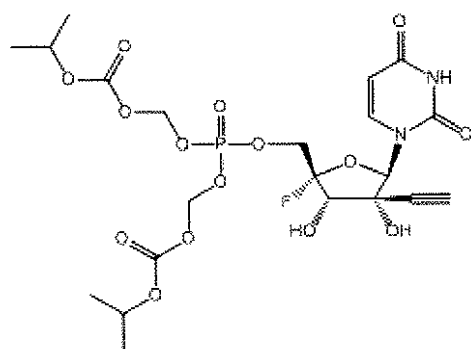
【化 3 3 2】



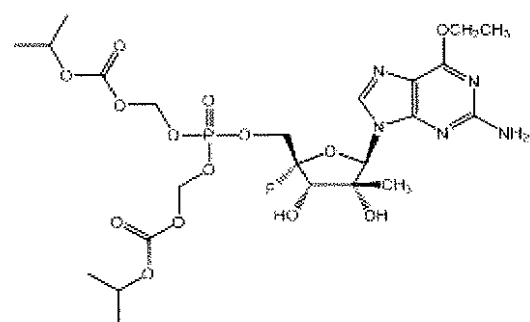
10



20

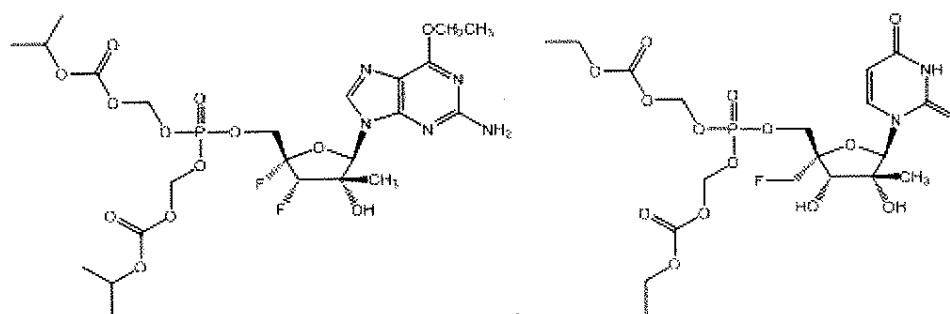


30

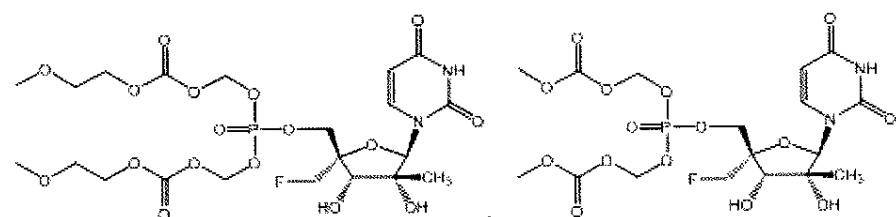
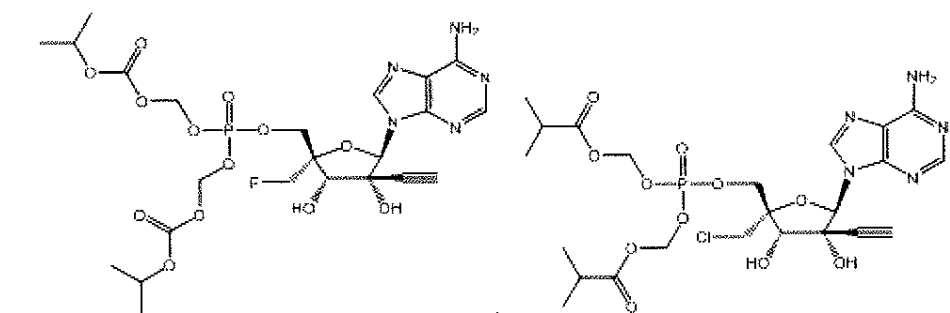


40

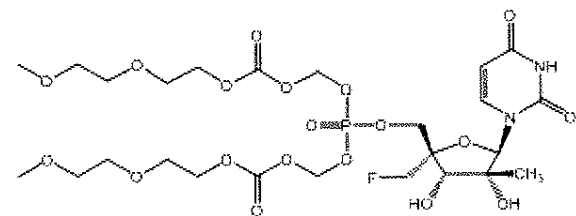
【化 3 3 3】



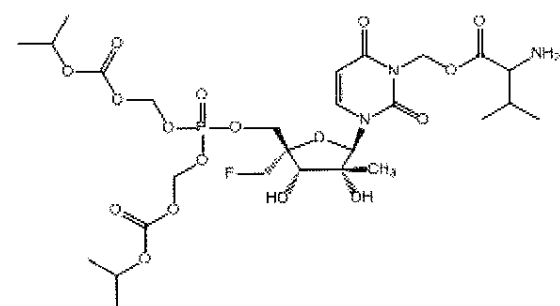
10



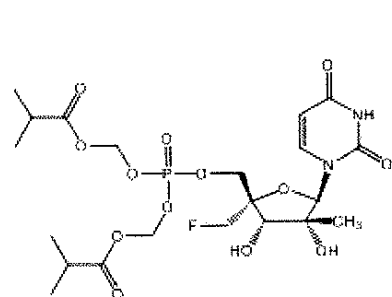
20



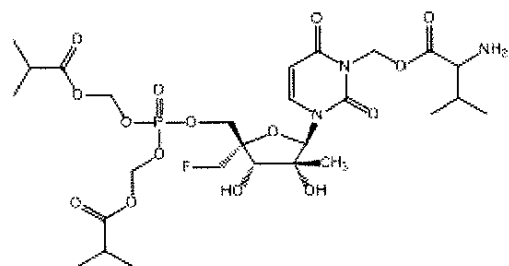
30



40

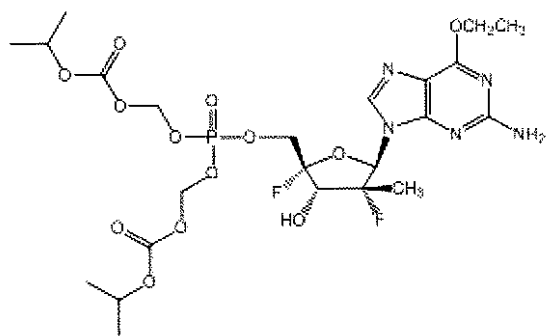
CC(=O)OCCOP(=O)(OC(=O)C)OC[C@H]1O[C@@H](F)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1C

The chemical structure shows a pyrimidine ring substituted with a 2-oxo-1,3-dihydro-4H-pyrimidin-4-yl group. This pyrimidine is linked via a methylene group to a 2-oxo-1,3-dihydro-4H-pyrimidin-4-yl group. The sugar moiety is a 2-deoxy-2-fluoro-3,4-dihydroxy-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-4-yl group. The sugar is protected with a 2-oxo-1,3-dihydro-4H-pyrimidin-4-yl group at the 2-position and a 2-oxo-1,3-dihydro-4H-pyrimidin-4-yl group at the 3-position. The sugar is also linked via a methylene group to a 2-oxo-1,3-dihydro-4H-pyrimidin-4-yl group.

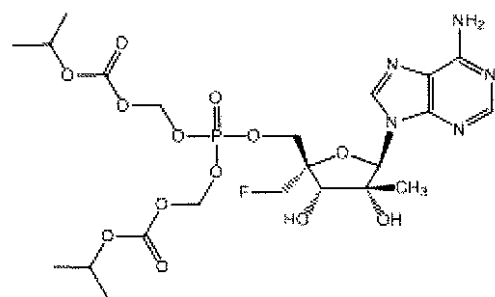


The chemical structure represents the active moiety of the prodrug. It features a pyrimidine ring with a methyl group (CH₃) at the 5-position, a hydroxyl group (OH) at the 4-position, and a fluorine atom (F) at the 2-position. The pyrimidine ring is connected via a phosphate group to a bis-phosphate ester, which is further linked to a bis-phosphate ester.

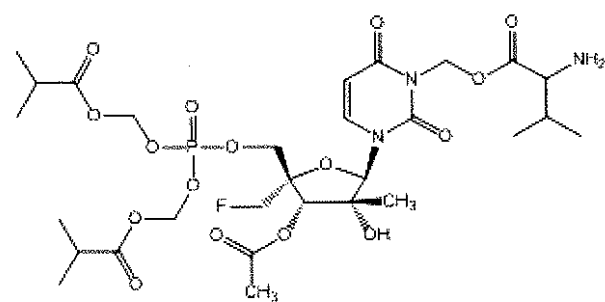
【化 3 3 5】



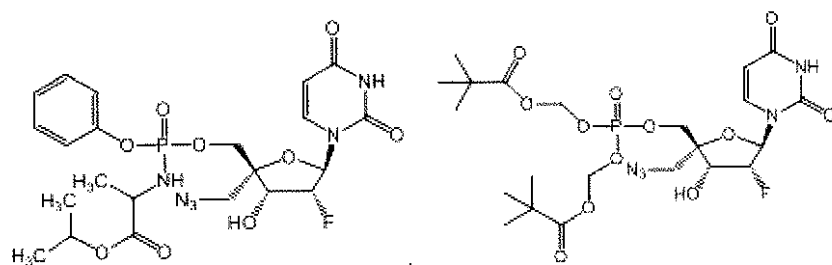
10



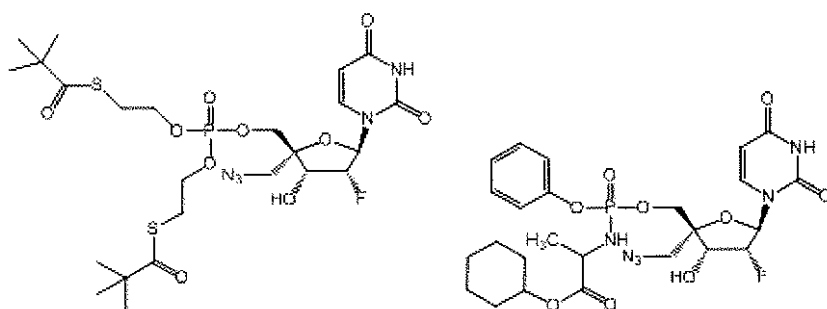
20



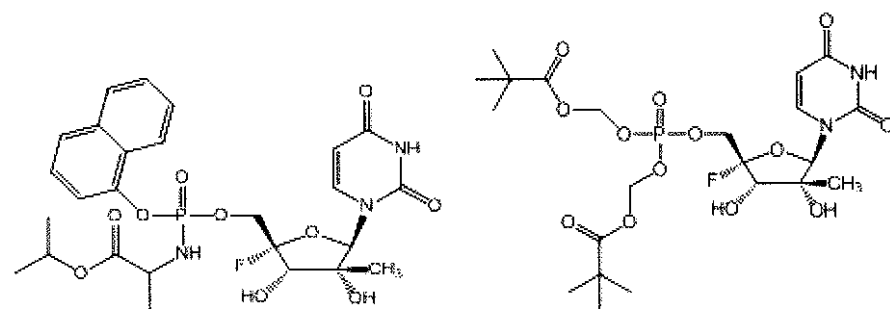
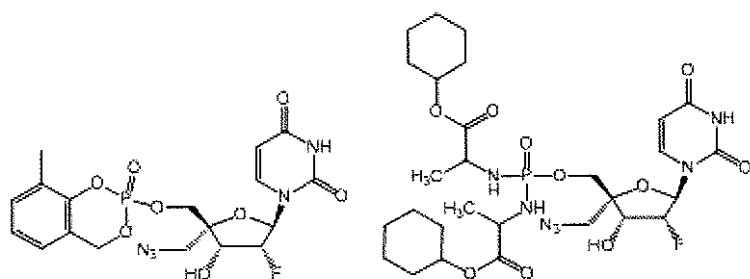
30



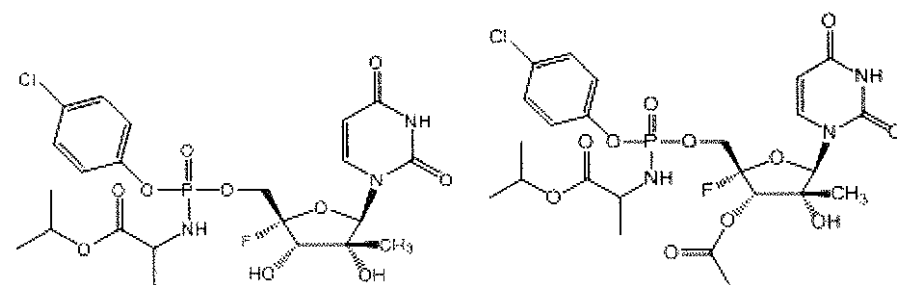
【化 3 3 6】



10

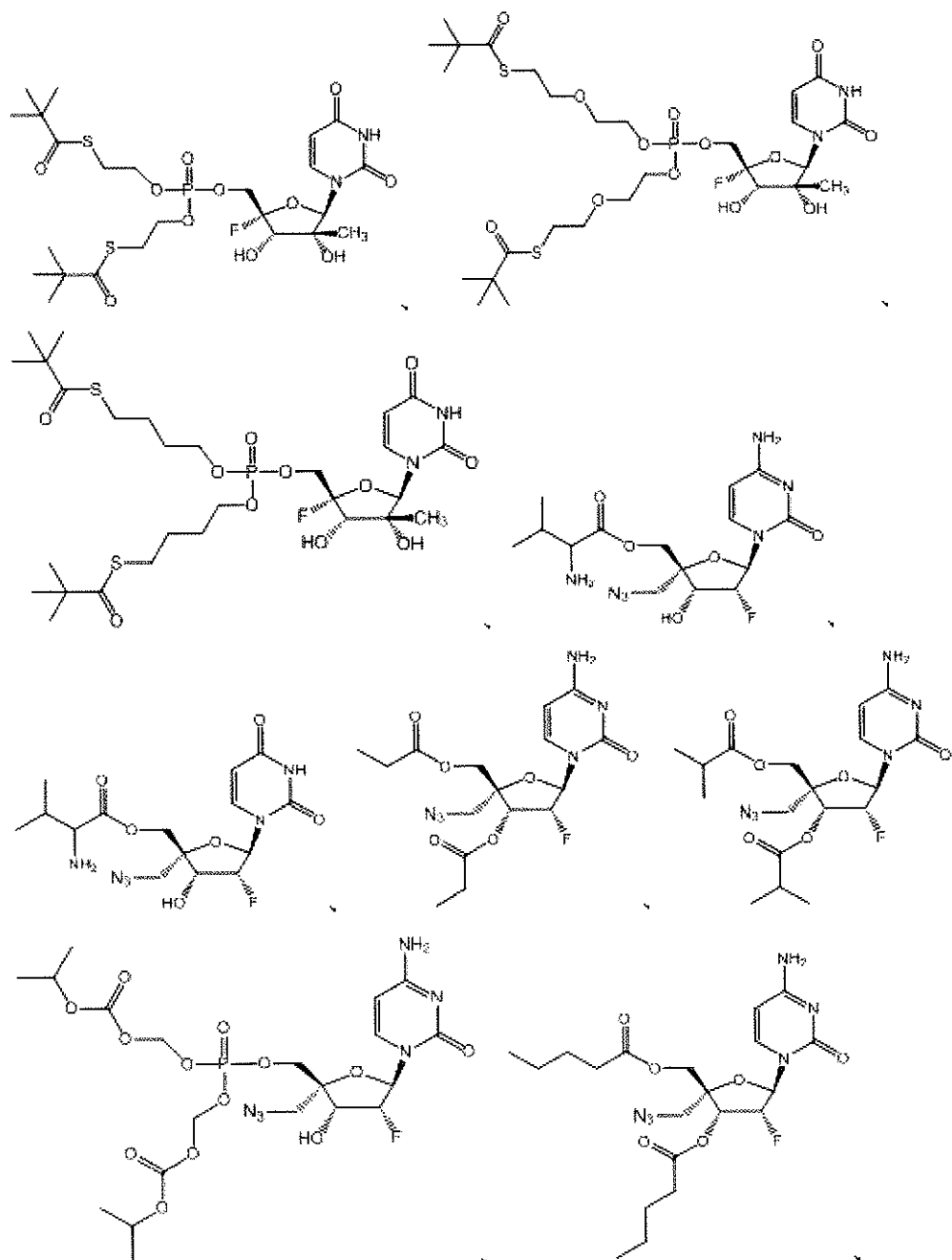


20



30

【化 3 3 7】

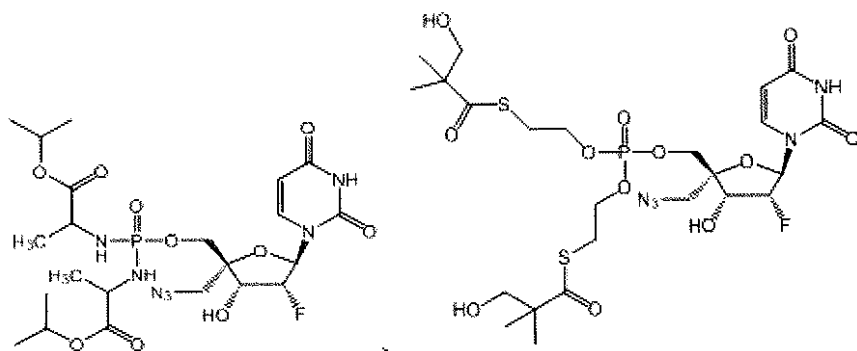


10

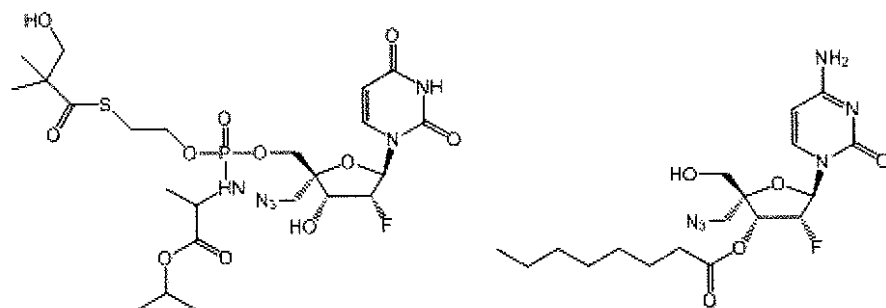
20

30

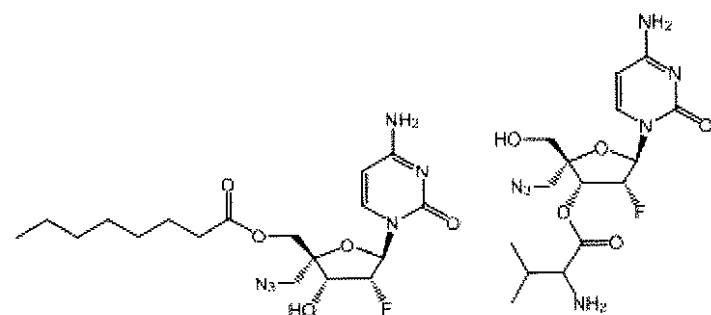
【化 3 3 8】



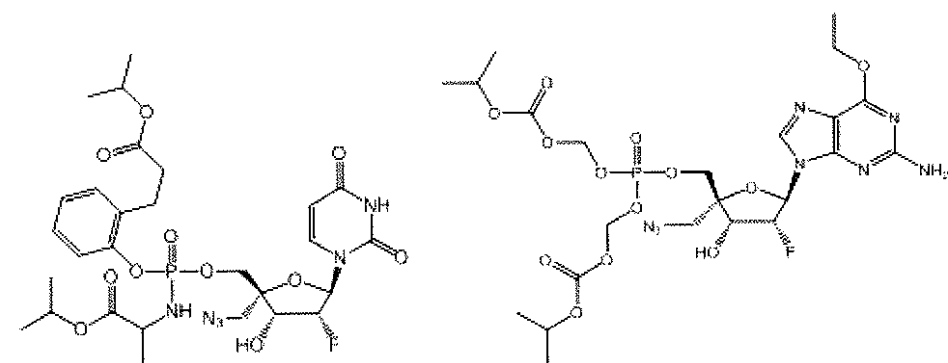
10



20

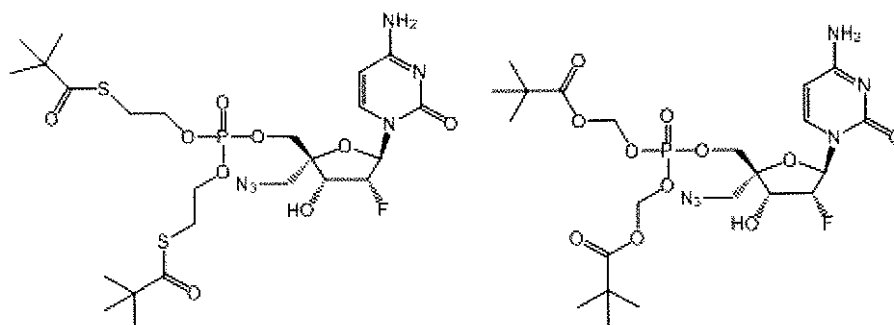


30

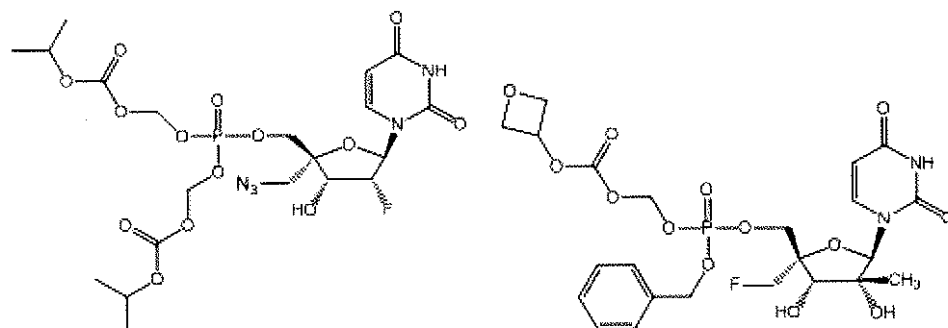


40

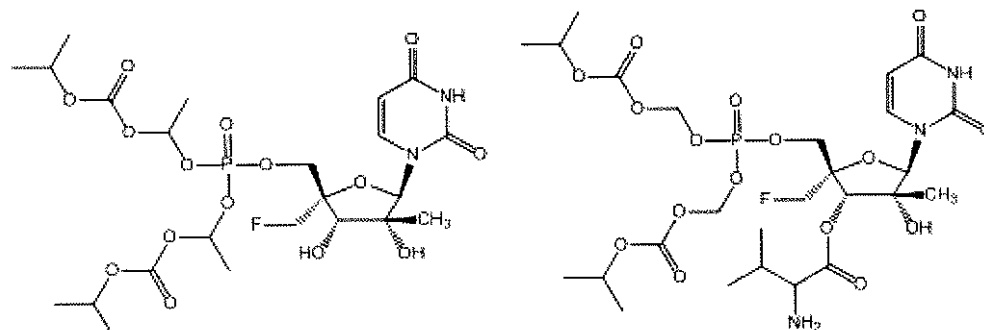
【化 3 3 9】



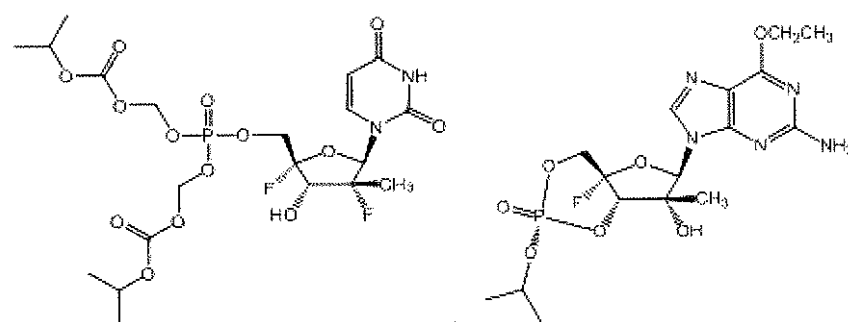
10



20

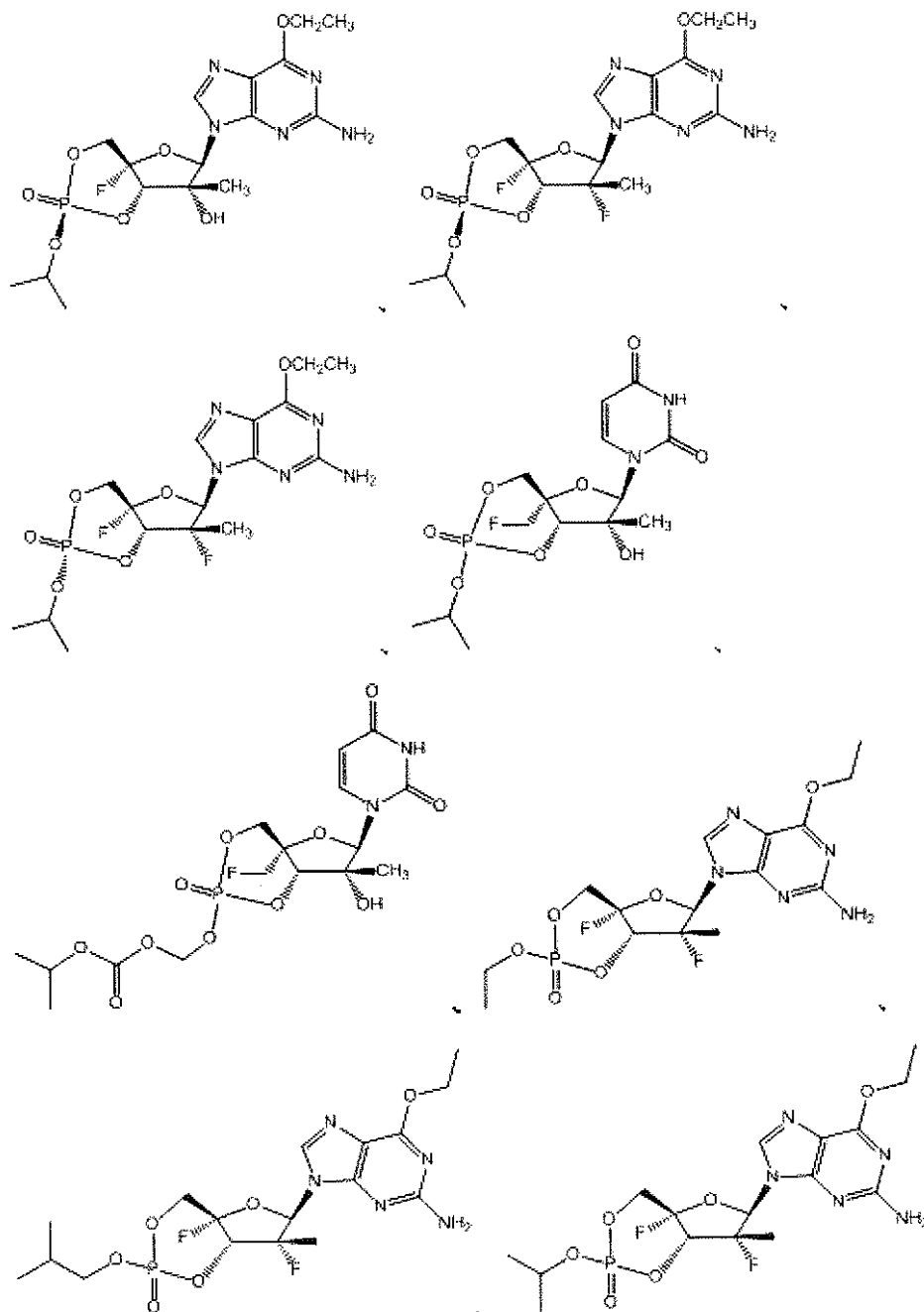


30



40

【化 3 4 0】

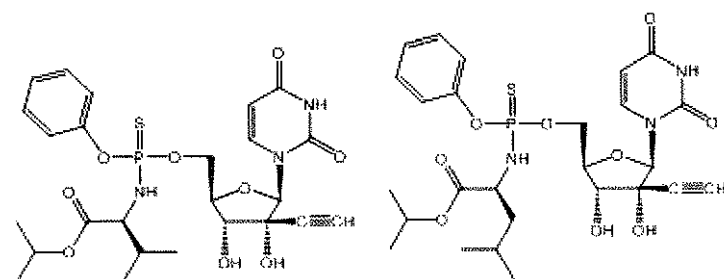
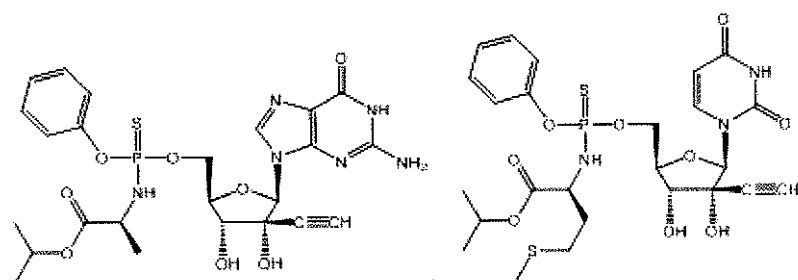
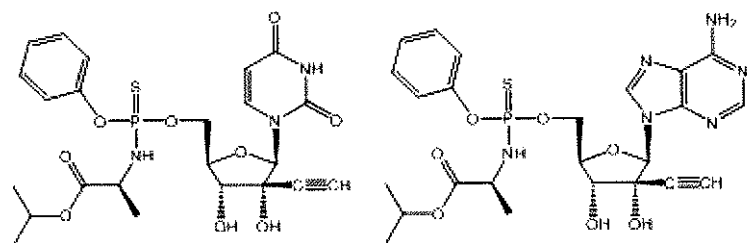
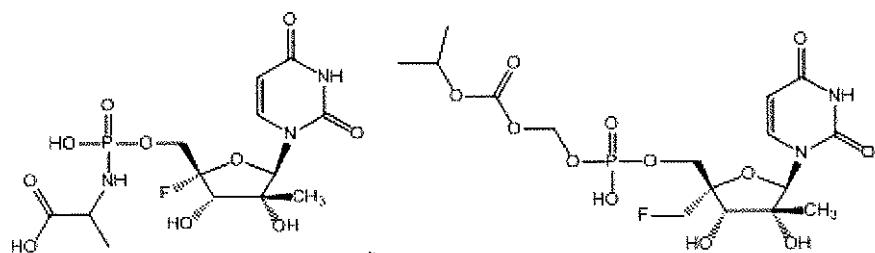


10

20

30

【化 3 4 1】

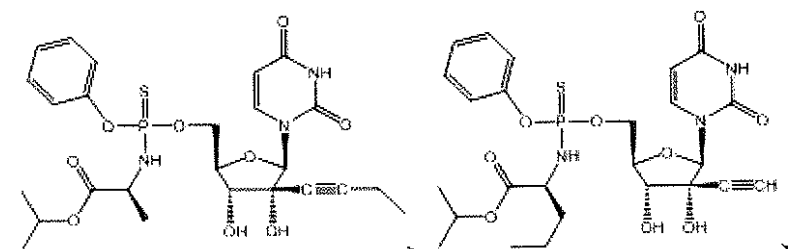
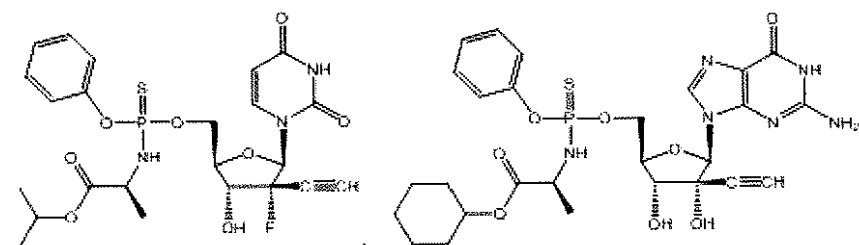
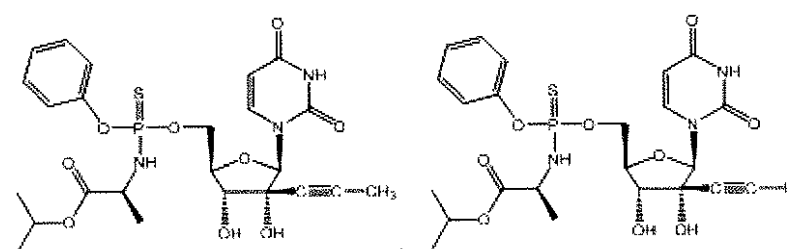
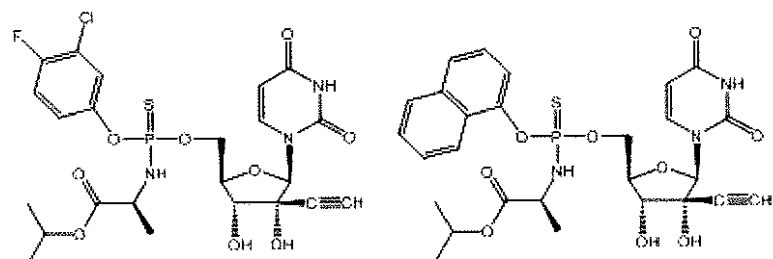
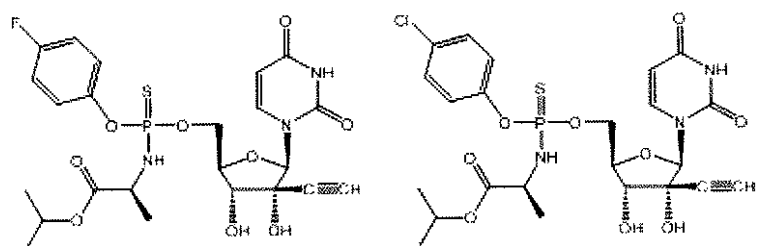


10

20

30

【化 3 4 2】



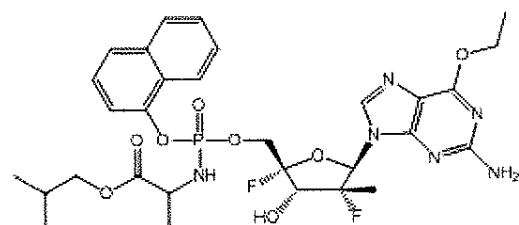
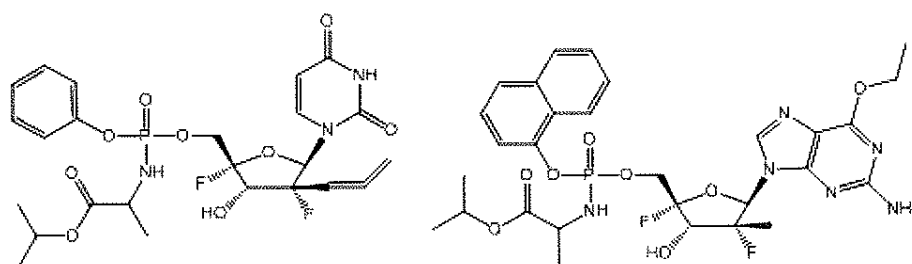
10

20

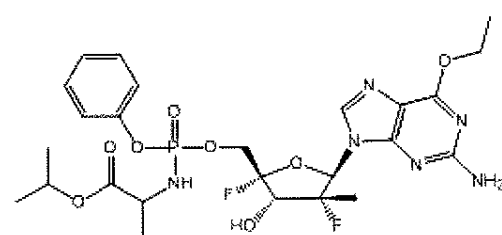
30

40

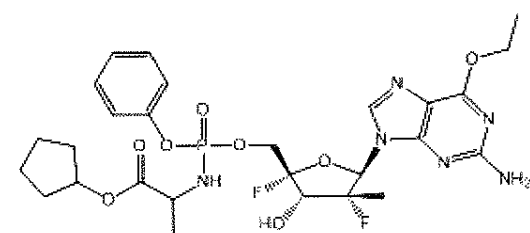
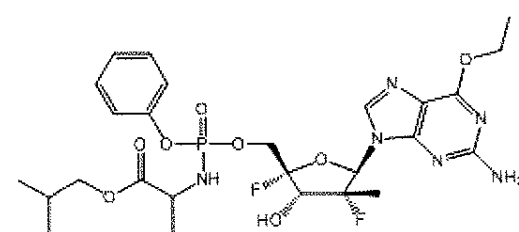
【化 3 4 4】



10

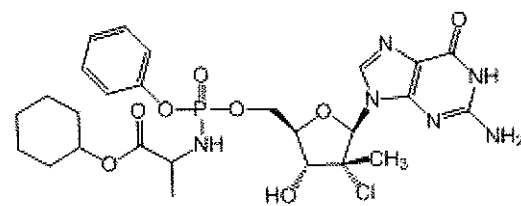
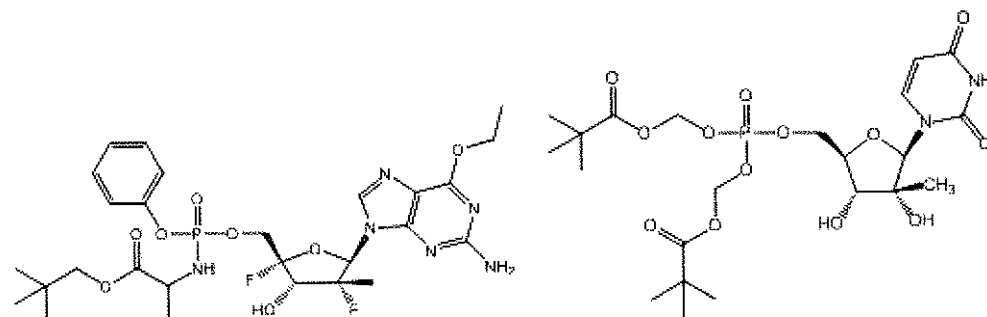
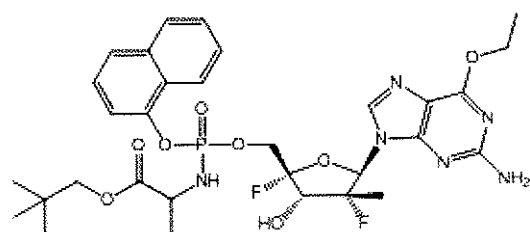
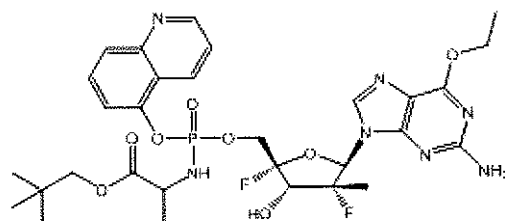
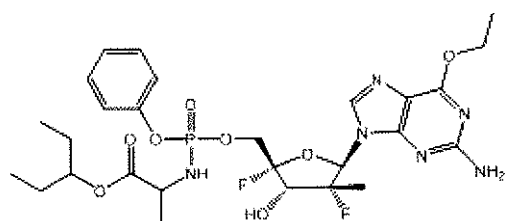


20



30

【化 3 4 5】

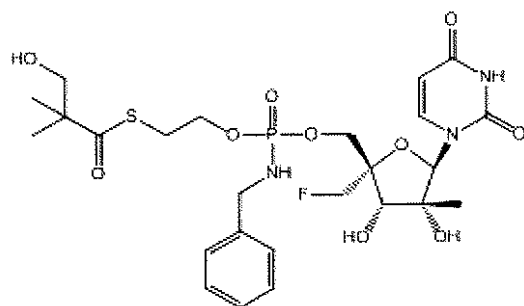
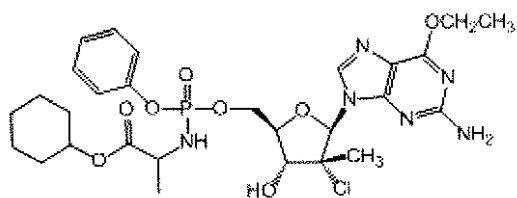


10

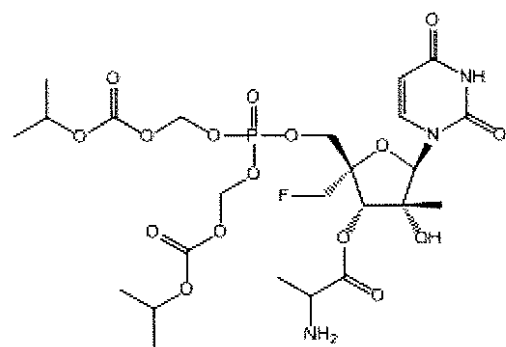
20

30

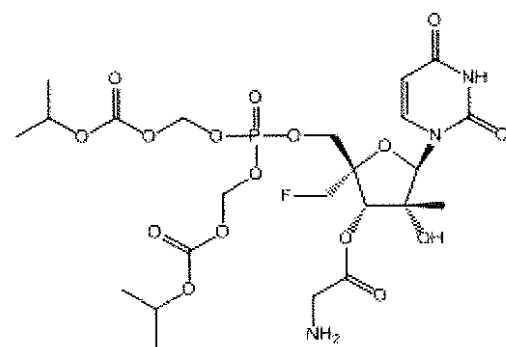
【化 3 4 6】



10

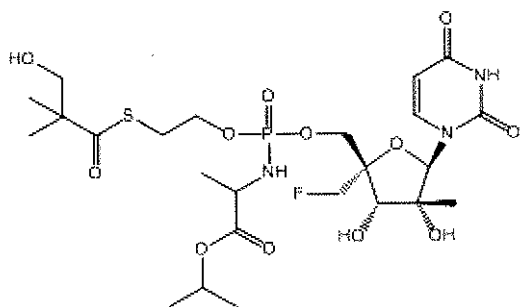


20

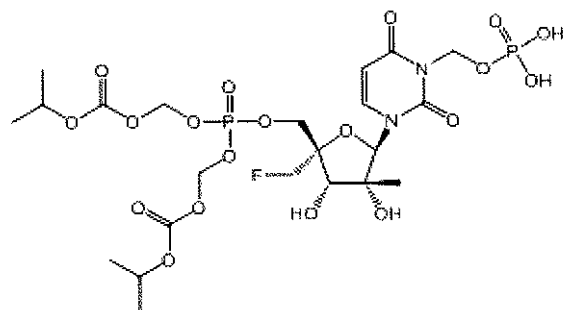


30

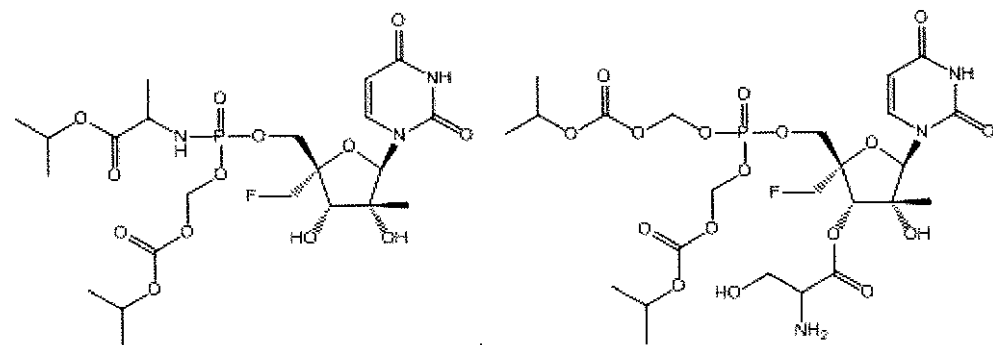
【化 3 4 7】



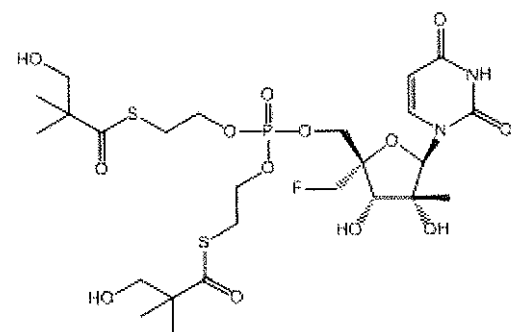
10



20

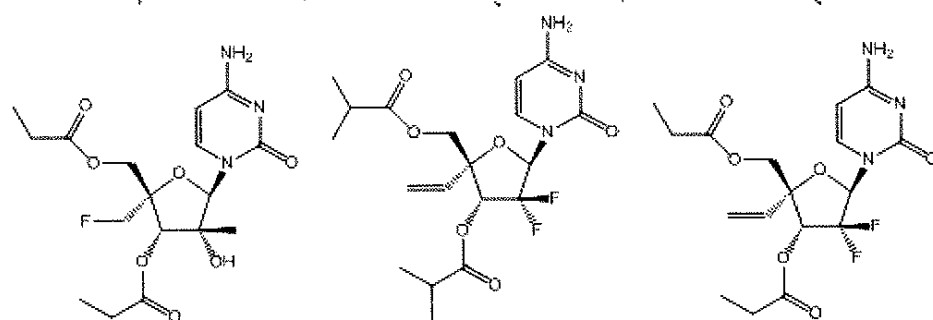
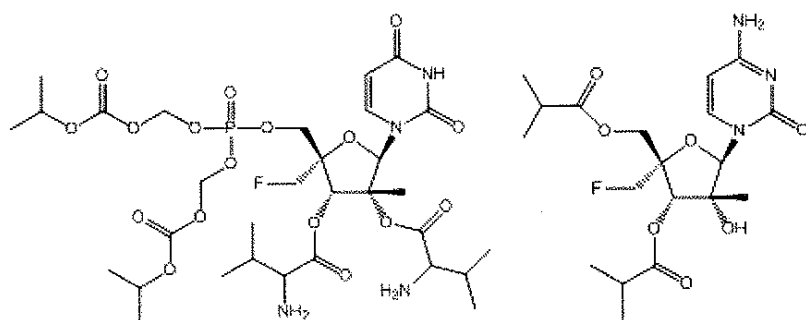


30

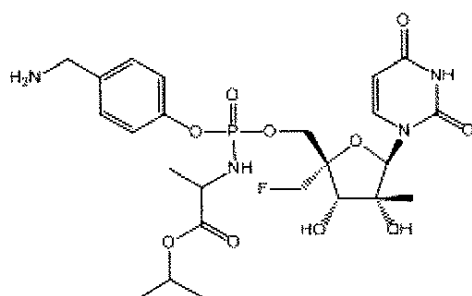


40

【化 3 4 8】



および



、または上記の薬剂的に許容できる塩。

【0 2 8 3】

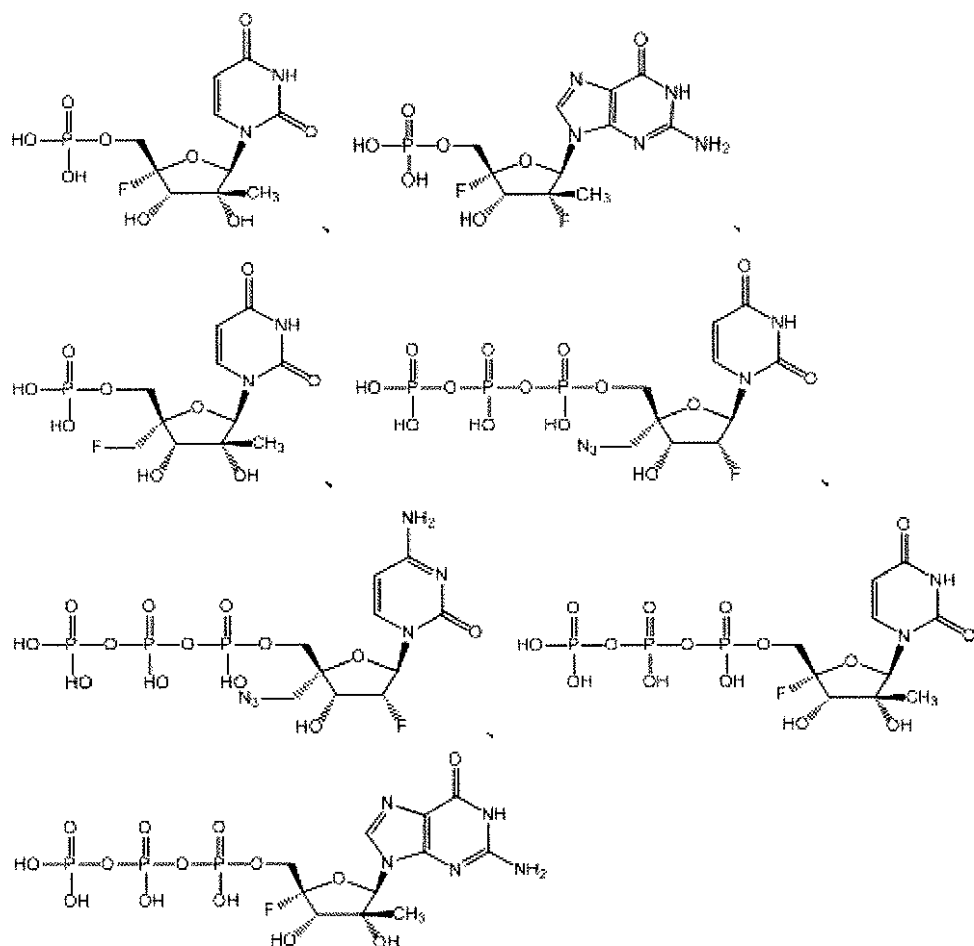
いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩は、以下から選択され得る：

10

20

30

【化 3 4 9】

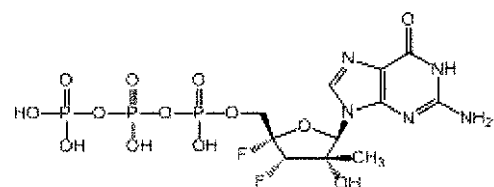
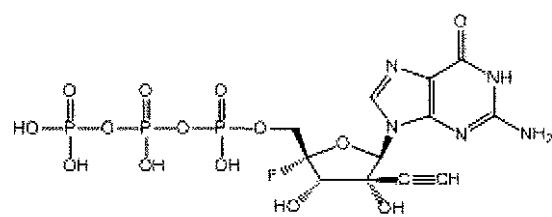
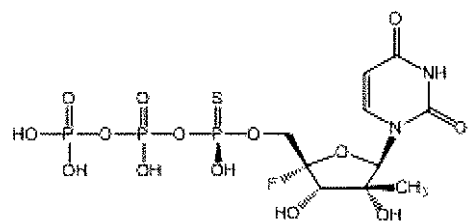
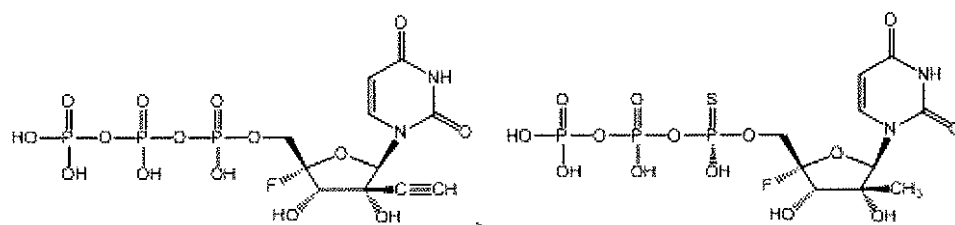


10

20

30

【化 3 5 0】

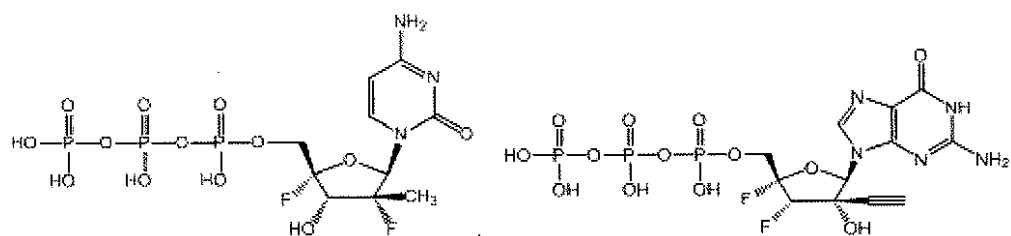
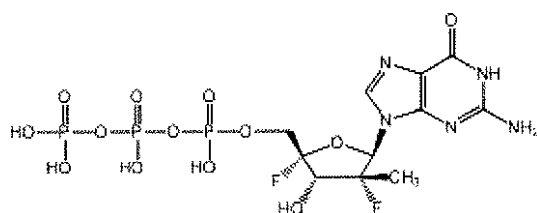


10

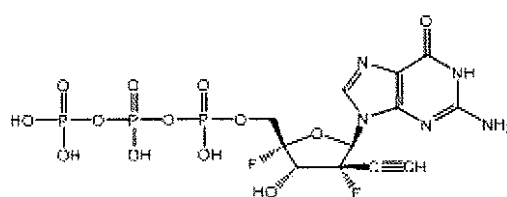
20

30

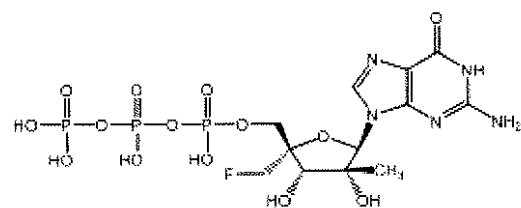
【化 3 5 1】



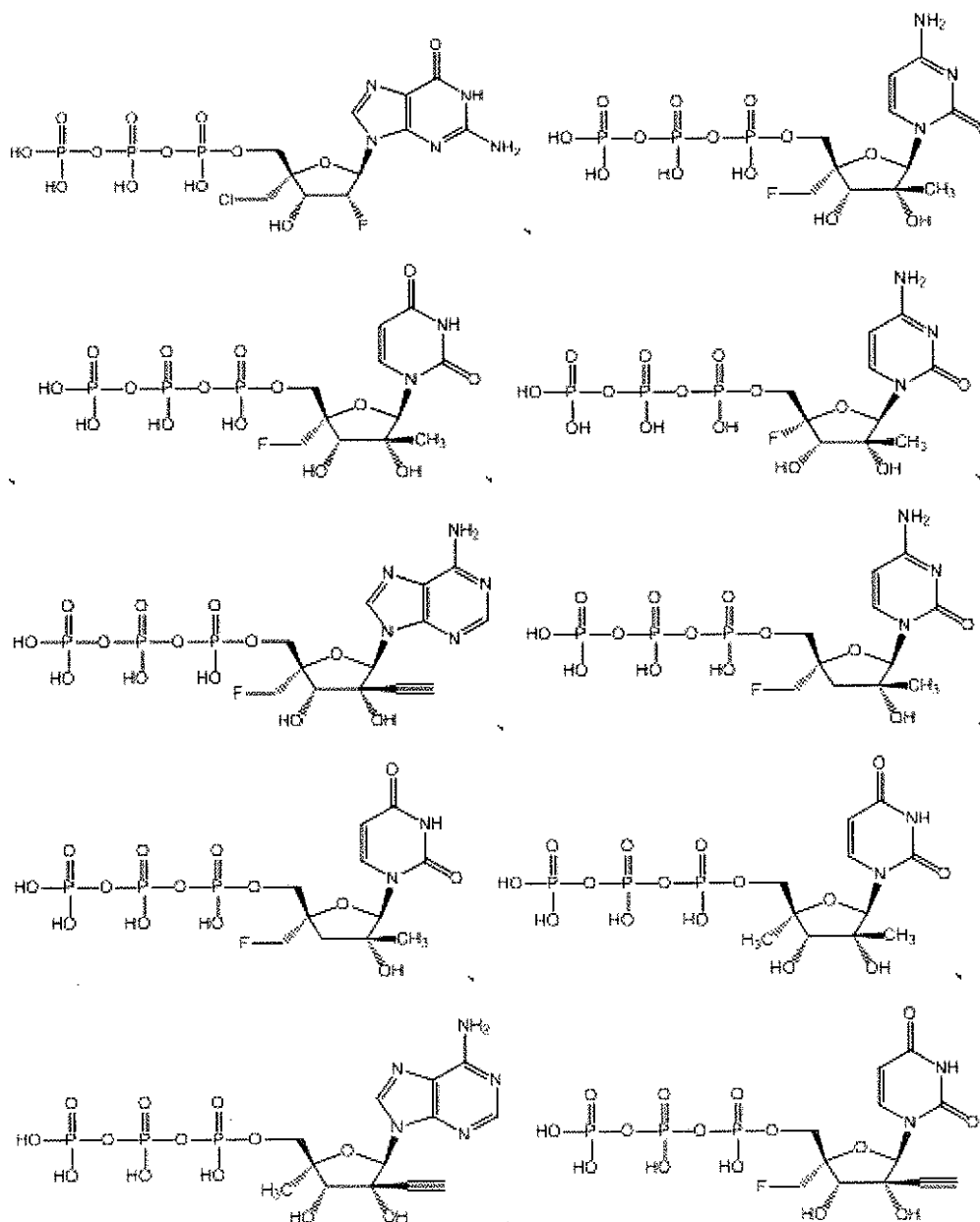
10



20



【化 3 5 2】

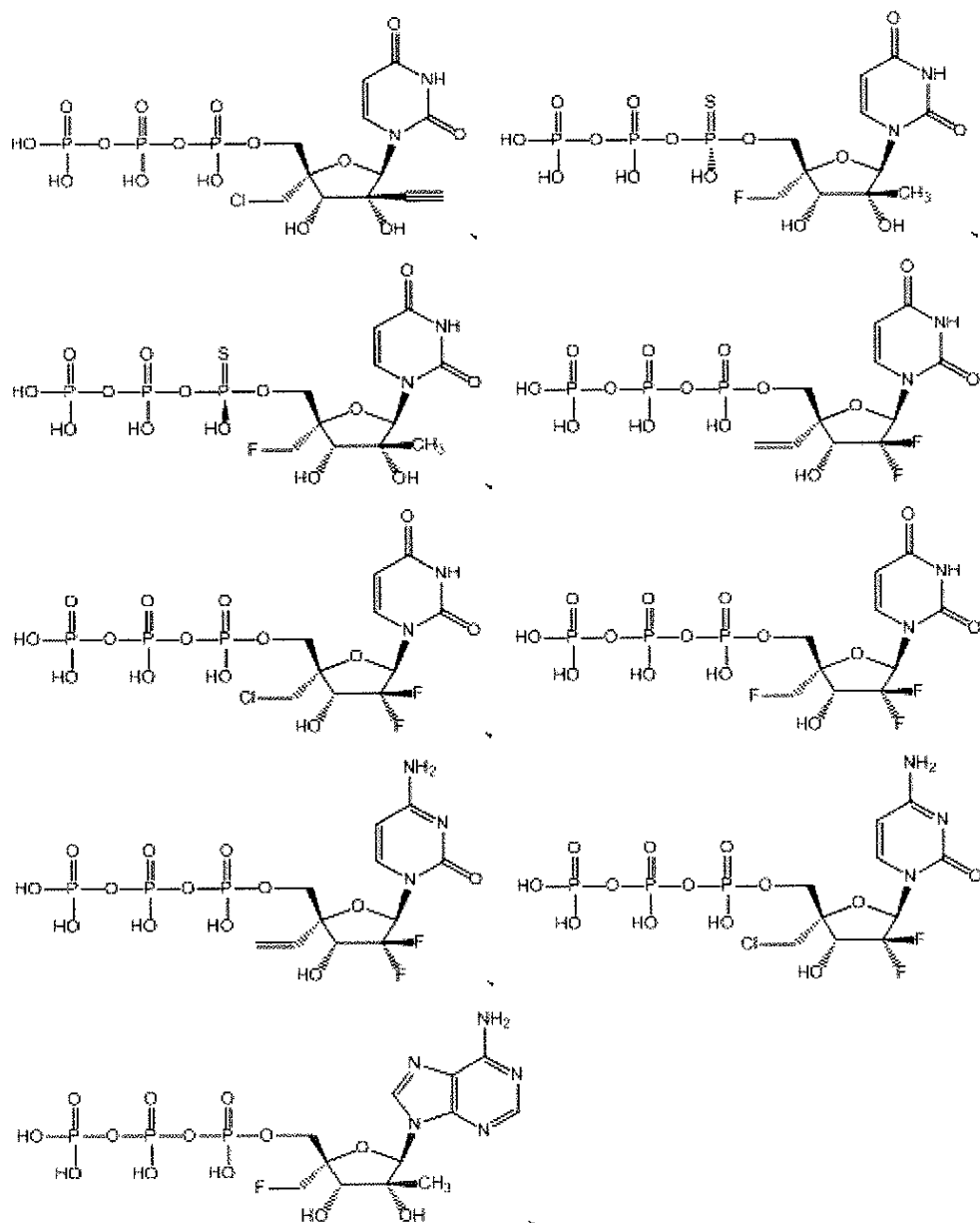


10

20

30

【化 3 5 3】

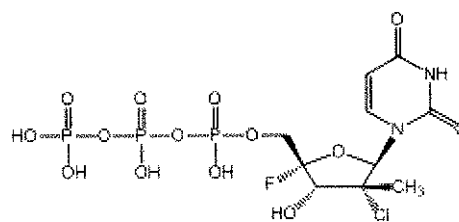
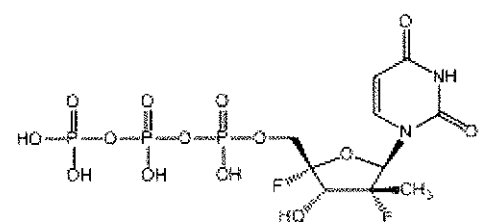
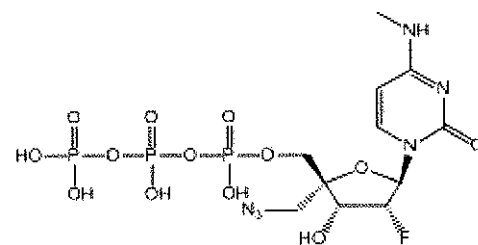
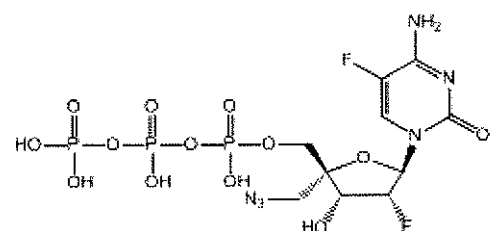
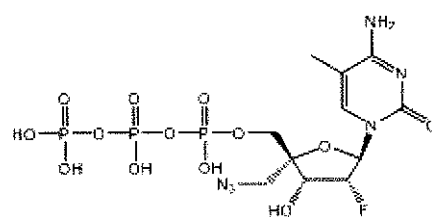
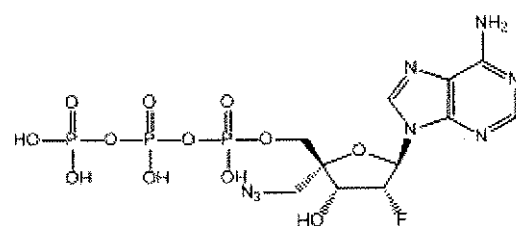
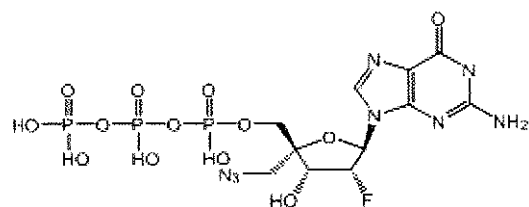
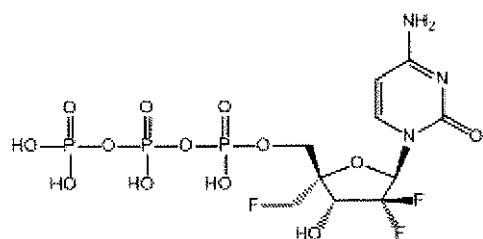


10

20

30

【化 3 5 4】

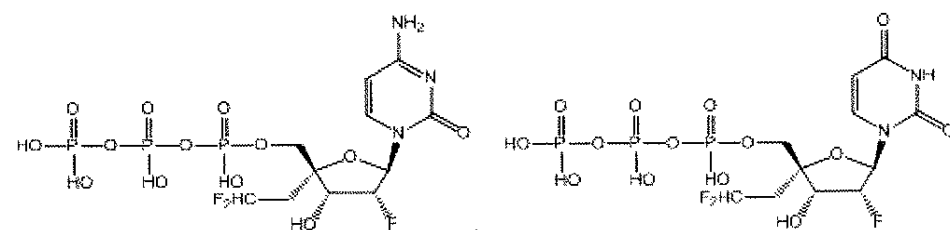
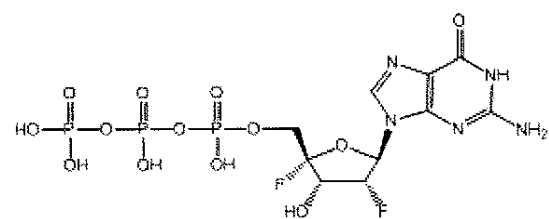
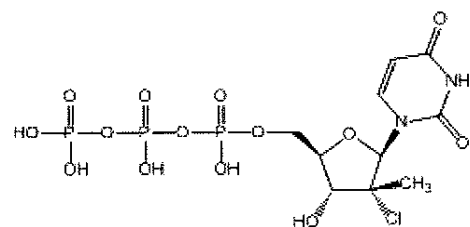
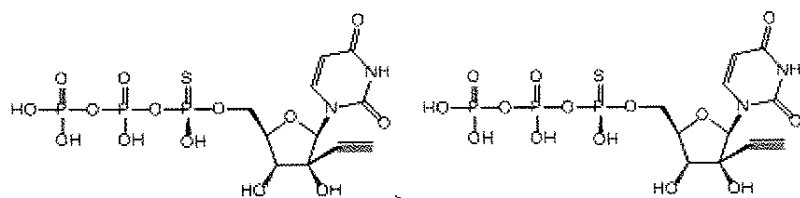
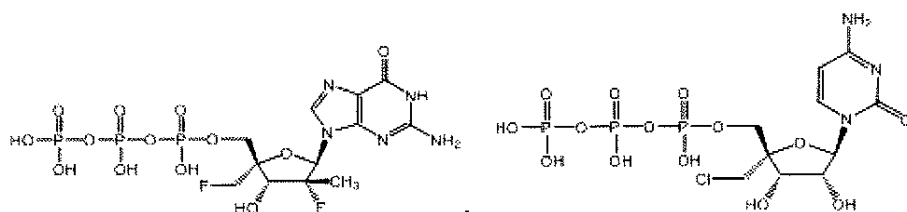


10

20

30

【化 3 5 5】

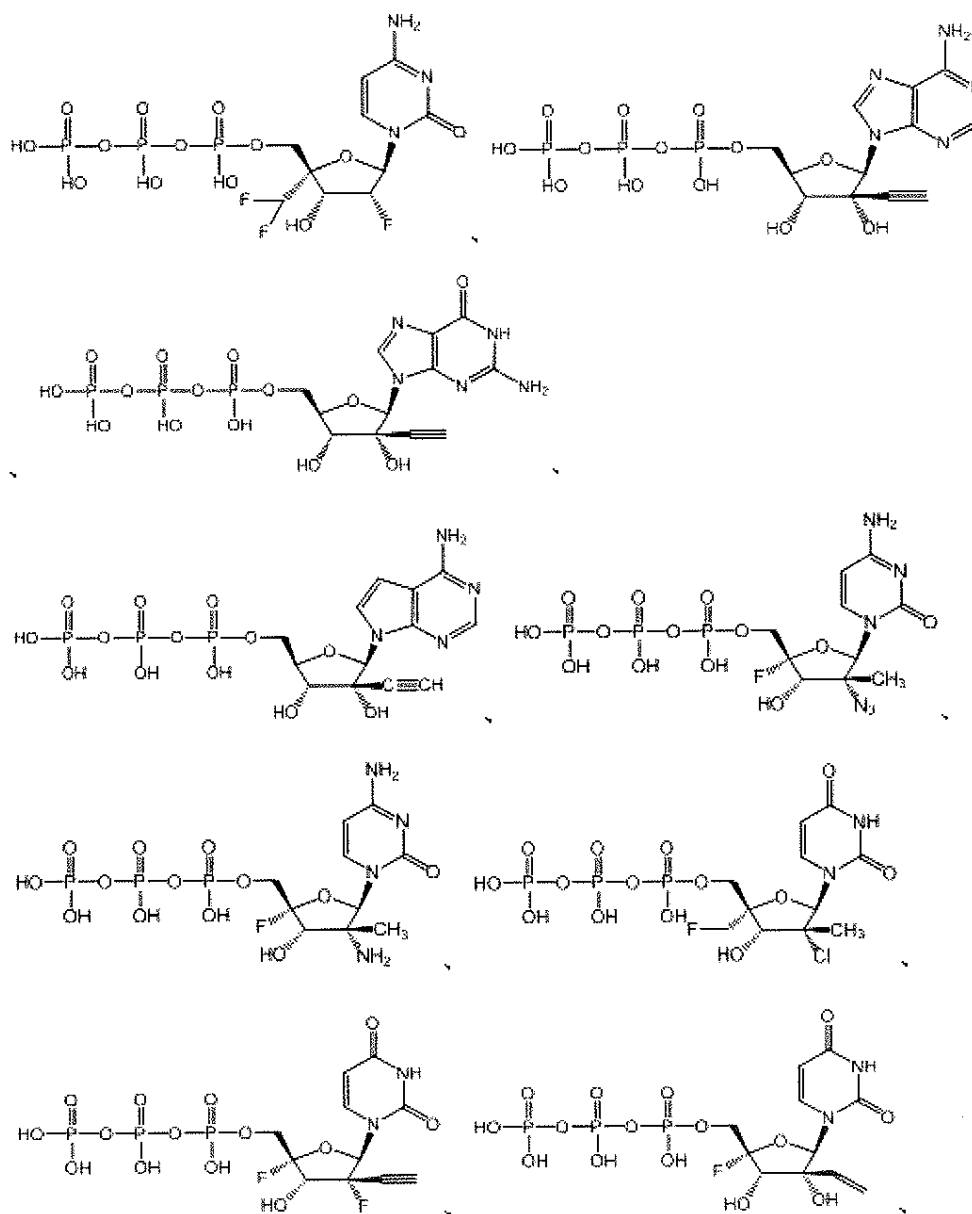


10

20

30

【化 3 5 6】

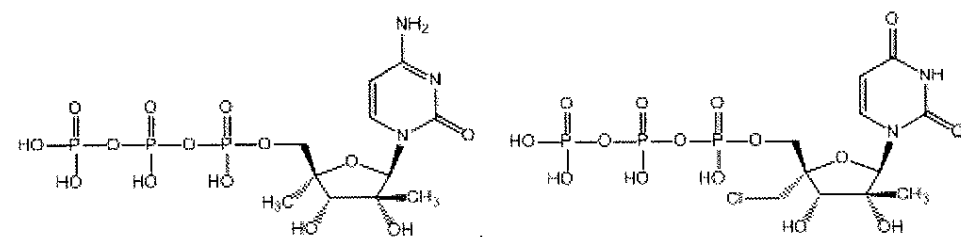
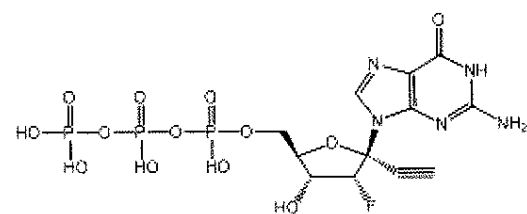
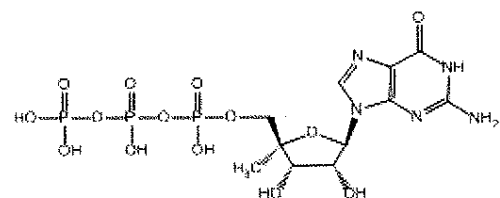
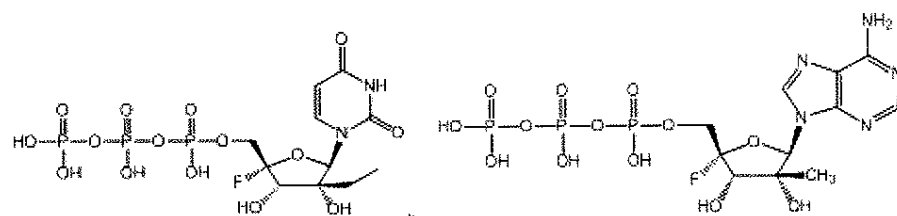
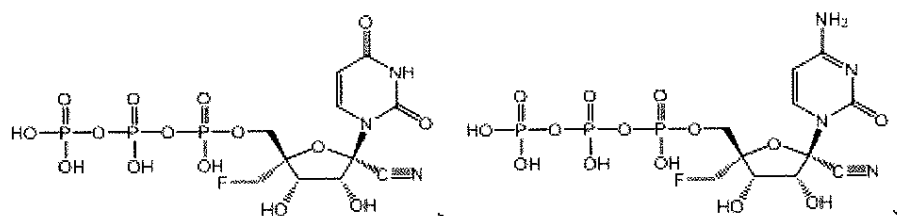


10

20

30

【化 3 5 7】

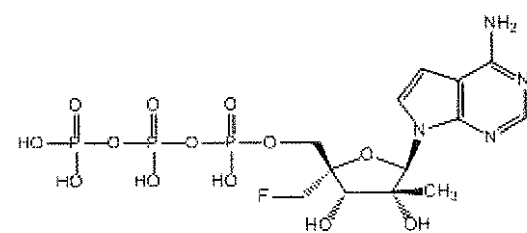
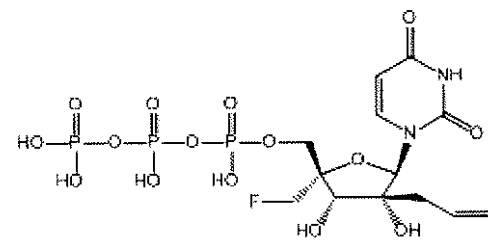
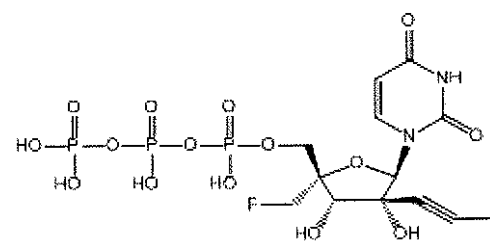
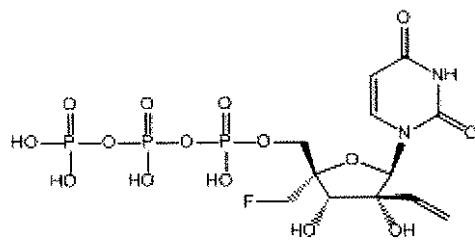
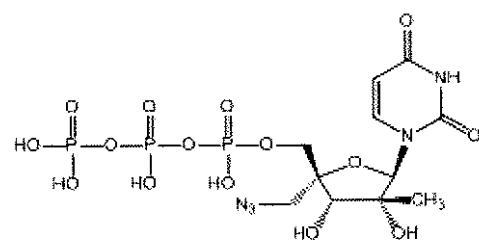
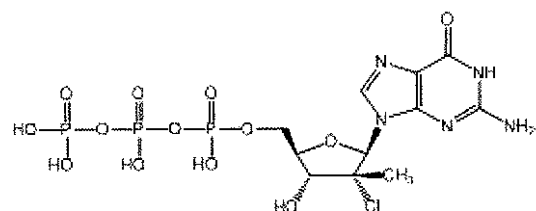
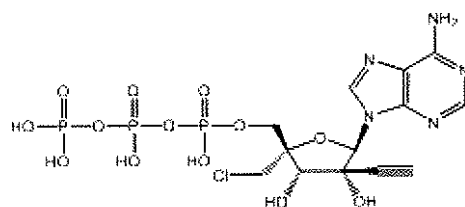


10

20

30

【化 3 5 8】

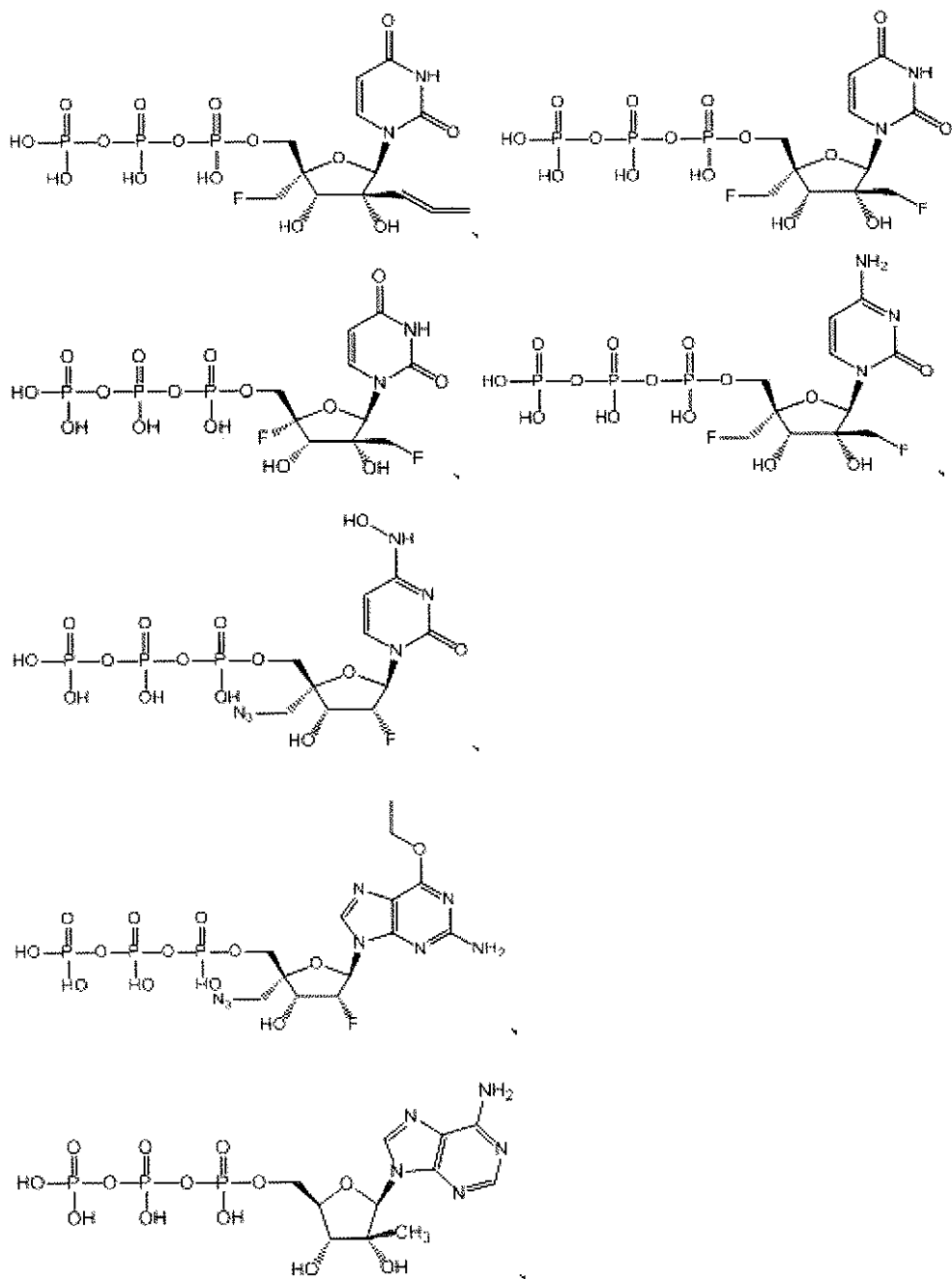


10

20

30

【化 3 5 9】



10

20

30

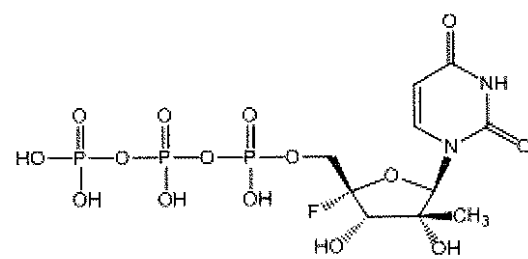
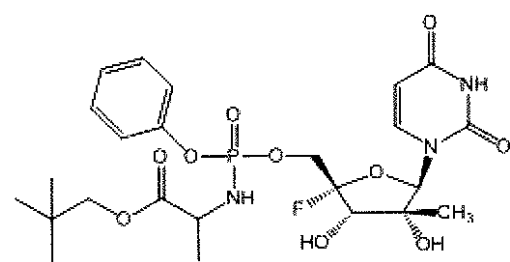
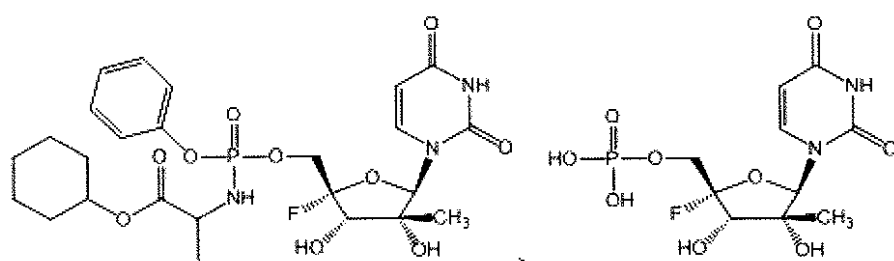
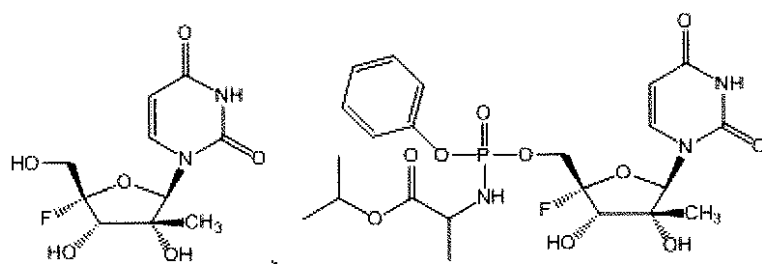
Chemical structures of various nucleoside triphosphates (dNTPs and rNTPs) used in DNA and RNA synthesis. The structures are arranged in a 4x2 grid. Each structure shows a nucleoside (a five-membered sugar ring with a nitrogenous base) attached to a triphosphate group (three phosphate groups linked by oxygen atoms). The sugar ring has various substituents: a methyl group (CH₃) and a chlorine atom (Cl) in the first row; a fluorine atom (F) and a fluoromethyl group (F₂CH) in the second row; a fluorine atom (F) and a fluoromethyl group (F₂CH) in the third row; and a fluorine atom (F) and a fluoromethyl group (F₂CH) in the fourth row. The nitrogenous bases are: Adenine (top row), Guanine (second row), Cytosine (third row), and Uracil (bottom row). The structures are labeled with their respective chemical names: dATP, dGTP, dCTP, dUTP, rATP, rGTP, rCTP, and rUTP.

および

【 0 2 8 4 】

いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩は、以下から選択され得る：

【化 3 6 1】

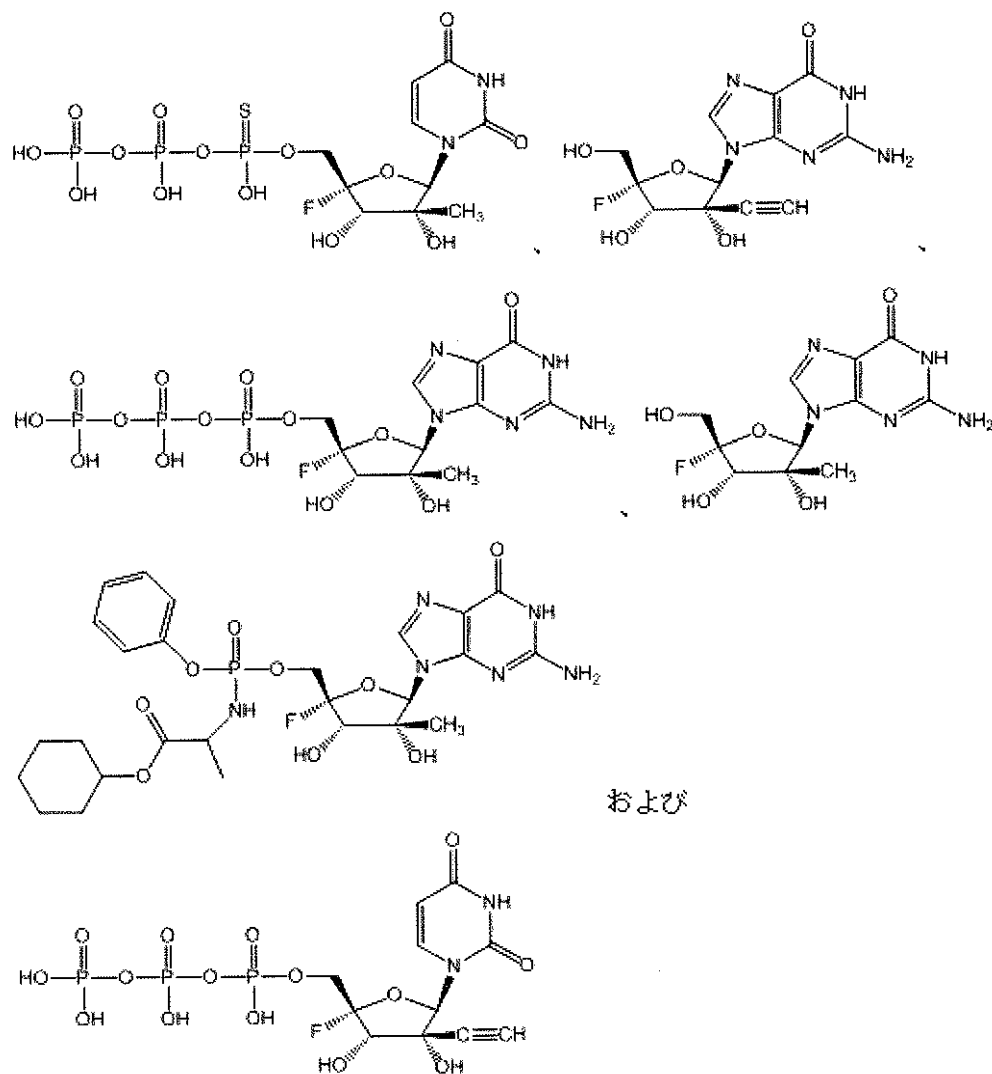


10

20

30

【化 3 6 2】



10

20

および

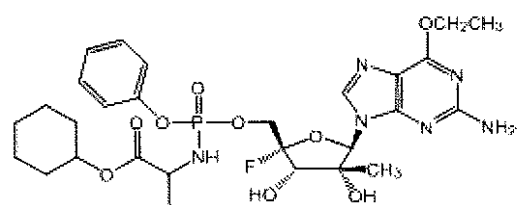
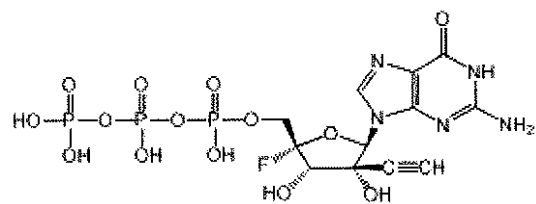
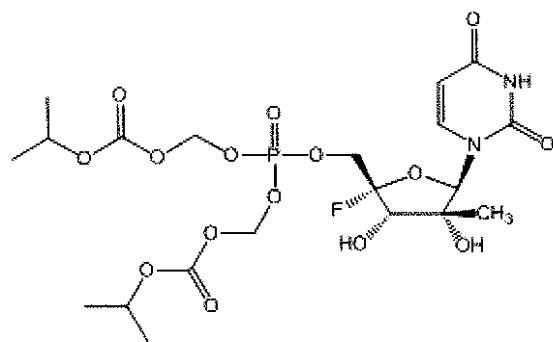
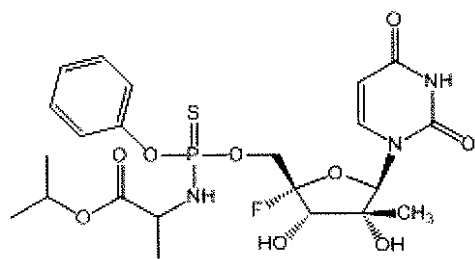
30

、または上記の薬剂的に許容できる塩。

【0285】

いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩は、以下から選択され得る：

【化 3 6 3】

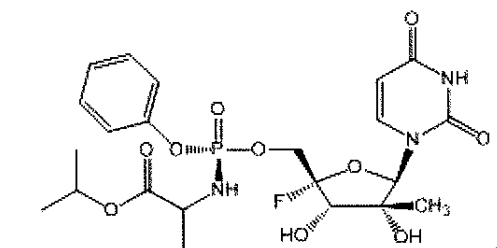
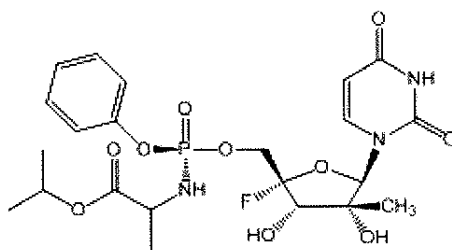
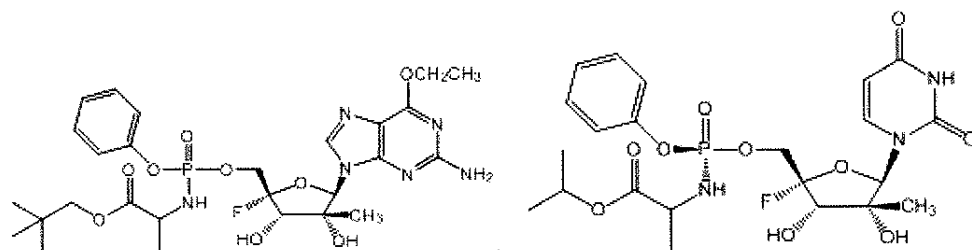


10

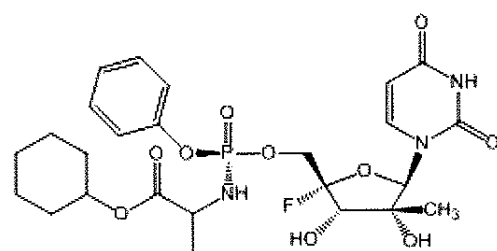
20

30

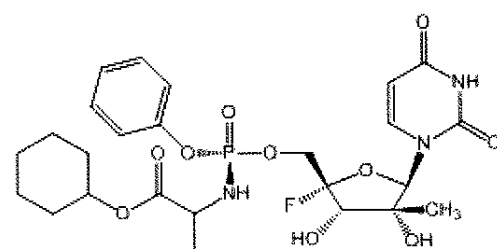
【化 3 6 4】



10

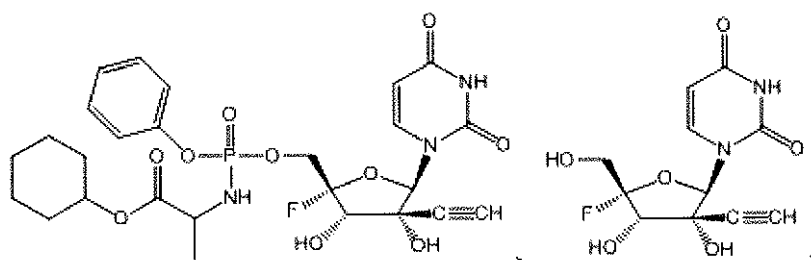


20

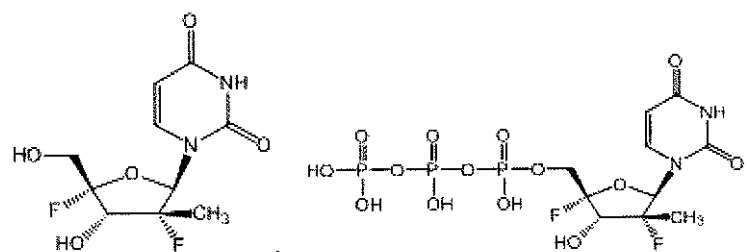


30

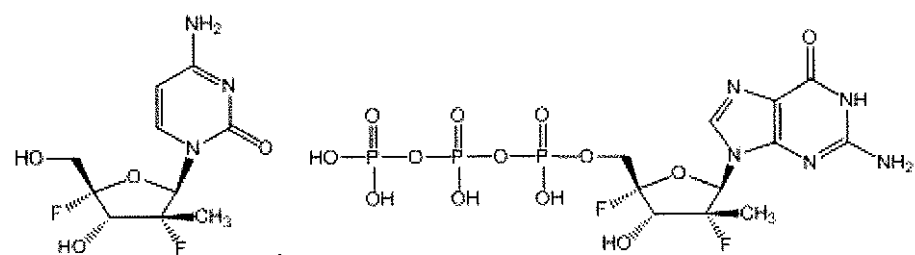
【化 3 6 5】



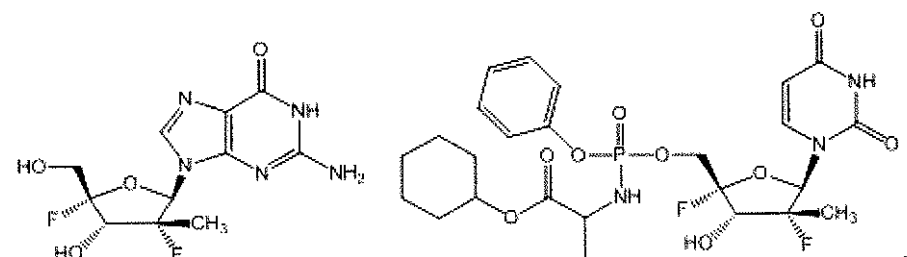
10



20

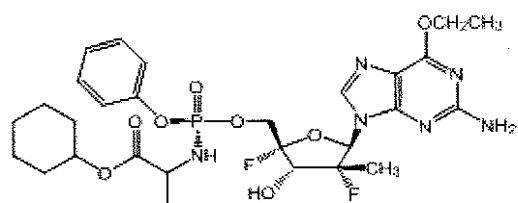
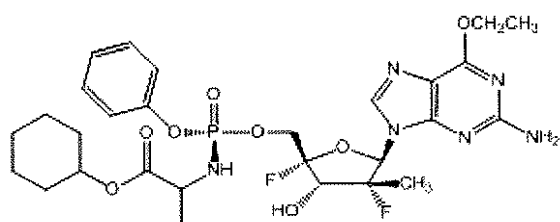


30

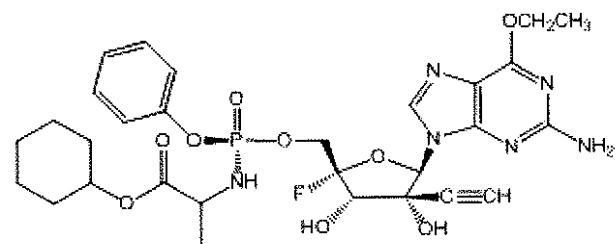
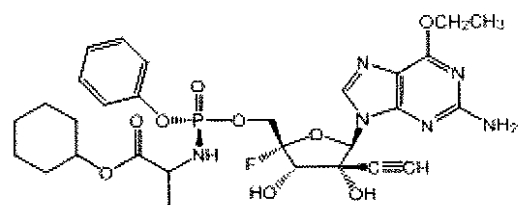


40

【化 3 6 6】

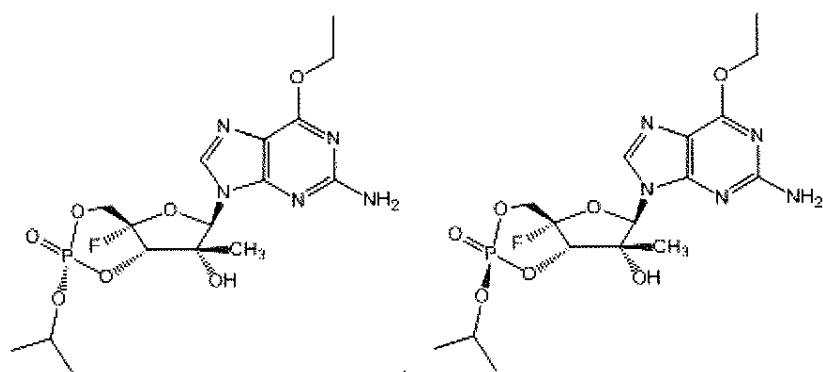


10

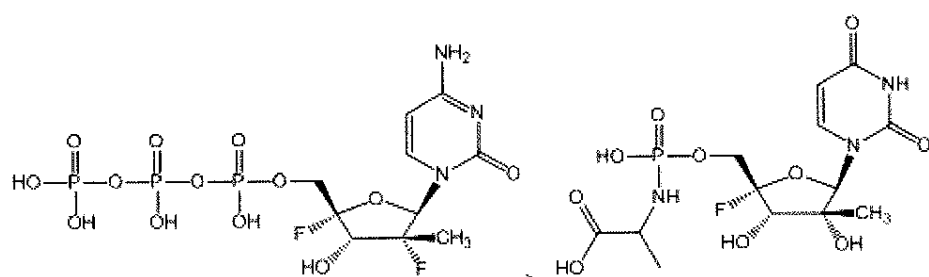


20

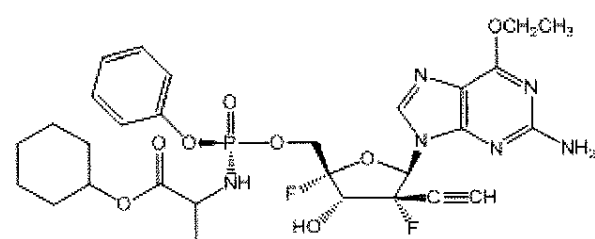
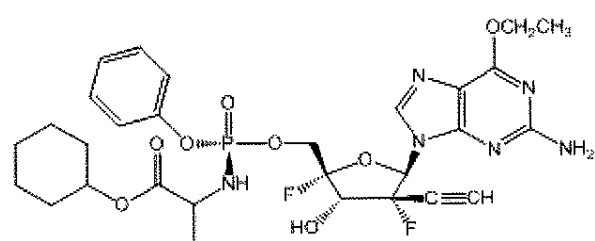
【化 3 6 7】



10

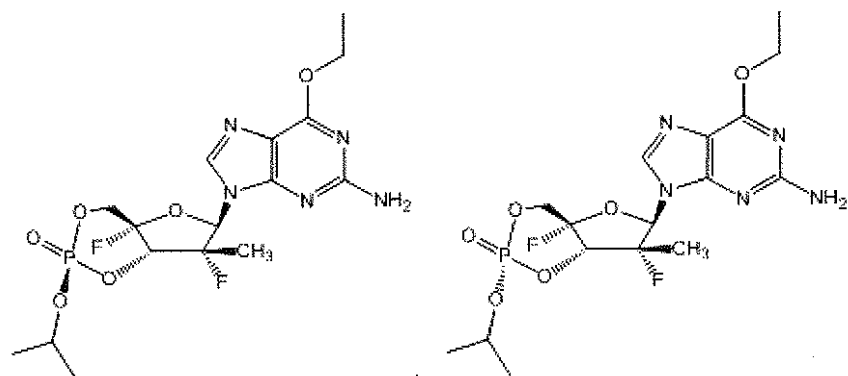


20

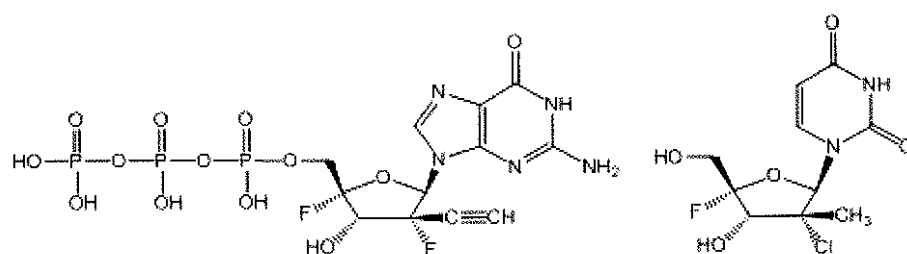


30

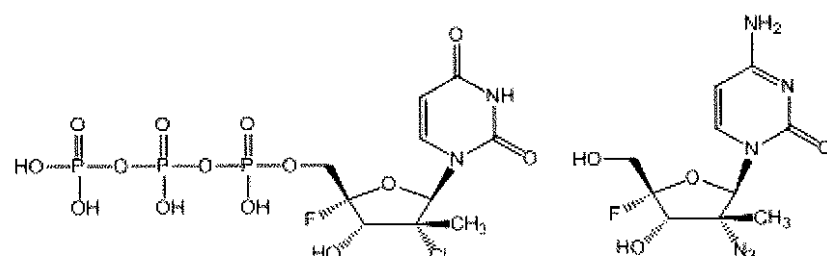
【化 3 6 8】



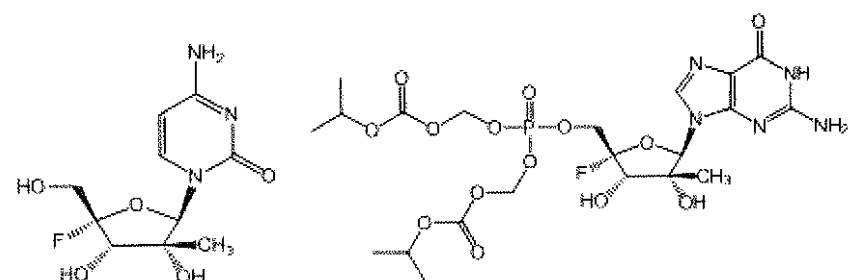
10



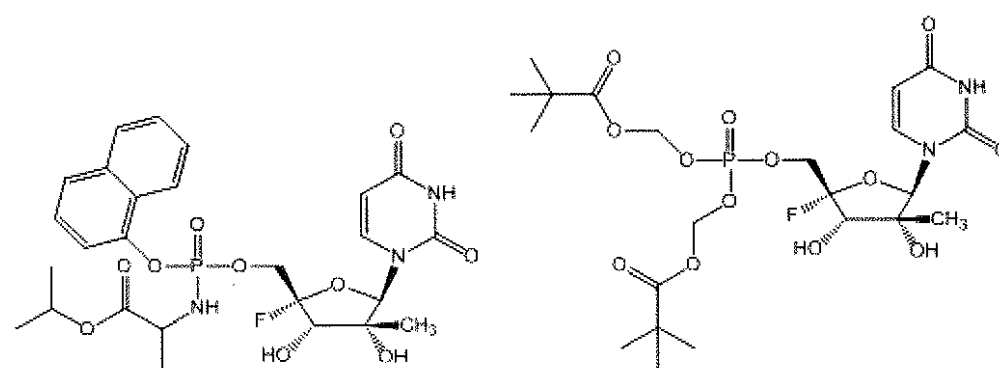
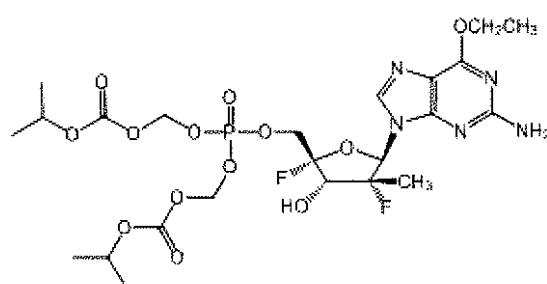
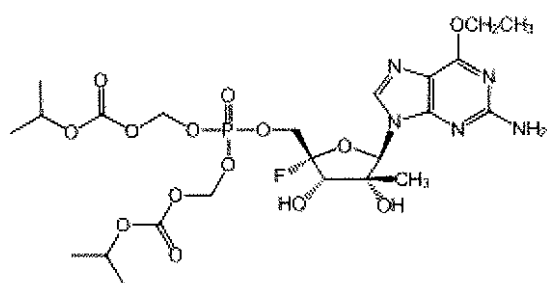
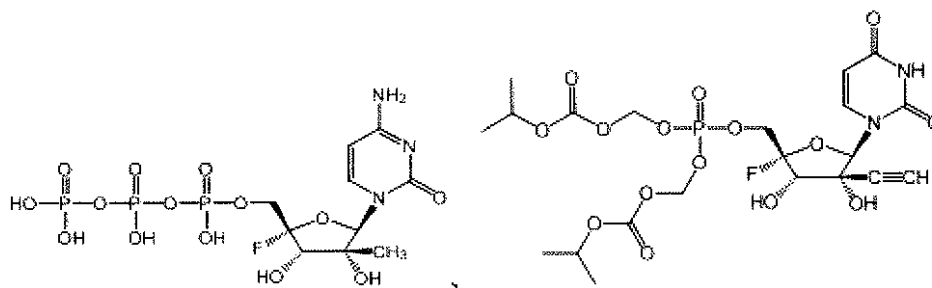
20



30



【化 3 6 9】

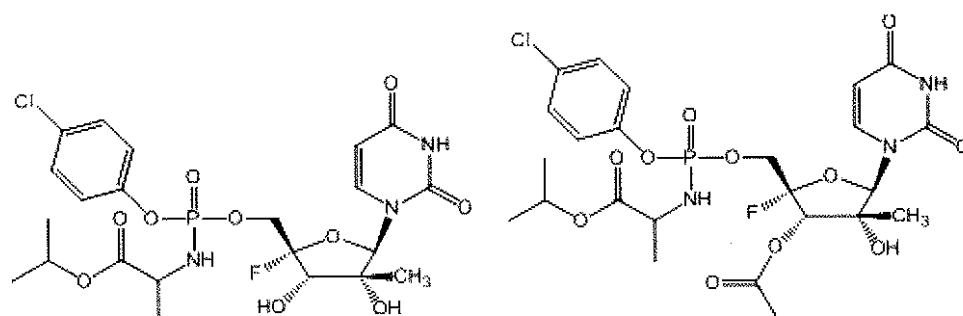


10

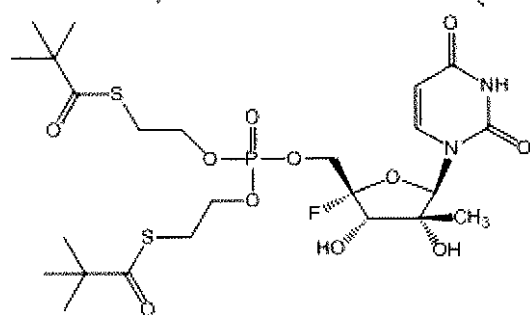
20

30

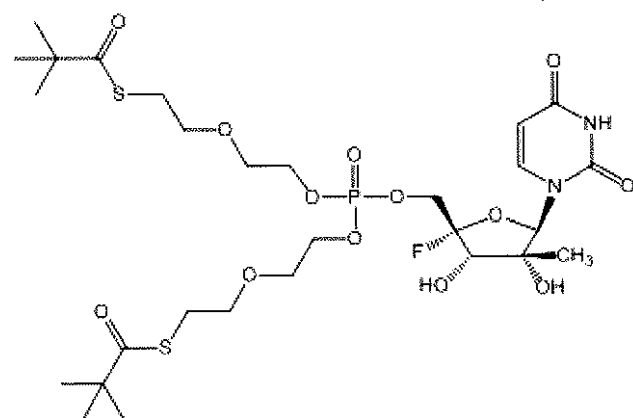
【化 3 7 0】



10

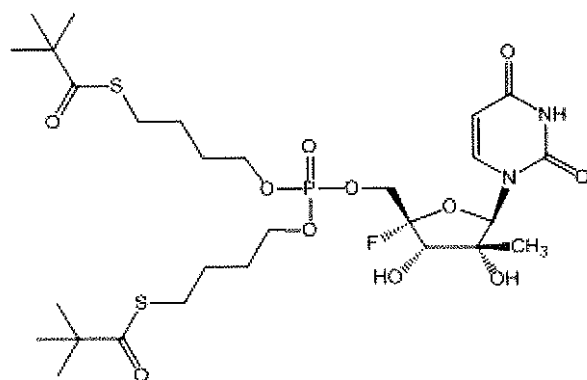


20

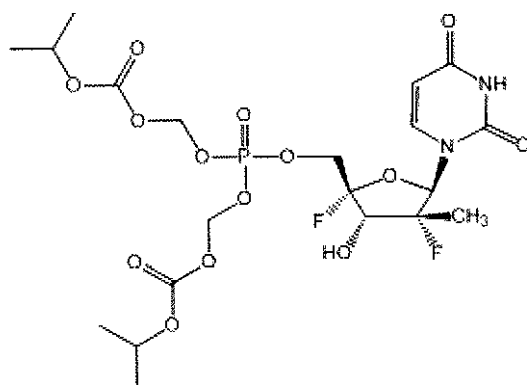


30

【化 3 7 1】



および



、または上記の薬剂的に許容できる塩。

【0 2 8 6】

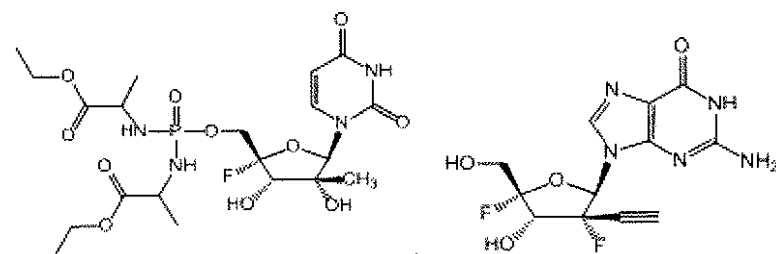
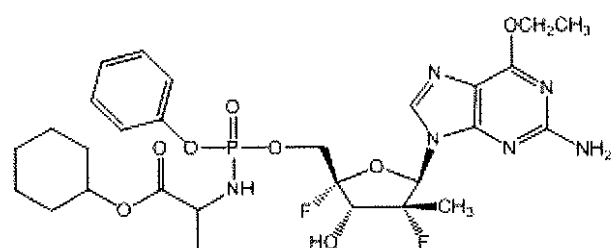
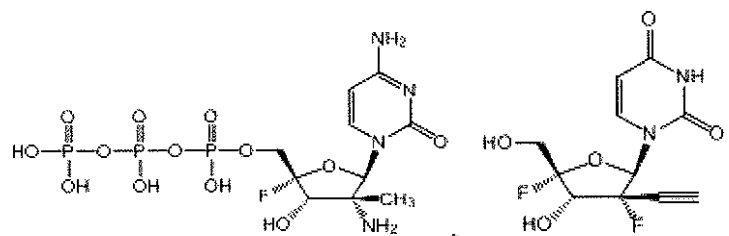
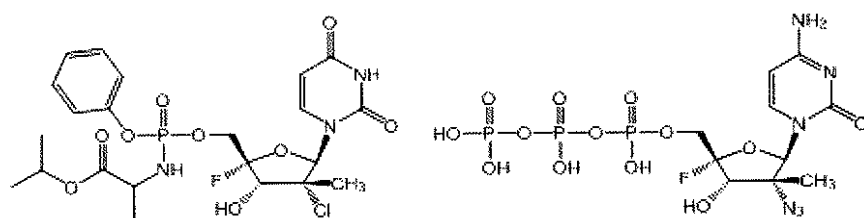
いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（I I）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩は、以下から選択され得る：

10

20

30

【化 3 7 2】

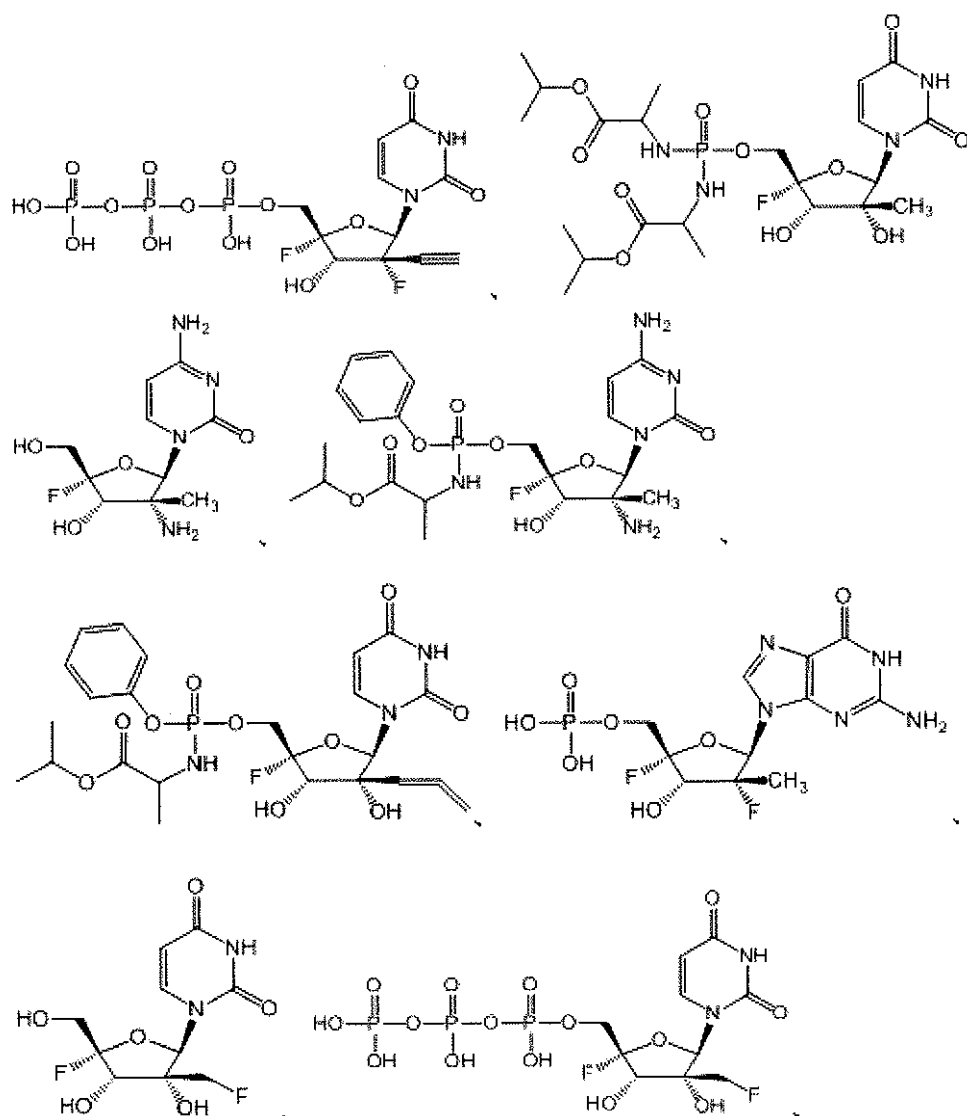


10

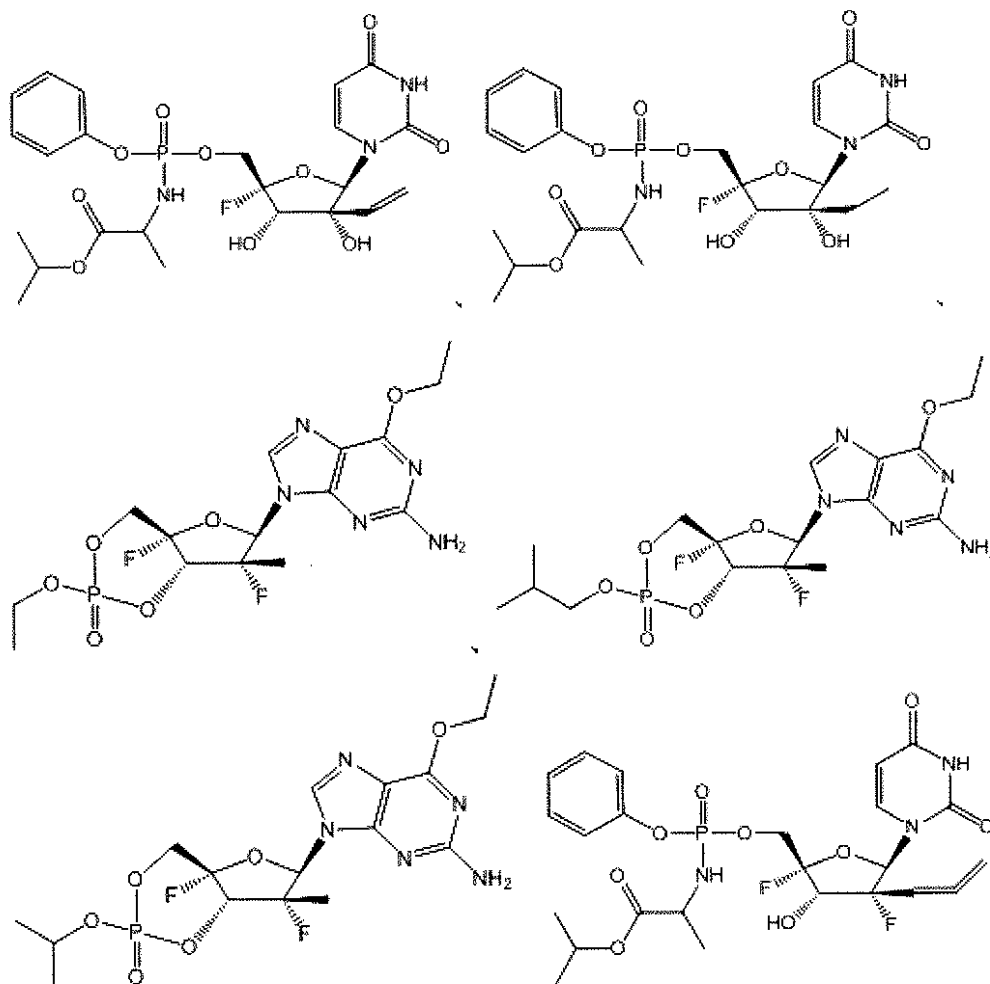
20

30

【化 3 7 3】



【化 3 7 4】

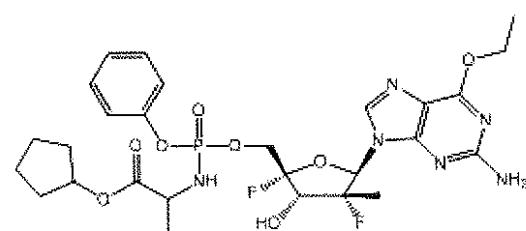
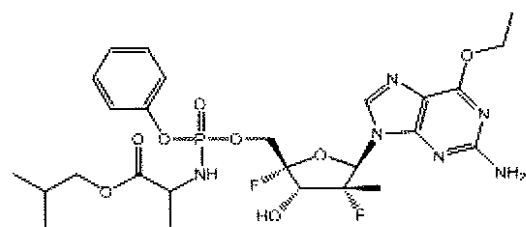
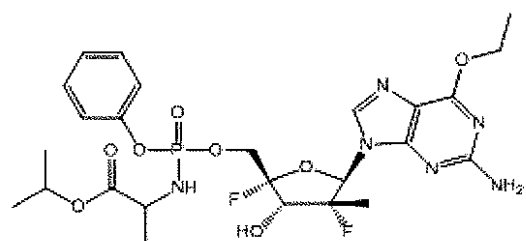
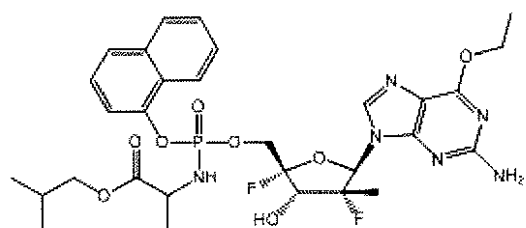
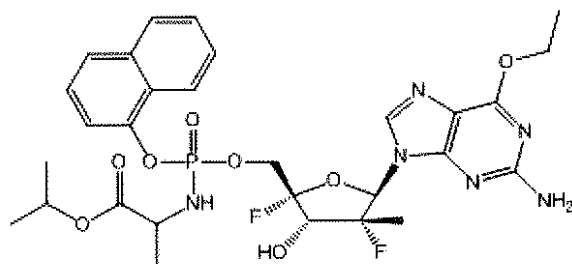


10

20

30

【化 3 7 5】

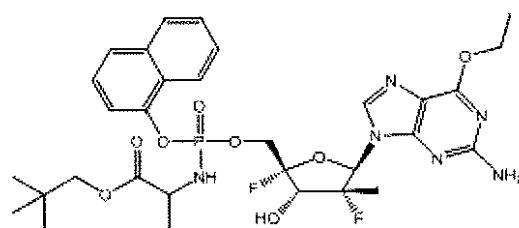
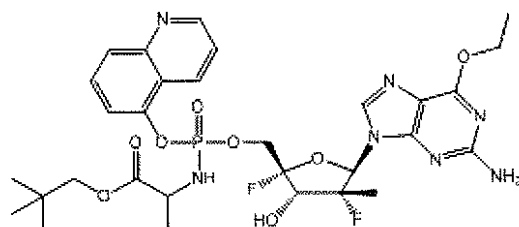
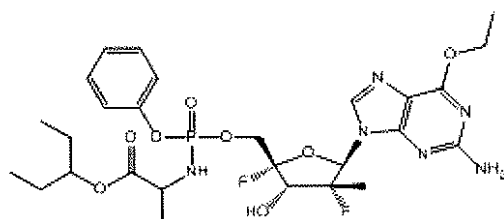


10

20

30

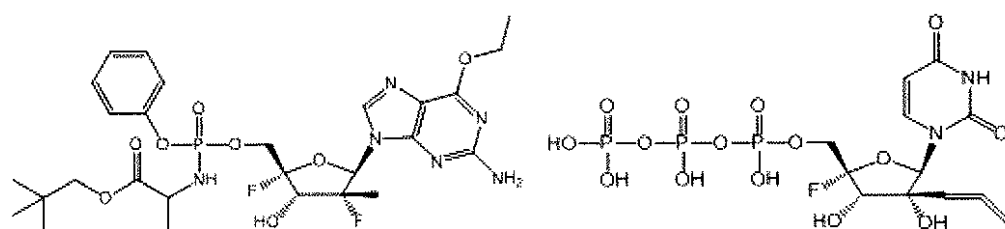
【化 3 7 6】



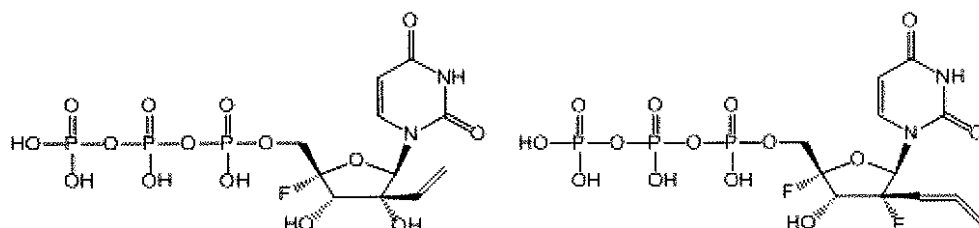
10

20

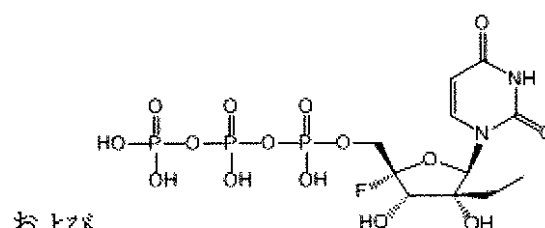
【化 3 7 7】



30



40



および

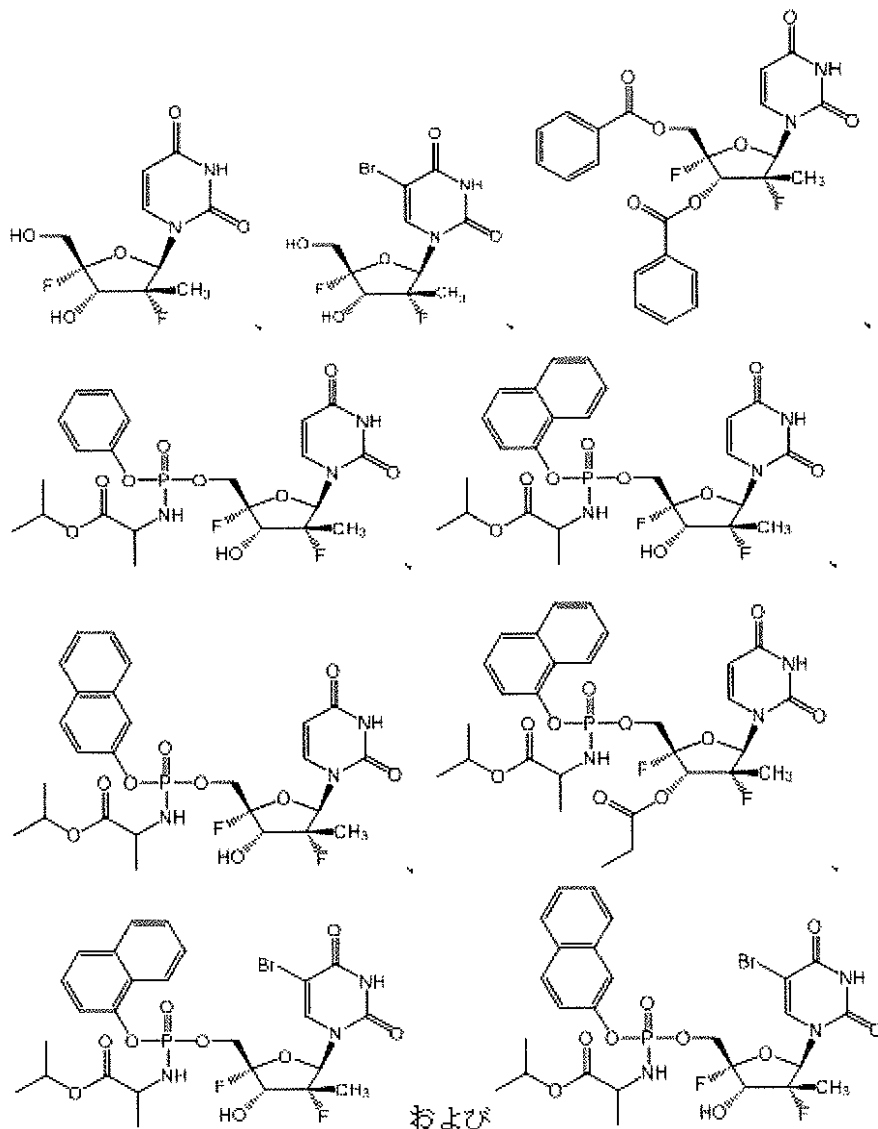
、または上記の薬剂的に許容できる塩。

【0 2 8 7】

50

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）および／もしくは式（ⅠⅠ）の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、以下から選択され得る：

【化 3 7 8】



、または上記の薬劑的に許容できる塩。

【 0 2 8 8 】

いくつかの実施形態では、式（I）および／もしくは式（II）の化合物、または上記の薬剂的に許容できる塩は、以下から選択され得る：

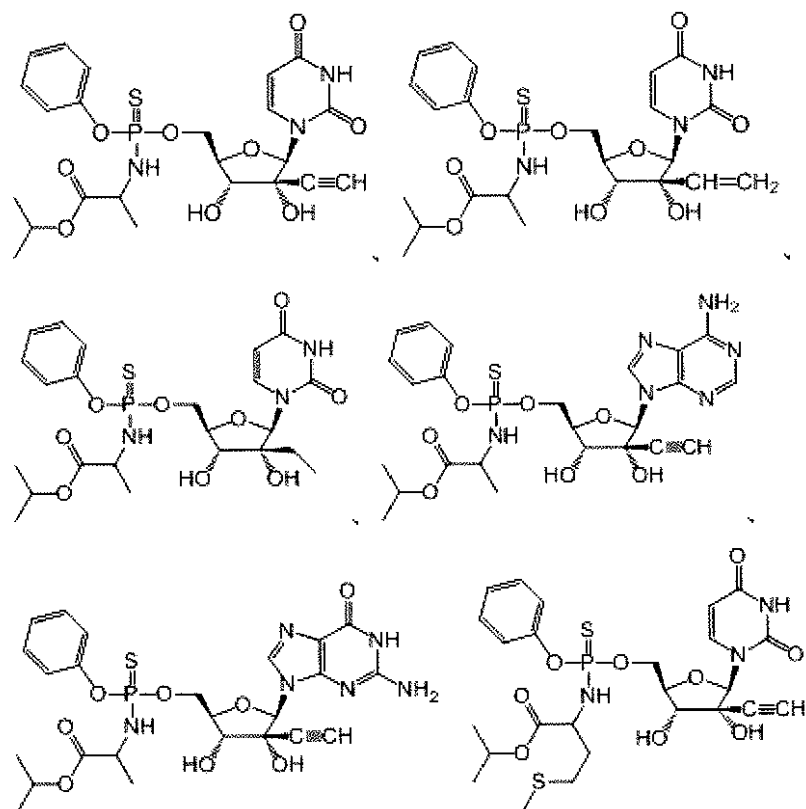
10

20

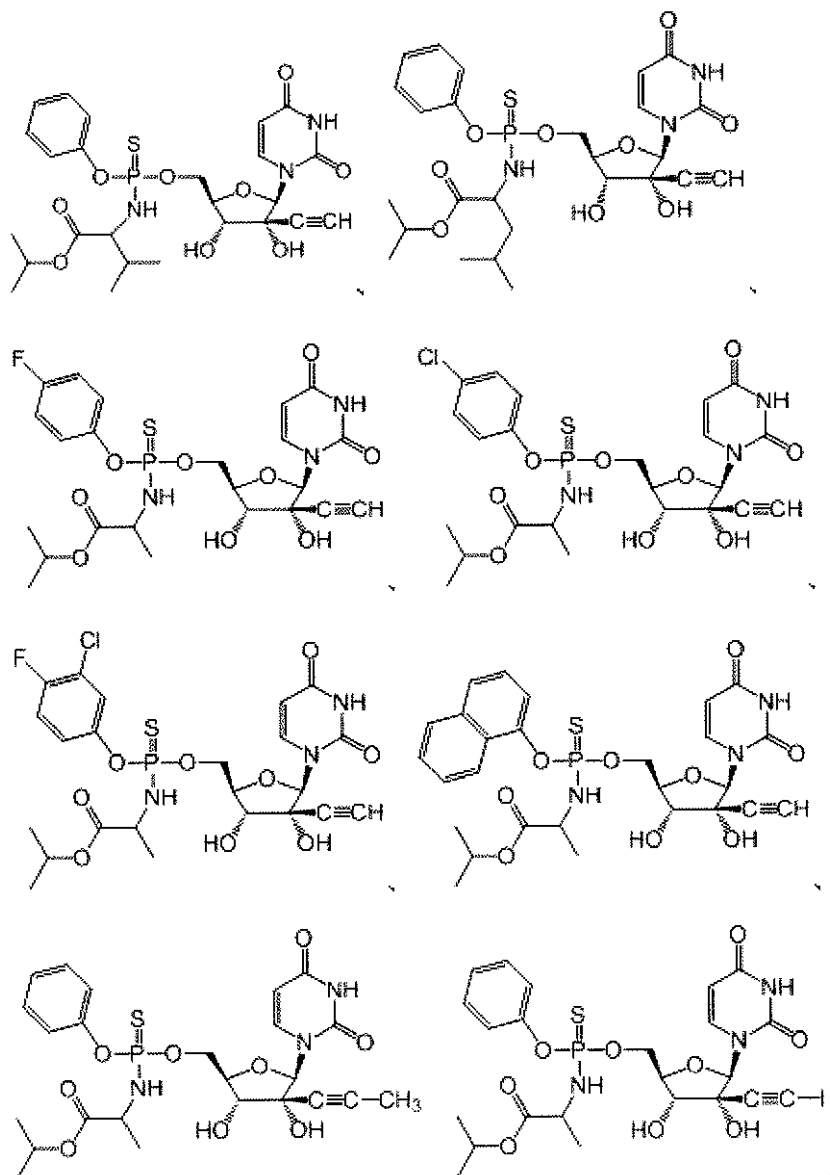
30

40

【化 3 7 9】



【化 3 8 0】

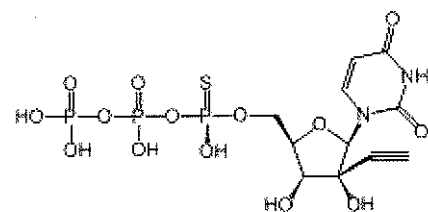
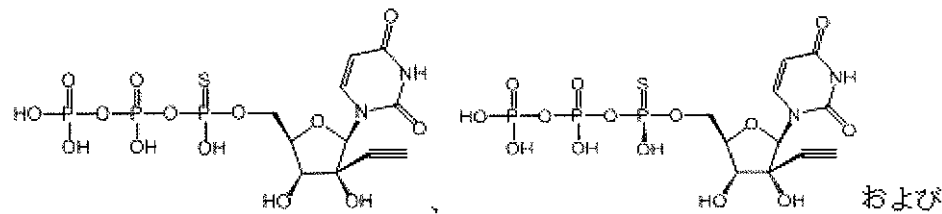
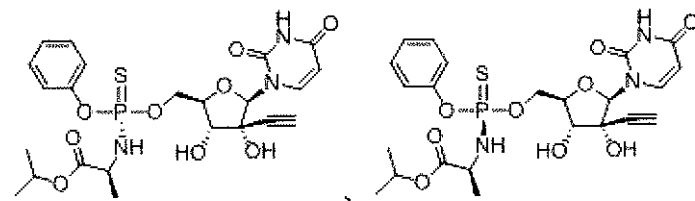
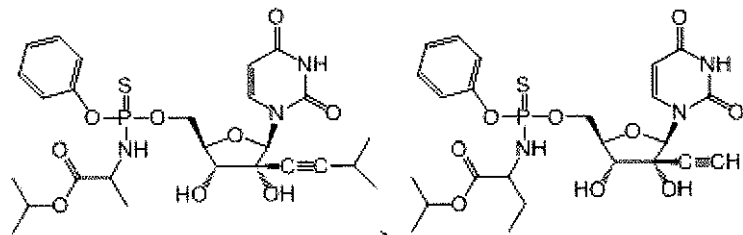
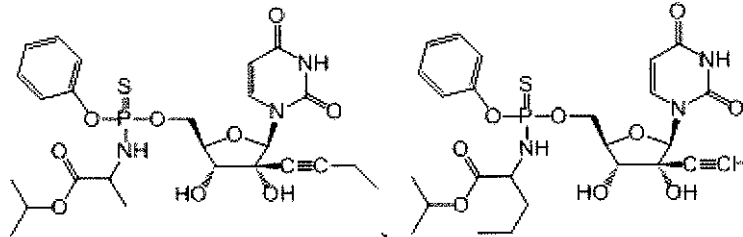
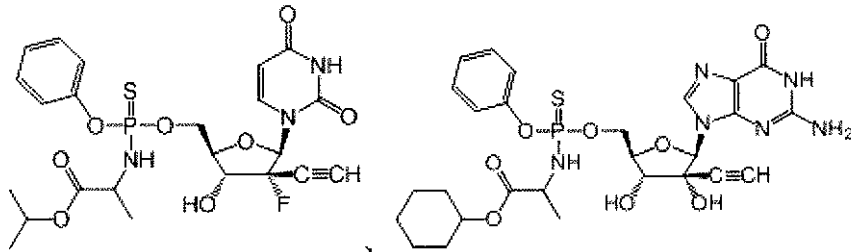


10

20

30

【化 3 8 1】



、または上記の薬剂的に許容できる塩。

【0 2 8 9】

いくつかの実施形態では、ウイルスがHCVである場合、式（I）の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、段落〔0 2 8 1〕～〔0 2 8 8〕の化合物から選択され得ない。いくつかの実施形態では、ウイルスがHCVである場合、式（I）の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、段落〔0 2 8 4〕～〔0 2 8 8〕の化合物から選択され得ない。いくつかの実施形態では、式（I I）の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩は、段落〔0 2 8 1〕～〔0 2 8 8〕の化合物から選択され得ない。いくつかの実施形態では、式（I I）の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩は、段落〔0 2 8 4〕～〔0 2

10

20

30

40

50

88] の化合物から選択され得ない。いくつかの実施形態では、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩は、国際公開第 2013/092481 号 (2012 年 12 月 17 日に出願)、U. S. 2013/0164261 (2012 年 12 月 20 日に出願)、国際公開第 2014/100505 号 (2013 年 12 月 19 日に出願)、国際公開第 2013/096679 号 (2012 年 12 月 20 日に出願)、国際公開第 2013/142525 号 (2013 年 3 月 19 日に出願)、もしくは米国特許出願公開第 14/312990 号 (2014 年 6 月 24 日に出願) における化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩ではない。

【0290】

医薬組成物

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の一つまたは複数の本明細書に記載の化合物 (例えば、上記の式 (I) および／または (II) の化合物、またはその薬剤的に許容できる塩) および薬剤的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤またはこれらの組合せを含み得る、医薬組成物に関する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩の単一のジアステレオマーを含み得る (例えば、単一のジアステレオマーは、他のジアステレオマーの合計濃度と比較して、99% 超の濃度で医薬組成物中に存在する)。他の実施形態では、医薬組成物は、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩のジアステレオマーの混合物を含み得る。例えば、医薬組成物は、他のジアステレオマーの合計濃度と比較して、50% 超、60% 以上、70% 以上、80% 以上、90% 以上、95% 以上、または 98% 以上の、ある濃度の 1 つのジアステレオマーを含み得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、式 (I) および／もしくは式 (II) の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩の 2 つのジアステレオマーの 1 : 1 混合物を含む。

【0291】

用語「医薬組成物」は、一つまたは複数の本明細書で開示される化合物の、希釈剤または担体等の他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、生物に対する化合物の投与を促進する。医薬組成物は、化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびサリチル酸等の無機酸または有機酸と反応させることによって得ることができる。医薬組成物は、一般的に、特定の意図される投与経路に適合される。医薬組成物はヒトおよび／または動物への適用に適している。

【0292】

用語「生理学的に許容される」は、化合物の生物活性および特性を抑止しない、担体、希釈剤または賦形剤を定義する。

【0293】

本明細書で使用される場合、「担体」とは、細胞または組織内への化合物の取り込みを促進する化合物を指す。例えば、限定はされないが、ジメチルスルホキシド (DMSO) は、対象の細胞または組織内への多くの有機化合物の取り込みを促進する、一般的に利用される担体である。

【0294】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」とは、薬理活性を有さないが、薬剤的に必要または望ましい場合がある、医薬組成物中の成分を指す。例えば、希釈剤は、製造および／または投与するには質量が小さすぎる、効力のある薬剤の嵩を増加させるために、使用され得る。注射、摂取または吸入によって投与される薬剤の溶解のために、希釈剤は液体であってもよい。当該技術分野における希釈剤の一般的な形態は、限定はされないが、ヒト血液の組成を模倣するリン酸緩衝食塩水等の緩衝水溶液である。

【0295】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」とは、限定はされないが、嵩、粘度 (consistency)、安定性、結合性、潤滑性、崩壊性等を医薬組成物に与えるために医薬組成物に添

10

20

30

40

50

加される、不活性な物質を指す。「希釈剤」は賦形剤の一種である。

【0296】

本明細書に記載の医薬組成物は、単独で、または医薬組成物の形態で、ヒト患者に投与することができ、医薬組成物においては、併用療法等での他の活性成分、もしくは担体、希釈剤、賦形剤またはこれらの組合せと混合される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載の化合物の製剤および投与の手法は、当業者に公知である。

【0297】

本明細書で開示される医薬組成物は、それ自体公知の方法で、例えば、従来の混合工程、溶解工程、造粒工程、糖剤化工程、研和工程、乳化工程、カプセル封入(encapsulating)工程、封入(entrapping)工程または錠剤化工程によって、製造され得る。さらに、

10

【0298】

化合物を投与する複数の手法が当該技術分野には存在し、限定はされないが、経口、経直腸、局所的、エアロゾル、注射および非経口送達、例えば、筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、くも膜下腔内、直接脳室内、腹腔内、鼻腔内および眼内注射が含まれる。

【0299】

例えば、しばしばデポーもしくは徐放性製剤の形態での、感染部位への直接的な化合物の注射によって、全身的にではなく局所的に、化合物を投与することもできる。さらに、

20

【0300】

組成物は、所望であれば、活性成分を含有する一つまたは複数の単位剤形を含有し得るパックまたはディスペンサ装置の形態で提供され得る。パックは、例えば、ブリスター包装等の金属箔またはプラスチック箔を含み得る。パックまたはディスペンサ装置は、投与のための説明書を伴い得る。パックまたはディスペンサは、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府当局が定める形態での、容器に付随する通知も伴う場合があり、その通知は、ヒトまたは動物への投与に対する、前記薬剤の前記形態の前記機関による承認を

30

【0301】

合成

式(I)および式(II)の化合物、並びに本明細書に記載の化合物は、様々な方法で調製され得る。式(I)および式(II)の化合物への通常の合成経路、並びに式(I)および(II)の化合物を合成するために使用される出発物質のいくつかの例が、スキーム1、2、3および4に示され、本明細書に記載される。本明細書に示され記載される経路は、説明のみを目的としており、決して、特許請求の範囲を限定することを意図していないし、そう解釈されるべきでもない。当業者は、本明細書における開示に基づいて、開示された合成物の変更形態を認識し、代替経路を考案することができ；全てのそのような変更形態および代替経路は特許請求の範囲に含まれる。

40

【0302】

式(I)および(II)の化合物は、当業者に公知の種々の方法を用いて調製することができる。方法の例がスキーム1、2、3および4に示される。適切なリン含有前駆物質は、市販されているか、または当業者に公知の合成法で調製することができる。リン含有前駆物質の一般構造の例がスキーム1、2、3および4に示され、クロロリン酸塩およびチオクロロリン酸塩が挙げられる。適切なクロロリン酸塩およびチオクロロリン酸塩は市

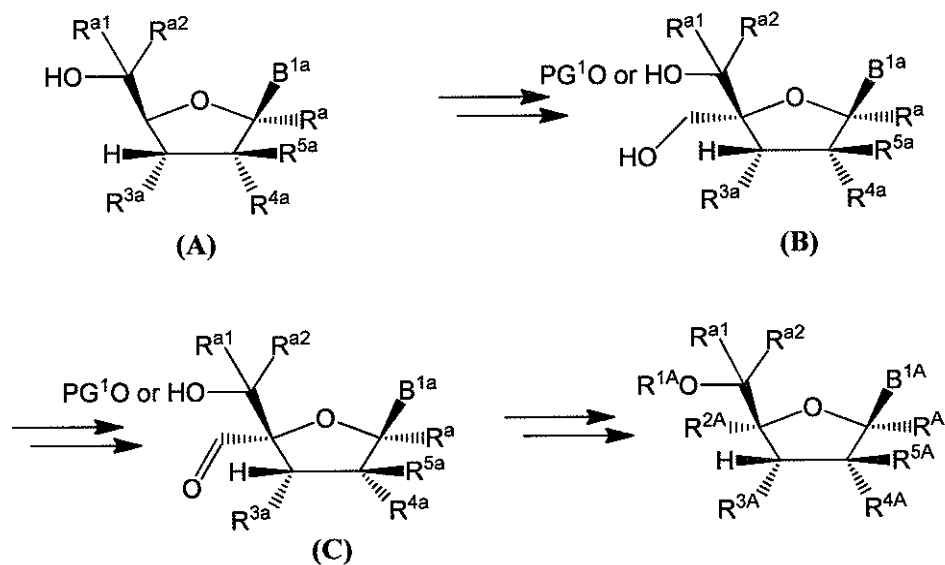
50

販されている、および／または合成により調製することができる。

【0303】

【化382】

スキーム 1



スキーム 1 に示されるように、4' 位がハロアルキルである式 (I) および (II) の化合物は、ヌクレオシド、例えば、式 (A) のヌクレオシドから調製され得る。スキーム 1 において、 R^a 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、および B^{1a} は、それぞれ、式 (I) および (II) について本明細書に記載される R^A/R^C 、 R^{3A}/R^{3C} 、 R^{4A}/R^{4C} 、 R^{5A}/R^{5C} 、および B^{1A}/B^{1C} と同じであり得、 PG^1 が適切な保護基である。ヒドロキシアルキル基は当業者に公知の適切な条件を用いてペントース環の 4' 位に形成され得る。ヒドロキシアルキルを形成するのに適した条件の例としては、2-ヨードキシ安息香酸 (IBX) 含水ホルムアルデヒドおよび水素化ホウ素ナトリウムの使用が挙げられる。式 (B) の化合物は、適切な作用剤を用いてハロアルキルに変換され得、例えば、イミダゾール、トリフェニルホスフィンおよびヨウ素を用いてヨウ化物に；ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST) を用いてフルオリドに；またはトリフェニルホスフィンおよびジクロロエチレン中の四塩化炭素 (DCE) を用いてクロロに変換され得る。

【0304】

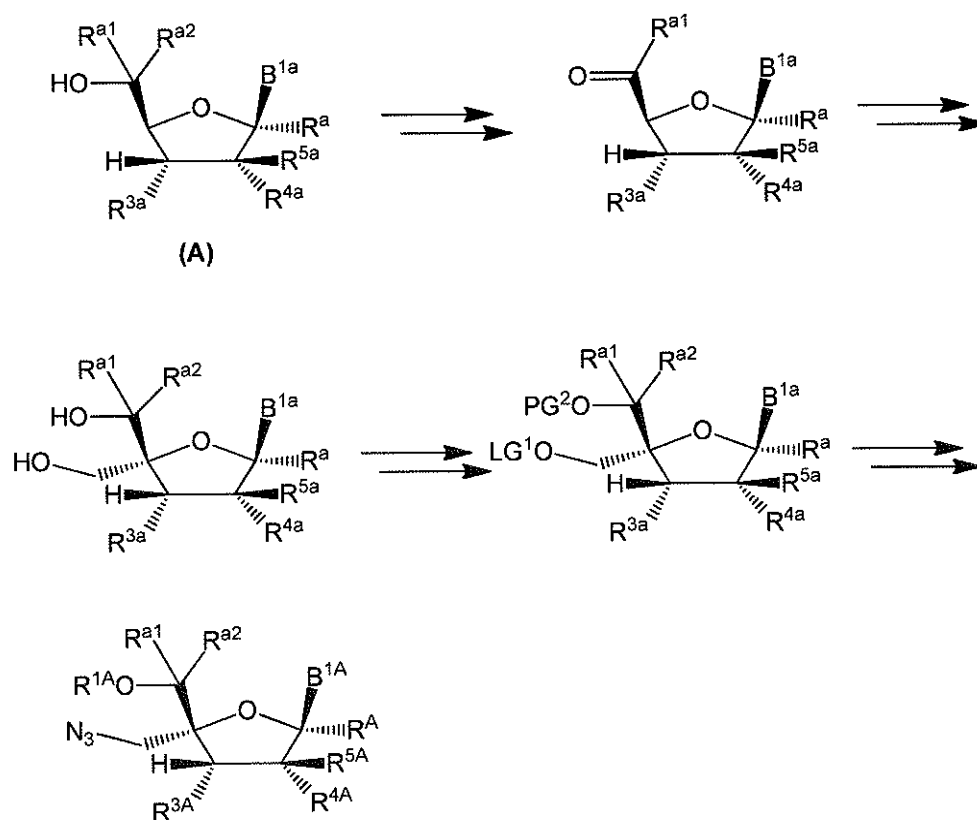
10

20

30

【化 3 8 3】

スキーム 2



10

20

R^{2A}/R^{2C} が C_{1-6} アジドアルキルである式(I)および(II)の化合物は、ヌクレオシド、例えば、式(A)のヌクレオシドから調製され得る。スキーム2において、 R^a 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および B^{1a} は、それぞれ、式(I)および(II)について本明細書に記載される R^A/R^C 、 R^{3A}/R^{3C} 、 R^{4A}/R^{4C} 、 R^{5A}/R^{5C} および B^{1A}/B^{1C} と同じであり得、 PG^2 は適切な保護基であり得、 LG^2 は適切な脱離基であり得る。ヌクレオシドの5'位は、当業者に公知の方法を用いてアルデヒドに酸化され得る。適切な酸化条件としては、限定はされないが、モファット酸化、スワーン酸化およびコーリー・キム酸化が挙げられ；適切な酸化剤としては、限定はされないが、デス・マーチン・ペルヨージナン、IBX(2-ヨードキシ安息香酸)、TPAP/NMO(過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム/N-メチルモルホリンN-オキシド)、スワーン酸化試薬、PCC(クロクロム酸ピリジニウム)、および/またはPDC(重クロム酸ピリジニウム)、過ヨウ素酸ナトリウム、コリン試薬、硝酸アンモニウムセリウムCAN、 $Na_2Cr_2O_7$ 水溶液、セライト上の Ag_2CO_3 、水性グリム中の熱 HNO_3 、 O_2 -ピリジン $CuCl$ 、 $Pb(OAc)_4$ -ピリジンおよび過酸化ベンゾイル-NiBr₂が挙げられる。ヒドロキシメチル基が、アルデヒドのアルコールへの還元とともに、ペントース環の4'位に付加され得る。ヒドロキシメチル基が、ホルムアルデヒドおよび水酸化ナトリウム等の塩基を用いた縮合反応を介して付加され得る。ヒドロキシメチル基の付加後、4'-ヒドロキシメチル基を有する中間化合物の還元が、還元試薬を用いて行われ得る。適切な還元剤の例としては、限定はされないが、 $NaBH_4$ および $LiAlH_4$ が挙げられる。トリフル酸等の適切な脱離基が、4'位に結合したヒドロキシメチル基の水素の置換によって形成され得、5'位に結合した酸素が、適切な保護基により(例えば、塩基による環化、 B^{1a} 、または別の保護基によって)保護され得る。前記脱離基が、金属アジド試薬、例えば、アジ化ナトリウムを用いてアジド基と置換され得る。4'位の C_{1-6} アジドアルキルが、 C_{1-6} アミノアルキルに還元され得る。当

30

40

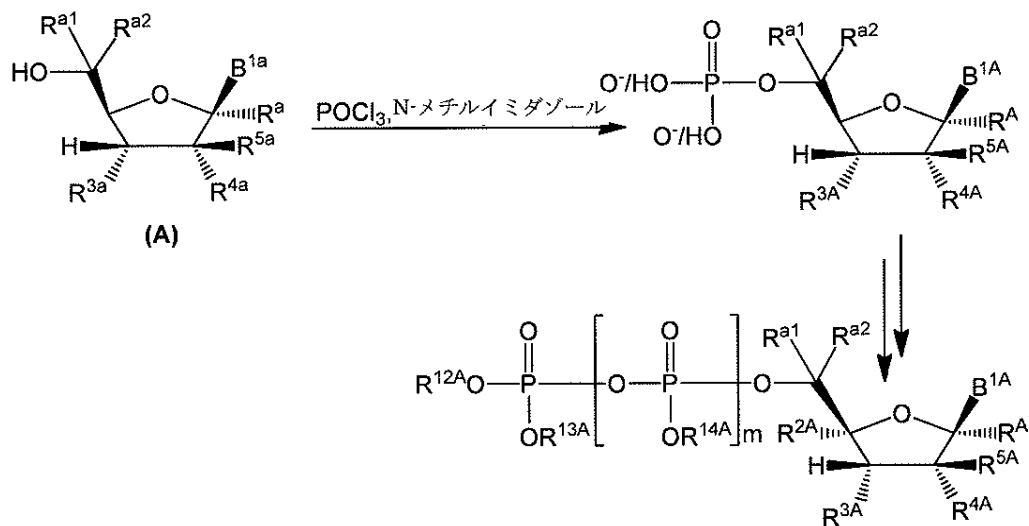
50

業者に公知の種々の還元剤／条件が利用可能である。例えば、前記アジド基は、水素付加（例えば、 $\text{H}_2 - \text{Pd} / \text{C}$ または $\text{HCO}_2\text{NH}_4 - \text{Pd} / \text{C}$ ）、シュタウディンガー反応、 $\text{NaBH}_4 / \text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Fe} / \text{NH}_4\text{Cl}$ または $\text{Zn} / \text{NH}_4\text{Cl}$ を介してアミノ基に還元され得る。

【0305】

【化384】

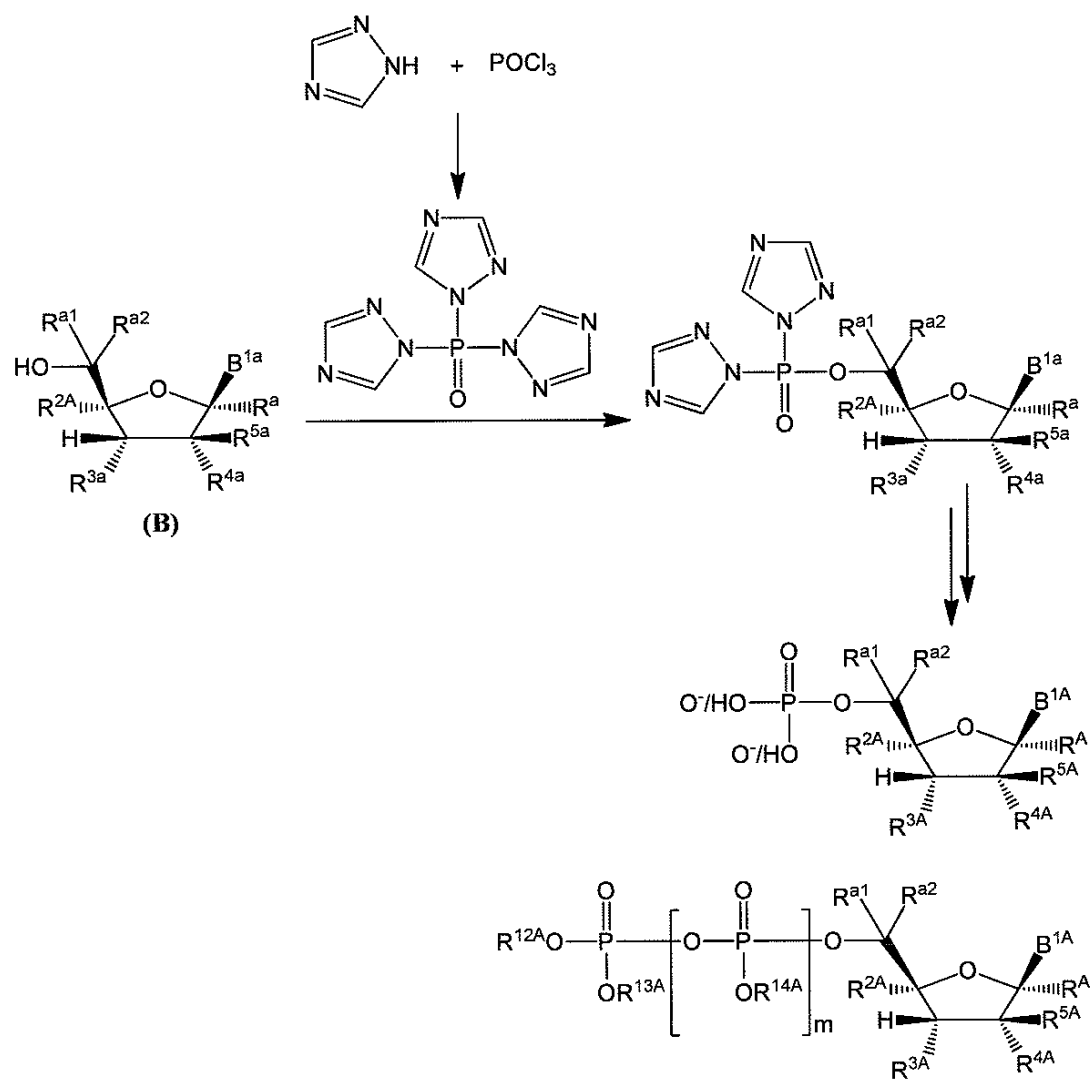
スキーム 3



10

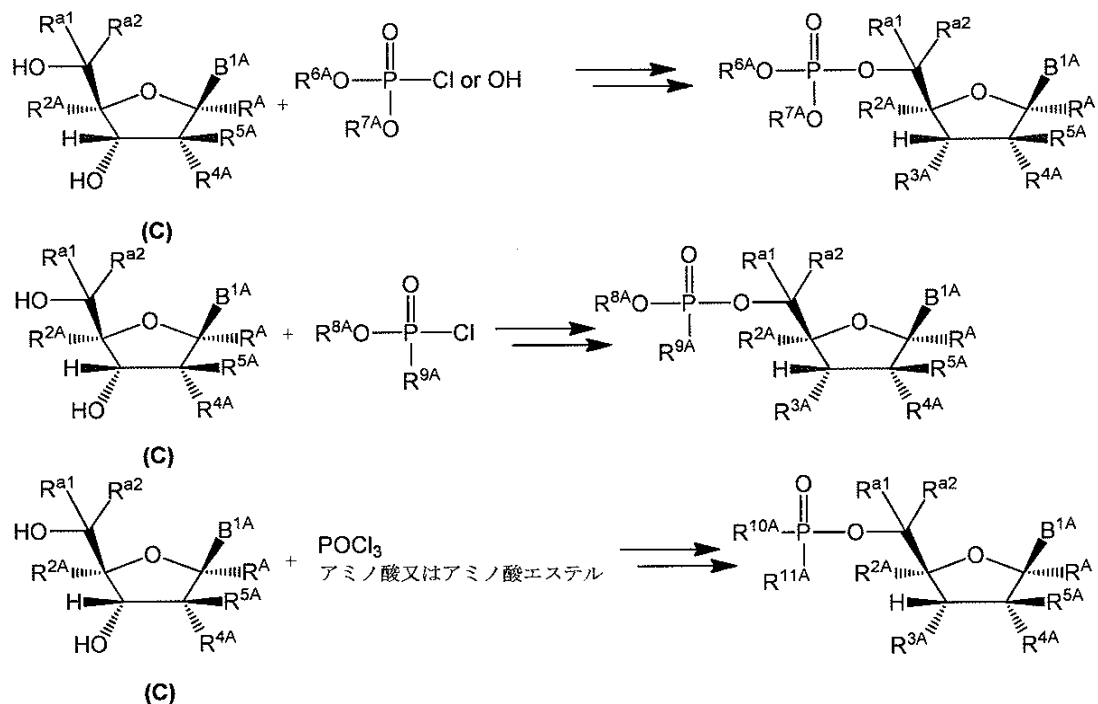
20

【化 3 8 5】



【化 3 8 6】

スキーム 4



10

20

ペントース環の5'位に結合したリン含有基を有する式(I)および(II)の化合物は、当業者に公知の種々の方法を用いて調製され得る。方法の例がスキーム3およびスキーム4に示される。スキーム3およびスキーム4において、 R^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および B^{1a} は、それぞれ、式(I)および(II)について本明細書に記載さえる R^A/R^C 、 R^{2A}/R^{2C} 、 R^{3A}/R^{3C} 、 R^{4A}/R^{4C} 、 R^{5A}/R^{5C} および B^{1A}/B^{1C} と同じであり得る。リン含有前駆物質が、ヌクレオシド、例えば、式(B)の化合物に共役され得る。リン含有前駆物質の共役後、いかなる脱離基も、加水分解等の適切な条件下で切断され得る。さらに、リン含有基が、当業者に公知の方法を用いて、例えばピロリン酸を用いて付加され得る。所望であれば、一つまたは複数の塩基が各リン含有基の付加の間に使用され得る。適切な塩基の例は本明細書に記載されている。

30

【0306】

いくつかの実施形態では、アルコキシドが、グリニャール試薬等の有機金属試薬を用いて式(C)の化合物から作製され得る。前記アルコキシドが、前記リン含有前駆物質に共役され得る。適切なグリニャール試薬は当業者に公知であり、例えば、限定はされないが、アルキルマグネシウムクロリドおよびアルキルマグネシウムブロミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、適切な塩基が使用され得る。適切な塩基の例としては、限定はされないが、アミン塩基、例えば、アルキルアミン（例えば、モノアルキルアミン、ジアルキルアミンおよびトリアルキルアミン（例えば、トリエチルアミン））、所望により置換されたピリジン（例えばコリジン）および所望により置換されたイミダゾール（例えば、N-メチルイミダゾール）が挙げられる。あるいは、リン含有前駆物質が前記ヌクレオシドに付加されて、亜リン酸塩が形成され得る。前記亜リン酸塩が当業者に公知の条件を用いてリン酸塩に酸化され得る。適切な条件には、限定はされないが、酸化剤としてのメタクロロペルオキシ安息香酸(MCPBA)およびヨウ素、並びに酸素ドナーとしての水が含まれる。

40

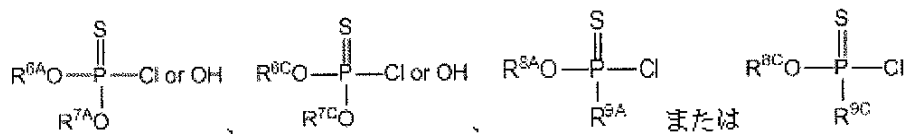
【0307】

式(I)および(II)の化合物が硫黄である Z^{1A}/Z^{1C} 、 Z^{2A}/Z^{2C} または

50

Z^{3A}/Z^{3C}を有する場合、前記硫黄は当業者に公知の種々の様式で付加され得る。いくつかの実施形態では、前記硫黄は、前記リン含有前駆物質の一部、例えば、

【化 3 8 7】



10

であり得る。あるいは、前記硫黄は硫化試薬を用いて付加され得る。適切な硫化剤は当業者に公知であり、例えば、限定はされないが、硫黄元素、ローソン試薬、環状八硫黄 (cyclooctasulfur)、3H-1, 2-ベンゾジチオール-3-オン-1, 1-ジオキソド (ボカージュ (Beaucage) 試薬)、3-((N, N-ジメチルアミノメチリデン) アミノ)-3H-1, 2, 4-ジチアゾール-5-チオン (DDTT) およびビス (3-トリエトキシシリル) プロピル-テトラスルフィド (TEST) が挙げられる。

【0308】

本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態では、R^{3A} および R^{4A} 並びに／または R^{3C} および R^{4C} はそれぞれ、カルボニル基によって連結された酸素原子であり得る。-O-C(=O)-O-基は当業者に公知の方法を用いて形成され得る。例えば、R^{3A} および R^{4A} が共にヒドロキシ基である式 (I) の化合物が、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) で処理され得る。

20

【0309】

いくつかの実施形態では、ペントース環の2'位および／または3'位は、結合された所望により置換された-O-アシル基、例えば、-OC(=O)R^{nA}を有し得る。所望により置換された-O-アシル基は、当業者に公知の種々の方法を用いて2'位および／または3'位に形成され得る。一例として、2'位および3'位のそれぞれが結合されたヒドロキシ基を有する式 (I) および／または式 (II) の化合物が、アルキル無水物 (例えば、無水酢酸および無水プロピオン酸) またはアルキル酸塩化物、(例えば、塩化アセチル) で処理され得る。所望であれば、反応を促進するために触媒が使用され得る。適切な触媒の例は4-ジメチルアミノピリジン (DMAPI) である。あるいは、所望により置換された-O-アシル基は、カルボジイミドまたは共役試薬の存在下でアルキル酸 (例えば、酢酸およびプロピオン酸) と反応させることにより、2'位および3'位に形成され得る。カルボジイミドの例としては、限定はされないが、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) および1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC) が挙げられる。

30

【0310】

副生成物の形成を減少させるため、ペントース環に結合した一つもしくは複数の前記基が一つもしくは複数の適切な保護基で保護され得、並びに／またはB^{1a}上に存在するあらゆる-NHおよび／もしくはNH₂基が一つまたは複数の適切な保護基で保護され得る。一例として、2'位および／または3'位がヒドロキシ基である場合、前記ヒドロキシ基は、トリアリールメチル基および／またはシリル基等の適切な保護基で保護され得る。トリアリールメチル基の例としては、限定はされないが、トリチル、モノメトキシトリチル (MMTr)、4, 4'-ジメトキシトリチル (DMTr)、4, 4', 4''-トリメトキシトリチル (TMTr)、4, 4', 4''-トリスー (ベンゾイルオキシ) トリチル (TBTr)、4, 4', 4''-トリス (4, 5-ジクロロフタルイミド) トリチル (CPTr)、4, 4', 4''-トリス (レブリンルオキシ) トリチル (TLTr)、p-ア

40

50

ニシルー1-ナフチルフェニルメチル、ジ-*o*-アニシルー1-ナフチルメチル、*p*-トリルジフェイルメチル (*p*-tolylldipheylmethyl)、3-(イミダゾリルメチル)-4,4'-ジメトキシトリチル、9-フェニルキサントエン-9-イル (Pixyl)、9-(*p*-メトキシフェニル)キサントエン-9-イル (Mox)、4-デシルオキシトリチル、4-ヘキサデシルオキシトリチル、4,4'-ジオクタデシルトリチル、9-(4-オクタデシルオキシフェニル)キサントエン-9-イル、1,1'-ビス-(4-メトキシフェニル)-1'-プレニルメチル、4,4',4''-トリス-(*tert*-ブチルフェニル)メチル (TTTr) および 4,4'-ジ-3,5-ヘキサジエンオキシトリチルが挙げられる。適切なシリル基の例が本明細書に記載されており、例えば、トリメチルシリル (TMS)、*tert*-ブチルジメチルシリル (TBDMs)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、*tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、*tri*-イソプロピルシリルオキシメチルおよび [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルが挙げられる。あるいは、R^{3A} および/または R^{4A} は、単一のアキラルまたはキラルな保護基によって、例えば、オルトエステル、環式アセタールまたは環式ケタールを形成することによって、保護され得る。適切なオルトエステルとしては、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、2-オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジメトキシメチレンオルトエステル、1-メトキシエチリデンオルトエステル、1-エトキシエチリデンオルトエステル、メチリデンオルトエステル、フタリドオルトエステル、1,2-ジメトキシエチリデンオルトエステル、および α -メトキシベンジリデンオルトエステルが挙げられ；適切な環式アセタールとしては、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、*tert*-ブチルメチリデンアセタール、3-(ベンジルオキシ)プロピルアセタール、ベンジリデンアセタール、3,4-ジメトキシベンジリデンアセタールおよび *p*-アセトキシベンジリデンアセタールが挙げられ；適切な環式ケタールとしては、1-*tert*-ブチルエチリデンケタール、1-フェニルエチリデンケタール、イソプロピリデンケタール、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタールおよび 1-(4-メトキシフェニル)エチリデンケタールが挙げられる。

【実施例】

【0311】

追加の実施形態が以下の実施例においてさらに詳細に開示され、いかなる場合も、それらは特許請求の範囲の限定を意図しない。

【0312】

実施例 1

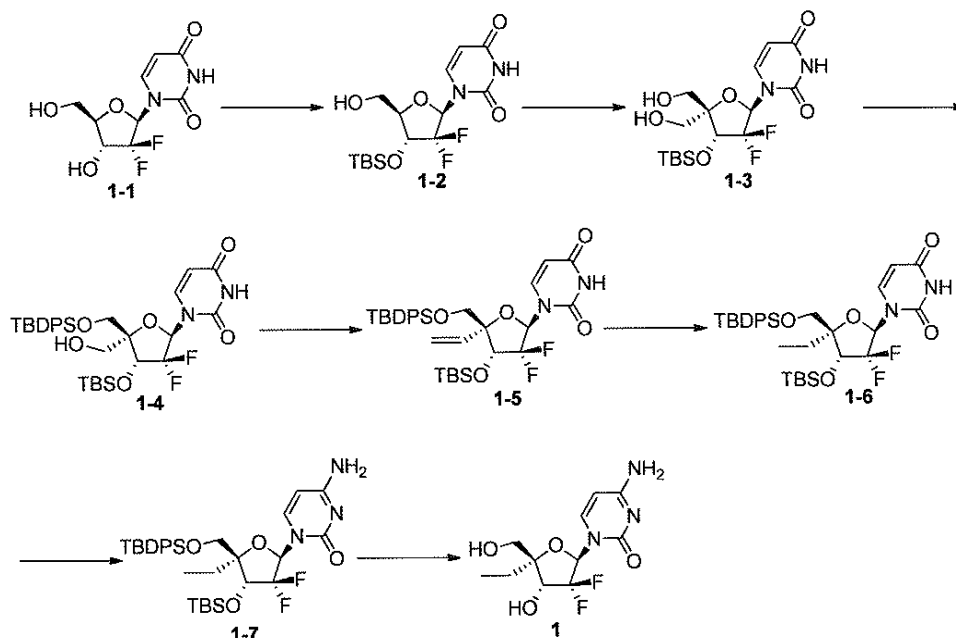
化合物 1

10

20

30

【化 3 8 8】



10

20

ピリジン (750 mL) 中の 1-1 (100.0 g、378.7 mmol) の溶液に、DMTrCl (164.9 g、487.8 mmol) を加えた。この溶液を室温で15時間攪拌した。MeOH (300 mL) を加え、この混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣をEA中に溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をDCM (500 mL) 中に溶解させた。この溶液に、イミダゾール (44.3 g、650.4 mmol) およびTBSCl (91.9 g、609.8 mmol) を加えた。この混合物を室温で14時間攪拌した。この溶液をNaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を淡黄色固体として得た。この粗生成物 (236.4 g、347.6 mmol) を80%HOAc水溶液 (500 mL) 中に溶解させた。この混合物を室温で15時間攪拌した。この混合物をEAで希釈し、NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中1~2%MeOH) 上で精製して、1-2 (131.2 g、91.9%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS: m/z 802 [M + H]⁺.

30

【0313】

無水CH₃CN (1200 mL) 中の 1-2 (131.2 g、346.9 mmol) の溶液に、IBX (121.2 g、432.8 mmol) を室温で加えた。この混合物を3時間還流した後、0℃に冷却した。沈殿物を濾過し、濾液を濃縮して、未精製アルデヒド (121.3 g) を黄色固体として得た。このアルデヒドを1,4-ジオキサン (1000 mL) 中に溶解させた。37%CH₂O (81.1 mL、1.35 mmol) および2M NaOH水溶液 (253.8 mL、507.6 mmol) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、次いでAcOHでpH=7に中和した。この溶液に、EtOH (400 mL) およびNaBH₄ (51.2 g、1.35 mmol) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、反応をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチした。この混合物をEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中1~3%MeOH) で精製して、1-3 (51.4 g、38.9%) を白色固体として得た。

40

【0314】

無水DCM (400 mL) 中の 1-3 (51.4 g、125.9 mmol) の溶液に、ピリジン (80 mL) およびDMTrCl (49.1 g、144.7 mmol) を0℃で加えた。反応物を室温で14時間攪拌し、次いでMeOH (30 mL) で処理した。溶媒

50

を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（DCM中1～3% MeOH）で精製して、モノDMTr保護中間体を黄色気泡（57.4 g、62.9%）として得た。この中間体（57.4 g、82.8 mmol）をCH₂Cl₂（400 mL）中に溶解させ、イミダゾール（8.4 g、124.2 mmol）、TBDPSCl（34.1 g、124.2 mmol）を加えた。この混合物を室温で14時間攪拌した。沈殿物を濾去し、濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して、残渣（72.45 g）を白色固体として得た。残渣を80% HOAc水溶液（400 mL）中に溶解させた。この混合物を室温で15時間攪拌した。この混合物をEAで希釈し、NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（DCM中1～2% MeOH）で精製して、1-4（37.6 g、84.2%）を白色固体として得た。

10

【0315】

無水ジクロロメタン中の1-4（700 mg、1.09 mmol）の溶液に、デスマーチン試薬（919 mg、2.16 mmol）を0℃で加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。反応を飽和した炭酸水素ナトリウムおよびチオ硫酸ナトリウムの溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層を濃縮して、未精製アルデヒドを得て、これを精製無しで次の段階に使用した。無水THF中のMePPh₃Br（3.88 g、10.87 mmol）の溶液を、0℃のTHF中のt-BuOK（9.81 mL、9.81 mmol）の溶液で処理した。この混合物を1時間かけて室温に温めた。1時間かけて0℃に冷却した後、THF中のアルデヒド（700 mg、1.09 mmol）の溶液を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層をカラムクロマトグラフィで精製して、1-5（167 mg、30%）を得た。

20

【0316】

MeOH（10 mL）中の1-5（450 mg、0.69 mmol）の溶液に、Pd/C（200 mg）を室温で加えた。反応混合物をH₂（バルーン）下で室温で1時間攪拌した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮して、未精製の1-6（440 mg、97.1%）を白色固体として得た。

【0317】

無水MeCN中の1-6（317 mg、0.49 mmol）、TPSCl（373 mg、1.23 mmol）、DMAP（150 mg、1.23 mmol）およびTEA（124 mg、1.23 mmol）の溶液を室温で一晩攪拌した。反応をNH₃・H₂Oでクエンチし、次いで室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、1-7（200 mg、63%）を得た。

30

【0318】

MeOH（10 mL）中の1-7（280 mg、0.44 mmol）の溶液に、NH₄F（1.0 g、27.0 mmol）を室温で加えた。この混合物を12時間還流した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中10% MeOH）上で精製して、化合物1（81 mg、63.3%）を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 291.8 [M + H]⁺.

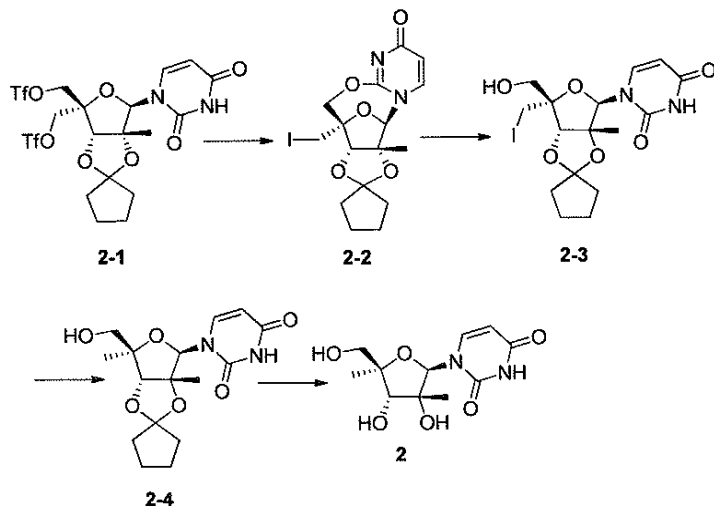
40

【0319】

実施例2

化合物2

【化 3 8 9】



10

DMF中の2-1 (2.5 g、4.04 mmol) の溶液に、NaH (170 mg、4.24 mmol、純度60%) を0℃で加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。NaI (6.1 g、40.4 mmol) を室温に加え、3時間攪拌した。反応物を水で希釈し、EAで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮して、2-2 (1.7 g、94%) を黄色固体として得た。

20

【0320】

THF (5 mL) 中の2-2 (1.7 g、3.81 mmol) の溶液に、2 M NaOH 溶液 (4.5 mL) を0℃で加えた。この溶液を室温で2時間攪拌した。この混合物をpH=7に調整し、減圧下で濃縮した。この混合物をDCMおよび水に分配した。DCM層を高真空で乾燥させて、2-3 (1.2 g、68%) を白色固体として得て、これをさらなる精製無しで使用した。

【0321】

EtOH (20 mL) 中の2-3 (1.2 g、2.58 mmol) の溶液に、NH₄COOH (650 mg、7.75 mmol) およびPd/C (120 mg) を加えた。この混合物をH₂ (30 psi) 下、室温で1.5時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、濾液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中0.5% TEA および1% MeOH) 上で精製して、2-4 (545 mg、62%) を得た。ESI-MS: m/z 361.2 [M + 23]⁺。

30

【0322】

化合物2-4を80% HCOOH水溶液 (20 mL) 中に溶解させ、20℃で18時間維持した。室温に冷却した後、溶媒を真空中で除去し、残渣をトルエン (3 × 25 mL) と同時蒸発させた。残渣を水 (3 mL) 中に溶解させ、濃縮し、NH₄OH水溶液 (1 mL) を加えた。20℃で2時間後、溶媒を真空中で除去した。残渣をDCM中5~50% メタノール勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィで精製して、精製化合物2 (14 mg) を白色固体として得た。

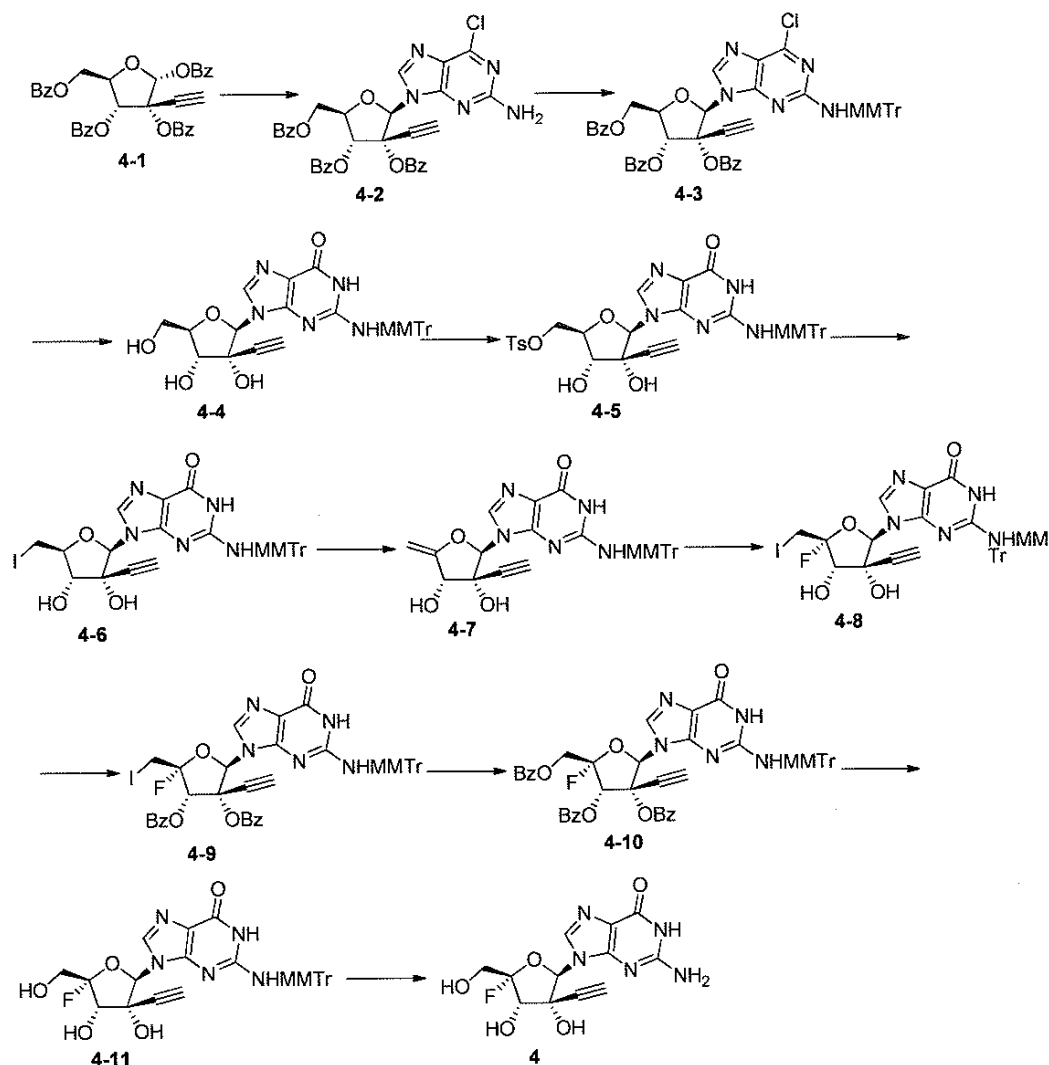
40

【0323】

実施例3

化合物4

【化 3 9 0】



化合物 4-1 (5.0 g、8.5 mmol) および 2-アミノ-6-クロロプリン (3.0 g、17.7 mmol) を無水トルエンと 3 回同時濃縮した。無水 MeCN (50 mL) 中のこの混合物の攪拌懸濁液に、DBU (7.5 g、49 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、TMSOTf (15 g、67.6 mmol) を 0℃ で滴加した。この混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、次いで 70℃ に一晩加熱した。この混合物を室温に冷却し、EA (100 mL) で希釈した。この溶液を NaHCO₃ 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA: 15/1~3/1) で精製して、4-2 (2.5 g、46.3%) を白色気泡として得た。

【0324】

無水 DCM (20 mL) 中の 4-2 (10 g、15.7 mmol)、AgNO₃ (8.0 g、47 mmol) および コリジン (10 mL) の溶液に、MMTrCl (14.5 g、47 mmol) を N₂ 下で少量ずつ加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/ME = 20/1~8/1) で精製して、4-3 (10 g、70%) を黄色固体として得た。

【0325】

無水 THF (100 mL) 中の 3-ヒドロキシープロピオニトリル (3.51 g、49.4 mmol) の溶液に、NaH (2.8 g、70 mmol) を 0℃ で加え、この混合物

を室温で30分間攪拌した。この混合物に、無水THF (100 mL) 中の4-3 (8.5 g、9.35 mmol) の溶液を0℃で加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、EA (100 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 100/1 ~ 20/1) で精製して、4-4 (4.5 g、83%) を白色固体として得た。

【0326】

化合物4-4 (1.5 g、2.6 mmol) を無水ピリジンと3回同時濃縮した。無水ピリジン (30 mL) 中の4-4の氷冷溶液に、TsCl (1.086 g、5.7 mmol) を加え、この反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EA (80 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 100/1 ~ 15/1) で精製して、4-5 (1.4 g、73%) を白色固体として得た。

10

【0327】

アセトン (60 mL) 中の4-5 (4.22 g、5.7 mmol) の溶液に、NaI (3.45 g、23 mmol) を加え、この混合物を一晩還流した。反応物をNa₂S₂O₃飽和水溶液でクエンチした後、EA (100 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 100/1 ~ 15/1) で精製して、4-6 (4 g、73%) を白色固体として得た。

【0328】

無水THF (60 mL) 中の4-6 (4.0 g、5.8 mmol) の溶液に、DBU (3.67 g、24 mmol) を加え、この混合物を60℃で一晩攪拌した。この混合物をEA (80 mL) で希釈した。この溶液をブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 100/1 ~ 20/1) で精製して、4-7 (2 g、61%) を白色固体として得た。

20

【0329】

無水DCM (20 mL) 中の4-7 (500 mg、0.89 mmol) の氷冷溶液に、AgF (618 mg、4.9 mmol) および無水DCM (20 mL) 中のI₂ (500 mg、1.97 mmol) の溶液を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。反応を飽和Na₂S₂O₃およびNaHCO₃水溶液でクエンチし、この混合物をDCM (50 mL) で抽出した。有機層を分割し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、未精製の4-8 (250 mg、未精製) を黄色固体として得た。

30

【0330】

無水DCM (50 mL) 中の未精製の4-8 (900 mg、1.28 mmol) の溶液に、DMAP (1.0 g、8.2 mmol) およびBzCl (795 mg、5.66 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をNaHCO₃飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣を分取TLC (DCM/MeOH = 15:1) で精製して、4-9 (300 mg、26%) を白色固体として得た。

【0331】

無水HMPA (20 mL) 中の未精製の4-9 (750 mg、0.82 mmol) の溶液に、NaOBz (1.2 g、8.3 mmol) および15-クラウン (crown) -5 (1.8 g、8.3 mmol) を加えた。この混合物を60℃で2日間攪拌した。この混合物をEAで希釈し、この溶液をブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣を分取TLC (PE/EA = 1:1) で精製して、未精製の4-10 (550 mg、73%) を白色固体として得た。

40

【0332】

未精製の4-10 (550 mg、0.6 mmol) をNH₃/MeOH (7N、50 mL) 中に溶解させた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH、100/1 ~ 20/1) で精製して、4-11 (62 mg、17%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 598.0 [M + H]⁺.

50

【0333】

80%ギ酸(0.5 mL)中の4-11(12 mg)の溶液を室温で3.5時間放置し、次いで濃縮した。残渣をバイアル内でMeOH/トルエンと4回同時蒸発させ、次いで40℃のEtOAcで研和した。EtOAc溶液をピペットで除去し、研和段階を数回繰り返した。残った固体をMeOH中に溶解させた。この溶液を濃縮し、乾燥させて、化合物4(4.7 mg)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS: m/z 326.6 $[M + H]^+$ 。

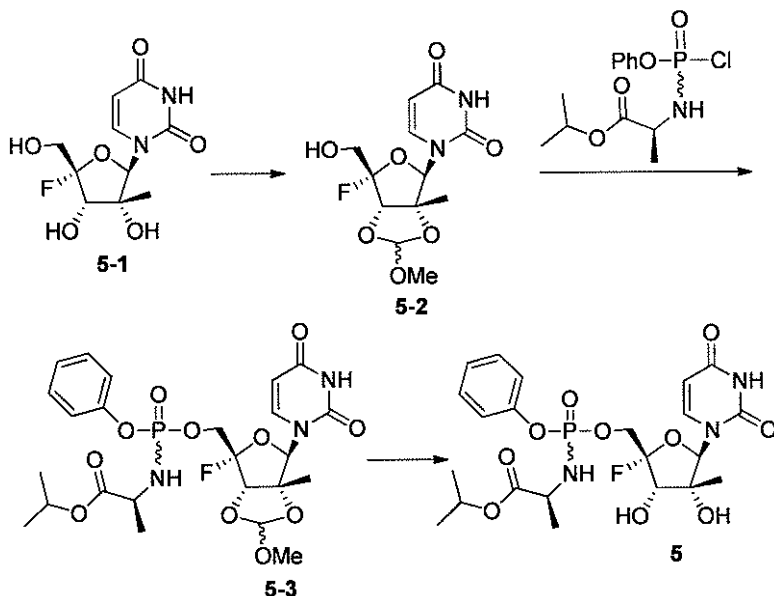
【0334】

実施例4

化合物5

10

【化391】



20

ジオキサン(30 mL)中の5-1(1.2 g; 4.3 mmol)の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(820 mg; 1当量)およびオルトギ酸トリメチル(14 mL; 30当量)を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を次にメタノール性アンモニアで中和し、溶媒を蒸発させた。CH₂Cl₂-MeOH溶媒系(4~10%勾配)を用いるシリカゲルカラム上の精製により、5-2(1.18 g、87%)を得た。

30

【0335】

無水THF(20 mL)中の5-2(0.91 g; 2.9 mmol)の氷冷溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.1 mL; THF中2 M)を加えた。この混合物を0℃で20分間撹拌した。THF(2 mL)中のホスホロクロリド酸試薬(2.2 g; 2.5当量)の溶液を滴加した。この混合物を室温で一晩撹拌した。反応をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、室温で10分間撹拌した。この混合物を次に水およびCH₂Cl₂で希釈し、2つの層を分割した。有機層を水、NaHCO₃半飽和水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。蒸発させた残渣をCH₂Cl₂-iPrOH溶媒系(4~10%勾配)を用いるシリカゲルカラム上で精製して、5-3のRp/Sp-混合物(1.59 g; 93%)を得た。

40

【0336】

5-3(1.45 g; 2.45 mmol)および80%HCOOH水溶液(7 mL)の混合物を室温で1.5時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、トルエンと同時蒸発させた。得られた残渣をMeOH中に溶解させ、Et₃N(3滴)で処理し、溶媒を蒸発させた。CH₂Cl₂-MeOH溶媒系(4~10%勾配)を用いるシリカゲルカラム上の精製により

50

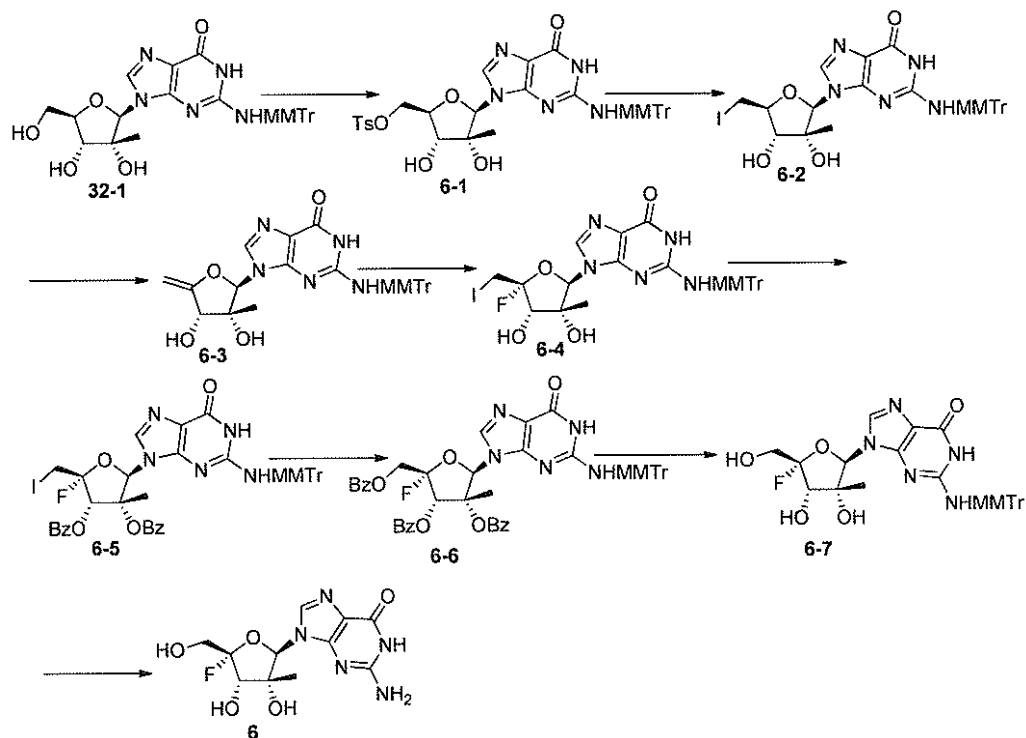
、化合物 5 の R_p / S_p 混合物 (9 5 0 m g ; 7 0 %) を得た。³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ 3.52, 3.37. MS: m/z = 544 [M-1].

【 0 3 3 7 】

実施例 5

化合物 6

【 化 3 9 2 】



化合物 32-1 (5 g , 8 . 7 9 m m o l) を無水ピリジンと同時蒸発させた。無水ピリジン (1 5 m L) 中の 32-1 の氷冷溶液に、TsCl (3 . 4 3 g , 1 7 . 5 8 m m o l) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応物をLCMSおよびTLCで確認した。反応をH₂Oでクエンチし、EAで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で蒸発させた。化合物 6-1 (6 . 3 5 g , 1 0 0 %) は次の段階に直接使用した。

【 0 3 3 8 】

アセトン (3 0 0 m L) 中の 6-1 (3 1 . 7 7 g , 4 3 . 9 4 m m o l) の溶液に、NaI (6 5 . 8 6 g , 4 3 9 . 4 m m o l) を加え、一晩加熱還流した。反応物をLCMSで確認した。反応をNa₂S₂O₃飽和溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (1 % ~ 6 % のDCM中MeOH) で精製して、6-2 (1 1 . 5 g , 3 8 %) を白色固体として得た。

【 0 3 3 9 】

無水THF (1 2 0 m L) 中の 6-2 (1 1 . 5 g , 1 6 . 9 4 m m o l) の溶液に、DBU (1 2 . 8 7 g , 8 4 . 6 8 m m o l) を加え、60℃に加熱した。反応物を一晩攪拌し、LCMSで確認した。反応をNaHCO₃飽和溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (1 % ~ 5 % のDCM中MeOH) で精製して、6-3 (5 . 5 g , 5 4 %) を白色固体として得た。

【 0 3 4 0 】

無水DCM (2 0 m L) 中の 6-3 (5 0 0 m g , 0 . 9 0 m m o l) の氷冷溶液に、

AgF (618 mg、4.9 mmol) および無水DCM (20 mL) 中の I_2 (500 mg、1.97 mmol) の溶液を加えた。反応物を3時間攪拌し、LCMSで確認した。反応を $Na_2S_2O_3$ 飽和溶液および $NaHCO_3$ 飽和溶液でクエンチし、この混合物をDCMで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で蒸発させて、未精製の6-4 (420 mg、66%) を得た。

【0341】

無水DCM (8 mL) 中の未精製の6-4 (250 mg、0.36 mmol) の溶液に、DCM (2 mL) 溶液中のDMAP (0.28 g、2.33 mmol)、TEA (145 mg、1.44 mmol) およびBzCl (230 mg、1.62 mmol) を加えた。反応物を一晩攪拌し、LCMSで確認した。この混合物を $NaHCO_3$ 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を低圧下で蒸発させた。残渣を分取TLCで精製して、未精製の6-5 (150 mg、46%) を得た。

【0342】

無水HMPA (20 mL) 中の未精製の6-5 (650 mg、0.72 mmol) の溶液に、 $NaOBz$ (1.03 g、7.2 mmol) および15-クラウン-5 (1.59 g、7.2 mmol) を加えた。反応物を60℃で2日間攪拌した。この混合物を H_2O で希釈し、EAで抽出した。有機層を低圧下で蒸発させた。残渣を分取TLCで精製して、6-6 (210 mg、32.4%) を得た。ESI-MS: m/z : 900.4 $[M+H]^+$ 。

【0343】

6-6 (25 mg) および $BuNH_2$ (0.8 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を蒸発させ、 CH_2Cl_2 / MeOH (4~15% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上で精製して、6-7 (15 mg、91%) を得た。

【0344】

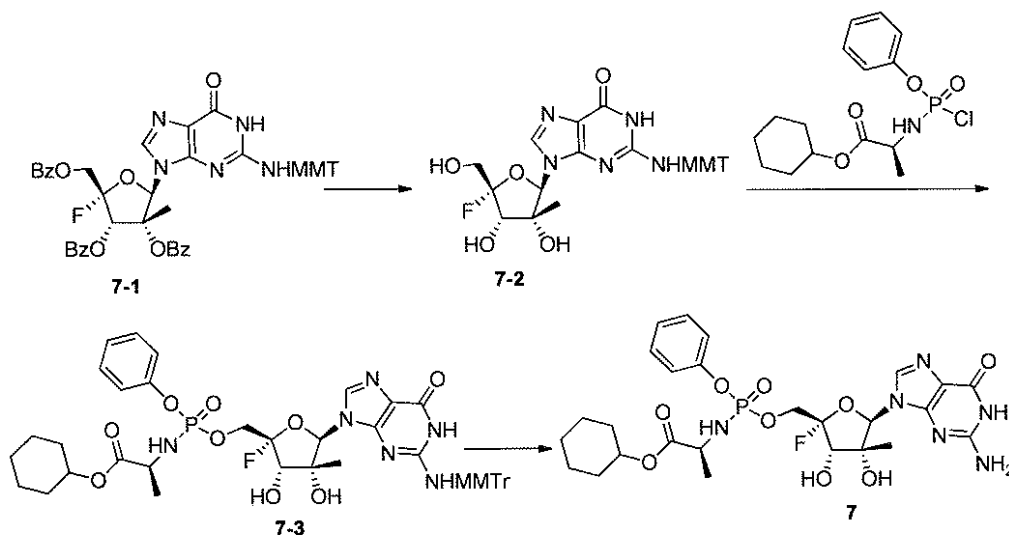
ACN (0.25 mL) および4N HCL / ジオキサン (19 μ L) 中の6-7 (15 mg、0.02 mmol) の混合物を室温で45分間攪拌した。この混合物をMeOHで希釈し、蒸発させた。未精製残渣をMeCNで処理し、固体を濾過して、化合物6 (7 mg) を得た。MS: m/z = 314 $[M-1]$ 。

【0345】

実施例6

化合物7

【化393】



7-1 (170 mg、0.19 mmol) およびメタノール性アンモニア (7N; 3 m

10

20

30

40

50

L) の混合物を室温で8時間攪拌し、濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4~11% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上で精製して、7-2 (100 mg、90%) を得た。

【0346】

化合物7-2をピリジン、次いでトルエンと同時蒸発することにより無水にした。アセトニトリル (1 mL) 中の7-2 (24 mg、0.04 mmol)、およびN-メチルイミダゾール (17 μL 、5当量) の溶液に、ホスホクロリド酸 (50 mg、3.5当量) を2回に分けて6時間間隔で加えた。この混合物を室温で1日間攪拌し、蒸発させた。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4~12% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上の精製により、7-3 (10 mg、28%) を得た。

10

【0347】

80%ギ酸中の7-3 (9 mg、0.01 mmol) の溶液を室温で3時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (5~15% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、化合物7 (3 mg、50%) を得た。MS: $m/z = 624$ [M-1]

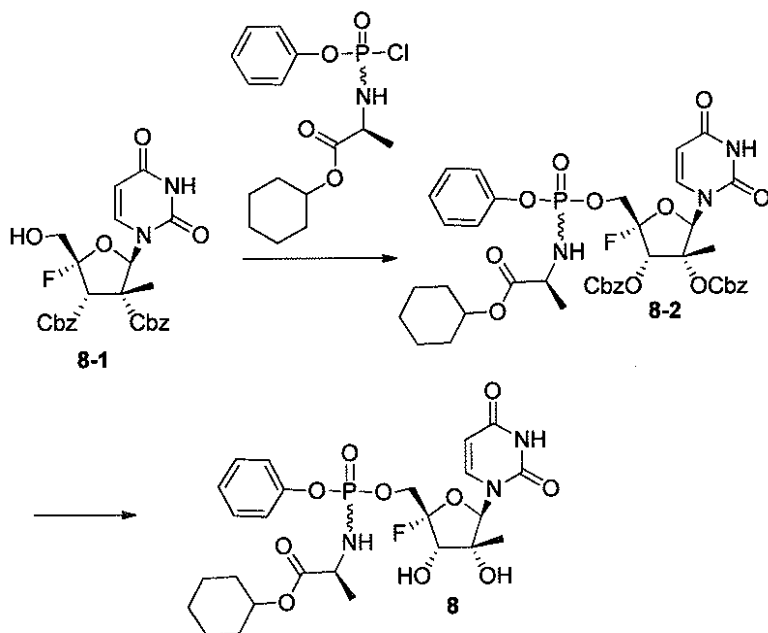
【0348】

実施例7

化合物8

【化394】

20



30

無水THF (2 mL) 中の8-1 (80 mg; 0.15 mmol) の氷冷溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (0.22 mL; THF中2 M) を加えた。この混合物を0℃で20分間攪拌した。THF (0.5 mL) 中のホスホクロリド酸試薬 (0.16 g; 0.45 mmol) の溶液を滴加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、室温で10分間攪拌した。この混合物を水および CH_2Cl_2 で希釈し、2つの層を分割した。有機層を水、 NaHCO_3 半飽和水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。蒸発させた残渣を、 CH_2Cl_2 -MeOH溶媒系 (2~10% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上で精製して、8-2のRp/Sp混合物 (102 mg; 80%) を得た。

40

【0349】

50

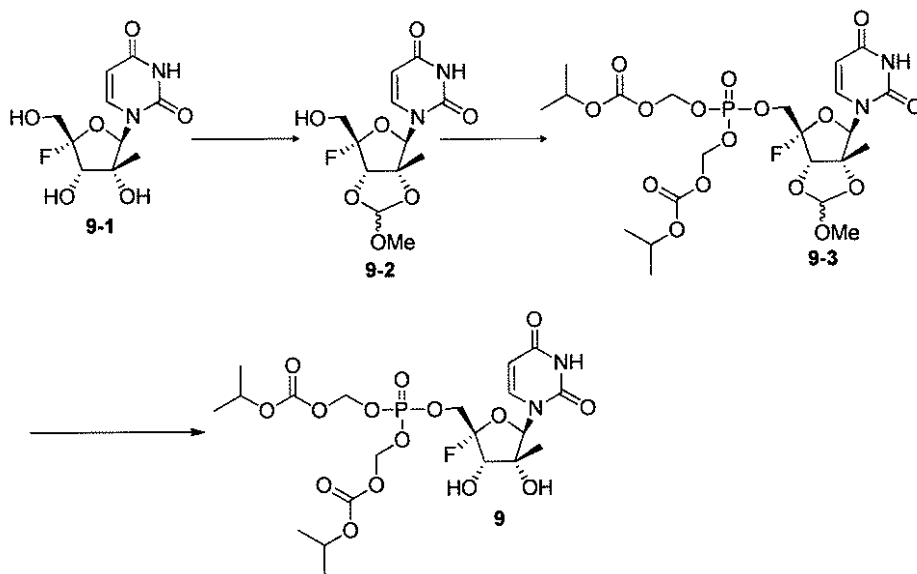
EtOH (3 mL) 中の 8-2 (100 mg; 0.12 mmol) および 10% Pd/C (10 mg) の混合物を H₂ 雰囲気下で 1.5 時間攪拌した。この混合物をセライトパッドに通して濾過し、蒸発させ、CH₂Cl₂-MeOH 溶媒系 (4~10% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上で精製して、化合物 8 の Rp/Sp 混合物 (52 mg, 74%) を得た。MS: m/z = 584 [M-1].

【0350】

実施例 8

化合物 9

【化 395】



ジオキサン (30 mL) 中の 9-1 (1.2 g, 4.3 mmol)、PTSA-水和物 (0.82 g, 1 当量)、およびオルトギ酸トリメチル (14 mL, 30 当量) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を 7N NH₃/MeOH で中和し、白色固体を濾去した。残渣を THF (10 mL) 中に溶解させ、80% AcOH 水溶液 (5 mL) で処理した。この混合物を 45 分間室温に維持した後、蒸発させた。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (4~10% 勾配) を用いるシリカゲル (25 g カラム) 上で精製して、9-2 (1.18 g, 87%) を得た。

【0351】

化合物 9-3 (137 mg, 75%) を、THF (3 mL) 中の DIPEA (0.2 mL)、BopCl (147 mg)、および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (66 mg) を用いて、9-2 (93 mg, 0.29 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)ホスフェート (0.44 mmol) から調製した。CH₂Cl₂/i-PrOH 溶媒系 (3~10% 勾配) を用いて精製を行った。

【0352】

80% HCOOH 水溶液中の 9-3 (137 mg) の溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をトルエンと同時に蒸発させ、次いで少量の少量の Et₃N (2 滴) を含有する MeOH と同時に蒸発させた。CH₂Cl₂/MeOH (4~10% 勾配) を用いるシリカ (25 g カラム) 上の精製により、化合物 9 (100 mg, 77%) を得た。MS:

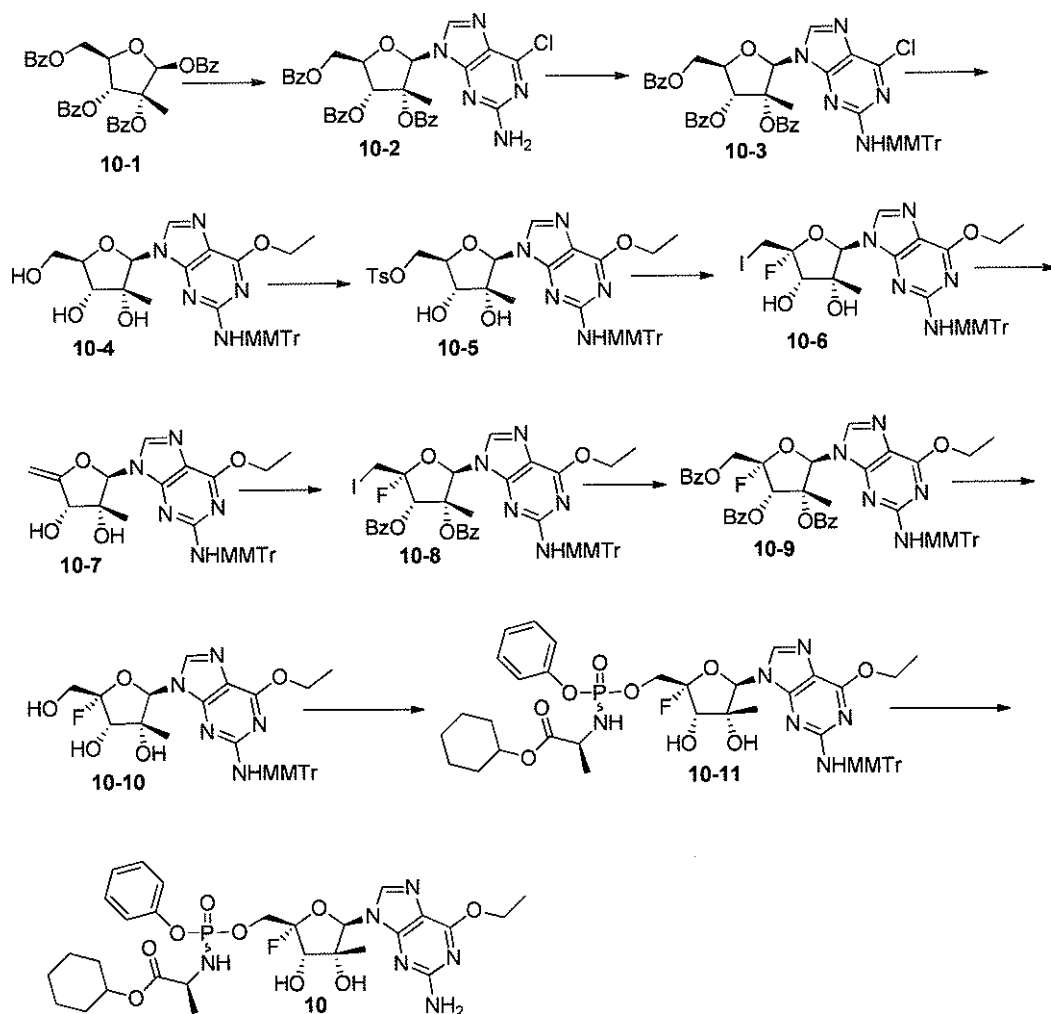
m/z = 1175 [2M-1].

【0353】

実施例 9

化合物 10

【化 3 9 6】



化合物 10-1 (50 g、86.0 mmol) および 6-Cl-グアニン (16.1 g、98.2 mmol) を無水トルエンと 3 回同時蒸発させた。MeCN (200 mL) 中の 10-1 の溶液に、DBU (39.5 g、258.0 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで TMSOTf (95.5 g、430.0 mmol) を 0℃ で滴加した。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。この混合物を 70℃ に加熱し、一晩攪拌した。この溶液を室温に冷却し、EA (100 mL) で希釈した。この溶液を NaHCO₃ 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (10%~40% の PE 中 EA) で精製して、10-2 (48.0 g、収率：88.7%) を黄色気泡として得た。ESI-MS: m/z 628 [M + H]⁺.

【0354】

無水 DCM (200 mL) 中の 10-2 (48.0 g、76.4 mmol)、AgNO₃ (50.0 g、294.1 mmol) および コリジン (40 mL) の溶液に、MMTrCl (46.0 g、149.2 mmol) を N₂ 下で少量ずつ加えた。この混合物を N₂ 下、室温で 3 時間攪拌した。反応物を TLC でモニターした。この混合物を濾過し、フィルターを NaHCO₃ 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (5%~50% の PE 中 EA) で精

製して、未精製の10-3 (68 g、98%)を得た。ESI-MS: m/z 900.1 $[M + H]^+$.

【0355】

ナトリウム (8.7 g、378.0 mmol) を0℃の無水EtOH (100 mL) 中に溶解させ、室温にゆっくりと温めた。化合物10-3 (68.0 g、75.6 mmol) を新たに調製したNaOEt溶液で処理し、室温で一晩攪拌した。反応物をTLCでモニターし、この混合物を低下圧で濃縮した。この混合物をH₂O (100 mL) で希釈し、EA (3×100 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低下圧で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (1%~5%のDCM中MeOH) で精製して、10-4 (34.0 g、75.2%) を黄色固体として得た。ESI-MS: m/z 598 $[M + H]^+$.

10

【0356】

化合物10-4 (32.0 g、53.5 mmol) を無水ピリジンと3回同時蒸発させた。無水ピリジン (100 mL) 中の10-4の水冷溶液に、ピリジン (50 mL) 中のTsCl (11.2 g、58.9 mmol) を0℃で滴加した。この混合物を0℃で18時間攪拌した。反応物をLCMSで確認した (約70%が所望の生成物であった)。反応をH₂Oでクエンチし、この溶液を低下圧で濃縮した。残渣をEA (100 mL) 中に溶解させ、NaHCO₃ 飽和溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低下圧で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (1%~5%のDCM中MeOH) で精製して、未精製の10-5 (25.0 g、62.2%) を黄色固体として得た。ESI-MS: m/z 752 $[M + H]^+$.

20

【0357】

アセトン (150 mL) 中の10-5 (23.0 g、30.6 mmol) の溶液に、NaI (45.9 g、306.0 mmol) およびTBAI (2.0 g) を加え、一晩還流した。反応をLCMSでモニターした。反応が完了した後、この混合物を低下圧で濃縮した。残渣をEA (100 mL) 中に溶解させ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させた。有機溶液を低下圧で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM: MeOH = 100:1~20:1) で精製して、粗生成物を得た。無水THF (200 mL) 中の前記粗生成物の溶液に、DBU (14.0 g、91.8 mmol) を加え、60℃に加熱した。この混合物を一晩攪拌し、LCMSで確認した。反応を飽和NaHCO₃ でクエンチし、この溶液をEA (100 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低下圧で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (1%~5%のDCM中MeOH) で精製して、10-6 (12.0 g、67.4%) を黄色固体として得た。ESI-MS: m/z 580 $[M + H]^+$.

30

【0358】

無水MeCN (100 mL) 中の10-6 (8.0 g、13.8 mmol) の水冷溶液に、NIS (3.9 g、17.2 mmol) およびTEA·3HF (3.3 g、20.7 mmol) を0℃に加えた。この混合物を室温で18時間攪拌し、LCMSで確認した。反応が完了した後、反応をNa₂SO₃ 飽和溶液およびNaHCO₃ 飽和溶液でクエンチした。この溶液をEAで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低下圧で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (10%~50%のPE中EA) で精製して、10-7 (7.2 g、72.0%) を固体として得た。ESI-MS: m/z 726 $[M + H]^+$.

40

【0359】

無水DCM (100 mL) 中の未精製の10-7 (7.2 g、9.9 mmol) の溶液に、DMAP (3.6 g、29.8 mmol)、およびBzCl (2.8 g、19.8 mmol) を0℃に加えた。この混合物を一晩攪拌し、LCMSで確認した。この混合物をNaHCO₃ 飽和溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低下圧で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (10%~30%のPE中EA) で精製して、10-8 (8.0 g、86.4%) を固体として得た。ESI-MS: m/z 934 $[M + H]^+$.

50

【0360】

無水DMF (100 mL) 中の10-8 (7.5 g、8.0 mmol) の溶液に、NaOBz (11.5 g、80.0 mmol) および15-クラウン-5 (15.6 mL) を加えた。この混合物を90℃で36時間攪拌した。この混合物をH₂O (100 mL) で希釈し、EA (3 x 150 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (10%~30%のPE中EA) で精製して、未精製の10-9 (6.0 g、80.0%) を固体として得た。ESI-MS: m/z 928 [M + H]⁺.

【0361】

化合物10-9 (4.0 g、4.3 mmol) を無水トルエンを3回同時蒸発させ、室温のNH₃/MeOH (50 mL、4 N) で処理した。この混合物を室温で18時間攪拌した。反応物をLCMSでモニターし、この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (30%~50%のPE中EA) で精製して、10-10 (1.9 g、71.7%) を固体として得た。ESI-MS: m/z 616 [M + H]⁺.

10

【0362】

化合物10-10 (300.0 mg、0.49 mmol) を無水トルエンと3回同時蒸発させ、MeCN (2 mL) 中に溶解させた。この混合物を、0℃のMeCN (1 mL) 中のNMI (120.5 mg、1.47 mmol) およびホスホロクロリド酸試薬 (338.1 mg、0.98 mmol) で処理した。この混合物を室温で18時間攪拌した。反応をLCMSでモニターした。この混合物を10% NaHCO₃ 溶液で希釈し、EAで抽出した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (30%~50%のPE中EA) で精製して、10-11 (240 mg、53.3%) を固体として得た。ESI-MS: m/z 925 [M + H]⁺.

20

【0363】

化合物10-11 (240.0 mg、0.26 mmol) を80% AcOH (10 mL) で処理し、この混合物を室温で18時間攪拌した。反応をLCMSでモニターした。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (1%~3%のDCM中MeOH) で精製して、化合物10 (87.6 mg、51.7%) を固体として得た。ESI-MS: m/z 653 [M + H]⁺.

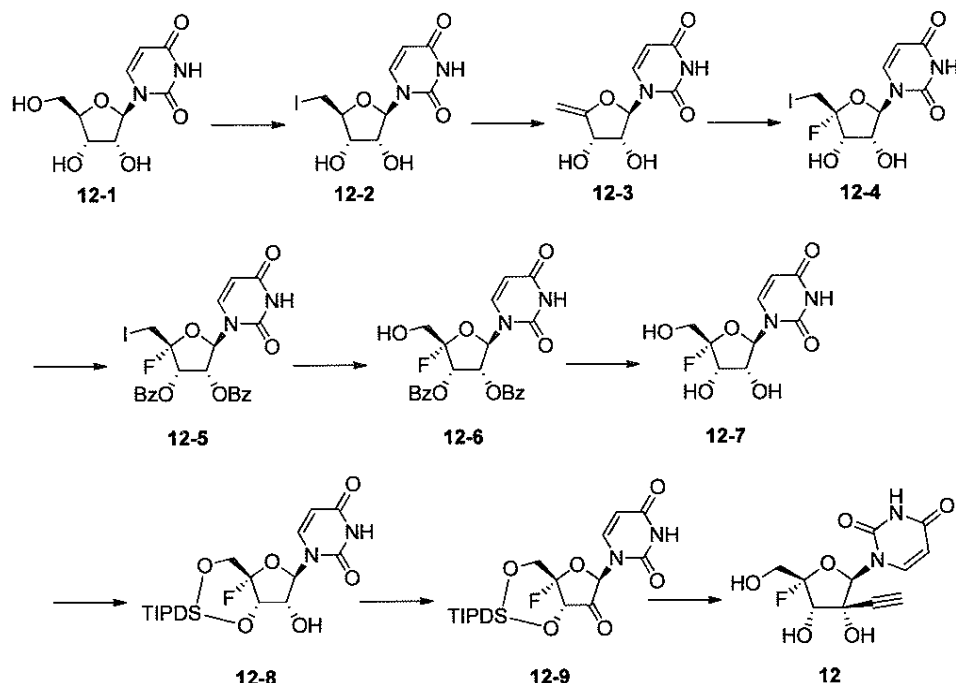
【0364】

実施例10

化合物12

30

【化 3 9 7】



10

20

無水THF (100 mL) 中の12-1 (20.0 g、81.3 mmol)、イミダゾール (15.9 g、234.0 mmol)、PPh₃ (53.5 g、203.3 mmol) およびピリジン (90 mL) の攪拌懸濁液に、THF (150 mL) 中のI₂ (41.3 g、162.6 mmol) の溶液を0℃で滴加した。この混合物を室温にゆっくりと温め、14時間攪拌した。反応をNa₂S₂O₃ 飽和水溶液 (150 mL) でクエンチし、THF/EA (1/1) (100 mL×3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をEtOHから再結晶して純粋な12-2 (23 g、79%) を白色固体として得た。

30

【0365】

無水MeOH (200 mL) 中の12-2 (23 g、65 mmol) の攪拌溶液に、MeOH (50 mL) 中のNaOCH₃ (10.5 g、195 mmol) を室温に加えた。この混合物を60℃で3時間攪拌し、ドライアイスでクエンチした。固体が沈殿し、これを濾去した。濾液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (1%~10%のDCM中MeOH) 上で精製して、12-3 (13.1 g、92.5%) を白色の気泡固体 (foam solid) として得た。

【0366】

無水CH₃CN中の12-3 (12.0 g、53 mmol) の攪拌溶液に、TEA・3HF (8.5 g、53 mmol) およびNIS (10.2 g、63.6 mmol) を0℃で加えた。この混合物を30分間攪拌し、室温にゆっくりと温めた。この混合物をさらに30分間攪拌した。固体を濾去し、DCMで洗浄して、12-4 (14 g、73%) を黄色固体として得た。ESI-MS: m/z 373.0 [M + H]⁺。

40

【0367】

ピリジン (100 mL) 中の12-4 (12.0 g、32 mmol) およびDMAP (1.2 g、9.6 mmol) の攪拌溶液に、Bz₂O (21.7 g、96 mmol) を室温に加えた。この混合物を50℃で16時間攪拌した。得られた溶液を水でクエンチし、低圧下で濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルカラム (PE中50%EA) 上で精製して、12-5 (15 g、81%) を白色固体として得た。ESI-TOF-MS: m/z 581.0 [M + H]⁺。

50

【0368】

テトラブチルアンモニウムヒドロキシド（54～56%水溶液として288 mL、576 mmol）を、TFA（48 mL）を加えることで約pH4に調整した。得られた溶液をDCM（200 mL）中の12-5（14 g、24 mmol）の溶液で処理した。激しく撹拌しながら、m-クロロ過安息香酸（30 g、60～70%、120 mmol）を少量ずつ加え、この混合物を一晩撹拌した。有機層を分割し、ブラインで洗浄した。得られた溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、12-6（7.5 g、68%）を得た。

【0369】

化合物12-6（5.0 g、10.6 mmol）を7N $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ （100 mL）で処理し、この混合物を5時間撹拌した。次に、この混合物を低圧下で濃縮乾固した。残渣をDCMで洗浄し、固体を濾過して、12-7（2.1 g、75%）を白色気泡として得た。ESI-MS: m/z 263.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0370】

ピリジン中の12-7（2.1 g、8.0 mmol）の溶液に、TIDPSCl（2.5 g、8.0 mmol）を0℃で滴加し、室温で12時間撹拌した。この溶液を水でクエンチし、低圧下で濃縮乾固した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（10%～50%のPE中EA）で精製して、純粋な12-8（1.6 g、40%）を白色気泡として得た。

【0371】

無水 CH_3CN （10 mL）中の12-8（1.5 g、3.0 mmol）およびIBX（1.69 g、6.0 mmol）の溶液を、80℃で3時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を低圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィ（2%～50%のPE中EA）で精製して、純粋な12-9（1.2 g、80%）を白色気泡として得た。ESI-MS: m/z 503.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0372】

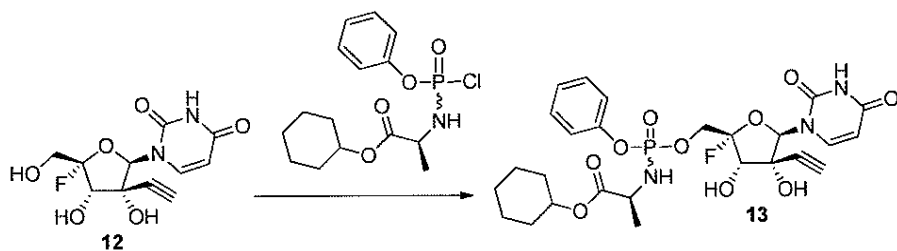
化合物12-9（500 mg、1 mmol）を無水THF（8 mL）中に溶解させた。エチニルマグネシウムブロミド（8 mLのシクロヘキサン中0.5 M溶液）を室温に加えた。30分後、追加のエチニルマグネシウムブロミド（8 mL）を加えた。この混合物を30分間放置した後、塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチした。生成物をEAで抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をEA中のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィで精製して、暗色を取り除いた。黄色化合物をTHF（3 mL）中に溶解させ、TBAF（1 mL、THF中2 M溶液）で30分間処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をBiotageカートリッジ（25 g）上のシリカゲルクロマトグラフィにかけた。水で飽和したEAを定組成溶離に使用した。各画分をDCM: MeOH（9:1 v:v）中のTLCで分析した。高R_fを有する異性体のみを含有する画分を濃縮して、純粋な化合物12（110 mg）を得た。MS: 285.1 $[\text{M}-1]$.

【0373】

実施例11

化合物13

【化398】



10

20

30

40

50

化合物 12 (57 mg、0.2 mmol) を、N-メチルイミダゾール (40 μ L) を含有する、CH₃CN (2 mL) 中に溶解させた。ホスホクロリド酸試薬 (207 mg、0.6 mmol) を加え、この混合物を一晩 40 $^{\circ}$ C に維持した。この混合物を水および EA に分配した。有機層を分割し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。生成物を 0% ~ 15% の DCM 中メタノールの勾配のシリカゲルクロマトグラフィで単離した。化合物 13 を得た (46 mg、39%)。MS: m/z 593.9 [M-1].

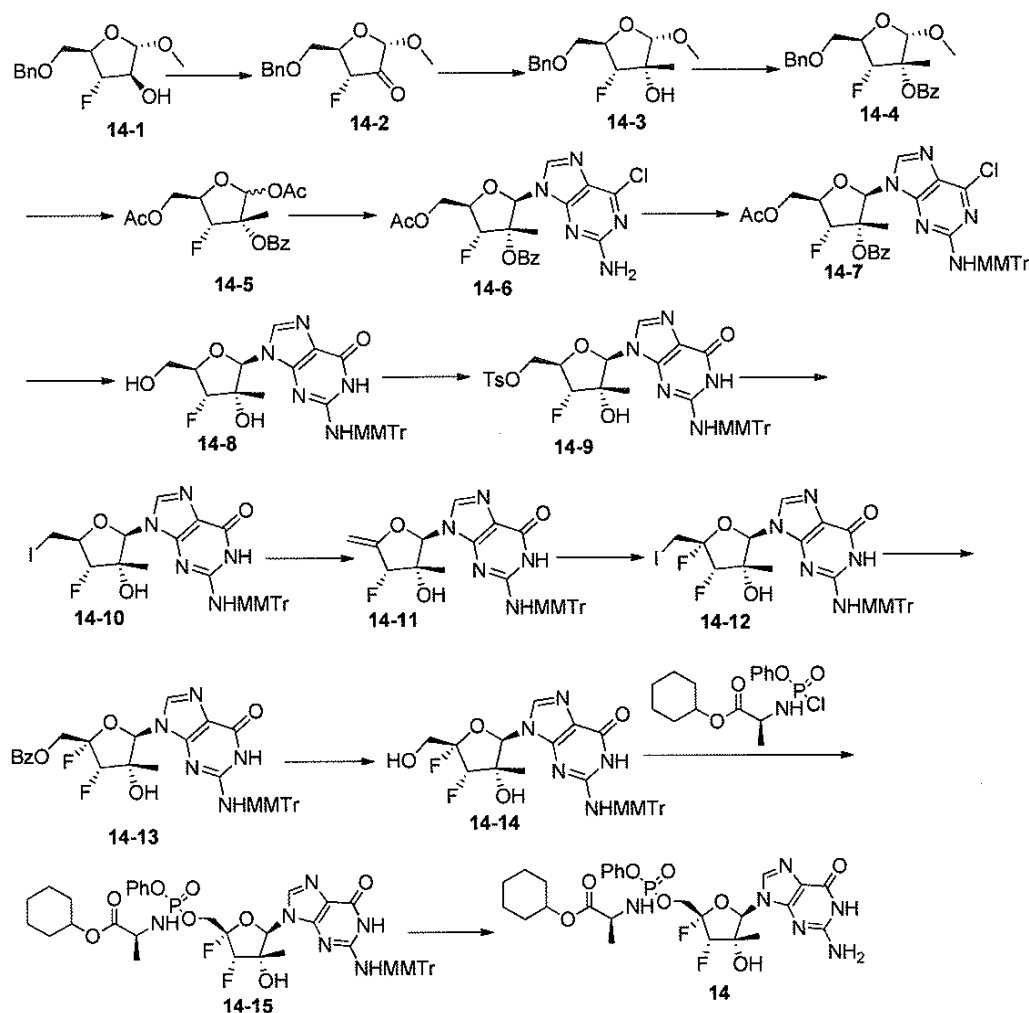
【0374】

実施例 12

化合物 14

10

【化 399】



20

30

40

無水 MeCN 中の 14-1 (5.0 g、19.53 mmol) の攪拌溶液に、IBX (7.66 g、27.34 mmol) を室温で加えた。この混合物を 80 $^{\circ}$ C で 12 時間加熱し、次いで室温にゆっくりと冷却した。濾過後、濾液を濃縮して、未精製の 14-2 (4.87 g、98%) を得た。

【0375】

N₂ 下、-78 $^{\circ}$ C の無水 THF 中の 14-2 (4.96 g、19.53 mmol) の溶液に、メチルマグネシウムブロミド (19.53 mL、58.59 mmol) を滴加した。この混合物を室温にゆっくりと温め、12 時間攪拌した。この混合物を NH₄Cl 飽和溶液でクエンチし、EA で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低下下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、14-3 (4.37 g

50

、83%)を白色固体として得た。

【0376】

無水DCM(20mL)中の14-3(4.37g、16.19mmol)の溶液に、DMAP(3.95g、32.38mmol)、TEA(4.91g、48.56mmol)、およびBzCl(6.80g、48.56mmol)を0℃で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応をNaHCO₃飽和溶液(30mL)でクエンチし、EA(3×50mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、未精製の14-4(5.3g、87%)を白色固体として得た。

【0377】

酢酸(10mL)中の14-4(3.0g、8.02mmol)およびAc₂O(4.91g、48.13mmol)の溶液に、濃H₂SO₄(98%、2.41g、24.06mmol)を0℃で加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。この溶液を氷水(30mL)に注ぎ、EA(3×50mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、14-5(2.3g、81%)を白色固体として得た。

【0378】

無水MeCN(5mL)中の6-Cl-グアニン(560mg、3.31mmol)および14-5(1.11g、2.76mmol)の攪拌溶液に、DBU(1.27g、8.28mmol)をN₂下、0℃で加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物を0℃に冷却し、TMSOTf(2.45g、11.04mmol)を15分間以内にゆっくりと加えた。次に、この混合物を30分以内に室温に温めた。この混合物を60℃で4時間加熱した。次に、この混合物を氷水(30mL)に注ぎ、EA(3×50mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、14-6(800mg、70%)を白色固体として得た。

【0379】

DCM(10mL)中の14-6(839mg、1.64mmol)、MMTrCl(1.46g、4.75mmol)およびAgNO₃(697mg、4.1mmol)の溶液に、コリジン(794mg、6.56mmol)を加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。反応をNaHCO₃飽和溶液(20mL)でクエンチした。濾過後、濾液をDCM(3×20mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、14-7(1.3g、72.5%)を白色固体として得た。

【0380】

3-ヒドロキシルアクリル酸ニトリル(4.13g、5.82mmol)を無水THF(10mL)中に溶解させた。この溶液を0℃のNaH(464mg、11.6mmol)で処理し、室温にゆっくりと温め、30分間攪拌した。無水THF(5mL)中の14-7(912mg、1.16mmol)の溶液をゆっくりと加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水(40mL)でクエンチし、EA(3×50mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、14-8(600mg、85%)を白色固体として得た。

【0381】

0℃の無水ピリジン(10mL)中の14-8(6.20g、10.86mmol)の溶液に、無水ピリジン(10mL)中のTsCl(4.54g、23.89mmol)の溶液を滴加した。この混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物を水(30mL)でクエンチし、EA(3×50mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、14-9(6.0g、76%)を白色固体として得た。

【0382】

アセトン (30 mL) 中の 14-9 (6.0 g、8.28 mmol) の溶液に、NaI (4.97 g、33.12 mmol) を加え、一晩還流した。この混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を EA (50 mL) 中に溶解させ、NaHCO₃ 飽和溶液 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、14-10 (5.43 g、96.4%) を白色固体として得た。

【0383】

無水 THF (20 mL) 中の 14-10 (5.0 g、7.34 mmol) の溶液に、DBU (4.49 g、29.37 mmol) を加え、60 °C で一晩攪拌した。この混合物を室温にゆっくりと冷却した。この混合物を水 (30 mL) でクエンチし、EA (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、14-11 (3.5 g、85%) を白色固体として得た。

10

【0384】

無水 DCM (20 mL) 中の 14-11 (3.5 g、6.33 mmol) および AgF (4.42 g、34.81 mmol) の溶液に、無水 DCM (5 mL) 中のヨウ素 (3.54 g、13.93 mmol) の溶液を 0 °C で滴加した。この混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ 飽和溶液 (40 mL) で洗浄し、EA (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、未精製の 14-12 (1.37 g、31%) を白色固体として得た。

20

【0385】

無水 DMF (15 mL) 中の 14-12 (1.37 g、1.96 mmol) の溶液に、安息香酸ナトリウム (2.82 g、19.60 mmol) および 15-クラウン-5 (4.31 g、19.60 mmol) を加え、90 °C で 3 日間攪拌した。この混合物を水 (30 mL) でクエンチし、EA (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣を HPLC 分離で精製して、14-13 (250 mg、20%) を得た。ESI-MS: m/z: 694 [M + H]⁺

【0386】

液体アンモニア中の 14-13 (250 mg、0.36 mmol) の混合物を、高圧のガラス容器内で一晩室温に維持した。次に、アンモニアを蒸発させ、残渣を CH₂Cl₂ / MeOH (4 ~ 10% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上で精製して、14-14 (180 mg、85%) を得た。

30

【0387】

化合物 14 (85 mg、56%) を、i-PrMgCl (0.11 mL) および THF (2 mL) 中のホスホロクロリド酸試薬 (94 mg) を用いて 14-14 (99 mg) から調製し、次いで脱保護した。MS: m/z = 627 [M+1].

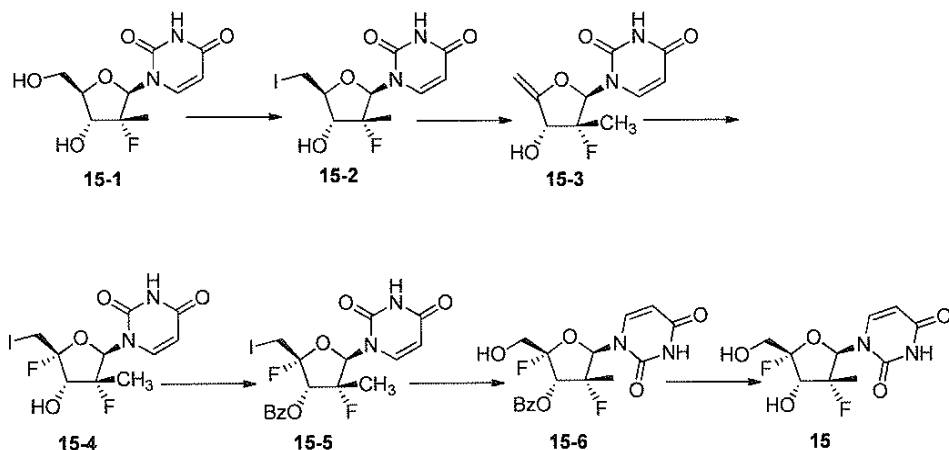
【0388】

実施例 13

化合物 15

40

【化 4 0 0】



10

無水THF（8 mL）中の15-1（260 mg、1 mmol）、PPh₃（780 mg、3 mmol）およびピリジン（0.5 mL）の溶液に、I₂（504 mg、2 mmol）を室温に加え、この混合物を室温で12時間攪拌した。この混合物をEtOAcで希釈し、1 M HCl溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中5% MeOH）で精製して、15-2（190 mg、85%）を白色固体として得た。

20

【0389】

THF（4 mL）中の15-2（190 mg、0.52 mmol）の溶液に、DBU（760 mg、5 mmol）を室温に加え、この混合物を50℃で一晩加熱した。この混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中30% EA）で精製して、15-3（75 mg、52%）を白色固体として得た。

【0390】

30

MeCN（無水、4 mL）中の15-3（200 mg、0.82 mmol）の溶液に、NIS（337 mg、1.5 mmol）およびTEA・3HF（213 mg、1.25 mmol）を室温に加え、この混合物を室温で7時間攪拌した。反応をNa₂SO₃飽和溶液およびNaHCO₃飽和水溶液でクエンチした。この混合物をEAで抽出した。有機層を分割し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中20% EA）で精製して、15-4（300 mg、62%）を白色固体として得た。

【0391】

ピリジン（5 mL）中の15-4（194 mg、0.5 mmol）の溶液に、BzCl（92 mg、0.55 mmol）を0℃に加えた。この混合物を室温で5時間攪拌し、反応を水でクエンチした。この混合物を低下下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（PE中20% EA）で精製して、15-5（397 mg、81%）を白色固体として得た。

40

【0392】

DCM（12 mL）中の15-5（1.05 g、2.13 mmol）の溶液に、TFA（0.5 mL）およびBu₄NOH（1 mL）の混合物を加え、その後、m-CPBA（1.3 g、6 mmol）を室温に加えた。この混合物を室温で5時間攪拌した。この混合物をNa₂SO₃飽和溶液およびNaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中30% EA）で精製して、15-6（450 mg、63%）を白色固体として得た。

【0393】

50

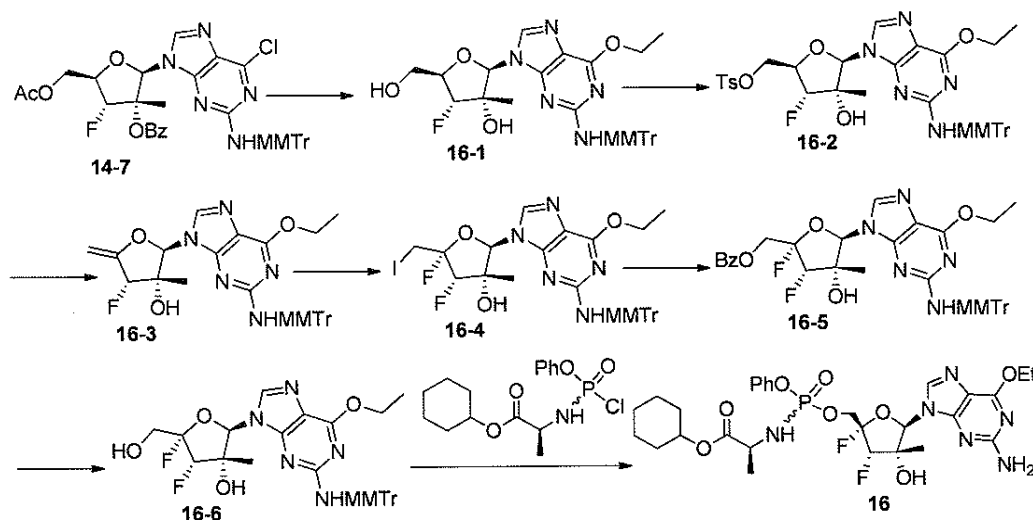
化合物 15-6 (250 mg、0.65 mmol) を NH_3/MeOH (5 mL) 中に溶解させた。この混合物を室温で 5 時間攪拌した後、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 5% MeOH) で精製して、化合物 15 (120 mg、66%) を白色粉末として得た。ESI-MS: m/z 279.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0394】

実施例 14

化合物 16

【化 401】



ナトリウム (6.0 g、261.2 mmol) を 0°C の無水 EtOH (400 mL) 中に溶解させ、室温にゆっくりと温めた。化合物 14-7 (32.0 g、43.5 mmol) を 0°C の新たに調製した NaOEt 溶液で処理し、この混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を TLC および LCMS でモニターした。反応の完了後、この混合物を低圧下で濃縮した。この混合物を H_2O (40 mL) でクエンチし、EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (0.5%~2%の DCM 中 MeOH) で精製して、16-1 (20.0 g、76.6%) を白色固体として得た。

【0395】

化合物 16-1 (20.0 g、33.3 mmol) を無水ピリジンと 3 回同時蒸発させた。無水ピリジン (100 mL) 中の 16-1 の氷冷溶液に、TsCl (9.5 g、49.9 mmol) を 0°C で加えた。添加後、反応物を 20°C で 12 時間攪拌し、LCMS でモニターした。反応を H_2O でクエンチし、低圧下で濃縮した。残渣を EA (50 mL) 中に溶解させた。この溶液を NaHCO_3 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (0.5%~2%の DCM 中 MeOH) で精製して、16-2 (20.0 g、80%) を黄色固体として得た。

【0396】

アセトン (100 mL) 中の 16-2 (20.0 g、26.5 mmol) の溶液に、NaI (31.8 g、212 mmol) を加え、一晩加熱還流した。反応物を LCMS で確認した。反応が完了した後、この混合物を低圧下で濃縮した。残渣を EA (50 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (0.5%~2%の DCM 中 MeOH) で精製して、粗生成物を得た。無水 THF (60 mL) 中の粗生成物の溶液に、DBU (16.2 g、106 mmol) を加え、 60°C に加熱した。この混合物を

一晚攪拌し、LCMSで確認した。反応を NaHCO_3 飽和溶液でクエンチし、EA ($3 \times 50 \text{ mL}$) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (0.5%~2%のDCM中MeOH) で精製して、16-3 (12.0 g、77.9%) を黄色固体として得た。

【0397】

無水MeCN (100 mL) 中の16-3 (11.0 g、18.9 mmol) の氷冷溶液に、NIS (5.4 g、23.7 mmol) および $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (3.0 g、18.9 mmol) を0℃で加えた。この混合物を室温で4時間攪拌し、LCMSで確認した。反応が完了した後、反応を Na_2SO_3 飽和溶液および NaHCO_3 飽和溶液でクエンチした。この溶液をEA ($3 \times 100 \text{ mL}$) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (12%~50%のPE中EA) で精製して、16-4 (11.0 g、79.9%) を得た。

【0398】

無水DMF (100 mL) 中の16-4 (10.0 g、13.7 mmol) の溶液に、 NaOBz (19.8 g、137 mmol) および15-クラウン-5 (30.2 g、137 mmol) を加えた。反応物を90℃で48時間攪拌し、EAで希釈した。この溶液を水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。有機層を低圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (12%~50%のPE中EA) で精製して、16-5 (8.0 g、80.0%) を得た。

【0399】

化合物16-5 (6.0 g、8.3 mmol) を無水トルエンと3回同時蒸発させ、室温のMeOH中 NH_3 (4 N、50 mL) で処理した。反応物を室温で18時間攪拌した。反応をLCMSでモニターした。反応が完了した後、この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20%~50%のPE中EA) で精製して、16-6 (4.5 g、87.8%) を得た。ESI-MS: m/z 617.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0400】

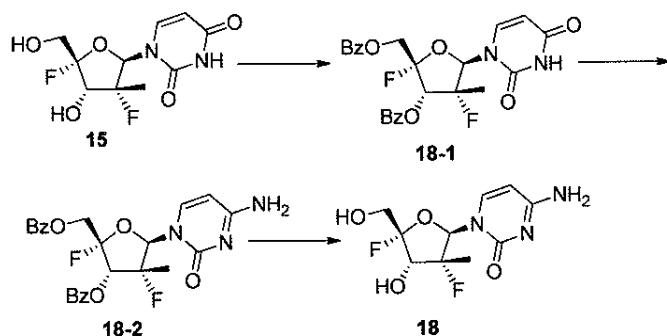
アセトニトリル (0.7 mL) 中の16-6 (25 mg、0.07 mmol) およびNMI (46 μL 、8当量) の氷冷混合物に、ホスホクロリド酸試薬 (73 mg、3当量) を加え、室温で一晩攪拌した。追加量のNMI (46 μL) およびホスホクロリド酸試薬 (73 mg) を加え、攪拌を1日間続けた。反応を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、EtOAcおよび水で希釈した。有機層を分割し、 NaHCO_3 水溶液、水、およびブラインで洗浄し、次いで乾燥 (Na_2SO_4) させた。残渣を CH_2Cl_2 / i-PrOH (4~10% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上で精製して、化合物16 (18 mg、40%) を得た。MS: m/z = 655 $[\text{M}+1]$ 。

【0401】

実施例15

化合物18

【化402】



10

20

30

40

50

ピリジン（5 mL）中の化合物 15（139 mg、0.5 mmol）の溶液に、BzCl（92 mg、0.55 mmol）を0℃で加えた。この混合物を室温で5時間攪拌し、EtOAcで希釈し、1N HCl溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中20%EA）で精製して、18-1（274 mg、79%）を白色固体として得た。

【0402】

MeCN（10 mL）中の18-1（490 mg、1 mmol）、DMAP（244 mg、2 mmol）およびTEA（205 mg、2.1 mmol）の溶液に、TPSCl（604 mg、2 mmol）を0℃で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、NH₄OH水溶液を室温で加えた。この混合物を0.5時間攪拌し、EtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中30%EA）で精製して、18-2（250 mg、41%）を白色固体として得た。

【0403】

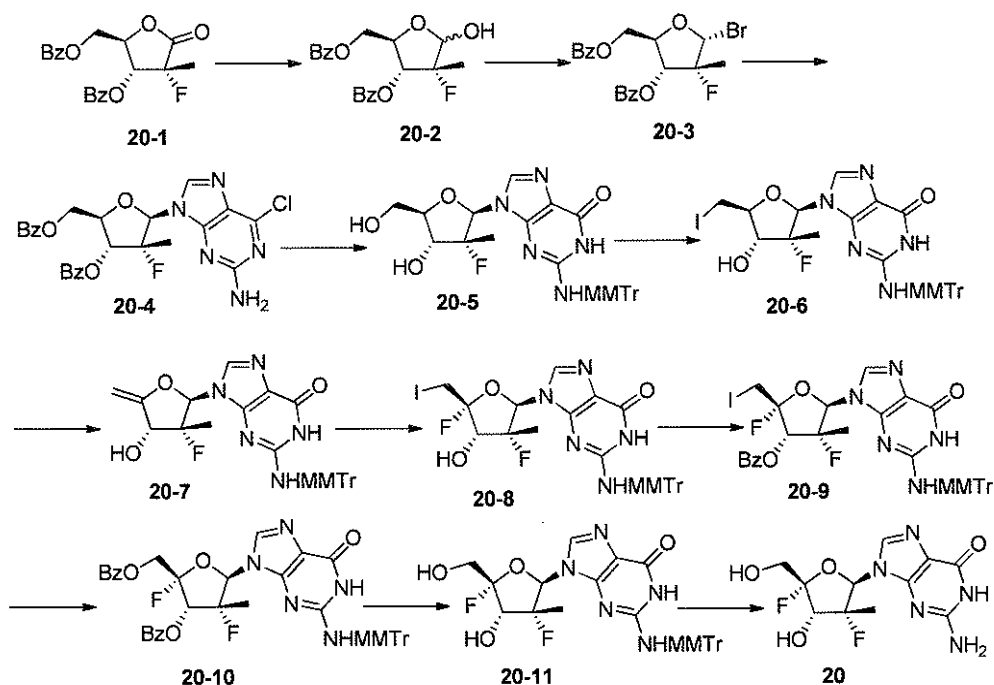
化合物 18-2（250 mg、0.51 mmol）をNH₃/MeOH（15 mL）中に溶解させた。この混合物を室温で5時間攪拌した。次に、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中5%DCM）で精製して、化合物 18（95 mg、66%）を白色粉末として得た。ESI-MS: m/z 278.1 [M + H]⁺.

【0404】

実施例 16

化合物 20

【化 403】



無水THF（300 mL）中の化合物 20-1（30 g、0.08 mol）の溶液に、水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウム（120 mL、0.12 mol）の溶液をN₂下、-78℃で滴加した。この混合物を-20℃で1時間攪拌した。反応をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチした後、濾過した。濾液をEA（3×300 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ラム（PE中10%EA）で精製して、20-2（26g、86%）を無色の油として得た。

【0405】

DCM（100mL）中の PPh_3 （37.7g、0.144mol）の攪拌溶液に、化合物20-2（27g、0.072mol）を N_2 下、 -20°C で加えた。この混合物を室温で15分間攪拌した後、 N_2 下で反応温度を $-25\sim-20^\circ\text{C}$ に維持しながら、 CBr_4 （42g、0.129mol）を加えた。次に、この混合物を -17°C 未満で20分間攪拌した。シリカゲルを溶液に加え、次いでフラッシュシリカゲルカラム分離で精製して、未精製の油生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラム（2%~20%のPE中EA）で精製して、20-3（ α -異性体、17g、55%）を無色の油として得た。

10

【0406】

$t\text{-BuOH}$ （200mL）および MeCN （150mL）中の6-Cl-グアニン（11.6g、68.8mmol）および $t\text{-BuOK}$ （8.2g、73mmol）の混合物を 35°C で30分間攪拌し、次いで MeCN （100mL）中の20-3（10g、22.9mmol）を室温で加えた。この混合物を 50°C で一晩加熱した。反応を水（40mL）中の NH_4Cl （5g）の溶液でクエンチし、この混合物を濾過した。濾液を低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム（PE中20%EA）で精製して、20-4（6g、42%）を黄色固体として得た。

【0407】

20

DCM（50mL）中の20-4（12.5g、23.8mmol）の溶液に、 AgNO_3 （8.1g、47.6mmol）、コリジン（5.77g、47.6mmol）および MMTrCl （11g、35.7mmol）を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を MeOH （5mL）でクエンチし、濾過し、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中5% MeOH ）で精製して、中間体（16g、86%）を黄色固体として得た。 THF （200mL）中の $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ （4.7g、66mmol）の溶液に、 NaH （3.7g、92mmol）を 0°C で加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。 THF （50mL）中の中間体（10.5g、13mmol）の溶液を加え、この反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応を MeOH （2mL）でクエンチし、EAで希釈し（100mL）、ブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中5% MeOH ）で精製して、20-5（5.8g、77%）を黄色固体として得た。

30

【0408】

無水ピリジン（100mL）中の PPh_3 （7.0g、26.6mmol）の溶液に、 I_2 （6.3g、24.9mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。この混合物をピリジン（40mL）中の20-5（9.5g、16.6mmol）の溶液で処理した。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和溶液でクエンチし、この混合物をEAで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中30%EA）で精製して、20-6（7g、66%）を黄色固体として得た。

40

【0409】

無水 THF （50mL）中の20-6（7.5g、11mmol）の溶液に、 DBU （5.4g、33mmol）を加え、この混合物を4時間加熱還流した。この混合物をEA（ $3\times 100\text{mL}$ ）で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中30%EA）で精製して、20-7（4.0g、67%）を白色固体として得た。

【0410】

無水 MeCN （20mL）中の20-7（3.0g、5.4mmol）の氷冷溶液に、 $\text{TEA}\cdot 3\text{HF}$ （0.65g、4.1mmol）および NIS （1.53g、6.78mmol）を室温で加え、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物をEA（5

50

0 mL) で希釈し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和溶液および NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC (水および MeCN 中 0.1% HCOOH) で精製して、2つの異性体 (約 1:1) を分離した。NOE は、極性の一方が白色固体としての 20-8 (0.6 g、16%) であることを示した。

【0411】

無水ピリジン (10 mL) 中の 20-8 (0.7 g、1 mmol) の溶液に、 BzCl (147 mg、1.05 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に、この混合物を EA で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 20% EA) で精製して、20-9 (0.65 g、81%) を白色固体として得た。

10

【0412】

無水 DMF (40 mL) 中の 20-9 (0.65 g、0.8 mmol) の溶液に、 NaOBz (1.15 g、8 mmol) および 15-クラウン-5 (1.77 g、8 mmol) を加えた。この混合物を 100℃ で 48 時間攪拌した。溶媒を低圧下で蒸発させ、残渣を EA (30 mL) 中に溶解させ、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 20% EA) で精製して、20-10 (500 mg、78%) を白色固体として得た。

【0413】

NH_3/MeOH (7 N、100 mL) 中の化合物 20-10 (400 mg、0.5 mmol) を室温で 18 時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 5% MeOH) で精製して、20-11 (220 mg、63%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 590.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

【0414】

化合物 20-11 (59 mg、0.1 mmol) をメタノール (10 mL) 中の 50% TFA 中に溶解させ、この混合物を 2 時間室温に維持した。溶媒を蒸発させ、メタノール/トルエン混合物と同時に蒸発させて、微量の前記酸を除去した。残渣を CH_3CN (1 mL) に懸濁し、遠心した。沈殿物 CH_3CN (1 mL) で洗浄し、乾燥させた。化合物 20 を無色の固体 (21 mg、65%) として得た。MS: m/z 316.2 $[\text{M}-1]$ 。

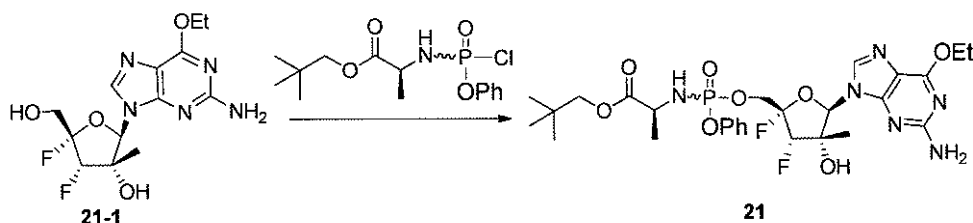
【0415】

30

実施例 17

化合物 21

【化 404】



40

化合物 21 (15 mg、16%) を、化合物 7 と同様に、ホスホクロリド酸試薬 (0.14 g) および NMI (0.1 mL) を用いて、アセトニトリル (2 mL) 中の 21-1 (50 mg) から調製した。MS: m/z = 643 $[\text{M}+1]$ 。

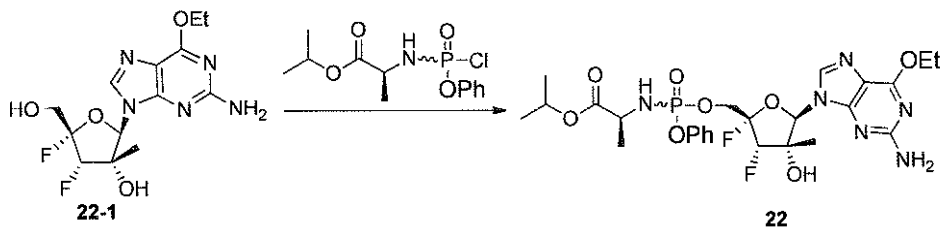
【0416】

実施例 18

化合物 22

50

【化 4 0 5】



10

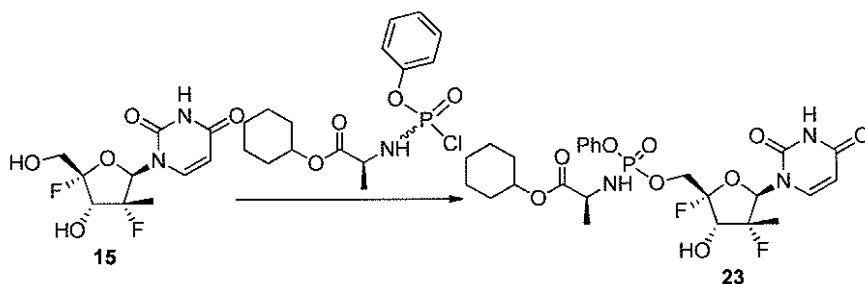
化合物 22 (30 mg、32%) を、化合物 7 と同様に、ホスホクロリド酸試薬 (0.14 g) および NMI (0.1 mL) を用いて、アセトニトリル (2 mL) 中の 22-1 (50 mg) から調製した。MS: $m/z = 615$ [M+1].

【0 4 1 7】

実施例 19

化合物 23

【化 4 0 6】



20

無水 THF (2.0 mL) 中の化合物 15 (60 mg、0.22 mmol) の攪拌溶液に、0℃ (ドライアイス/アセトン浴) の N-メチルイミダゾール (0.142 mL、1.73 mmol)、次いで、THF (2 mL) 中に溶解したフェニル (シクロヘキサンオキシ-L-アラニニル) ホスホクロリドレート (235 mg、0.68 mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を 0℃ で 1 時間攪拌し、次の 1 時間をかけて温度を 10℃ まで上昇させた。反応物を 3 時間 10℃ に維持した。この混合物を 0~5℃ に冷却し、EA で希釈し、水 (5 mL) を加えた。この溶液を H₂O およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得て、これを 25% CH₃CN/H₂O 中に溶解させた。化合物をアセトニトリルおよび水を用いる逆相 HPLC (C18) 上で精製し、次いで凍結乾燥して、白色気泡を得た。生成物を EtOAc に再溶解し、50% クエン酸水溶液で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、凍結乾燥して、化合物 23 の 2 つの異性体 (Rp/Sp) (6.3 mg) を得た。MS m/z 586.05 [M-H].

30

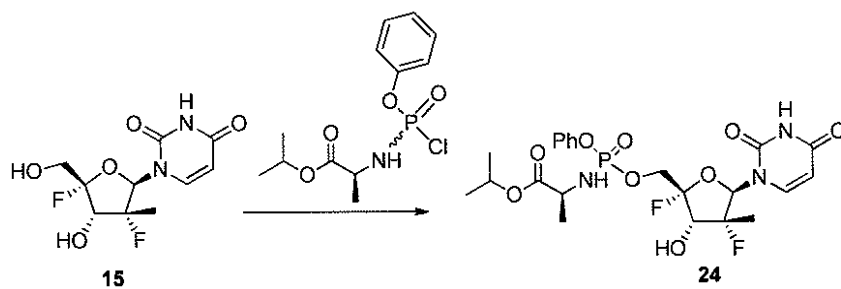
40

【0 4 1 8】

実施例 20

化合物 24

【化 4 0 7】



10

無水THF（3.0 mL）中の化合物15（100 mg、0.36 mmol）の攪拌溶液に、0℃（ドライアイス／アセトン浴）のN-メチルイミダゾール（236 μ L、2.87 mmol）、次いで、ホスホクロリド酸（329 mg、1.08 mmol、2 mLのTHF中に溶解）の溶液を加えた。この溶液を0℃で1時間攪拌し、反応温度を次の1時間の間に10℃まで上昇させ、この溶液を次の4時間10℃で放置した。この混合物を0～5℃に冷却し、EAで希釈し、水（15 mL）を加えた。この溶液をH₂O、50%クエン酸水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得て、これを25%CH₃CN/H₂O中に溶解させた。残渣をアセトニトリルおよび水を用いる逆相HPLC（C18）上で精製し、次に凍結乾燥して、化合物24の2つの異性体の混合物（17.5 mg）を得た。MS m/z546.05 [M-H].

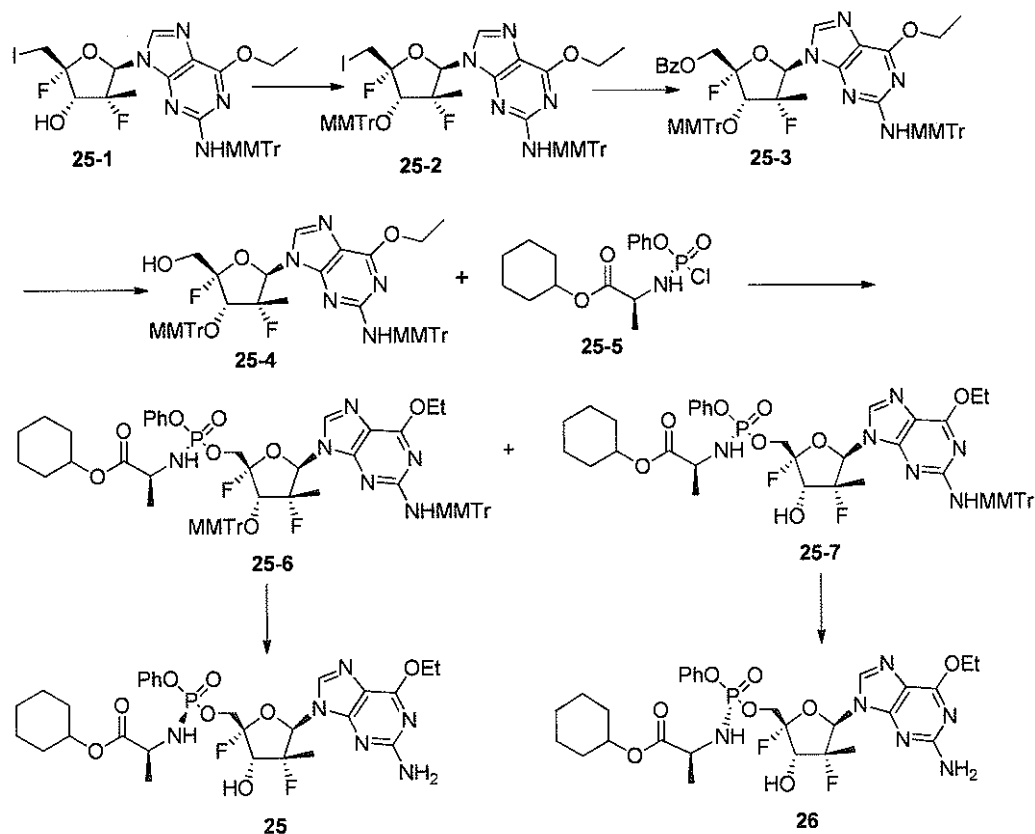
20

【0 4 1 9】

実施例 2 1

化合物 2 5 および 化 合 物 2 6

【化 4 0 8】



30

40

50

DCM (3 mL) 中の 25-1 (0.47 g、0.65 mmol) の溶液に、AgNO₃ (0.22 g、1.29 mmol)、コリジン (0.15 g、1.29 mmol) および MMTriCl (0.3 g、0.974 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、フィルターを NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、25-2 (0.55 g、85%) を白色固体として得た。

【0420】

無水 DMF (10 mL) 中の 25-2 (0.5 g、0.5 mmol) の溶液に、NaOBz (0.72 g、5 mmol) および 15-クラウン-5 (0.9 mL) を加えた。この混合物を 95℃ で 72 時間攪拌した。この混合物を EA で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 10% EA) で精製して、25-3 (0.3 g、60%) を白色固体として得た。

10

【0421】

NH₃/MeOH (30 mL) 中の化合物 25-3 (0.3 g、0.3 mmol) を室温で 18 時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE 中 20% EA) で精製して、25-4 (145 mg、56%) を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 890.5 [M + H]⁺。

【0422】

無水 CH₃CN (2.0 mL) 中の 25-4 (161 mg、0.16 mmol) の攪拌溶液に、0～5℃ (氷/水浴) の N-メチルイミダゾール (118 μL、2.87 mmol)、次いで、25-5 (186 mg、0.54 mmol、2 mL の CH₃CN 中に溶解) の溶液を加えた。この溶液を 0～5℃ で 4 時間攪拌した。この混合物を EA で希釈し、水 (15 mL) を加えた。この溶液を H₂O、50% クエン酸水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得て、これを 0～40% EA/ヘキサンを用いるシリカゲル上で精製して、より早く溶出する異性体としての 25-6 (82.6 mg) およびより遅く溶出する異性体としての 25-7 (106 mg) を得た。

20

【0423】

化合物 25-6 (82.6 mg、0.07 mmol) を無水 CH₃CN (0.5 mL) 中に溶解させ、ジオキサン (35 μL) 中の 4N HCl を 0～5℃ で加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、無水 EtOH (100 μL) を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエンと 3 回同時蒸発させた。残渣を 50% CH₃CN/H₂O 中に溶解させ、アセトニトリルおよび水を用いる逆相 HPLC (C18) 上で精製し、次に凍結乾燥して、化合物 25 (19.4 mg) を得た。¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.9 (s, 1H), 7.32-7.28 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.2-7.12 (m, 3H), 6.43 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.55-4.4 (m, 3H), 3.94-3.9 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.45-1.22 (m, 15H); ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ 4.06 (s); ESI-LCMS: m/z = 655.2 [M + H]⁺, 653.15 [M - H]⁻。

30

【0424】

化合物 25-7 (100 mg、0.083 mmol) を無水 CH₃CN (0.5 mL) 中に溶解させ、ジオキサン (50 μL) 中の 4N HCl を 0～5℃ で加えた。化合物 25 を得るための手順に従って、化合物 26 (31.8 mg) を得た。¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.54-4.49 (m, 2H), 4.44-4.39 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.54-1.24 (m, 16H); ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ 3.91 (s); ESI-LCMS: m/z = 655.2 [M + H]⁺, 653.1 [M - H]⁻。

40

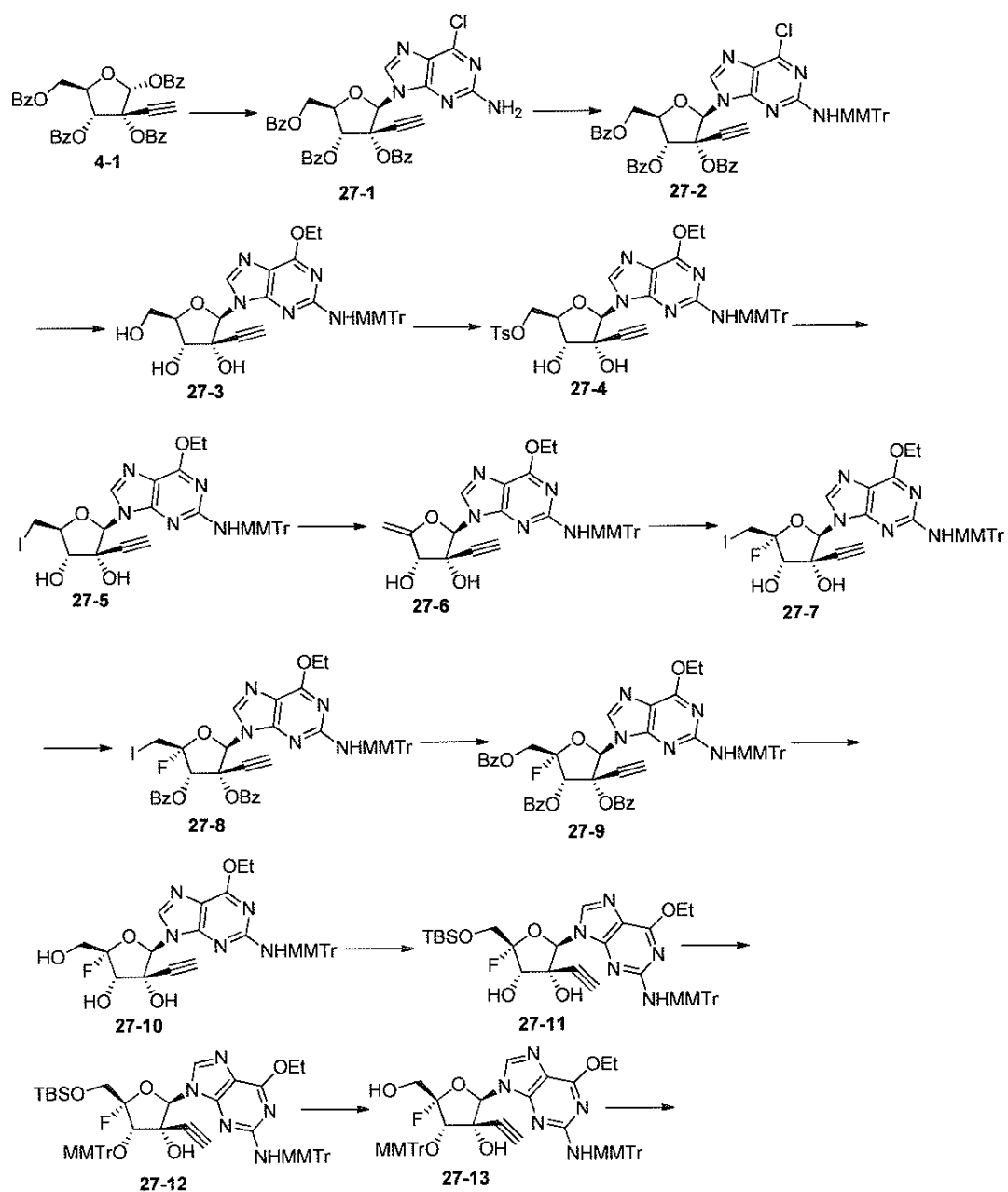
【0425】

実施例 22

化合物 27 および化合物 28

50

【化 4 0 9】

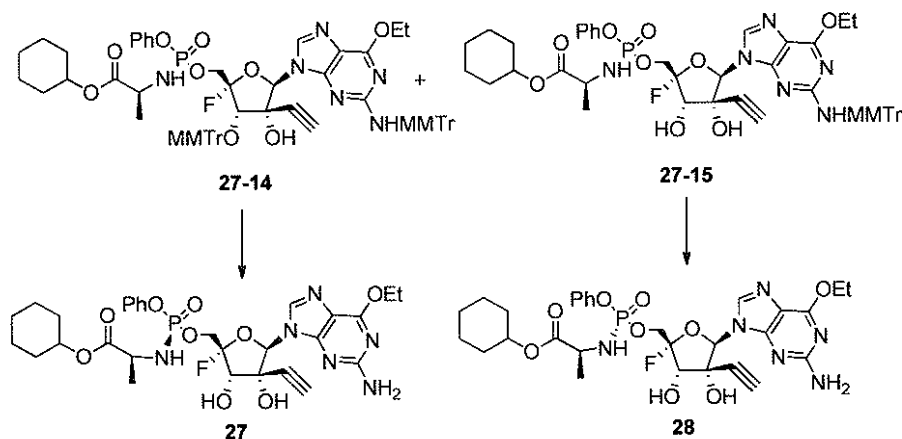


10

20

30

【化 4 1 0】



10

無水MeCN（500mL）中の4-1（50g、84.8mmol）および2-アミノ-6-クロプリン（28.6g、169.2mmol）の攪拌懸濁液に、DBU（77.8g、508mmol）を0℃で加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、TMSOTf（150.5g、678mmol）を0℃で滴加した。澄明な溶液が形成するまで、この混合物を室温で20分間攪拌した。この混合物を90～110℃で一晩攪拌した。この混合物を室温に冷却し、EAで希釈した。この溶液をNaHCO₃飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させた後、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE/E A=2/1）で精製して、27-1（30g、55.5%）を白色固体として得た。

20

【0426】

無水DCM（300mL）中の27-1（30g、47.1mmol）の溶液に、コリジン（30mL）、AgNO₃（24g、141.4mmol）およびMMTrCl（43.6g、141.4mmol）を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を水およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE/E A=4/1）で精製して、27-2（35g、82%）を白色固体として得た。

30

【0427】

無水EtOH（150mL）中の27-2（35g、38.5mmol）の攪拌溶液に、EtOH中のEtONaの溶液（2N、150mL）を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、低圧下で濃縮した。残渣をEA（200mL）中に溶解させ、この溶液を水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM/MeOH=100/2）で精製して、27-3（19g、81%）を白色固体として得た。

【0428】

化合物27-3（19g、31.3mmol）を無水ピリジンと3回同時濃縮した。無水ピリジン（120mL）中の27-3の氷冷溶液に、ピリジン（40mL）中のTsCl（6.6g、34.6mmol）の溶液を0℃で滴加した。この混合物を0℃で16時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、反応混合物を濃縮した。残渣をEA（200mL）に再溶解させた。この溶液をNaHCO₃飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM/MeOH=100/1）で精製して、27-4（16g、67%）を黄色固体として得た。

40

【0429】

アセトン（100mL）中の27-4（15g、19.7mmol）の溶液に、NaI（30g、197mmol）を加えた。この混合物を一晩還流した後、低圧下で濃縮した

50

。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 100/1) で精製して、27-5 (9 g、63.7%) を白色固体として得た。

【0430】

無水THF (60 mL) 中の27-5 (8 g、11.2 mmol) の溶液に、DBU (5.12 g、33.5 mmol) を加え、この混合物を60℃で一晩加熱した。この混合物をEAで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/アセトン = 4/1) で精製して、27-6 (5.7 g、86%) を白色固体として得た。¹H-NMR (CD₃OH, 400MHz) δ = 8.18 (s, 1H), 7.17-7.33(m, 12H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 2.69 (s, 1H), 1.05 (s, 3H).

10

【0431】

無水MeCN (45 mL) 中の27-6 (4.44 g、7.5 mmol) の氷冷溶液に、TEA・3HF (1.23 g、7.6 mmol) およびNIS (2.16 g、9.5 mmol) を加えた。この混合物を室温で2~3時間攪拌した。反応を飽和Na₂SO₃およびNaHCO₃溶液でクエンチした。この混合物をEA (3×100 mL) で抽出した。有機層を分割し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/アセトン = 100/2) で精製して、27-7 (4.4 g、79.8%) を白色固体として得た。

【0432】

無水DCM (50 mL) 中の27-7 (5.36 g、7.3 mmol) の溶液に、DMAP (3.6 g、29.8 mmol) およびBzCl (3.1 g、22.1 mmol) を0℃で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をNaHCO₃飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 5/1) で精製して、27-8 (5.6 g、81.3%) を白色固体として得た。

20

【0433】

無水DMF (150 mL) 中の27-8 (5.0 g、5.3 mmol) の溶液に、NaOBz (7.64 g、53 mmol) および15-クラウン-5 (14 g、68 mmol) を加えた。この混合物を90~100℃で48時間攪拌した。この混合物をEAで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 5/1) で精製して、27-9 (3.9 g、78.5%) を白色固体として得た。

30

【0434】

MeOH中のNH₃中の化合物27-9 (7 N、60 mL) を室温で18時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/アセトン = 50/1) で精製して、27-10 (500 mg、74.7%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 626.3 [M + H]⁺.

【0435】

無水ピリジン (4 mL) 中の27-10 (350 mg、0.56 mmol) の溶液に、イミダゾール (50 mg、0.72 mmol) およびTBSCl (108 mg、0.72 mmol) を0~5℃で加え、室温で15時間攪拌した。反応を無水EtOH (0.5 mL) でクエンチした。この溶液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をEA (150 mL) 中に溶解させ、水、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン中10~30% EA) で精製して、27-11 (338 mg、81.8%) を白色固体として得た。

40

【0436】

無水DCM (4 mL) 中の化合物27-11 (328 mg、0.44 mmol)、AgNO₃ (226 mg、1.33 mmol) およびコリジン (0.59 mL、4.84 mmol) の溶液に、MMTrCl (410 mg、1.33 mmol) をN₂下で加えた。この混合物をN₂下、室温で一晩攪拌し、完了までTLCでモニターした。この混合物を充填済みセライトフィルターに通して濾過し、濾液を水、50%クエン酸水溶液、およびブ

50

ラインで洗浄した。有機層を分割し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（0%～30%のヘキサン中EA）で精製して、27-12（337mg）を得た。

【0437】

無水THF（4mL）中の27-12（337mg、0.33mmol）の溶液に、1.0M TBAF溶液（0.66mL、0.66mmol）を0～5℃で加えた。反応物を室温にゆっくりと温め、1時間攪拌した。この混合物をシリカゲルでクエンチし、濾過した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム（0%～50%のヘキサン中EA）で精製して、27-13（188mg）を得た。

【0438】

10

無水 CH_3CN （2.5mL）中の27-13（180mg、0.16mmol）の攪拌溶液に、0～5℃で（氷／水浴）のN-メチルイミダゾール（132μL、1.6mmol）、次いで、フェニル（シクロヘキサンオキシール-アラニール）ホスホクロリデート（207mg、0.6mmol、2mLの CH_3CN 中に溶解）の溶液を加えた。この溶液を室温で2.5時間攪拌し、この混合物をEAで希釈し、次いで水（15mL）を加えた。この溶液を H_2O 、50%クエン酸水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得て、これを0～40%EA／ヘキサンを用いるシリカゲル上で精製して、より遅く溶出する異性体として27-14（75.8mg）および27-15（108mg）を得た。

【0439】

20

化合物27-14（76mg、0.063mmol）を無水 CH_3CN （0.5mL）中に溶解させ、ジオキサン（47μL）中の4N HClを0～5℃（氷／水浴）で加えた。この混合物を室温で40分間攪拌し、無水EtOH（200μL）を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエンと3回同時蒸発させた。残渣を50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 中に溶解させ、アセトニトリルおよび水を用いる逆相HPLC（C18）上で精製し、凍結乾燥して、化合物27（26.6mg）を得た。ESI-LCMS: $m/z = 663.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0440】

化合物27-15（108mg、0.089mmol）を無水 CH_3CN （0.7mL）中に溶解させ、ジオキサン（67μL）中の4N HClを0～5℃（氷／水浴）で加えた。この混合物を室温で60分間攪拌し、無水EtOH（200μL）を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエンと3回同時蒸発させた。残渣を50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 中に溶解させ、アセトニトリルおよび水を用いる逆相HPLC（C18）上で精製し、凍結乾燥して、化合物28（40.3mg）を得た。ESI-LCMS: $m/z = 663.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

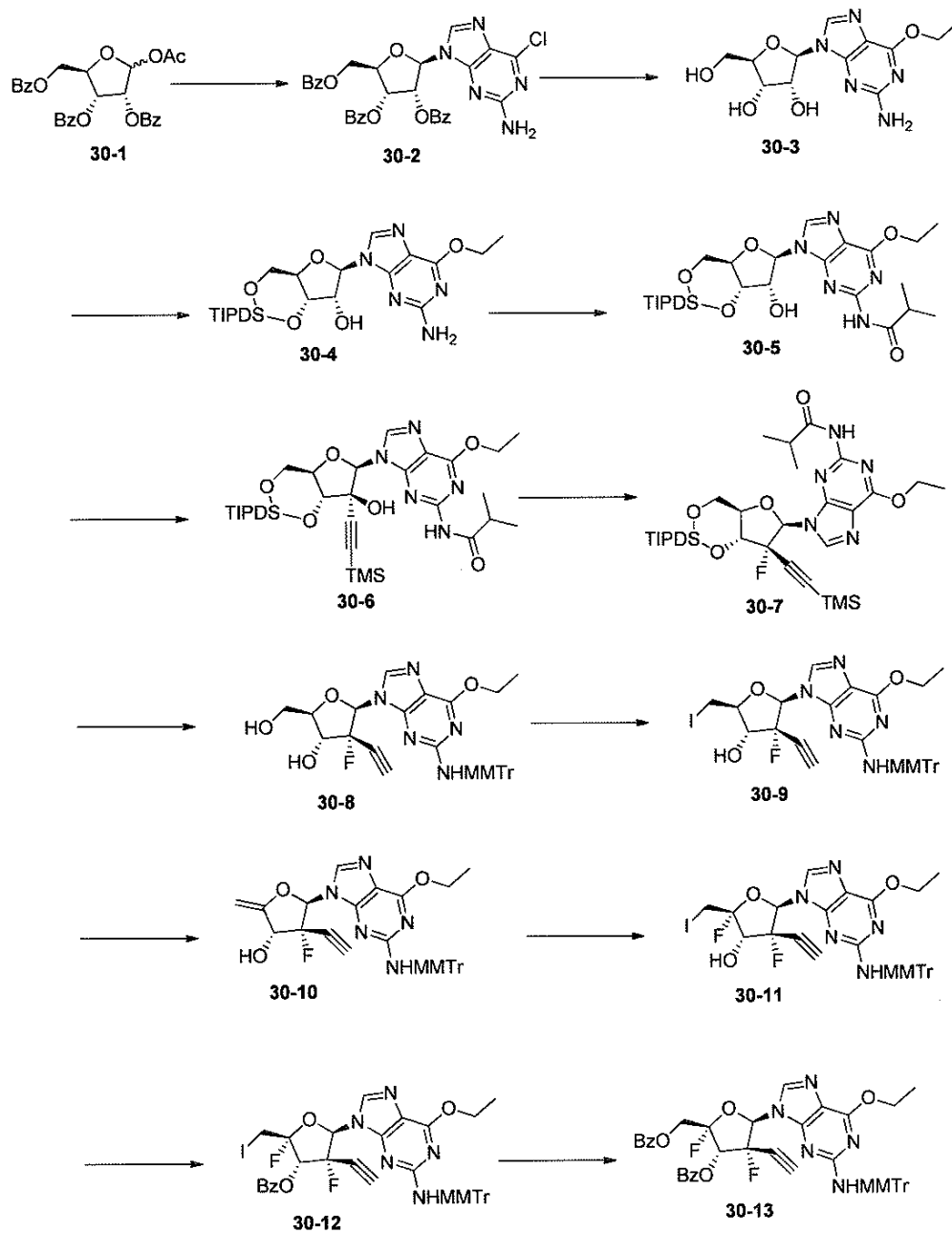
30

【0441】

実施例23

化合物30および化合物31

【化 4 1 1】

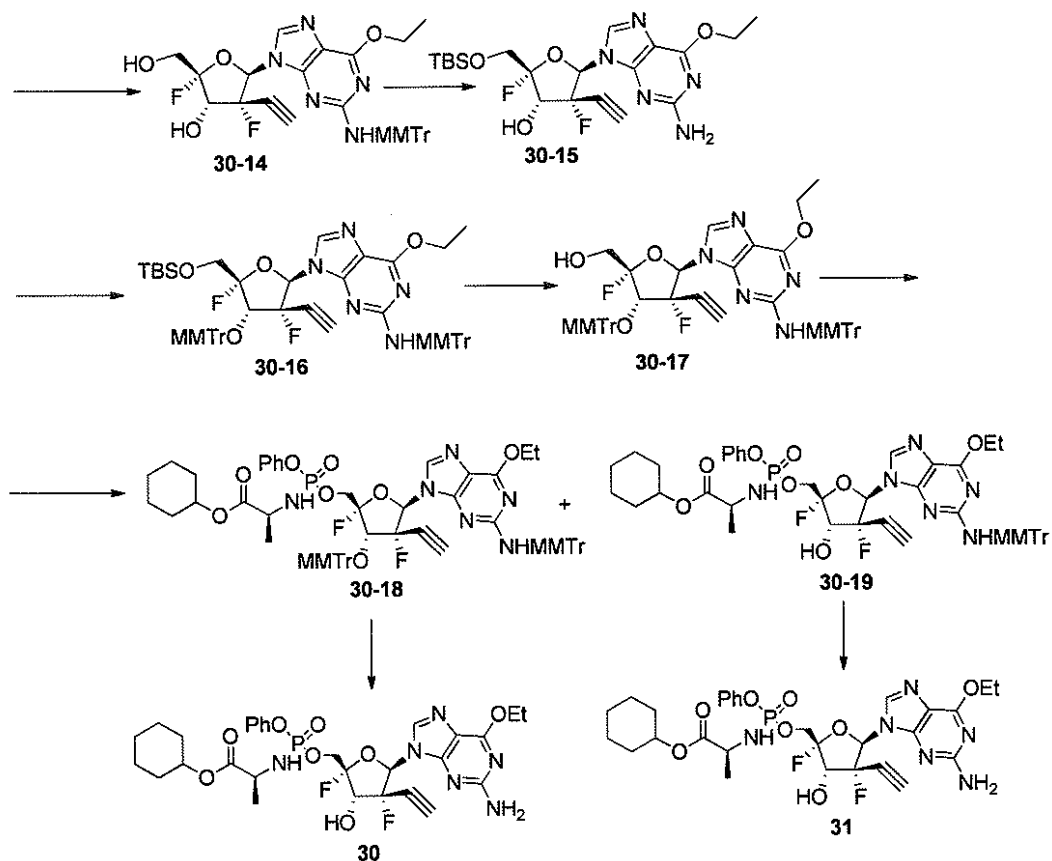


10

20

30

【化 4 1 2】



DCE (300 mL) 中の予めシリル化した 6-C1-グアニン (HMD S および (NH₄)₂SO₄ を使用) (25.2 g、150 mmol) の混合物に、30-1 (50 g、100 mmol) および TMSOTf (33.3 g、150 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した後、低圧下で濃縮した。残渣を EA に再溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 2/1) 上で精製して、純粋な 30-2 (45 g、73%) を白色固体として得た。

【0442】

EtOH (73 mL) 中の 30-2 (45 g、73.4 mmol) の溶液に、EtONa (EtOH 中 1N、360 mL) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。次に、この混合物を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 10/1) で精製して、純粋な 30-3 (19 g、83%) を白色固体として得た。

【0443】

ピリジン (120 mL) 中の 30-3 (19 g、61.1 mmol) の溶液に、TIPDSCl₂ (19.2 g、61 mmol) を 0℃ で滴加した。この混合物を室温で 16 時間攪拌した後、低圧下で濃縮した。残渣を EA に再溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 20/1) で精製して、純粋な 30-4 (22 g、65%) を白色固体として得た。

【0444】

DMF/ピリジン (5/1、100 mL) 中の 30-4 (22 g、39.8 mmol) の溶液に、TMSCl (12.9 g、119 mmol) を 0℃ で滴加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌した後、塩化イソブチリル (5.4 g、50 mmol) で処理した。この混合物を室温で 3 時間攪拌した後、NH₄OH でクエンチした。この混合物を低圧下で

30

20

40

50

濃縮した。残渣をEA (200 mL) 中に溶解させた。この溶液をNaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した後、有機層を乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 50/1) で精製して、純粋な30-5 (15 g、60%) を白色固体として得た。

【0445】

DCM (100 mL) 中の30-5 (15 g、24.1 mmol) の溶液に、PDC (13.5 g、26 mmol) およびAc₂O (9.8 g、96 mmol) を0℃で加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をNaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチした後、EAで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣を無水THF (100 mL) 中に溶解させた。THF (200 mL) 中のTMSCCH (12 g、112 mmol) の溶液に、n-BuLi (2.5 N、44 mL) を-78℃で加えた。この混合物を-78℃で15分間、および0℃で15分間攪拌した。この混合物を-78℃のTHF中の未精製ケトンの溶液で処理し、-30℃で2時間攪拌した。反応物をNH₄Cl 飽和水溶液でクエンチした後、EAで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 10/1) で精製して、純粋な30-6 (3.1 g、18%) を白色固体として得た。

10

【0446】

DCM (35 mL) 中の30-6 (7 g、7.5 mmol) およびピリジン (1.4 g、17 mmol) の溶液に、DAST (5.6 g、35 mmol) を-78℃で加えた。この混合物を-78℃で3時間攪拌した。反応物をNaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチした後、EAで抽出した。合わせた有機層を無水で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 10/1) で精製して、純粋な30-7 (3.1 g、18%) を白色固体として得た。

20

【0447】

飽和NH₃/MeOH (100 mL) 中の化合物30-7 (4.1 g、5.7 mmol) を室温で16時間攪拌し、低圧下で濃縮した。残渣を無水DCM (300 mL) に再溶解し、N₂下でAgNO₃ (27.0 g、160 mmol)、コリジン (22 mL) およびMMTrCl (23.0 g、75.9 mmol) で少量ずつ処理した。この混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液をNaHCO₃ 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 10/1) で精製して、純粋な中間体を得た。中間体をTBAF/THF (1 N、20 mL) の溶液中に溶解させた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 50/1) で精製して、純粋な30-8 (3.0 g、86%) を白色固体として得た。

30

【0448】

THF (50 mL) 中の30-8 (3.0 g、4.9 mmol) の溶液に、イミダゾール (840 mg、12 mmol)、PPh₃ (3.2 g、12 mmol)、およびI₂ (2.4 g、9.2 mmol) を0℃で加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をNa₂S₂O₃ 飽和水溶液でクエンチした後、EAで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 2/1) で精製して、未精製の30-9 (4.2 g、>100%、TPPOを含有) を白色固体として得た。

40

【0449】

無水THF (30 mL) 中の未精製の30-9の溶液に、DBU (2.7 g、18 mmol) を加え、80℃に加熱した。この混合物を1時間攪拌し、LCMSで確認した。この混合物を水でクエンチし、EAで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 2/1) で精製して、30-10 (2.0 g、69%) を白色固体として得た。

【0450】

無水MeCN (15 mL) 中の30-10 (2.0 g、3.38 mmol) の氷冷溶液

50

に、NIS (777 mg、3.5 mmol) および $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (536 g、3.3 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌し、LCMS で確認した。完了後、この混合物を飽和 Na_2SO_3 および飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、EA で抽出した。有機層を分割し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 10/1 ~ 3/1) で精製して、30-11 (2.1 g、84.0%) を白色固体として得た。

【0451】

無水DCM (100 mL) 中の未精製の 30-11 (2.1 g、2.85 mmol) の溶液に、DMAP (490 mg、4 mmol)、および BzCl (580 mg、4 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を一晩攪拌し、LCMS で確認した。反応物を NaHCO_3 飽和溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 8/1 ~ 3/1) で精製して、30-12 (2.0 g、83.4%) を白色固体として得た。

10

【0452】

無水DMF (60 mL) 中の 30-12 (2.0 g、2.4 mmol) の溶液に、 NaOBz (3.3 g、23.0 mmol) および 15-クラウン-5 (5.11 g、23 mmol) を加えた。この混合物を 110℃ で 36 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、この混合物を EA で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 5/1 ~ 3/1) で精製して、30-13 (830 mg、42.0%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 836.11 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

【0453】

無水n-ブチルアミン (4 mL) 中の 30-13 (831 mg、1.0 mmol) の溶液を、 N_2 雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応物を TLC でモニターした。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラム (0% ~ 10% の DCM 中 MeOH) で精製して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムを用いて再精製して、30-14 を紅梅色の固体 (563 mg) として得た。

【0454】

無水ピリジン (5 mL) 中の 30-14 (560 mg、0.89 mmol) の溶液に、イミダゾール (78.6 mg、1.16 mmol) および TBSCl (202 mg、1.34 mmol) を 0 ~ 5℃ で加えた。この混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応を無水 EtOH (0.3 mL) を加えてクエンチした。この溶液を減圧下で濃縮乾固し、トルエンと 3 回同時蒸発させた。残渣を EA (150 mL) 中に溶解させ、水、飽和 NaHCO_3 、およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (0 ~ 20% ヘキサン中 EA) で精製して、30-15 (303 mg) を白色固体として得た。

30

【0455】

無水DCM (4 mL) 中の 30-15 (303 mg、0.41 mmol)、 AgNO_3 (208 mg、1.23 mmol) および コリジン (0.55 mL、4.51 mmol) の溶液に、 N_2 下で MMTrCl (378 mg、1.3 mmol) を加えた。この混合物を N_2 下、室温で一晩攪拌し、TLC でモニターした。この混合物を充填済みセライトフィルターに通して濾過し、濾液を水および、50% クエン酸水溶液、およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (0% ~ 30% のヘキサン中 EA) で精製して、30-16 (374 mg、90%) を得た。

40

【0456】

無水THF (4 mL) 中の 30-16 (374 mg、0.37 mmol) の溶液に、1.0 M TBAF 溶液 (0.74 mL、0.74 mmol) を 0 ~ 5℃ で加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物をシリカゲルでクエンチし、濾過した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム (0% ~ 50% のヘキサン中 EA) で精製して、30-17 (265 mg) を得た。

50

【0457】

無水 CH_3CN (2.5 mL) 中の 30-17 (187.5 mg、0.16 mmol) の攪拌溶液に、N-メチルイミダゾール (136 μL 、1.66 mmol) を 0~5 $^{\circ}\text{C}$ (氷/水浴) で加え、次いで、フェニル (シクロヘキサンオキシール-アラニニル) ホスホクロリデート (214 mg、0.62 mmol、0.5 mL の CH_3CN に溶解) の溶液を加えた。この溶液を室温で 3 時間攪拌した後、EA で希釈し、次いで水 (15 mL) を加えた。この溶液を H_2O 、50% クエン酸水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得て、これを 0~40% EA/ヘキサンを用いるシリカゲル上で精製して、(単一異性体) の 30-18 (108 mg) を得た。後半の画分の溶出により、(単一異性体) の 30-19 (120 mg) をガラス状固体として得た。

10

【0458】

化合物 30-18 (108 mg、0.089 mmol) を無水 CH_3CN (0.5 mL) 中に溶解させ、ジオキサン (67 μL) 中の 4N HCl を 0~5 $^{\circ}\text{C}$ (氷/水浴) で加えた。この混合物を室温で 40 分間攪拌し、無水 EtOH (200 μL) を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエンと 3 回同時蒸発させた。残渣を 50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 中に溶解させ、アセトニトリルおよび水を用いる逆相 HPLC (C18) 上で精製し、次に凍結乾燥して、化合物 30 (26.6 mg) を白色気泡として得た。 ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 25.2 Hz, 1H), 4.75-4.42 (m, 6H), 3.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.76-1.51 (m, 5H), 1.45-1.25 (m, 12H); ^{31}P NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 4.04 (s); ESI-LCMS: m/z = 665.2[M + H] $^{+}$.

20

【0459】

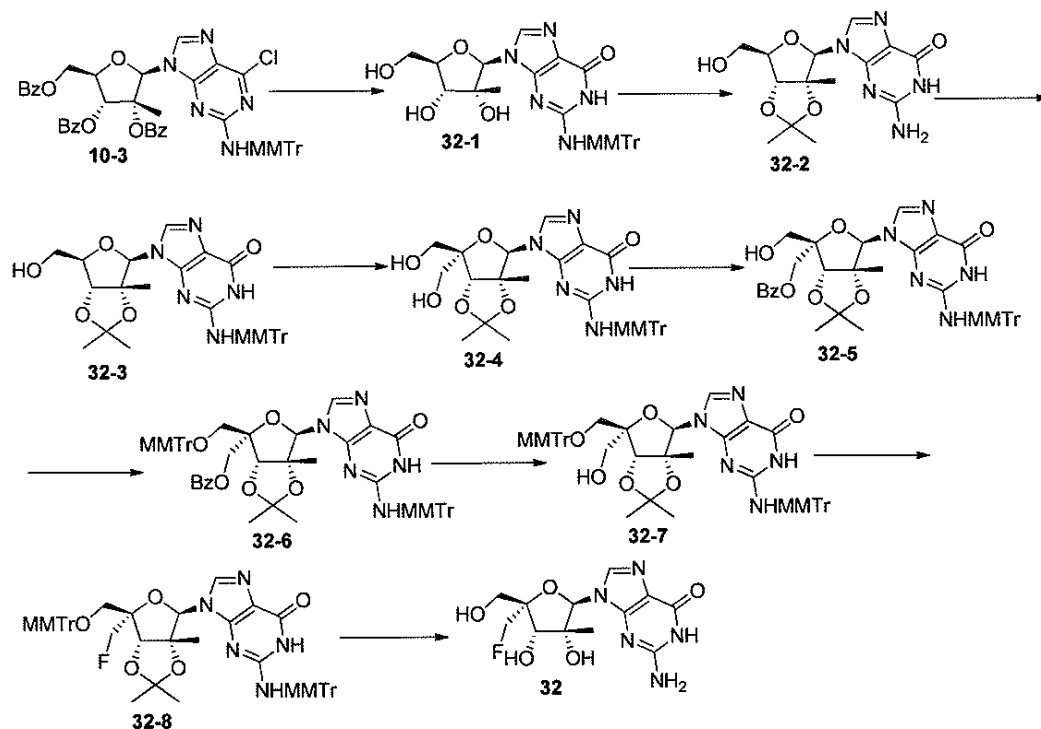
化合物 31 (44.4 mg、単一異性体) を、化合物 30 について記載された手順に従って、30-19 を用いて得た。ESI-LCMS: m/z = 665.15[M+H] $^{+}$.

【0460】

実施例 24

化合物 32

【化 4 1 3】



10

20

THF (150 mL) 中の 3-ヒドロキシプロパンニトリル (27 g、0.15 mol) の溶液に、NaH (8.4 g、0.21 mol) を 0℃ で加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。THF (100 mL) 中の化合物 10-3 (27 g、0.03 mol) を 0℃ のこの混合物で処理した。合わせた混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応を H₂O でクエンチし、EA で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、32-1 (9.38 g、55%) を得た。

【0461】

30

DMF (4 mL) およびアセトン (8 mL) 中の 32-1 (1 g、1.76 mmol) および TsOH (1 g、5.28 mmol) の溶液に、2,2-ジメトキシプロパン (1.8 g、17.6 mmol) を室温に加えた。この混合物を 3 時間かけて 50℃ に加熱した。反応を H₂O (50 mL) でクエンチし、EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、32-2 (520 mg、87%) を得た。

【0462】

ピリジン (100 mL) 中の 32-2 (10.0 g、29.6 mmol) の攪拌溶液に、TBSCl (53.4 g、35.6 mmol) を室温に加え、この混合物を 5 時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣を EA (100 mL) 中に溶解させた。この溶液を水およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。粗生成物をトルエンと 3 回同時蒸発させた。DCM (30 mL) 中の無水粗生成物 (2.0 g、4.43 mmol) の溶液に、DMTrCl (2.24 g、6.65 mmol)、2,4,6-トリメチルピリジン (1.07 g、8.86 mmol) および AgNO₃ (1.5 g、8.86 mmol) を加えた。この混合物を 1.5 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を 0.5 N HCl 溶液で洗浄した。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮して、未精製の黄色固体を得た。未精製の黄色固体 (7.2 g、10 mmol) を MeOH (50 mL) 中の NH₄F (7.2 g、200 mmol) の溶液で処理し、この混合物を 8 時間かけて 50℃ に加熱した。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、32-3 (4.8 g、8

40

50

0 %) を得た。

【0463】

DCM (5 mL) 中の 32-3 (200 mg、0.33 mmol) の溶液に、TFA・Py (40 mg、0.328 mmol)、DMSO (0.15 mL)、および DCC (191 mg、0.99 mmol) を室温で加えた。この混合物を 6 時間攪拌し、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、生成物を得た。1, 4-ジオキサン (2 mL) 中の前記生成物 (0.2 g、0.328 mmol) および HCHO (0.2 mL) の溶液に、NaOH (0.4 mL、2 M) を室温で加えた。この混合物を 5 時間攪拌した。次に、この混合物を NaBH₄ (24 mg、0.66 mmol) で処理し、3 時間攪拌した。この混合物を EA で希釈し (20 mL)、ブラインで洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、32-4 (125 mg、60 %) を得た。

10

【0464】

DCM (40 mL) 中の 32-4 (4 g、6.25 mmol) の溶液に、ピリジン (10 mL) および BzCl (920 mg、15.6 mmol) を -78 °C で加えた。この混合物を室温にゆっくりと温めた。反応物を LCMS でモニターした。この混合物を H₂O (40 mL) でクエンチし、DCM (3 × 50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、32-5 (3.25 g、70 %) を得た。

【0465】

20

DCM (20 mL) 中の 32-5 (5.75 g、7.7 mmol) の溶液に、DMTrCl (3.58 g、11.1 mmol)、2, 4, 6-トリメチルピリジン (1.87 g、15.4 mmol) および AgNO₃ (2.63 g、15.4 mmol) を加え、3 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を 0.5 N HCl 溶液で洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、32-6 (6.25 g、80 %) を得た。

【0466】

MeOH (40 mL) 中の 32-6 (4.3 g、4.23 mmol) の溶液に、NaOMe (0.82 g、12.6 mmol) を室温で加え、3 時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣を EA (30 mL) 中に溶解させ、ブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、32-7 (2.89 g、75 %) を得た。

30

【0467】

DCM (4 mL) 中の 32-7 (0.5 g、0.54 mmol) およびピリジン (0.478 g、5.4 mmol) の溶液に、DCM (3 mL) 中の Tf₂O (0.201 g、0.713 mmol) の溶液を -35 °C でゆっくりと加えた。この混合物を -5 °C にゆっくりと温めた。反応物を LCMS でモニターした。反応を NaHCO₃ 飽和溶液でクエンチし、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、生成物を得た。前記生成物の溶液に THF 中の TBAF (25 mL、1 N) を加え、この混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応物を LCMS でモニターした。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製して、32-8 (221 mg、45 %) を得た。ESI-MS: m/z 914.4 [M + H]⁺。

40

【0468】

化合物 32-8 (2.14 g) を 80 % HCOOH (10 mL) 中に溶解させ、室温で一晩。溶媒を蒸発乾固し、残渣を 2 回メタノールから結晶化させた。結晶を THF および 36 % HCl 4 : 1 v/v の混合物中に溶解させ、一晩放置した。溶媒を蒸発させ、ヌクレオシドを Synergy 4 micron Hydro-RP カラム (フェノメネクス社) 上の RP HPLC で単離した。0.1 % HCOOH を含有する 0 から 60 % のメタノールの直線勾配を溶出に使用した。化合物 32 が得られた (370 mg、48

50

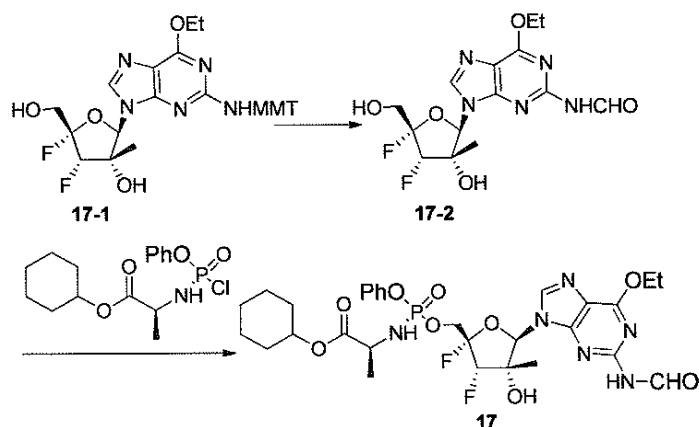
%)。MS: m/z 316.2 [M-1].

【0469】

実施例 25

化合物 17

【化 414】



10

80% HCOOH 水溶液中の 17-1 (25 mg、0.04 mmol) の溶液を 3 時間室温に維持した。この混合物を濃縮し、トルエンと同時蒸発させた。未精製残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4~10% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上で精製して、17-2 (8 mg、54%) を得た。

【0470】

アセトニトリル (0.4 mL) 中の 17-2 (8 mg、0.02 mmol) の混合物を、NMI (15 mL、8 当量) およびホスホロクロリド酸試薬と一緒に、室温で一晩攪拌した。反応を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、 EtOAc および水で希釈した。有機層を分割し、 NaHCO_3 水溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$ (4~10% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上で精製して、化合物 17 (9 mg、66%) を得た。MS: m/z = 683 [M+1]

20

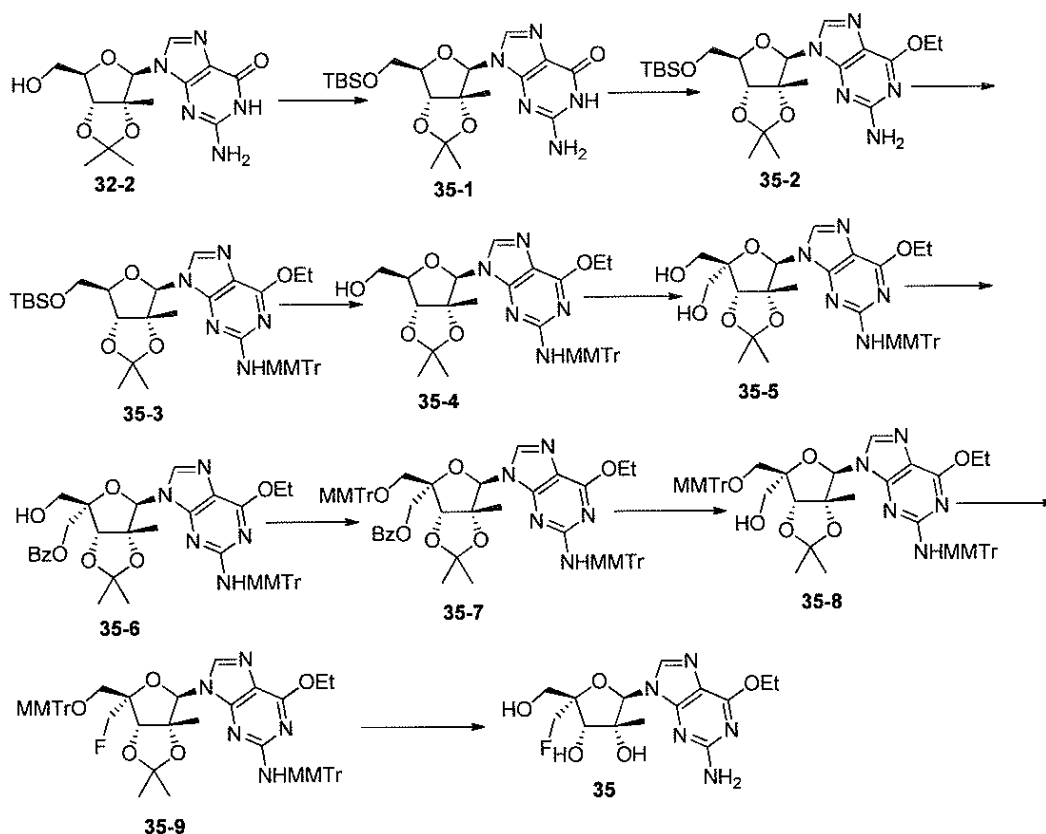
30

【0471】

実施例 26

化合物 35

【化 4 1 5】



10

20

無水ピリジン（50 mL）中の32-2（5.0 g、14.83 mmol）の攪拌溶液に、TBSO（3.33 g、22.24 mmol）をN₂下、室温で加えた。この混合物を室温で12時間攪拌し、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、35-1（5.69 g、85.1%）を得た。

【0472】

ジオキサン（20 mL）中のPPh₃（2.76 g、10.6 mmol）およびDIAD（2.15 g、10.6 mmol）の溶液に、EtOH（0.49 g、10.6 mmol）を室温で加えた。30分間攪拌した後、ジオキサン（10 mL）中の35-1（2.4 g、5.3 mmol）の溶液を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、反応をNaHCO₃飽和溶液でクエンチした。この溶液をEA（3×40 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中10% EA）で精製して、35-2（2 g、78.4%）を白色固体として得た。

【0473】

ジクロロメタン（dichloride methane）（60 mL）中の35-2（8 g、16.9 mmol）の溶液に、AgNO₃（5.67 g、33.4 mmol）、コリジン（4.03 g、33.4 mmol）およびMMTrCl（7.7 g、25 mmol）をN₂下、0℃で少量ずつ加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をTLCでモニターした。完了後、この混合物を濾過した。濾液をNaHCO₃飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、35-3（10 g、80%）を白色固体として得た。

【0474】

メタノール（100 mL）中の35-3（10 g、13.3 mmol）の溶液に、NH₄F（10 g、270 mmol）を加え、一晩加熱還流した。この混合物を低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EA中50% PE）で精製して、35-4を

30

40

50

白色固体として得た (5 g、59%)。

【0475】

無水DMSO (40 mL) 中の35-4 (4 g、6.27 mmol) およびDCC (3.65 g、18.8 mmol) の溶液に、TFA・Py (1.21 g、6.27 mmol) をN₂下、室温で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水 (100 mL) でクエンチし、EA (200 mL) で希釈した。濾過後、フィルターをNaHCO₃ 飽和溶液で洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣 (4 g、6.27 mmol) をジオキサン (40 mL)、および37%ホルムアルデヒド (4 mL) 中に溶解させ、次いで、2N NaOH溶液 (8 mL) を室温で加えた。この混合物を30℃で一晩攪拌した。NaBH₄ (0.7 g、18.9 mmol) を5℃で分割して添加し、この混合物を室温で30分間攪拌した。反応を水でクエンチし、この混合物をEA (3×50 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE中20% EA) 上で精製して、35-5 (2.5 g、60%) を白色固体として得た。

10

【0476】

ピリジン (5 mL) およびDCM (20 mL) 中の35-5 (2.29 g、3.43 mmol) の溶液に、BzCl (0.53 g、3.77 mmol) を-78℃で加え、室温で一晩攪拌した。この混合物を水でクエンチし、DCM (3×40 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、35-6 (1.62 mg、62%) を得た。

20

【0477】

ジクロリドメタン (20 mL) 中の35-6 (1.62 g、2.1 mmol) の溶液に、AgNO₃ (714 mg、4.2 mmol)、コリジン (508 mg、4.2 mmol) およびMMTrCl (970 mg、3.2 mmol) をN₂下、0℃で少量ずつ加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応をTLCでモニターした。濾過後、フィルターをNaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、35-7 (2 g、91.3%) を白色固体として得た。

【0478】

MeOH (30 mL) 中の35-7 (2.1 g、2 mmol) の溶液に、NaOMe (220 mg、4 mmol) を室温で加え、1時間攪拌した。TLCによって示される、全ての出発物質の消失の後、反応をドライアイスでクエンチし、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、35-8 (1.3 g、69%) を白色固体として得た。

30

【0479】

無水DCM (15 mL) およびピリジン (1 mL) 中の35-8 (1.3 g、1.38 mmol) の溶液に、Tf₂O (585 mg、2.07 mmol) を-20℃で滴加した。この混合物を室温で3時間攪拌し、DCM (150 mL) で希釈した。この溶液を水およびブラインで連続的に洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣 (1.48 g) を無水THF (15 mL) 中に溶解させ、室温のTBAF (3 mL、THF中1M) で処理した。この混合物を一晩攪拌した。反応をNaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチし、EA (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (PE中30% EA) で精製して、35-9 (1.25 g、96%) を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 942.4 [M+H]⁺。

40

【0480】

化合物35-9 (0.55 g、0.58 mmol) を氷冷した80% TFA (5 mL) 水溶液中に加え、一晩5℃に維持した。この混合物を5℃、減圧下で濃縮した。濃い油状の残渣をトルエンと数回同時蒸発させ、CH₂Cl₂/MeOH (4~15% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上で精製して、化合物35 (75 mg、36%) を得た

50

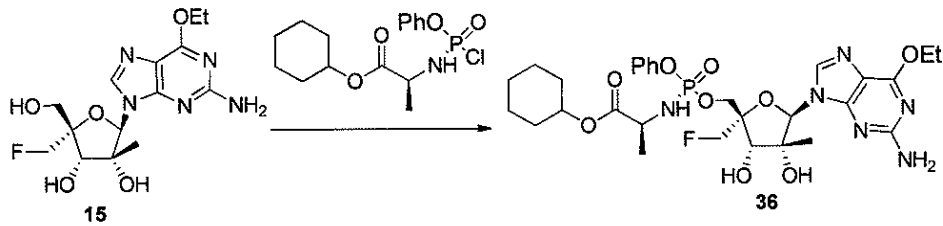
。MS: $m/z = 358$ $[M+1]$ 。

【0481】

実施例 27

化合物 36

【化 416】



10

化合物 36 (8 mg、10%) を、化合物 7 と同様に、ホスホクロリド酸試薬 (0.14 g) および NMI (0.17 mL) を用いて、アセトニトリル (1.5 mL) 中の化合物 15 (48 mg) から調製した。精製を RP-HPLC (30~100% B、A: 水中の 50 mM TEAA、B: MeCN 中の 50 mM TEAA) により行った。MS: $m/z = 665$ $[M-1]$ 。

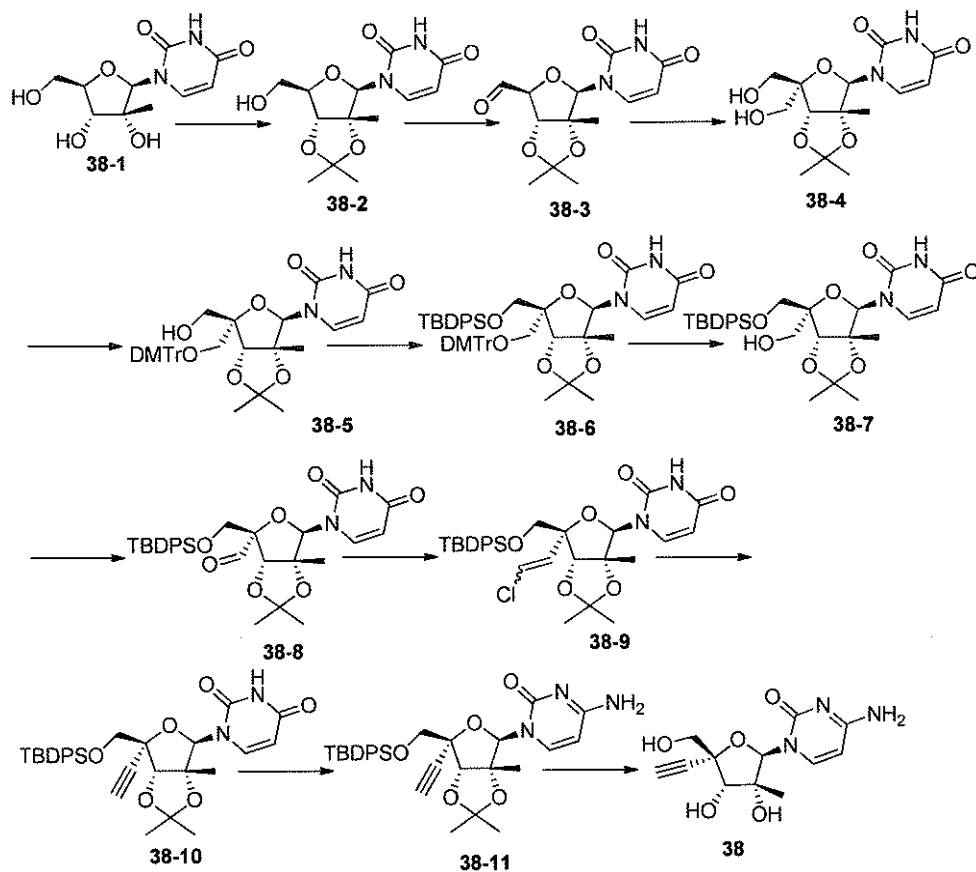
20

【0482】

実施例 28

化合物 38

【化 417】



30

40

50

アセトン (200 mL) 中の 38-1 (17 g、65.9 mmol) および 2, 2-ジメトキシプロパン (34.27 g、329.5 mmol、5 当量) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (11.89 g、62.6 mmol、0.95 当量) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を NaHCO_3 飽和水溶液でクエンチした。この混合物を濾過し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾液を濃縮して、38-2 (19 g、97%) を得た。

【0483】

無水 CH_3CN (80 mL) 中の 38-2 (6 g、20.1 mmol) の溶液に、IBX (7.05 g、25.2 mmol、1.25 当量) を室温に加えた。この混合物を 1 時間還流し、0 °C に冷却した。沈殿物を濾過し、濾液を濃縮して、未精製の 38-3 (6 g、100%) を黄色固体として得た。

10

【0484】

化合物 38-3 (6 g、20.1 mmol) を 1, 4-ジオキサン (60 mL) 中に溶解させた。37% の HCHO (6 mL、69 mmol) および 2M NaOH 水溶液 (12 mL、24 mmol、1.2 当量) を 10 °C で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、 AcOH で $\text{pH} = 7$ に中和した。この混合物を NaBH_4 (1.53 g、40.2 mmol、2 当量) で 10 °C で処理した。この混合物を室温で 30 分間攪拌した後、 NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチした。この混合物を EA で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 1~3% MeOH) 上で精製して、38-4 (3.5 g、53%) を白色固体として得た。

20

【0485】

無水ピリジン (60 mL) 中の 38-4 (3.5 g、10.7 mmol) の溶液に、無水 DCM (8 mL) 中の DMTrCl (3.6 g、10.7 mmol、1 当量) を -30 °C で滴加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。この溶液を MeOH で処理し、低下圧で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM 中 0.5~2% MeOH) で精製して、38-5 (3 g、45%) を黄色固体として得た。

【0486】

無水 CH_2Cl_2 (30 mL) 中の 38-5 (2.5 g、4 mmol) の溶液に、 AgNO_3 (0.816 g、4.8 mmol、1.2 当量)、イミダゾール (0.54 g、8 mmol、2 当量) および TBDPSCl (1.18 g、4.8 mmol、1.2 当量) を N_2 雰囲気下に加えた。この混合物を室温で 14 時間攪拌した。沈殿物を濾過で除去し、濾液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、未精製の 38-6 (3.4 g、100%) を黄色固体として得た。

30

【0487】

化合物 38-6 (4 g、4.6 mmol) を 80% HOAc 水溶液 (50 mL) 中に溶解させた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。この溶液を MeOH で処理し、濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM 中 1~2% MeOH) で精製して、38-7 (1.2 g、45%) を白色固体として得た。

【0488】

40

無水 DCM (15 mL) 中の 38-7 (1 g、1.77 mmol) の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン試薬 (1.12 g、2.65 mmol、1.5 当量) を窒素雰囲気下 0 °C で加えた。反応物を室温で 2.5 時間攪拌した。この溶液を 4% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の添加によりクエンチし、4% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した。この混合物をさらに 15 分間攪拌した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中 20% EtOAc) で精製して、38-8 (0.7 g、70%) を白色固体として得た。

【0489】

無水 THF (20 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムクロリド (2.95 g、8.51 mmol、4 当量) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (3.2 mL、8.1 mmol、3

50

． 8 当量) を窒素雰囲気下、 -70°C で滴加した。この混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。無水 THF (3 mL) 中の 38-8 (1.2 g、2.13 mmol) の溶液を窒素雰囲気下、 0°C で滴加した。この溶液を 0°C 2 時間攪拌した。反応を NH_4Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中 20% EtOAc) で精製して、38-9 (0.9 g、75%) を白色固体として得た。

【0490】

無水 THF (50 mL) 中の 38-9 (0.85 g、1.43 mmol) の溶液に、n-BuLi (5.7 mL、14.3 mmol、10 当量) を窒素雰囲気下、 -70°C で加えた。この混合物を -70°C で 2 時間攪拌した。反応を NH_4Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中 20% EtOAc) で精製して、38-10 (0.4 g、50%) を白色固体として得た。

【0491】

無水 CH_3CN (30 mL) 中の 38-10 (0.4 g、0.714 mmol) の溶液に、TPSCl (0.433 g、1.43 mmol、2 当量)、DMAP (0.174 g、1.43 mmol、2 当量) および TEA (1.5 mL) を室温で加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。 NH_4OH (3 mL) を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。この混合物を EA (150 mL) で希釈し、水、0.1 M HCl および NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM 中 2% MeOH) で精製して、38-11 (0.2 g、50%) を黄色固体として得た。

【0492】

化合物 38-11 (1.35 g、1.5 mmol) を 80% HOAc 水溶液 (40 mL) 中に溶解させた。この混合物を 60°C で 2 時間攪拌し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM 中 5% MeOH) 上で精製して、化合物 38 (180 mg、35%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 282.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0493】

実施例 29

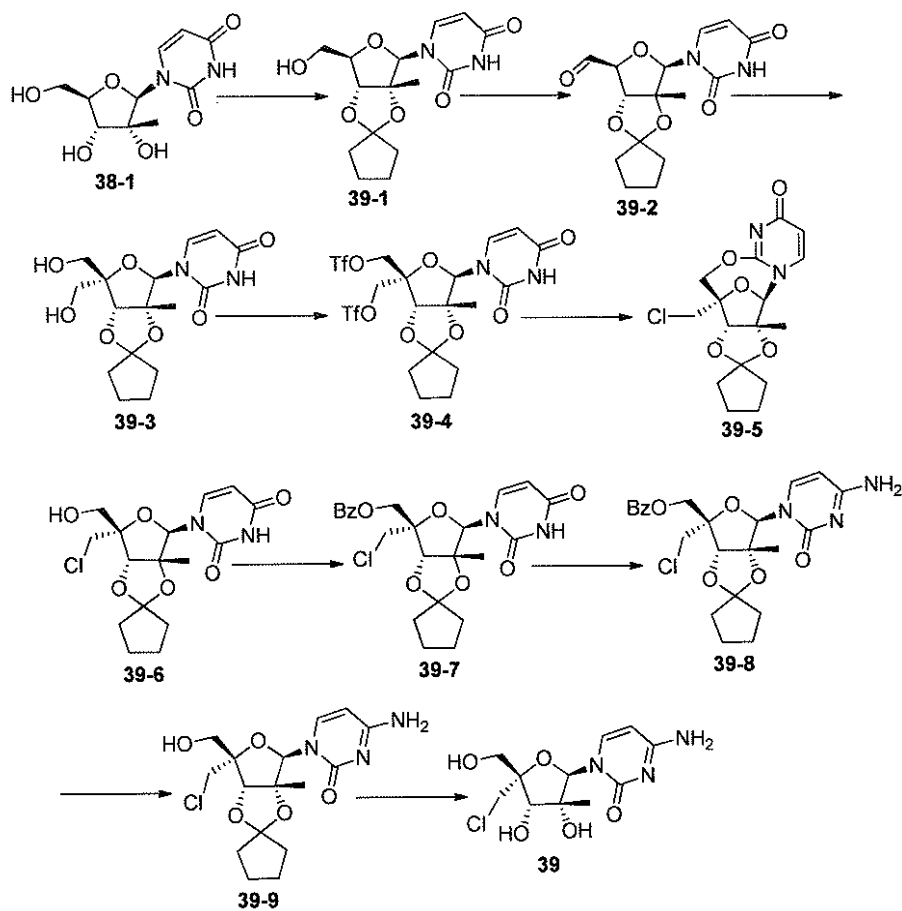
化合物 39

10

20

30

【化 4 1 8】



MeOH (60 mL) 中のシクロペンタノン (6.0 g、71 mmol) の溶液に、TsOH・H₂O (1.35 g、7.1 mmol) およびトリメトキシメタン (8 mL) を室温で加えた。この溶液を室温で2時間攪拌した。反応をNaOMeでクエンチし、この混合物をヘキサン (30 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、未精製の1,1-ジメトキシシクロペンタン (9.2 g) を得て、これを1,2-ジクロロエタン (50 mL) 中に溶解させた。前記溶液に、38-1 (5.0 g、19.38 mmol) およびTsOH・H₂O (0.36 g、1.9 mmol) を室温で加えた。この混合物を60℃で4時間攪拌した。反応をTEAでクエンチし、低下圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中1% MeOH) 上で精製して、39-1 (4.77 g、76%) を白色固体として得た。

【0494】

無水DCM (50 mL) 中の39-1 (4.77 g、14.73 mmol) の溶液に、DMP (6.56 g、15.6 mmol) を0℃で加えた。この溶液を室温で10時間攪拌し、濃縮乾固した。残渣をPE (30 mL) およびDCM (5 mL) に懸濁し、固体を沈殿させた。濾過後、濾液を濃縮して、未精製の39-2 (4.78 g、100%) を気泡として得た。

【0495】

未精製の39-2 (4.77 g、14.73 mmol) を無水1,4-ジオキサン (50 mL) に再溶解した。この溶液に、CH₂O水溶液 (37%、3.6 mL) およびNaOH水溶液 (2M、11.3 mL) を0℃で加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を0℃のNaBH₄ (1.48 g、40 mmol) で処理し、0.5時間攪拌した。反応を水でクエンチし、この混合物をEAで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE中40% EA) 上で精製

して、39-3 (2.6 g、49.9%) を白色固体として得た。

【0496】

ピリジン (5.6 g、71 mmol) および DCM (100 mL) 中の 39-3 (5.0 g、14.1 mmol) の攪拌溶液に、Tf₂O (8.7 g、31.2 mmol) を -35℃ で滴加した。この混合物を 0℃ にゆっくりと温め、2 時間攪拌した。この混合物を 0.5 M HCl 水溶液でクエンチし、DCM 層を分割した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルカラム (PE 中 20% EA) 上で精製して、39-4 (4.5 g、52%) を得た。

【0497】

39-4 (4.5 g、7.28 mmol) を 0℃ の無水 THF (50 mL) 中に溶解させた。この溶液を少量ずつの NaH (ミネラルオイル中 60%、0.32 g、8 mmol、1.1 当量) で処理し、この混合物を室温で 8 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EA (3×60 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮して、次の段階に直接使用される粗生成物を得た。MeCN (10 mL) 中の前記粗生成物 (2.0 g、3.6 mmol) の溶液に、LiCl (4.0 g、13 mmol) を加えた。反応を一晩進めた。NaOH 水溶液 (1 N、約 2 当量) を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。この混合物を NH₄Cl 飽和溶液および EA に分配した。有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム (PE 中 20% EA) 上で精製して、39-6 (0.6 g、46%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 395.0 [M+Na]⁺.

【0498】

化合物 39-6 (3.0 g、8.06 mmol) をトルエン (30 mL) と同時蒸発させた。DCM (30 mL) 中の 39-6 (3.0 g、8.06 mmol)、DMAP (98 mg、0.80 mmol) および TEA (2.3 mL、2 当量) の溶液に、Bz₂O (1.82 g、8.06 mmol) を 0℃ で加え、3 時間攪拌した。反応を 1.0 M HCl でクエンチし、DCM で抽出した。DCM 層を高真空ポンプで乾燥させて、未精製の 39-7 (3.3 g、80.9%) を得た。

【0499】

無水 CH₃CN (3 mL) 中の 39-7 (400 mg、0.84 mmol) の溶液に、TPSCl (507 mg、1.68 mmol)、TEA (169 mg、1.68 mmol) および DMAP (207 mg、1.68 mmol) を加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の完了を TLC で判定した。アンモニウム溶液 (3.0 mL) を室温で加え、この溶液を 2 時間攪拌した。この混合物を 1.0 M HCl 溶液で洗浄し、DCM で抽出した。DCM 層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固した。粗生成物をカラムクロマトグラフィで精製して、39-8 (250 mg、63%) を得た。

【0500】

80% ギ酸 (3 mL) 中の化合物 39-8 (250 mg、0.53 mmol) を室温で 3 時間攪拌した。反応の完了を TLC で判定した。この混合物を低圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィで精製して、39-9 (130 mg、66%) を得た。

【0501】

化合物 39-9 (270 mg、0.73 mmol) を MeOH/NH₃ (10 mL) 中に溶解させ、この溶液を 6 時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮した。粗生成物を DCM で洗浄し、この溶液を凍結乾燥して、化合物 39 (118 mg、52%) を得た。ESI-MS: m/z 328.3 [M+H+Na]⁺.

【0502】

実施例 30

化合物 40

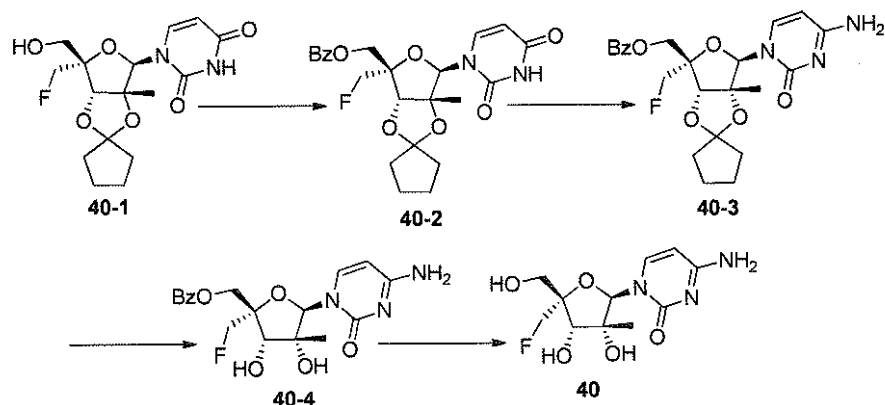
10

20

30

40

【化 4 1 9】



10

化合物 40-1 (3.0 g、8.42 mmol) をトルエン (30 mL) と同時蒸発させた。DCM (30 mL) 中の 40-1 (3.0 g、8.42 mmol)、DMAP (103 mg、0.84 mmol) および TEA (2.5 mL、2 当量) の溶液に、Bz₂O (2.01 g、8.42 mmol) を 0℃ で加え、3 時間攪拌した。この溶液を 1.0 M HCl でクエンチし、DCM で抽出した。DCM 層を高真空ポンプで乾燥させて、未精製 20

【0503】

無水 CH₃CN (2 mL) 中の 40-2 (200 mg、0.43 mmol) の溶液に、TPSCl (260 mg、0.86 mmol)、TEA (95 mg、0.94 mmol) および DMAP (106.4 mg、0.86 mmol) を加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の完了を TLC で判定した。アンモニウム溶液 (1.33 mL) を室温で加え、2 時間攪拌した。この混合物を 1.0 M HCl 溶液で洗浄し、DCM で抽出した。DCM 層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、40-3 (150 mg、75%) を得た。

【0504】

80% ギ酸 (2 mL) 中の化合物 40-3 (100 mg、0.21 mmol) を室温で 3 時間攪拌した。反応の完了を TLC で判定した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、40-4 (50 mg、58%) を得た。

【0505】

化合物 40-4 (270 mg、0.68 mmol) を MeOH/NH₃ (10 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を 6 時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮した。粗生成物を DCM で洗浄し、この溶液を凍結乾燥して、化合物 40 (105 mg、53.8%) を得た。ESI-MS: m/z 290.4 [M+H]⁺。

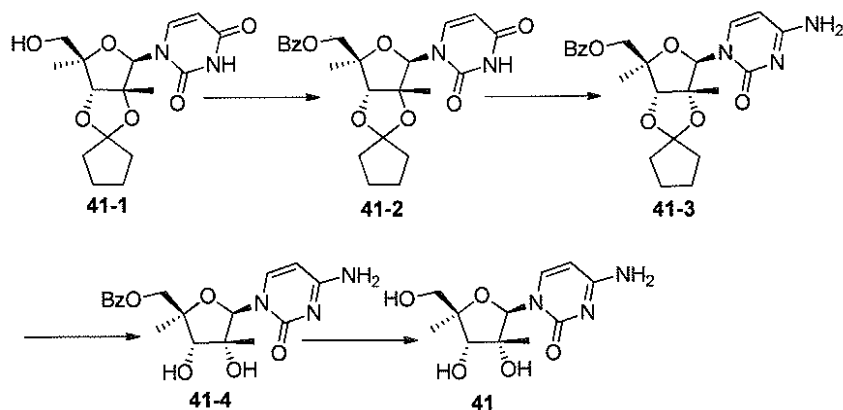
【0506】

実施例 31
化合物 41

30

40

【化 4 2 0】



10

化合物 41-1 (3.0 g、8.87 mmol) をトルエン (30 mL) と同時蒸発させた。DCM (30 mL) 中の 41-1 (3.0 g、8.87 mmol)、DMAP (108 mg、0.88 mmol) および TEA (2.5 mL、2 当量) の溶液に、 Bz_2O (2.01 g、8.87 mmol) を 0℃ で加えた。この溶液を 3 時間攪拌した。反応を 1.0 M HCl 溶液でクエンチし、DCM で抽出した。DCM 層を高真空ポンプで乾燥させて、未精製の 41-2 (3.5 g、85%) を固体として得た。

20

【0507】

無水 CH_3CN (2 mL) 中の 41-2 (200 mg、0.45 mmol) の溶液に、TPSCl (260 mg、0.90 mmol)、TEA (99 mg、0.99 mmol) および DMAP (106.4 mg、0.90 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の完了を TLC で判定した。アンモニウム溶液 (1.33 mL) を室温に加え、この混合物を 2 時間攪拌した。この混合物を 1.0 M HCl 溶液で洗浄し、DCM で抽出した。DCM 層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。粗生成物をカラムクロマトグラフィで精製して、41-3 (150 mg、75%) を得た。

【0508】

80% ギ酸 (2 mL) 中の化合物 41-3 (100 mg、0.23 mmol) を室温で 3 時間攪拌した。反応の完了を TLC で判定した。この混合物を低圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィで精製して、41-4 (50 mg、58%) を得た。

【0509】

化合物 41-4 (270 mg、0.72 mmol) を MeOH/ NH_3 (10 mL) 中に溶解させ、この溶液を 6 時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮した。粗生成物を DCM で洗浄し、この溶液を凍結乾燥して、化合物 41 (105 mg、53.8%) を得た。ESI-MS: m/z 675.4 $[2M+H]^+$ 。

【0510】

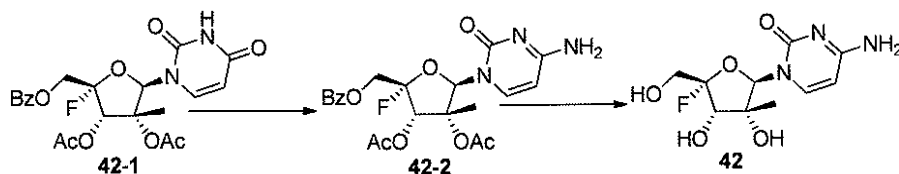
実施例 3 2

化合物 4 2

30

40

【化 4 2 1】



50

無水 CH_3CN (4 mL) 中の 42-1 (600 mg、1.29 mmol) の溶液に、DMAP (315 mg、2.59 mmol)、TEA (391 mg、3.87 mmol) および TPSCl (782 mg、2.58 mmol) を加えた。この混合物を N_2 下で3時間攪拌した。THF (2 mL) 中の NH_3 の溶液を加え、1時間攪拌した。反応を NH_4Cl 飽和溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、42-2 (370 mg、62%) を白色の気泡固体 (foam solid) として得た

【0511】

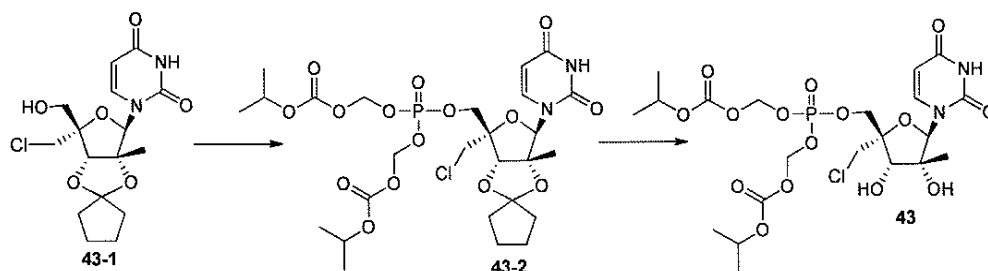
メタノール性アンモニウム中の化合物 42-2 (370 mg、1.48 mmol) を室温で4時間攪拌した。この溶液を濃縮乾固して、化合物 42 (200 mg、91%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 275.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0512】

実施例 33

化合物 43

【化 422】



THF中のトリエチルアンモニウムビス(イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル)ホスフェート(0.6 mmol、ビス(POC)ホスフェート(0.2 g)および Et_3N (83 μL)から調製)の溶液に、43-1(74 mg、0.2 mmol)を加えた。この混合物を蒸発させ、ピリジン、次いでトルエンとの同時蒸発により無水にした。残渣を無水THF(2 mL)中に溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン(0.35 mL; 10当量)を加え、次いで、BOP-Cl(0.25 g; 5当量)および3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール(0.11 g; 5当量)を加えた。この混合物を室温で90分間攪拌し、 EtOAc で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。残渣を CH_2Cl_2 / $i\text{-PrOH}$ (4~10%勾配)を用いるシリカ(10 gカラム)上で精製して、50 mg(37%)の43-2を得た。

【0513】

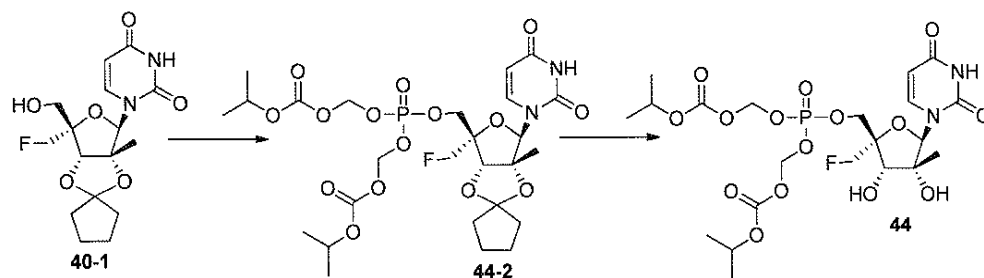
80% HCOOH 水溶液中の43-2(40 mg; 0.06 mmol)の溶液を45℃で8時間加熱した。この混合物を蒸発させ、トルエンと同時蒸発させ、 CH_2Cl_2 / MeOH (4~10%勾配)を用いるシリカ(10 gカラム)上で精製して、化合物 43 (35 mg、91%)を得た。MS: m/z = 619 $[\text{M}+1]$.

【0514】

実施例 34

化合物 44

【化 4 2 3】



10

化合物 44-2 を、43-2 の調製のための同様の手順に従って、40-1 から調製した。残渣をヘキサン/EtOAc (35~100% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、44-2 (0.45 g、75%) を得た。

【0515】

80% HCOOH 水溶液 (15 mL) 中の 44-2 (0.40 g; 0.6 mmol) の溶液を 45℃ で 8 時間加熱した。この混合物を蒸発させ、トルエンと同時蒸発させ、CH₂Cl₂/MeOH (4~10% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、化合物 44 (0.27 g、75%) を得た。MS: m/z = 603 [M+1].

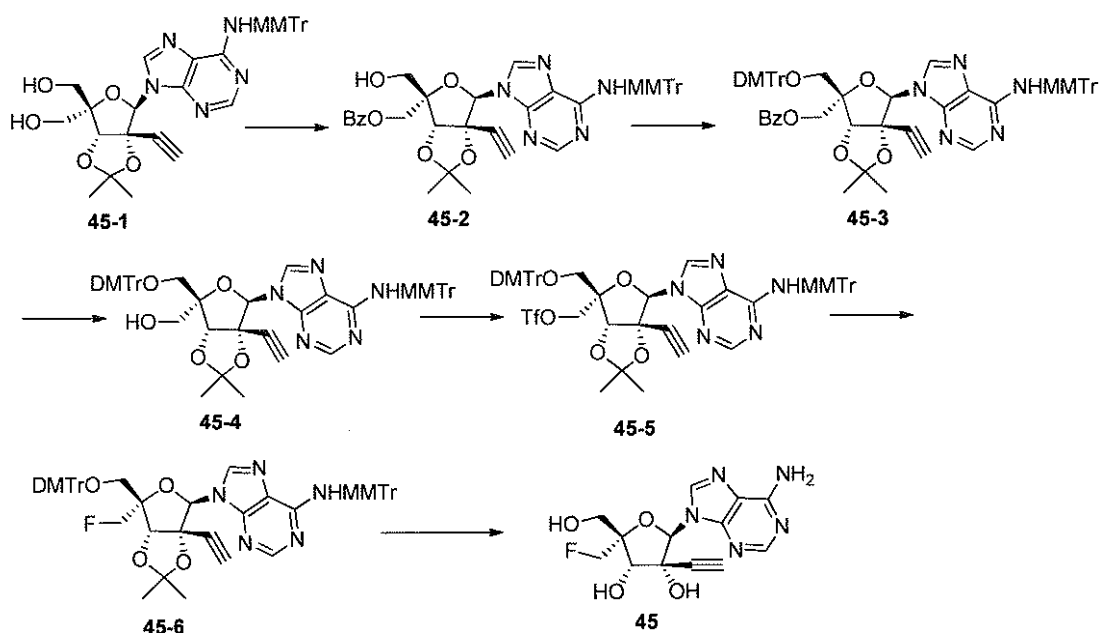
【0516】

実施例 35

化合物 45

20

【化 4 2 4】



30

40

CH₃CN/ピリジン (15 mL/20 mL) 中の 45-1 (3.0 g、4.7 mmol) の溶液に、BzCl (0.67 g、4.7 mmol) を 0℃ でゆっくりと加えた。この混合物を 10℃ で 12 時間攪拌した。反応を NaHCO₃ 飽和溶液でクエンチし、DCM で抽出した。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (2%~50% の PE 中 EA) 上で精製して、45-2 (2.6 g、72%) を固体として得た。

【0517】

50

ピリジン (8 mL) 中の 45-2 (1.0 g、1.35 mmol) の溶液に、DMTrCl (0.64 g、1.9 mmol) を加えた。この混合物を 20~35 °C で一晩撹拌した。反応物を LCMS および TLC でモニターした。反応を MeOH でクエンチし、低下圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して 45-3 (1.5 g) を得て、これをさらなる精製無しで使用した。

【0518】

MeOH/THF (1/1、10 mL) 中の 45-3 (1.5 g、1.35 mmol) の溶液に、NaOMe (0.11 g、2.0 mmol) を加え、40 °C で 3 時間撹拌した。反応物を TLC でモニターした。反応をドライアイスでクエンチし、低下圧下で濃縮乾固した。残渣を DCM (100 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低下圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (2%~50% の PE 中 EA) 上で精製して、45-4 (1.0 g、79%) を得た。

10

【0519】

DCM (5 mL) 中の 45-4 (950 mg、1.02 mmol) の溶液に、ピリジン (241 mg、3.05 mmol) および Tf₂O (344 mg、1.22 mmol) を 0 °C でゆっくりと加えた。この混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応の完了を TLC および LCMS で判定した。反応を NaHCO₃ 飽和溶液でクエンチし、DCM (3×60 mL) で抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低下圧下で濃縮して、未精製の 45-5 (1.08 g、1.02 mmol) を得て、これをさらなる精製無しで使用した。

20

【0520】

THF (6 mL) 中の 45-5 (1.08 g、1.02 mmol) の溶液に、TBAF (0.8 g、3 mmol) を加え、30~40 °C で 12 時間撹拌した。反応を NaHCO₃ 飽和溶液でクエンチし、EA (3×60 mL) で抽出した。この溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低下圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (2%~50% の PE 中 EA) で精製して、45-6 (0.62 g、65%) を得た。

【0521】

TFA (90%、5 mL) 中の 45-6 (0.55 g、0.59 mmol) の混合物を 50~60 °C で 16 時間撹拌した。この混合物を MeOH で処理し、低下圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製して、化合物 45 (60 mg、31%) を得た。ESI-MS: m/z 324.0 [M+H]⁺.

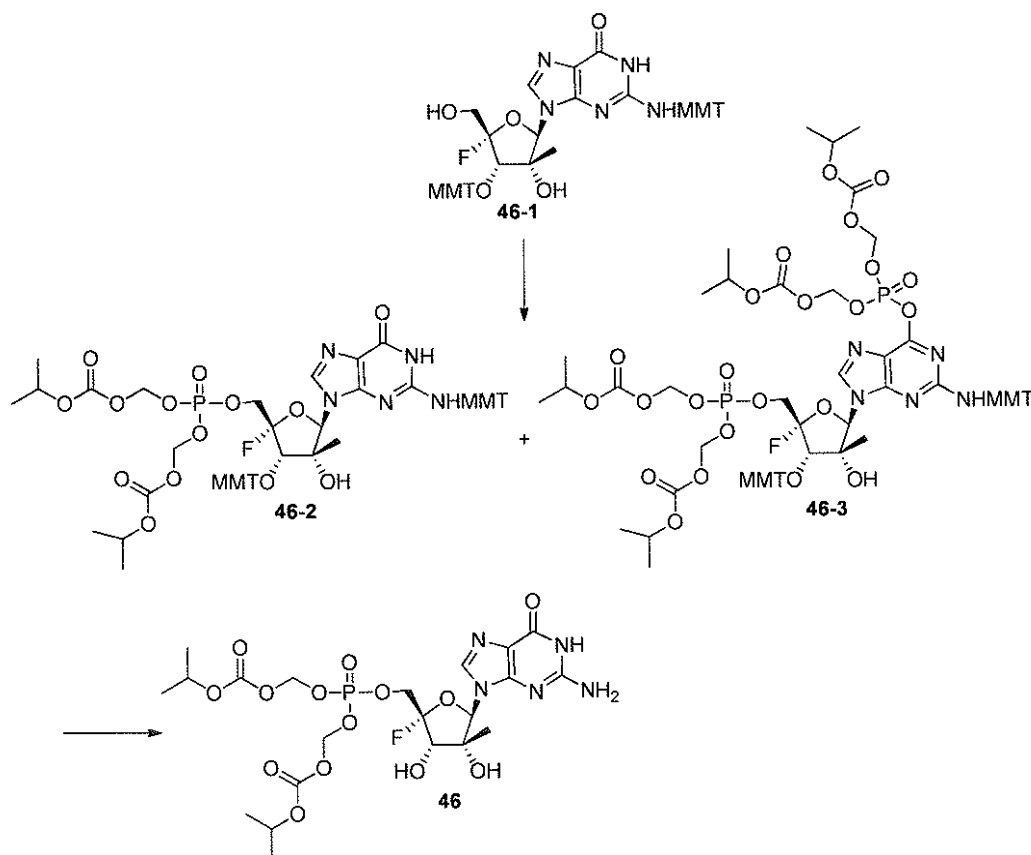
30

【0522】

実施例 36

化合物 46

【化 4 2 5】



THF中のトリエチルアンモニウムビス（イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル）ホスフェート（0.33mmol、110mgのビス（POC）ホスフェートおよび46μLのEt₃Nから調製）の溶液に、46-1（91mg、0.11mmol）を加えた。この混合物を蒸発させ、ピリジン、次いでトルエンとの同時蒸発により無水にした。残渣を無水THF（1.5mL）中に溶解させ、氷浴中で冷却した。ジイソプロピルエチルアミン（0.19mL、10当量）を加え、次いで、BOP-Cl（0.14g、5当量）、および3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール（63mg、5当量）を加えた。この混合物を0℃で90分間攪拌し、EtOAc（30mL）で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させた。残渣をCH₂Cl₂/i-PrOH溶媒系（2～10%勾配）を用いるシリカ（10gカラム）上で精製して、46-2（13mg、10%）および46-3（95mg、58%）を得た。

【0523】

80%HCOOH水溶液（3mL）中の46-2および46-3（それぞれ13mgおよび95mg）の溶液を室温で3時間攪拌した後、蒸発させ、トルエンと同時蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂/MeOH（4～10%勾配）を用いるシリカ（10gカラム）上で精製して、化合物46を（42mg、94%）の収率で得た。MS: m/z=628 [M+1].

【0524】

実施例37

化合物47

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **47-1** to compound **47**. Compound **47-1** is a furanose derivative with an MMTro group at C4, a fluorine atom at C5, a THP group at C2, and a pyridine-2-carboxamide group at C1. Compound **47** is the corresponding deprotected form with hydroxyl groups at C2 and C4.

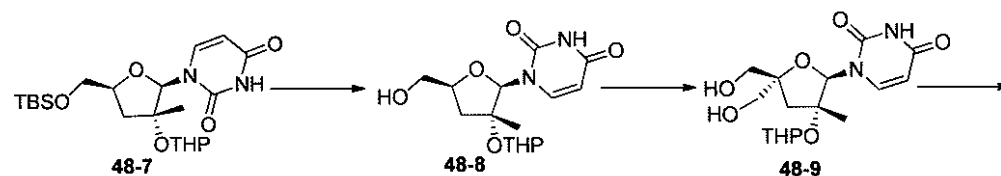
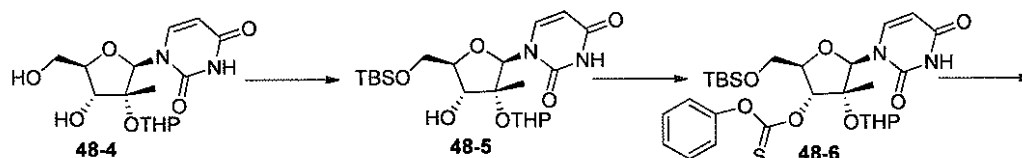
10

实施例 38
化合物 48

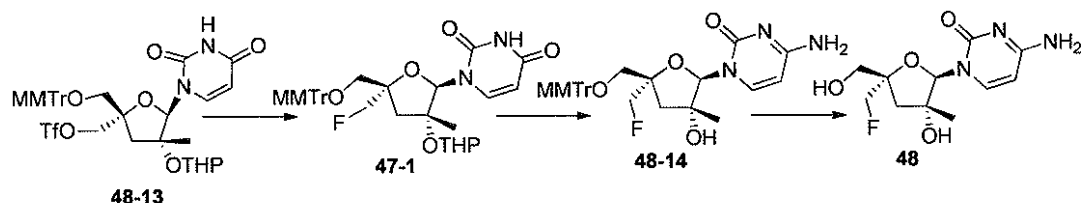
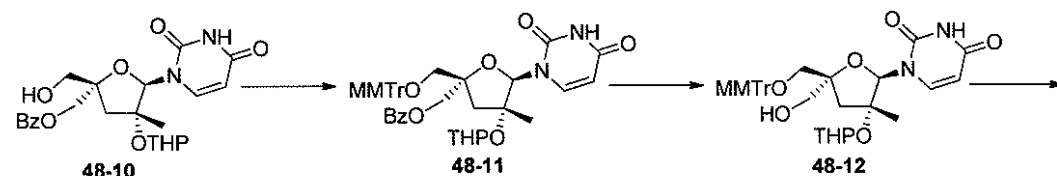
Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **48-1** to compound **48-3** via intermediate **48-2**.

Compound **48-1** (a ribose derivative) reacts with TIPDS to form intermediate **48-2** (a ribose derivative with a TIPDS group at the 2' position). Intermediate **48-2** then reacts with THP to form compound **48-3** (a ribose derivative with a THP group at the 2' position).

20



30



40

50

下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中50%EA）上で精製して、48-2（58 g、99%）を得た。

【0526】

0℃の無水DCM（200 mL）中の48-2（20.0 g、40 mmol）の攪拌溶液に、DHP（33.6 g、400 mmol）およびTFA（6.84 g、60 mmol）を滴加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。この溶液を2N NaOH溶液の添加によりpH=8に調整した。この混合物をNaHCO₃飽和水溶液で洗浄し、DCM（100 mL）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム（PE中20%EA）上で精製して、48-3（16 g、68%）を得た。

10

【0527】

無水MeOH（400 mL）中の48-3（41 g、70 mmol）の溶液に、NH₄F（51.88 g、140 mmol）を加えた。この混合物を1時間還流した後、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中10%MeOH）上で精製して、48-4（23.1 g、96%）を得た。

【0528】

無水ピリジン（200 mL）中の48-4（23.1 g、67.54 mmol）の攪拌溶液に、イミダゾール（6.89 g、101.32 mmol）およびTBSCl（10.92 g、74.29 mmol）を少量ずつ0℃で加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。この溶液を水でクエンチし、濃縮乾固した。残渣をEAで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して、48-5（23 g、74%）を得た。

20

【0529】

無水MeCN（560 mL）中の48-5（27.56 g、60.44 mmol）の溶液に、DMAP（18.43 g、151.1 mmol）およびPhOCSCl（14.55 g、84.61 mmol）をN₂下、0℃で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、反応を水でクエンチした。この混合物をEAで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をPE中30%EAを用いて溶出されるシリカゲルカラム上で精製して、48-6（23 g、64%）を得た。

【0530】

30

無水トルエン（700 mL）中の48-6（14.5 g、24.5 mmol）の溶液に、トルエン（10 mL）中のAIBN（1.21 g、7.3 mmol）およびBu₃SnH（10.73 g、36.74 mmol）を加えた。N₂をこの溶液に30分間バブリングした。この混合物を2時間かけて135℃に温めた。CsF飽和水溶液を加え、この混合物を1時間攪拌した。この混合物をEA（150 mL）で希釈し、水、NaHCO₃飽和水溶液およびブラインで連続的に洗浄した。有機層を低圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラム（PE中30%EA）上で精製して、48-7（10.5 g、97%）を得た。

【0531】

無水MeOH（200 mL）中の48-7（21 g、47.73 mmol）の溶液に、NH₄F（35.32 g、950 mmol）を加えた。この混合物を1時間還流し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中20%MeOH）上で精製して、48-8（14 g、90%）を得た。

40

【0532】

TFA・Py（2.37 g、12.27 mmol）を、無水DMSO（40 mL）中の48-8（4 g、12.27 mmol）およびDCC（7.58 g、36.81 mmol）の混合物にN₂雰囲気下、室温で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。37%ホルムアルデヒド（10 mL、115 mmol）を室温で加え、15分間攪拌し、次いで、2N NaOH（20 mL、40 mmol）で処理した。この混合物を30℃で一晩攪拌し、AcOHでpH=7に中和した。NaBH₄（1.87 g、49.08 mmol）

50

を5℃で分割して添加し、この混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物をEtOAc (3×100 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中5% MeOH) 上で精製して、48-9 (2 g、46%)を白色固体として得た。

【0533】

無水CH₃CN (8 mL)中の48-9 (2 g、5.62 mmol)の溶液に、DCM溶液 (2 mL)中のピリジン (10 mL)およびBzCl (0.79 g、5.62 mmol)をN₂下、0℃で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、低下下で濃縮した。残渣をEA (50 mL)で希釈し、水およびブラインで連続的に洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中3% MeOH) 上で精製して、48-10 (1.6 g、62%)を得た。

10

【0534】

無水ピリジン (16 mL)中の48-10 (1.6 g、3.48 mmol)の溶液に、MMTrCl (1.61 g、5.22 mmol)をN₂下、0℃で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、真空濃縮した。残渣をEA (50 mL)で希釈し、水およびブラインで連続的に洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮して、未精製の48-11 (2.55 g、100%)を得て、これをさらなる精製無しで使用した。

【0535】

無水MeOH (50 mL)中の48-11 (2.55 g、3.48 mmol)の溶液に、NaOCH₃ (0.28 g、5.23 mmol)を加えた。この混合物を45℃で2時間攪拌し、ドライアイスを用いてpH=7までバブリングし、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中2% MeOH) 上で精製して、48-12 (0.93 g、42%)を得た。

20

【0536】

無水DCM (10 mL)中の48-12 (0.93 g、1.48 mmol)の溶液に、ピリジン (1.17 g、14.8 mmol)を-30℃で加えた。DCM (3 mL)中のTf₂O (0.63 g、2.22 mmol)を滴加した。この混合物を-30℃~0℃で20分間、0℃で10分間攪拌した。反応を水でクエンチし、この混合物をDCM (3×100 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮して、未精製の48-13 (1.13 g、100%)を得て、これをさらなる精製無しで使用した。

30

【0537】

無水THF (10 mL)中の48-13 (1.13 g、1.48 mmol)の溶液に、TBaF (3.86 g、14.8 mmol)を加えた。この混合物を30℃で2時間攪拌した。反応を水でクエンチし、この混合物をEtOAc (3×100 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中3% MeOH) 上で精製して、47-1 (0.42 g、45%)を得た。

【0538】

無水CH₃CN (1 mL)中の47-1 (50 mg、0.079 mmol)の溶液に、TPSCl (48.07 mg、0.16 mmol)、DMAP (19.36 mg、0.16 mmol)およびNEt₃ (0.2 mL)を室温で加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。28%アンモニア水 (0.4 mL)を加え、この混合物を1時間攪拌した。この混合物をEA (150 mL)で希釈し、水、NaHCO₃飽和水溶液およびブラインで連続的に洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中5% MeOH) 上で精製して、48-14 (40 mg、80%)を得た。

40

【0539】

化合物48-14 (320 mg、0.51 mmol)を80%HCOOH (6 mL)中に溶解させ、この混合物を10℃で1時間攪拌した。この混合物を低下下で濃縮し、残渣

50

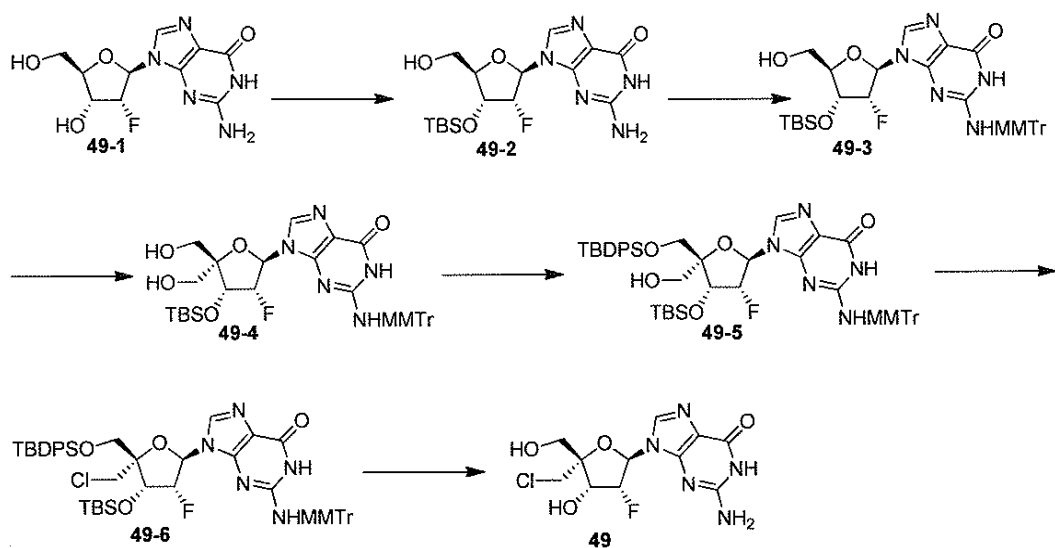
を分取HPLCで精製して、化合物48(43mg、31%)を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 273.9 [M+H]⁺, 547.1 [2M+H]⁺。

【0540】

実施例39

化合物49

【化428】



無水ピリジン(200mL)中の49-1(20.0g、70.2mmol)の溶液に、イミダゾール(19.1g、280mmol)およびTBSCl(42.1g、281mmol)を25℃で加えた。この溶液を25℃で15時間攪拌した後、減圧下で濃縮乾固した。残渣をEtOAc中に溶解させ、その後濾過した。濾液を濃縮乾固して、TBS保護誘導体(36.4g、99%)を得た。TBS保護誘導体(36.5g、71.1mmol)をTHF(150mL)中に溶解させた。H₂O(100mL)、次いでAcOH(300mL)を加えた。この溶液を80℃で13時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、減圧下で濃縮乾固して、49-2(31.2g、61%)を白色固体として得た。

【0541】

無水ピリジン(300mL)中の49-2(31.2g、78.2mmol)の溶液に、Ac₂O(11.9g、117.3mmol)を加えた。この混合物を25℃で18時間攪拌した。MMTrCl(72.3g、234.6mmol)およびAgNO₃(39.9g、234.6mmol)を加え、この溶液を25℃で15時間攪拌した。H₂Oを加えて反応をクエンチし、この溶液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をEtOAc中に溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得て、これをシリカゲル(DCM:MeOH=200:1~50:1)で精製して、MMTr保護アミン誘導体(35.2g、63%)を得た。MMTr保護アミン誘導体(35.2g、49.3mmol)をNH₃/MeOH(300mL)中に溶解させた。この混合物を25℃で20時間攪拌した。この溶液を蒸発乾固し、シリカゲルカラム(DCM:MeOH=100:1~50:1)で精製して、49-3を黄色固体として得た(28.6g、87%)。

【0542】

無水DCM(200mL)中の49-3(12.0g、17.9mmol)の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン(11.3g、26.8mmol)を0℃で加えた。こ

10

20

30

40

50

の混合物を0℃で2時間、次いで室温で2時間攪拌した。この混合物を飽和NaHCO₃およびNa₂S₂O₃溶液でクエンチした。有機層をブライン(2回)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させてアルデヒド(12.6g)を得て、これを次のステップで直接使用した。1,4-ジオキサン(120mL)中のアルデヒド(12.6g、18.0mmol)の溶液に、37%HCHO(11.6g、144mmol)および2N NaOH水溶液(13.5mL、27mmol)を加えた。この混合物を25℃で一晩攪拌した。EtOH(60mL)およびNaBH₄(10.9g、288mmol)を加え、反応物を30分間攪拌した。この混合物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、その後EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM:MeOH=200:1~50:1)で精製して、49-4(7.5g、59%)を黄色固体として得た。

10

【0543】

DCM(40mL)中の49-4(3.8g、5.4mmol)の溶液に、ピリジン(10mL)およびDMTrCl(1.8g、5.4mmol)を0℃に加えた。この溶液を25℃で1時間攪拌した。MeOH(15mL)を加え、この溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM:MeOH=200:1~50:1)で精製して、MMTr保護誘導体(3.6g、66%)を黄色固体として得た。無水ピリジン(30mL)中のMMTr保護誘導体(3.6g、3.6mmol)の溶液に、TBDPSCl(2.96g、10.8mmol)およびAgNO₃(1.84g、10.8mmol)を加えた。この混合物を25℃で15時間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮した。この混合物をEtOAc中に溶解させ、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM:MeOH=200:1~50:1)で精製して、TBDPS保護誘導体(3.8g、85.1%)を固体として得た。無水DCM(50mL)中のTBDPS保護誘導体(3.6g、2.9mmol)の溶液に、無水DCM(18mL)中のCl₂CHCOOH(1.8mL)を加えた。この混合物を-78℃で1時間攪拌した。Cl₂CHCOOH(3.6mL)を-78℃に加えた。この混合物を-10℃で30分間攪拌した。この混合物をNaHCO₃飽和水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM:MeOH=200:1~50:1)で精製して、49-5(2.2g、80%)を得た。

20

30

【0544】

無水DCM(20mL)中の49-5(800mg、0.85mmol)の氷冷溶液に、ピリジン(336mg、4.25mmol)およびTf₂O(360mg、1.28mmol)を滴加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、30分間攪拌した。この混合物をEtOAcで抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、未精製のビス(トリフレート)誘導体を得た。無水DMF(35mL)中のビス(トリフレート)誘導体(790mg、0.73mmol)にLiCl(302mg、7.19mmol)を加えた。この混合物を40℃に加熱し、一晩攪拌した。反応の完了をLCMSで判定した。この溶液をブラインで洗浄し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、残渣をシリカゲルカラム(DCM/MeOH=100:1)上で精製して、49-6(430mg、61%)を得た。

40

【0545】

MeOH(85mL)中の49-6(470mg、0.49mmol)に、NH₄F(8.1g、5.92mmol)を加え、この溶液を一晩加熱還流した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム(DCM/MeOH=20:1)上で精製して、ジオール(250mg、84%)を白色固体として得た。ギ酸(5mL)中のジオール(130mg、0.21mmol)を25℃で一晩攪拌した。この溶液を乾燥濃縮し、MeOH(30mL)中の残渣を70℃で一晩攪拌した。反応の完了をLCMSおよびHPLCで判定した。溶媒を除去し、粗生成物をEtOAcで洗浄して、化合物49

50

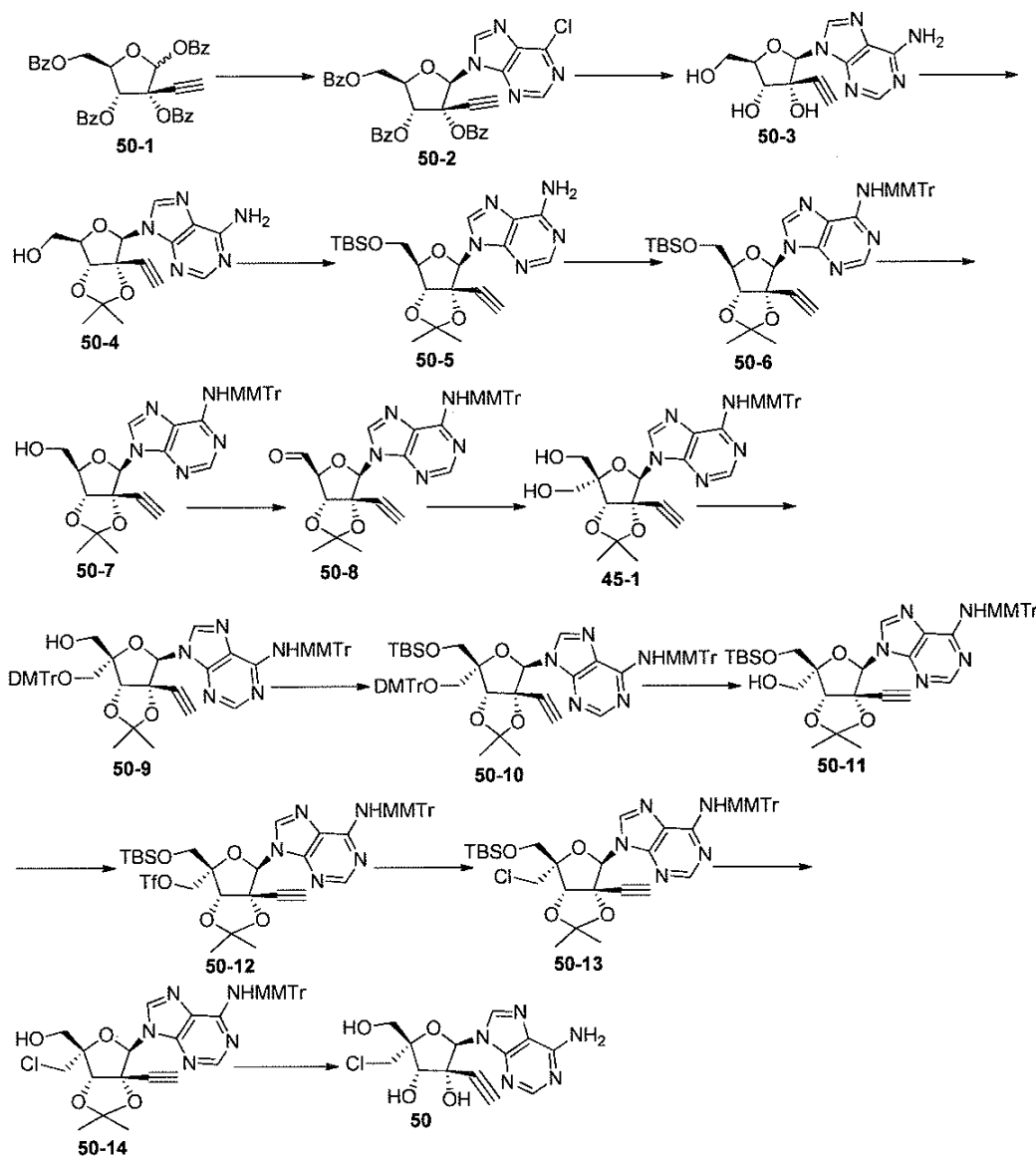
(58 mg、81%)を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 333.8 $[M+H]^+$, 666.6 $[2M+H]^+$.

【0546】

実施例40

化合物50

【化429】



化合物50-1 (5.0 g、8.5 mmol) および6-クロロプリン (3.0 g、17.7 mmol) を無水トルエンで3回同時蒸発させた。無水MeCN (50 mL) 中の50-1および6-クロロプリンの攪拌懸濁液に、DBU (7.5 g、49 mmol) を0℃で加えた。この混合物を0℃で15分間攪拌し、TMSOTf (15 g、67.6 mmol) を0℃で滴加した。澄明な溶液が形成されるまで、この混合物を0℃で15分間攪拌した。この混合物を70℃に加熱し、一晚攪拌した。反応物をLCMSでモニターした。この混合物を室温に冷却し、EA (100 mL) で希釈した。この溶液をNaHCO₃ 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (6%~50%のPE中EA) 上で精製して、50-2 (2.5 g、46.3%) を白色気泡として得た。

【0547】

10

20

30

40

50

化合物 50-2 (3.0 g、4.8 mmol) をオートクレーブ中で 40~60℃で 12 時間、MeOH (8 N、20 mL) 中の NH₃ で処理した。この混合物を低圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラム (0~10% の EA 中 MeOH) 上で精製して、50-3 (1.0 g、71%) を白色気泡として得た。

【0548】

アセトン/DMF (4/1、40 mL) 中の 50-3 (4.3 g、14.8 mmol) の溶液に、TsOH·H₂O (8.4 g、0.044 mol) および 2, 2-ジメトキシプロパン (30 g、0.296 mol) を加え、この混合物を 60~70℃で 12 時間撹拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (50%~100% の PE 中 EA) 上で精製して、50-4 (5.0 g、83%) を得た。

10

【0549】

ピリジン (50 mL) 中の 50-4 (10.5 g、31.7 mmol) の溶液に、TBSCl (5.3 g、34.9 mmol) を加え、この混合物を室温で 12 時間撹拌した。溶媒を低圧下で除去し、残渣を DCM (100 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、50-5 (8.4 g、60%) を得て、これをさらなる精製無しで使用した。

【0550】

化合物 50-5 (8.4 g、18.8 mmol) をピリジンと同時に蒸発させた。ピリジン (35 mL) 中の 50-5 (8.4 g、18.8 mmol) の撹拌溶液に、MMTrCl (8.1 g、26.4 mmol) を加えた。この混合物を N₂ 下、30~40℃で 12 時間で撹拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣を DCM (150 mL) 中に溶解させた。この溶液を NaHCO₃ 飽和溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (10%~20% の PE 中 EA) 上で精製して、50-6 (10.8 g、80%) を固体として得た。

20

【0551】

THF (100 mL) 中の 50-6 (11.5 g、0.016 mol) の溶液に、TBAF (4.62 g、0.018 mol) を室温に加え、この混合物を 4 時間撹拌した。溶媒を低圧下で蒸発させ、この混合物を DCM (150 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (50%~100% の PE 中 EA) 上で精製して、50-7 (8.8 g、91%) を得た。ESI-MS: m/z 604.4 [M + H]⁺。

30

【0552】

ジオキサン (50 mL) 中の 50-7 (4.4 g、7.3 mmol) の溶液に、DCC (4.5 g、21.9 mmol)、DMSO (2.5 mL)、TFA·Py (1.48 g、7.65 mmol) を 0℃で加えた。この混合物を室温にゆっくりと温め、4 時間撹拌した。反応の完了を LCMS で判定した。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して、50-8 (4.4 g、7.3 mmol) を得て、これをさらなる精製無しで使用した。

【0553】

40

ジオキサン (40 mL) 中の 50-8 の溶液に、水 (20 mL)、HCHO (37%、7 mL) および NaOH (1 N、15 mL) を加えた。この溶液を室温で一晩撹拌した。この混合物を NaBH₄ (1.1 g、29.2 mmol) でゆっくりと処理し、30 分間撹拌した。この混合物を HCl (1 M) 溶液をゆっくりと加えることにより pH = 7~8 に調整し、EA (150 mL) で抽出した。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して、45-1 (3.0 g、65%) を得た。ESI-MS: m/z 633.9 [M + H]⁺。

【0554】

無水ピリジン (30 mL) 中の 45-1 (1.5 g、2.37 mmol) の溶液に、DMTrCl (3.6 g、10.7 mmol) を -30℃で加えた。この混合物を室温で一

50

晩攪拌した。この溶液をMeOHでクエンチし、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ上で精製して、50-9 (3 g、45%) を黄色固体として得た。

【0555】

ピリジン (10 mL) 中の50-9 (1.1 g、1.18 mmol) の溶液に、イミダゾール (0.24 g、3.53 mmol) およびTBSCl (0.35 g、2.35 mmol) を加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を低圧下で蒸発させ、残渣をEA (50 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE中30% EA) 上で精製して、50-10 (0.83 g、67%) を得た。

【0556】

DCM (12 mL) 中の50-10 (1.1 g、1.05 mmol) の溶液に、Cl₂CHCOOH (0.5 mL) を-70℃で加え、1時間攪拌した。この溶液を-70℃のDCM (10 mL) 中のCl₂CHCOOH (1 mL) で処理し、この混合物を-70~-10℃で20分間攪拌した。反応の完了をLCMSで判定した。反応をNaHCO₃飽和溶液でクエンチし、DCM (3×40 mL) で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (15%~30%のPE中EA) 上で精製して、50-11 (0.58 g、74%) を得た。

【0557】

無水DCM (5 mL) 中の50-11 (200 mg、0.268 mmol) およびピリジン (53 mg、0.67 mmol) の溶液に、Tf₂O (90 mg、0.32 mmol) を-30℃で加えた。この混合物を1時間攪拌し、室温にゆっくりと温めた。反応の完了をTLCで判定した。反応をNaHCO₃飽和溶液でクエンチし、DCM (3×30 mL) で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。未精製の50-12 (200 mg、0.27 mmol) をさらなる精製無しで使用した。

【0558】

DMF (5 mL) 中の50-12 (200 mg、0.27 mmol) の溶液に、LiCl (45 mg、1.07 mmol) を加え、30~40℃で12時間攪拌した。溶媒を低圧下で蒸発させ、残渣をDCM (10 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。未精製の50-13をさらなる精製無しで使用した。

【0559】

THF中の50-13 (245 mg、0.32 mmol) およびTBAF (200 mg、0.7 mmol) の混合物を30℃で1時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をDCM (15 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (2%~50%のPE中EA) 上で精製して、50-14 (150 mg、72%) を得た。ESI-MS: m/z 652.3 [M+H]⁺。

【0560】

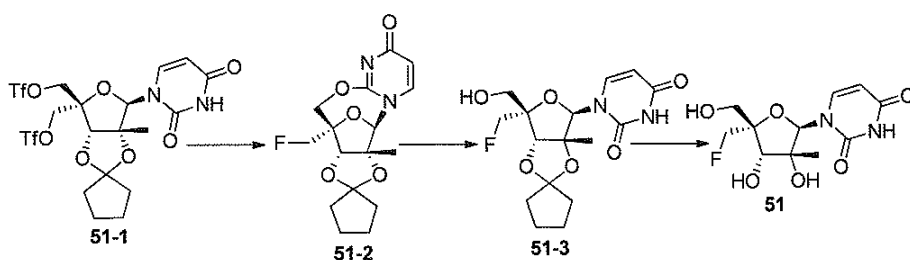
化合物50-14 (0.2 mmol) をメタノール中の50% TFA (10 mL) 中に溶解させ、この混合物を一晩室温に維持した。溶媒を蒸発させ、メタノール/トルエン混合物と同時に蒸発させて、微量の酸を除去した。残渣をメタノール中の20% トリエチルアミン中に溶解させ、15分間維持し、蒸発させた。生成物をSynergy 4 micron Hydro-RPカラム (フェノメネクス社) 上のRP HPLCで単離した。in 50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中の0から60%のメタノールの直線勾配を溶出に使用した。対応する画分を合わせ、濃縮し、3回凍結乾燥して、過剰な緩衝液を除去した。化合物50を得た (45 mg、67%)。MS: m/z 338.0 [M-1]。

【0561】

実施例 41

化合物 51

【化 4 3 0】



10

DMF (50 mL) 中の 51-1 (12.3 g、19.9 mmol) の溶液に、NaH (800 mg、20 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を室温で 3 時間撹拌した。この混合物を CsF (30.4 g、200 mmol) で処理し、次に室温で 3 時間撹拌した。反応を水でクエンチし、EA で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 20% EA) 上で精製して、51-2 (4.1 g、61%) を白色固体として得た。

【0562】

THF (120 mL) 中の 51-2 (4.1 g、12.1 mmol) の溶液に、NaOH 溶液 (1 N、13 mL) を 0℃ で加えた。この混合物を室温で 3 時間撹拌した。この溶液を 0.5 M HCl 水溶液で約 pH 7 に中和した。この混合物を EA および水に分配した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 30% EA) 上で精製して、51-3 (3.1 g、72%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 379.1 [M + Na]⁺。

20

【0563】

化合物 51-3 (0.2 mmol) を 80% HCOOH (10 mL) 中に溶解させ、この混合物を 45℃ で 24 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、メタノール/トルエン混合物と同時蒸発させて、微量の酸を除去した。残渣をメタノール中の 20% トリエチルアミン中に溶解させ、15 分間維持し、蒸発させた。化合物 51 (68%) を 5% ~ 20% の DCM 中メタノールの勾配のシリカゲルクロマトグラフィで単離した。MS: m/z 289.0 [M-1]。

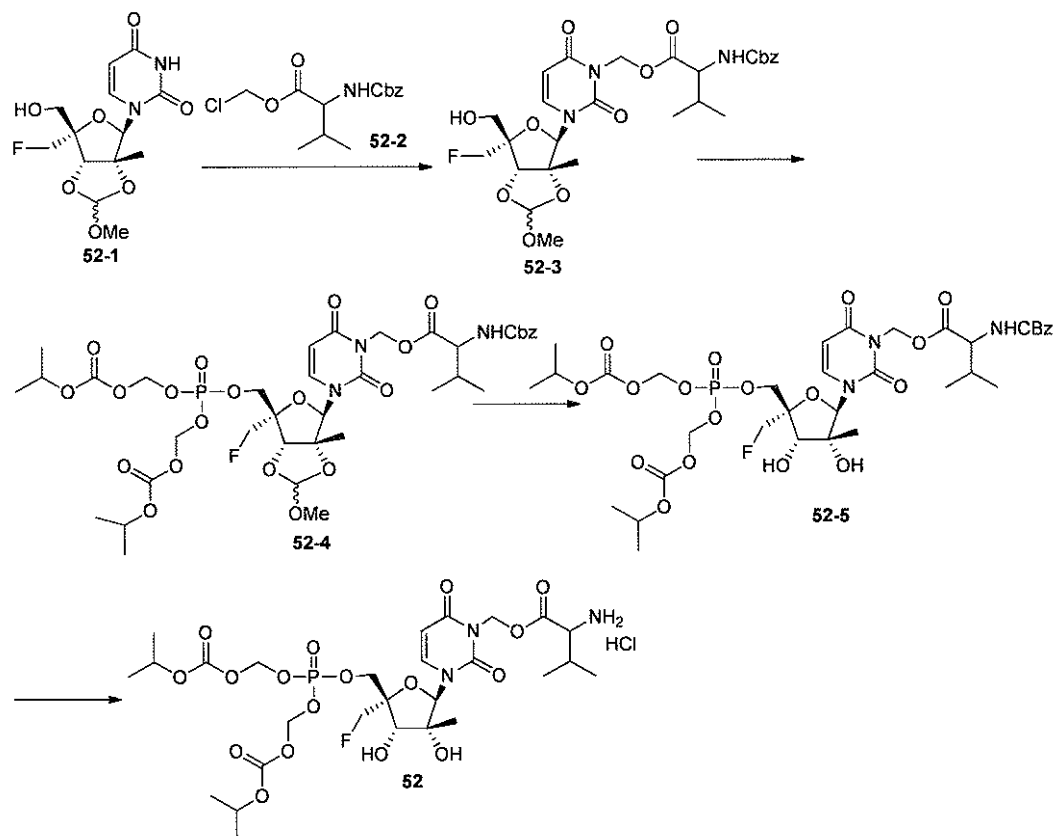
30

【0564】

実施例 42

化合物 52

【化 4 3 1】



アセトン（13 mL）中の52-2（1.2 g；4 mmol）およびNaI（0.6 g；4 mmol）の混合物を室温で1時間攪拌した。化合物52-1（1 g；3 mmol）および K_2CO_3 （2.07 g；45 mmol）を加えた。この混合物を室温で24時間攪拌した。沈殿物を濾過し、濾液を蒸発させた。ヘキサン／EtOAc（30～100% 勾配）を用いるシリカ（25 g カラム）上の残渣の精製により、52-3を無色の気泡として得た（1.14 g；64%）。

【0565】

THF中のトリエチルアンモニウムビス（イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル）ホスフェート（2.3 mmol、ビス（POC）ホスフェート（0.75 g）および Et_3N （0.32 mL）から調製）の溶液に、52-3（1.14 g；1.9 mmol）を加えた。この混合物を蒸発させ、ピリジン、次いでトルエンとの同時蒸発により無水にした。残渣を無水THF（20 mL）中に溶解させ、氷浴中で冷却した。ジイソプロピルエチルアミン（1.0 mL；2 当量）を加え、次いでBOP-Cl（0.72 g；1.5 当量）および3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール（0.32 g；1.5 当量）を加えた。この混合物を0℃で90分間攪拌し、EtOAcで希釈し、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）させた。残渣を CH_2Cl_2 ／i-PrOH（3～10% 勾配）を用いるシリカ（25 g カラム）上で精製して、（1.2 g、70%）の52-4を得た。

【0566】

80% $HCOOH$ 水溶液中の52-4（1.2 g；1.3 mmol）の溶液を室温で2時間攪拌した後、濃縮した。残渣をトルエンと同時蒸発させ、次に少量の Et_3N （2 滴）を含有するMeOHと同時蒸発させた。 CH_2Cl_2 ／i-PrOH（4～10% 勾配）を用いるシリカ（25 g カラム）上の精製により、52-5（0.96 g、85%）を得た。

【0567】

10

20

30

40

50

EtOH (25 mL) 中の 52-5 (0.52 g; 0.57 mmol) の溶液に、HCl (4N/ジオキサン; 0.29 mL、2 当量) および 10% Pd/C (25 mg) を加えた。この混合物を H₂ (常圧) 下で 1 時間攪拌した。触媒をセライトパッドに通して濾去し、濾液を蒸発させて、化合物 52 をその HCl 塩 (4.2 g; 96%) として得た。
MS: m/z = 732 [M+1].

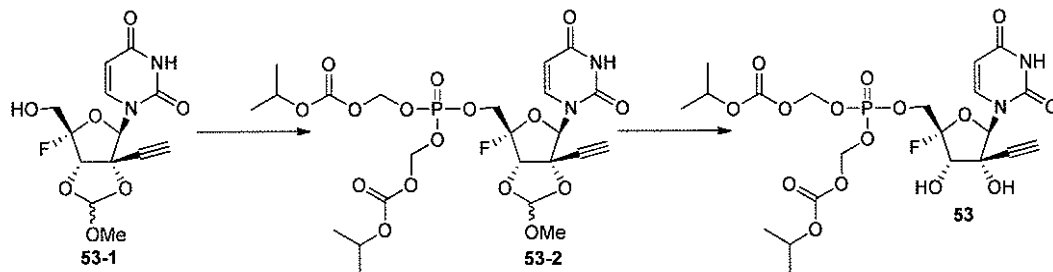
【0568】

実施例 43

化合物 53

【化 432】

10



20

化合物 53-2 (0.20 g、64%) を、52-4 の調製手順に従って、THF (5 mL) 中の DIPEA (0.34 mL)、BopCl (250 mg)、および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (112 mg) を用いて、53-1 (0.16 g; 0.49 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス(イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル)ホスフェート (0.74 mmol) から、同様に調製した。

【0569】

80% HCOOH 水溶液中の 53-2 (0.20 g; 0.31 mmol) の溶液を室温で 2 時間攪拌し、その後濃縮した。残渣をトルエン、次いで少量の Et₃N (2 滴) を含有する MeOH と同時蒸発させた。CH₂Cl₂/MeOH (4~10% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上の精製の後に、H₂O および ACN (共に 50 mM TEAA) を用いる Synergi Hydro RP カラム 250×30 mm (フェノメネクス社 P/N 00G-4375-U0-AX) 上の 5 回のランの (in 5 runs) RP-HPLC 精製を行った。勾配は 24 mL/分で 20 分で 25~75% ACN、254 nm 検出であった。生成物が 16.0 分に溶出した。純粋な画分をプールし、凍結乾燥した。生成物を DMSO (2 mL) 中に溶解し、H₂O および ACN のみを用いる同じカラム上に生成物を注入することにより、TEAA を除去した。純粋な画分をプールし、凍結乾燥して、化合物 53 (18 mg) を得た。MS: m/z = 1197 [2M+1].

30

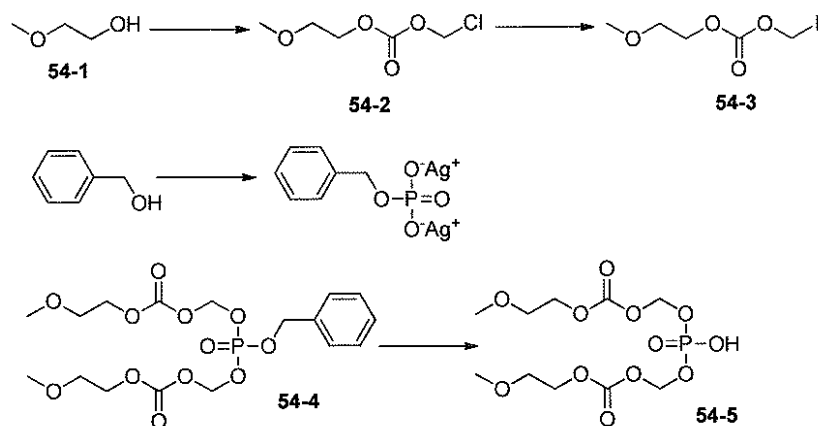
【0570】

実施例 44

化合物 54

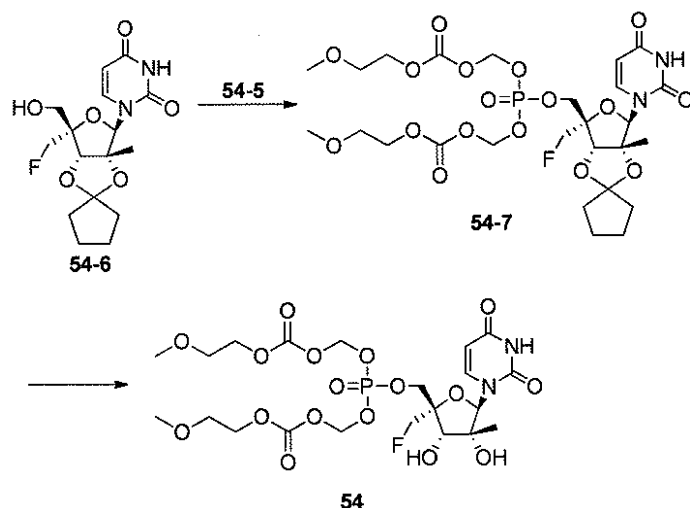
40

【化 4 3 3】



10

【化 4 3 4】



20

30

クロロメチルクロロホルメート（112mmol；10.0mL）を、ジクロロメタン（DMC）（100mL）中の2-メトキシエタノール（97mmol；7.7mL）の氷冷溶液に加え、次いで、0℃のピリジン（9.96mL）を加えた。室温で一晩攪拌した後、この混合物を0.5M HClで2回洗浄し、次いで水および炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。この混合物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させ、真空中で蒸留して、54-2を無色の油として得た（13.0g）。

【0571】

40

化合物54-2（5.7g）をアセトン（45mL）中のヨウ化ナトリウム（21.07g）の溶液に加えた。40℃で2.5時間、20攪拌した後、この混合物を氷冷し、濾過し、真空中で蒸発させた。残渣をジクロロメタンに溶解させ、炭酸水素ナトリウム水溶液およびチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、54-3を淡黄色油の54-3（8.5g）として得て、これをさらなる精製無しで使用した。

【0572】

ベンジルアルコール（13g；12.5mL）中のリン酸（結晶、2.4g）およびトリエチルアミン（6.6mL）の混合物を、リン酸が完全に溶解するまで室温で攪拌した。トリクロロアセトニトリル（17.2g；11.94mL）を加え、この混合物を室温

50

で18時間攪拌した。溶媒および過剰なトリクロロアセトニトリルを減圧下で除去した。残渣を水(約200 mL)中に溶解させ、この水溶液をエーテル(3×50 mL)で洗浄した。凍結乾燥の後にベンジルリン酸(トリエチルアミン塩)を帯黄色の半固体として得た(7.15 g)。MeOH(90 mL)および水(30 mL)中のベンジルリン酸(TEA塩、1.6 g)の溶液を、Dowex 50WX2-400(「153 mL」定着(settled)樹脂)で室温で18時間処理した。樹脂を濾去し、炭酸銀粉末(1.25 g)を濾液に加えた。懸濁液を80℃で1時間加熱した後、全ての溶媒を減圧下で乾燥除去した。固体をさらなる精製無しで使用した。

【0573】

無水アセトニトリル(25 mL)をベンジルリン酸(銀塩)に加え、次いで54-3(3.12 g; 12 mmol)を加えた。この懸濁液を室温で一晩攪拌した。固体を濾去した後、生成物をヘキサン/酢酸エチル(3:1 v/v)を溶出剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィで精製して、54-4を無色の液体として得た(860 mg、50%)。

【0574】

化合物54-4(750 mg; 1.65 mmol)をメタノール(10 mL)中に溶解させた。パラジウム炭素(85 mg)およびTEA(1当量)を加えた。フラスコに水素ガスを1時間充填した。触媒を濾過し、溶媒を真空中で除去して、54-5(トリエチルアンモニウム塩)(510 mg)を得て、これをさらなる精製無しで直接使用した。

【0575】

化合物54-6(320 mg; 0.9 mmol)および54-5(510 mg、1.35 mmol; 1.5x)を、ピリジンと2回、およびトルエンと2回同時蒸発させた。化合物54-5および化合物54-6を0℃のTHF(8 mL)中に溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.62 mL; 4当量)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(Bop-Cl)(0.45 g; 2当量)、ニトロトリアゾール(0.2 g、2当量)を加えた。この混合物を0℃で2時間維持し、次にEA(50 mL)で希釈した。次に、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(2×50 mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空中で除去した。残渣を10~100%勾配のヘキサン中EAを用いるフラッシュクロマトグラフィで精製して、精製された54-7(430 mg、0.6 mmol)を得た。

【0576】

精製54-7を80% HCOOH水溶液(20 mL)中に溶解させ、45℃で18時間維持した。室温に冷却した後、溶媒を真空中で除去した。残渣をトルエン(3×25 mL)と同時蒸発させた。残渣を0~20%勾配のDCM中メタノールを用いるフラッシュクロマトグラフィで精製して、精製された化合物54(200 mg、0.3 mmol)を得た。¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.28 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.65-5.81 (m, 5H), (d, 2H), 4.76 (dd, 2H), 4.44-4.46 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 5H), 4.22 (2H), 4.04 (1H), 3.65 (t, 4H), 3.39 (6H), 1.8 (s, 1H), 1.24 (s, 3H). ³¹P-NMR (CDCl₃): δ -4.09 ppm.

【0577】

実施例45

化合物55

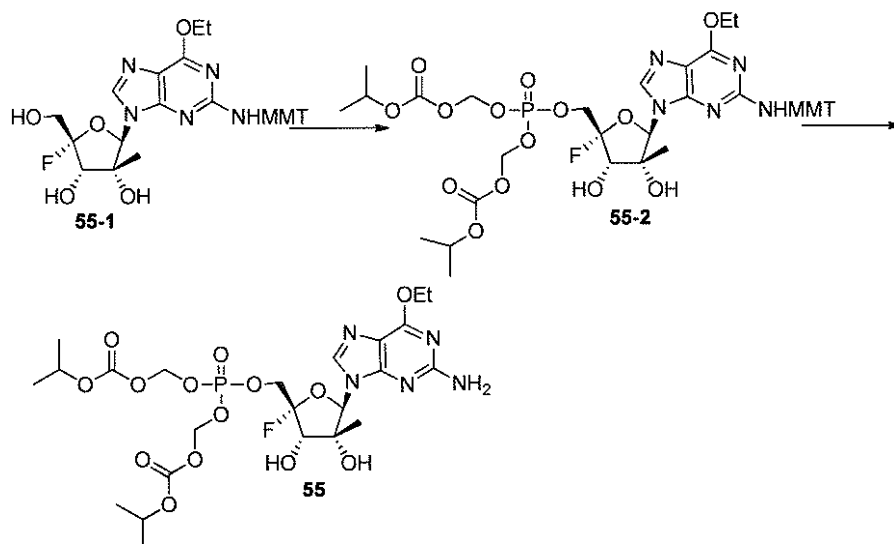
10

20

30

40

【化 4 3 5】



10

化合物 55-2 (158 mg、50%) を、55-1 (0.21 g; 0.35 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス(イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル)ホスフェート (0.54 mmol) から、THF (4 mL) 中の DIPEA (0.18 mL) 、BopCl (178 mg)、および 3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール (80 mg) を用いて調製した。

20

【0578】

アセトニトリル (1 mL) および HCl (4 N/ジオキサン; 85 μ L) 中の 55-2 (158 mg) の溶液を室温で 30 分間攪拌した。反応を MeOH でクエンチし、濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/i-PrOH (3~10% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上で精製して、化合物 55 (85 mg、76%) を得た。MS: m/z = 656 [M+1]

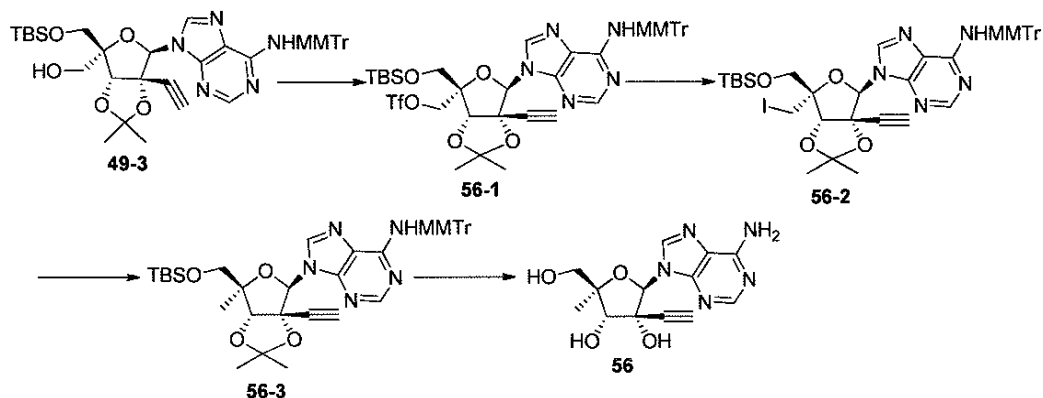
【0579】

実施例 46

30

化合物 56

【化 4 3 6】



40

DCM (5 mL) 中の 49-3 (300 mg、0.4 mmol) およびピリジン (80 mg、1.0 mmol) の溶液に、DCM 溶液 (1 mL) 中の Tf₂O (136 mg、0.48 mmol) を -30 °C で滴加した。この混合物を -30 °C ~ 0 °C で 20 分間攪拌した。反応を水でクエンチし、DCM (20 mL) で抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で

50

乾燥させ、蒸発させて、未精製の56-1 (352.8 mg、0.4 mmol) を得て、これをさらなる精製無しで使用した。

【0580】

DMF (5 mL) 中の56-1 (352.8 mg、0.4 mmol) の溶液に、NaI (480 mg、3.2 mmol) を加えた。この混合物を30℃で10時間攪拌した。反応を水でクエンチし、DCM (20 mL) で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮乾固した。残渣を分取TLC (PE中30%EA) で精製して、56-2 (270 mg、31%) を得た。

【0581】

無水トルエン (30 mL) 中の56-2 (600 mg、0.7 mmol) の溶液に、トルエン (10 mL) 中のAIBN (34 mg、0.21 mmol) およびBu₃SnH (307.7 mg、1.05 mmol) を加えた。この混合物をN₂で30分間バブリングし、2時間かけて135℃に加熱した。この混合物をCsF飽和水溶液で処理し、次に2時間攪拌した。この混合物をEA (100 mL) で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE中10%EA) 上で精製して、56-3および副生成物を得た (400 mg、72%)。

【0582】

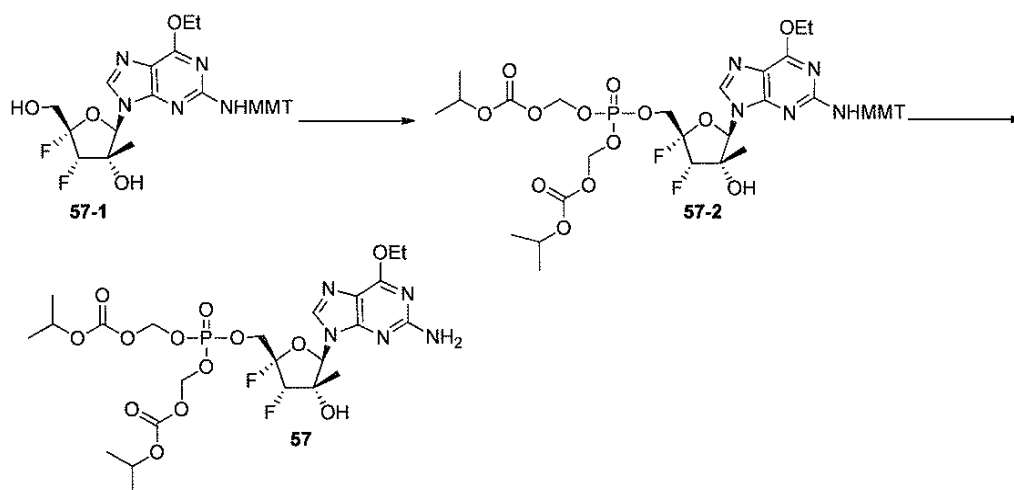
90%TFA (10 mL) 中の56-3 (400 mg、0.55 mmol) の混合物を50℃で4時間攪拌した。反応物をLCMSでモニターした。この混合物をMeOH (5 mL) で処理し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して、化合物56 (46 mg、27%) を得た。ESI-MS: m/z 306.1 [M+H]⁺。

【0583】

実施例47

化合物57

【化437】



化合物57-2 (120 mg、72%) を、57-1 (0.11 g; 0.18 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス (イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル) ホスフェート (0.35 mmol) から、THF (2.5 mL) 中のDIPEA (0.15 mL)、BopCl (114 mg)、および3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール (51 mg) を用いて、52-3からの52-4について記載された方法を用いて同様に調製した。

【0584】

化合物57 (14 mg、77%) を、アセトニトリル (0.1 mL) および4N HCl / ジオキサン (8 μL) 中の57-2 (25 mg) から、化合物55について記載され

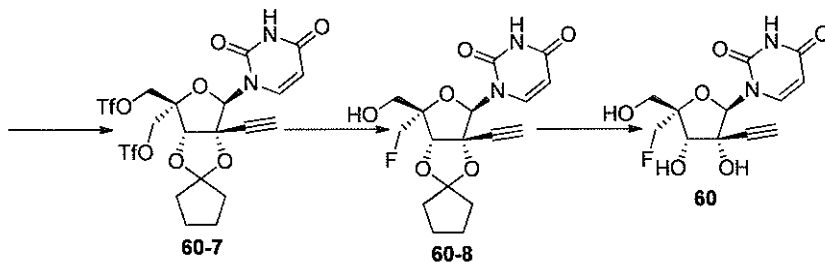
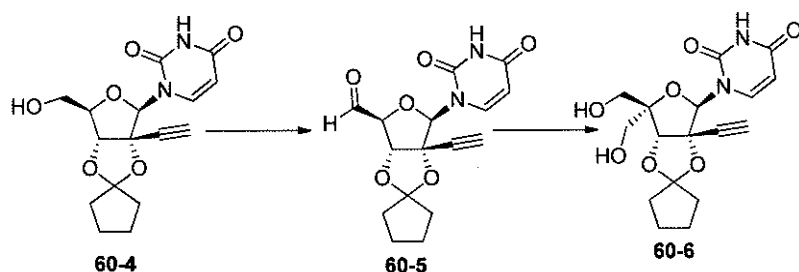
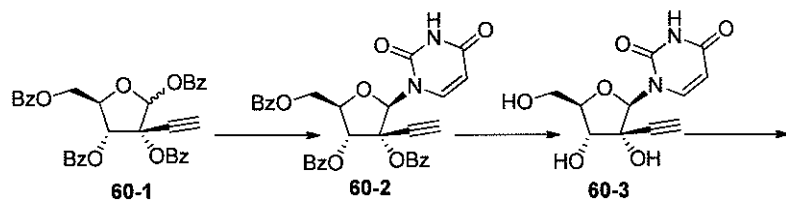
た方法を用いて調製した。MS: $m/z = 658$ $[M+1]$.

【0585】

実施例48

化合物60

【化438】



無水MeCN (200 mL) 中のウラシル (21 g、188 mmol) の攪拌溶液に、BSA (110 g、541 mmol) を加え、この混合物を2時間還流した。次に、この混合物を室温に冷却し、60-1 (55 g、93.2 mmol) およびTMSOTf (145 g、653 mmol) で処理した。この混合物を一晩還流した。出発物質がなくなった後、反応をNaHCO₃ 飽和溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカカラムゲル (PE中20% EA) 上で精製して、60-2 (38 g、70%) を白色の固体 (solid) として得た。

【0586】

化合物60-2 (35 g、0.06 mol) を室温のMeOH (7 N、200 mL) 中のNH₃で処理した。この混合物を室温で24時間攪拌した。反応の完了をLCMSで判定した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をDCMで洗浄して、60-3 (13 g、81%) を白色固体として得た。

【0587】

MeOH (60 mL) 中のシクロペンタノン (6 g、8.33 mmol)、およびトリメトキシメタン (8 mL) の溶液に、TsOH (1.35 g、7.1 mmol) を室温に加え、この混合物を2時間攪拌した。得られたものをNaOMe (0.385 g、7.12 mmol) でクエンチし、n-ヘキサン (30 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮して、1,1-ジメトキシシクロペンタンを得た。1,2-ジクロロエタン (200 mL) 中の60-3 (30 g、0.11 mol) および1,1-ジメトキシシクロペンタン (57 g、0.44 mol) の溶液に、TsOH (2.1 g、0.011 mol) を加え、この混合物を一晩かけて60℃に加熱した。反応をトリ

10

20

30

40

50

エチルアミンでクエンチし、低圧下で濃縮乾固した。残渣をMeOHで洗浄して、60-4 (30 g、82%)を得た。

【0588】

無水CH₃CN (100 mL) 中の60-4 (10 g、30 mmol) の溶液に、IBX (8.4 g、30 mmol、1.05当量) を室温で加えた。この混合物を12時間還流し、次に0℃に冷却した。沈殿物を濾去し、濾液を濃縮して、未精製の60-5 (10 g、100%) を黄色固体として得た。

【0589】

未精製の60-5 (10 g、30 mmol) を1,4-ジオキサン (100 mL) 中に溶解させた。37% HCHO (10 mL) および2N NaOH水溶液 (20 mL) を室温で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、pH=7に調整した。この混合物を0℃でNaBH₄ (4.44 g、120 mmol) で処理した。反応物を室温で30分間攪拌した後、NH₄Cl飽和水溶液でクエンチした。この混合物をEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中1~3% MeOH) で精製して、60-6 (5.5 g、50%) を白色固体として得た。

【0590】

DCM (20 mL) 中の60-6 (5.0 g、13.8 mmol) およびピリジン (5 mL) の攪拌溶液に、Tf₂O (8.5 g、30.3 mmol) を-70℃で滴加した。この溶液を0℃にゆっくりと温め、0℃で0.5時間攪拌し、HCl (0.5 M) で洗浄した。DCM層を低圧下で濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラム上で精製して、60-7 (4.5 g、52%) を白色固体として得た。

【0591】

MeCN (10 mL) 中の60-7 (3.0 g、4.8 mmol) の溶液に、TBAF (5.0 g、19.2 mmol) を加えた。反応を一晩進めた。反応物をHPLCおよびLCMSでモニターした。水酸化ナトリウム水溶液 (1N~2当量) を加え、この溶液を1時間攪拌した。この混合物を塩化アンモニウム飽和溶液およびEAに分配した。有機層を分割し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上で精製して、60-8 (0.8 g、46%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 367.0 [M + H]⁺, 389.0 [M + Na]⁺.

【0592】

化合物60-8 (0.2 mmol) を80% HCOOH (10 mL) 中に溶解させ、この混合物を45℃で24時間加熱した。溶媒を蒸発させ、メタノール/トルエン混合物と同時蒸発させて、微量の酸を除去した。残渣をメタノール中20% トリエチルアミン中に溶解させ、15分間維持し、蒸発させた。化合物60 (65~68%) を、5%~20% のDCM中メタノールの勾配のシリカゲルクロマトグラフィで単離した。MS: m/z 321.0 [M-1].

【0593】

実施例49

化合物63

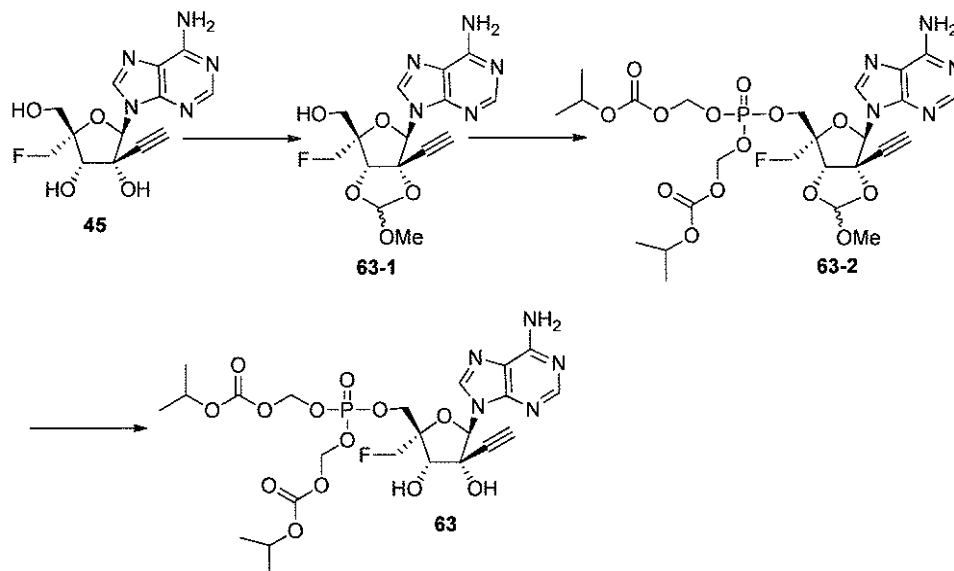
10

20

30

40

【化 4 3 9】



10

ジオキサン（1 mL）中の化合物 45（30 mg、0.09 mmol）、PTSA 一水和物（18 mg、1 当量）、およびオルトギ酸トリメチル（0.3 mL；30 当量）の混合物を、室温で 1 日攪拌した。反応物を NH_3/MeOH で中和し、その後濾過した。濾液を THF（0.5 mL）および 80% AcOH 水溶液（0.25 mL）の混合物中に溶解させた。この溶液を室温で 1 時間維持し、次に蒸発させた。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ （4～15% 勾配）を用いるシリカゲル（10 g カラム）上で精製して、63-1（30 mg、91%）を得た。

20

【0594】

化合物 63-2（28 mg、52%）を、63-1（30 mg、0.08 mmol）およびトリエチルアンモニウムビス（イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル）ホスフェート（0.12 mmol）から、THF（1 mL）中の DIPEA（56 μL ）、Bopp Cl（40 mg）、および 3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール（18 mg）を用い、52-3 から 52-4 を調製するための方法を用いて、同様に調製した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ （4～10% 勾配）を用いる精製を行った。

30

【0595】

化合物 63（15 mg、67%）を、63-2（24 mg）から、52-5 を調製するための方法を用いて調製した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ （4～10% 勾配）を用いる精製を行った。MS: $m/z = 636$ [M+1].

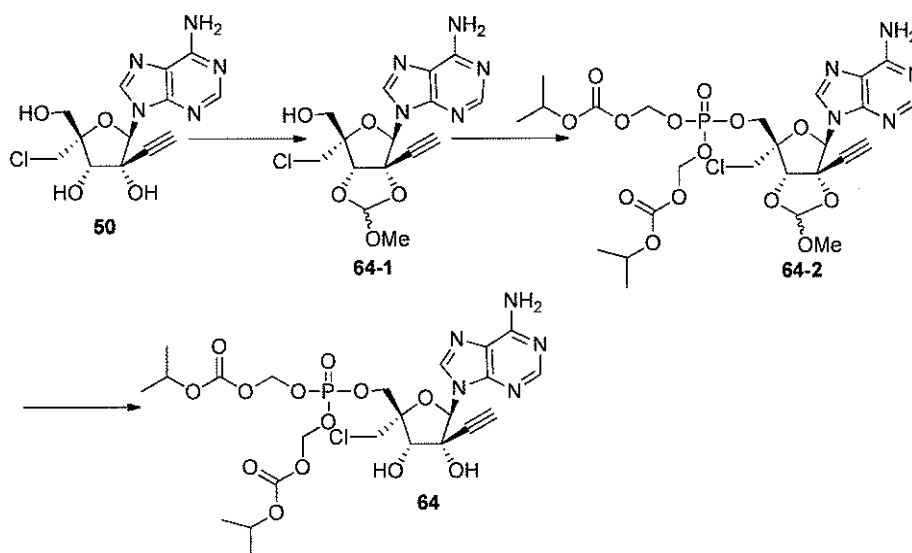
【0596】

実施例 50

化合物 64

40

【化 4 4 0】



10

化合物 64-1 (8 mg、40%) を、化合物 50 (17 mg) およびオルトギ酸トリメチル (0.15 mL) から、ジオキサン (0.5 mL) 中の PTSA-水和物 (9 mg) を用いて、63-1 と同様に調製した。

20

【0597】

化合物 64-2 (10 mg、72%) を、64-1 (8 mg、0.02 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス(イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル)ホスフェート (0.036 mmol) から、THF (0.4 mL) 中の DIPEA (14 μ L)、BopCl (10 mg)、および 3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール (5 mg) を用いて、63-2 と同様に、同様に調製した。

【0598】

化合物 64 (15 mg、67%) を、64-2 (24 mg) から、63 と同様に調製した。MS: m/z = 652 [M+1].

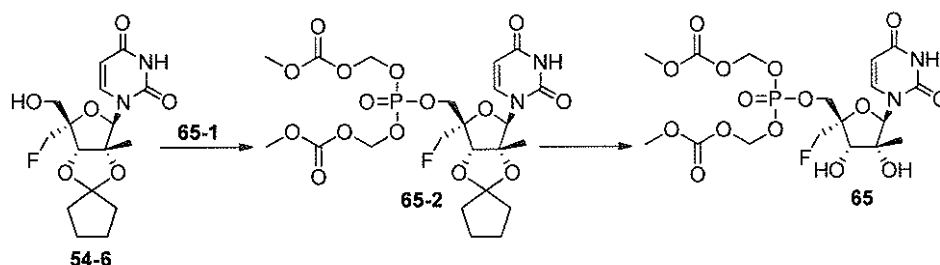
【0599】

30

実施例 51

化合物 65

【化 4 4 1】



40

市販のクロロメチルメチルカルボネート (5.0 g) を NaI で処理して、65a (5.38 g) を得た。化合物 54 と同様に、ベンジルホスフェート (銀塩) および 65a を反応させて、精製された 65b (1.5 g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ 7.39-7.42 (m, 5H), 5.60 (d, 4H), 5.11 (d, 2H), 3.8 (s, 6H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3CN): δ -4.47 ppm. 化合物 65b (415 mg; 1.7 mmol) を脱保護して、65-1 (トリエチルアンモニウム塩) (510 mg) を得て、これをさらなる精製無しで直接使用した。化合物 54

50

－6（320mg；0.9mmol）および65－1（510mg）を、精製された65－2（400mg）に反応させた。化合物65－2（230mg）を脱保護して、精製された化合物65（250mg）を得た。前記反応は、化合物54の調製において記載された方法を用いて行った。¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.66-5.75 (m, 4H), 4.76 (dd, 2H), 4.37-4.46 (m, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.86 (t, 6H), 3.70 (d, 6H), 1.65 (s, 6H), 1.25 (s, 3H). ³¹P-NMR (CDCl₃): δ - 4.13 ppm.

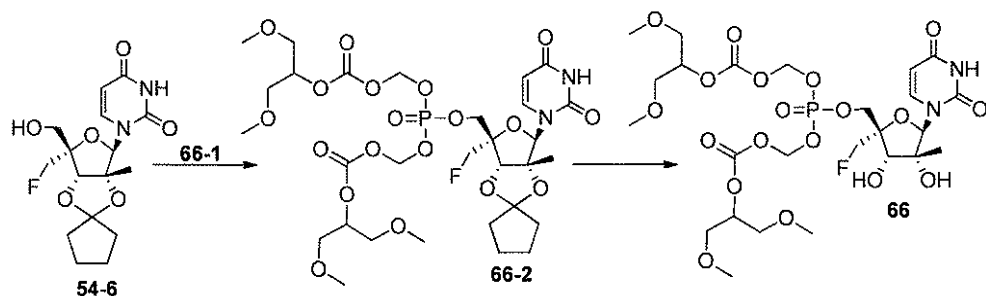
【0600】

実施例52

化合物66

10

【化442】



20

化合物66aを1, 3-ジメトキシプロパン-2-オールから調製した。¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.73 (s, 2H), 5.03-5.06 (m, 1H), 3.59 (d, 4H), 3.38 (s, 6H)。無水ACN（25mL）をベンジルホスフェート（銀塩）（5mmol）に加え、次に66a（3.12g；1.2mmol）を添加した。この懸濁液を60℃で18時間加熱した。固体を濾去した後、生成物をヘキサン/E A（3：1）を溶出剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、66bを無色の液体として得た（540mg、50%）。¹H-NMR (CD₃CN): δ 7.39-7.42 (m, 5H), 5.61 (d, 4H), 5.10 (d, 2H), 4.97-5.01 (m, 2H), 3.50-3.52 (m, 8H), 3.30 (s, 6H), 3.28 (s, 6H). ³¹P-NMR (CD₃CN): δ - 4.42 ppm. 化合物66b（540mg；1.0mmol）を脱保護して、66－1（トリエチルアンモニウム塩）を得て、これをさらなる精製無しで直接使用した。化合物54－6（285mg；0.8mmol）および66－1を反応させて、精製された66－2（300mg）を得た。化合物66－2（300mg）を脱保護して、精製された化合物66（290mg）を得た。前記反応は、化合物54の調製において記載された方法を用いて行った。¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.35 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.66-5.82 (m, 5H), 5.04 (s, 1H), 4.76 (dd, 2H), 4.60 (d, 1/2H), 4.37-4.48 (m, 2H), 4.22 (d, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.58 (s, 8H), 3.57 (s, 12H), 1.93 (s, 1H), 1.23 (s, 3H). ³¹P-NMR (CDCl₃): δ - 4.08 ppm.

30

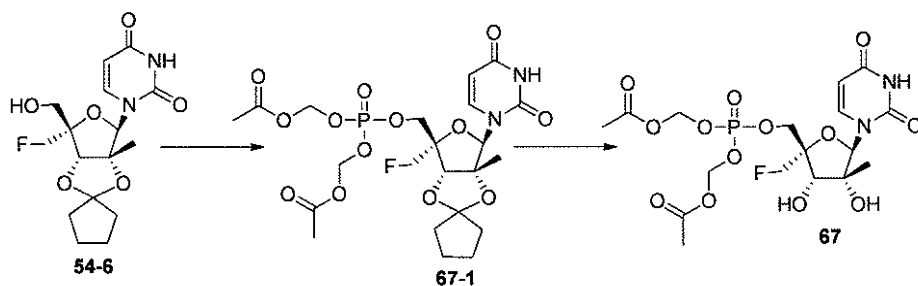
40

【0601】

実施例53

化合物67

【化 4 4 3】



10

化合物 67-1 (180 mg、62%) を、54-6 (0.18 g、0.5 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス (アセチルオキシメチル) ホスフェート (1.0 mmol) から、THF (1 mL) 中の DIPEA (0.35 mL)、BopCl (0.25 g)、および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (0.11 g) を用い、化合物 44 について記載された方法を用いて、同様に調製した。CH₂Cl₂/i-PrOH (4~10% 勾配) を用いる精製を行った。

【0602】

化合物 67 (60 mg、78%) を、67-1 (85 mg) から、化合物 44 について記載された方法を用いて調製した。MS: m/z = 1027 [2M-1].

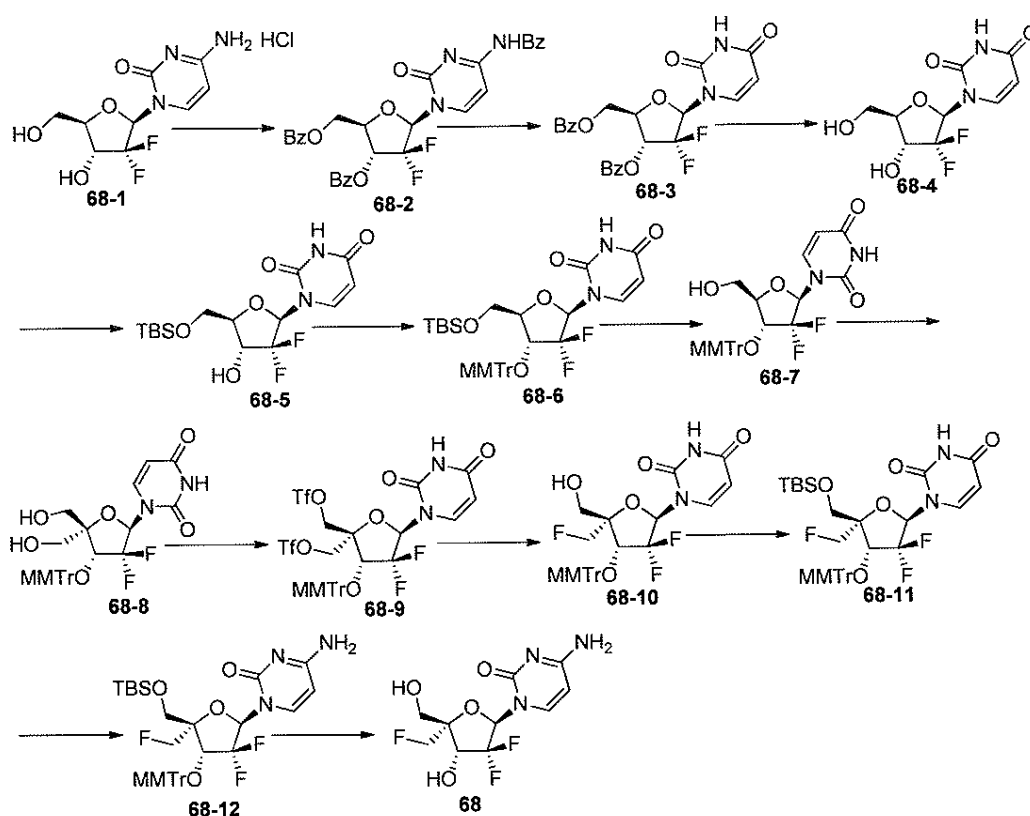
20

【0603】

実施例 54

化合物 68

【化 4 4 4】



30

40

無水ピリジン (180 mL) 中の 68-1 (15 g、50.2 mmol) の溶液に、B

50

z C l (2 3 . 3 g、1 6 5 . 5 m m o l) を窒素下、0 °C で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を E A で希釈し、N a H C O₃ 水溶液で洗浄した。有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濃縮乾固した。有機層を乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (P E 中 1 5 % E t O A c) で精製して、6 8 - 2 (2 7 g、9 3 . 5 %) を白色固体として得た。

【 0 6 0 4 】

化合物 6 8 - 2 (2 7 g、4 7 m m o l) を 9 0 % H O A c (2 5 0 m L) 中に溶解させ、1 1 0 °C に加熱した。この混合物を 1 1 0 °C で一晩攪拌した。溶媒を除去し、E A で希釈した。この混合物を N a H C O₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、未精製の 6 8 - 3 を得た。

10

【 0 6 0 5 】

化合物 6 8 - 3 を N H₃ / M e O H (6 0 0 m L) 中に溶解させ、一晩攪拌した。溶媒を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (D C M 中 5 % M e O H) で精製して、6 8 - 4 (1 2 g、9 9 %) を白色固体として得た。

【 0 6 0 6 】

無水ピリジン (2 0 0 m L) 中の 6 8 - 4 (1 5 g、5 6 . 8 m m o l) の溶液に、イミダゾール (7 . 7 g、1 1 3 . 6 m m o l) および T B S C l (9 . 4 g、6 2 . 5 m m o l) を室温で加えた。この混合物を一晩攪拌した。溶媒を除去し、E A で希釈した。この混合物を N a H C O₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、未精製の 6 8 - 5 を得た。

20

【 0 6 0 7 】

無水 D C M (2 0 0 m L) 中の 6 8 - 5 の溶液に、コリジン (6 . 8 g、5 6 . 8 m m o l)、M M T r C l (1 7 . 8 g、5 6 . 8 m m o l) および A g N O₃ (9 . 6 g、5 6 . 8 m m o l) を室温で加えた。この混合物を一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を N a H C O₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (P E 中 5 % E A) で精製して、6 8 - 6 (3 2 g、8 7 %) を得た。

【 0 6 0 8 】

化合物 6 8 - 6 (3 2 g、4 9 . 2 m m o l) を、室温の T H F (1 M、4 当量) 中の T B A F の溶液に溶解させた。この混合物を一晩攪拌し、溶媒を除去した。この混合物を E A で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (P E 中 3 3 % E A) で精製して、6 8 - 7 (2 1 g、7 9 %) を得た。

30

【 0 6 0 9 】

D C M (2 0 0 m L) 中の 6 8 - 7 (2 1 g、3 8 . 8 m m o l) の溶液に、ピリジン (9 . 2 m L、1 1 6 . 4 m m o l) を加えた。この溶液を 0 °C に冷却し、デス・マーチン・ペルヨージナン (4 9 g、1 1 6 . 4 m m o l) を一度に加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応を N a₂ S₂ O₃ 溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。この混合物を 1 5 分間攪拌した。有機層を分割し、希釈したブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をジオキサン (2 0 0 m L) 中に溶解させ、この溶液を 3 7 % ホルムアルデヒド水溶液 (2 0 m L、1 9 4 m m o l) および 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 7 . 5 m L、7 7 . 6 m m o l) で処理した。この混合物を室温で一晩攪拌し、N a B H₄ (8 . 8 g、2 3 2 . 8 m m o l) を加えた。室温で 0 . 5 時間攪拌した後、氷水を用いて、過剰な水酸化ナトリウム水溶液を除去した。この混合物を E A で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (D C M 中 4 % M e O H) で精製して、6 8 - 8 (1 0 g、5 0 . 5 %) を白色気泡として得た。

40

【 0 6 1 0 】

化合物 6 8 - 8 (4 . 8 g、8 . 5 m m o l) をトルエンと 2 回同時蒸発させた。残渣を無水 D C M (4 5 m L) およびピリジン (6 . 7 g、8 5 m m o l) 中に溶解させた。

50

この溶液を 0℃ に冷却し、トリフル酸無水物 (4.8 g、18.7 mmol) を 10 分間かけて滴加した。この温度で、反応物を 40 分間攪拌した。TLC (PE 中 50% EA) により、反応が完了したことが示された。この混合物をカラムクロマトグラフィ (0~20% の PE 中 EA) で精製して、68-9 (6.1 g、86.4%) を褐色の気泡として得た。

【0611】

化合物 68-9 (6.1 g、7.3 mmol) を MeCN (25 mL) 中に溶解させた。この混合物を THF (1 M、25 mL) 中の TBAF の溶液で室温で処理した。この混合物を一晩攪拌した。THF (1 M、15 mL) 中の TBAF を加え、4 時間攪拌した。この混合物を水酸化ナトリウム水溶液 (1 N、14.6 mmol) で処理し、1 時間攪拌した。反応を 0℃ の水 (50 mL) でクエンチし、EA で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE 中 50% EA) で精製して、68-10 (2.1 g、50.6%) を得た。

10

【0612】

無水ピリジン (15 mL) 中の 68-10 (1.5 g、2.6 mmol) の溶液に、イミダゾール (530 mg、7.8 mmol) および TBSCl (585 mg、3.9 mmol) を室温に加えた。この混合物を 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、EA で希釈した。この混合物を NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE 中 10% EA) で精製して、68-11 (1.5 g、84.5%) を得た。

20

【0613】

無水 CH₃CN (11 mL) 中の 68-11 (1.5 g、2.2 mmol) の溶液に、DMAP (671 mg、5.5 mmol)、TEA (555 mg、5.5 mmol) および TPSCl (1.66 g、5.5 mmol) を室温に加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。NH₄OH (10 mL) を加え、この混合物を 2 時間攪拌した。この混合物を EA で希釈し NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM 中 2% MeOH) で精製して、未精製の 68-12 を得て、これを分取 TLC で精製して、68-12 (1.2 g、80%) を白色固体として得た。

【0614】

30

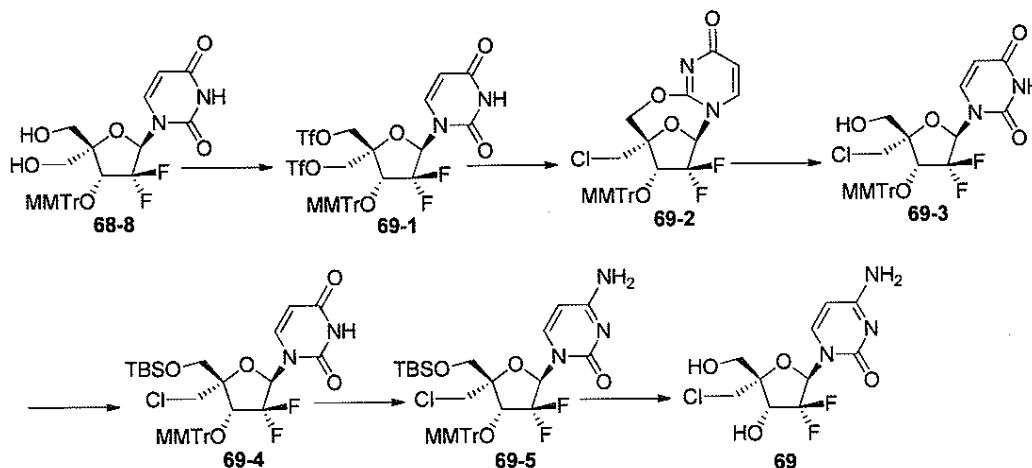
80% HCOOH (60 mL) 中の 68-12 (1.2 g、1.76 mmol) の溶液を 4 時間攪拌した。溶媒を低圧下で除去した。粗生成物を MeOH (40 mL) 中に溶解させ、一晩攪拌した。溶媒を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ (DCM 中 MeOH 10%) で精製して、化合物 68 (480 mg、92%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 591 [2M + H]⁺。

【0615】

実施例 55

化合物 69

【化 4 4 5】



0℃の無水ピリジン／DCM中の68-8（2.63g、4.64mmol）の溶液に、Tf₂O（3.27g、11.59mmol）を加えた。この混合物を室温で40分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、69-1（2.60g、67%）を得た。

【0616】

無水DMF中の69-1（2.65g、3.19mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（153mg、3.82mmol）を0℃で1時間加えた。この溶液を精製無しで次の段階で使用した。この溶液をLiCl（402mg、9.57mmol）で室温で処理した。この混合物を室温で12時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮して、未精製の69-2を得た。

【0617】

無水THF（20mL）中の69-2（1.81g、3.19mmol）の溶液に、1N NaOH（4mL、3.83mmol）を室温で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。反応を炭酸水素ナトリウム飽和溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、69-3（1.34g、72%）を得た。

【0618】

ジクロロメタン（10mL）中の69-3（925mg、1.58mmol）の溶液に、TBSCl（713mg、4.75mmol）およびイミダゾール（323mg、4.74mmol）を加え、室温で一晩攪拌した。この混合物をEA（20mL）で希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を低圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、69-4（1.0g、90%）を得た。

【0619】

無水アセトニトリル（10mL）中の69-4（1.24g、1.78mmol）の溶液に、TPSCl（1.34g、4.45mmol）、DMAP（543mg、4.45mmol）およびTEA（450mg、4.45mmol）を加え、この混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEA（30mL）中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上で精製して、69-5（1.0g、81%）を白色固体として得た。

【0620】

化合物69-5（1.0g、1.43mmol）を80% HCOOH（10mL）で処理し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCH₂Cl₂中5% MeOHを用いるシリカゲル上で精製して、化合物69（264mg、60%）を得た。ESI-MS:

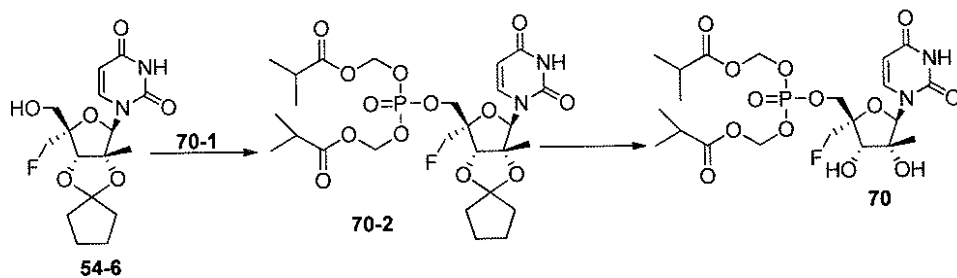
m/z 311.9 $[M + H]^+$.

【0621】

実施例 56

化合物 70

【化446】



10

ベンジルホスフェート（銀塩）および市販のクロロメチルイソブチレート（chloromethyl isobutyrate）（5.0 g）により、精製された70a（3.84 g）を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ 7.39-7.42 (m, 5H), 5.60 (d, 4H), 5.09 (d, 2H), 1.94-1.96 (m, 2H), 1.12-1.17 (m, 12H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3CN): δ - 4.03 ppm. 化合物70a（780 mg; 2.0 mmol）を脱保護して70-1（トリエチルアンモニウム塩）を得て、これをさらなる精製無しで直接使用した。化合物54-6（356 mg; 1.0 mmol）および70-1を反応させて、精製された70-2（230 mg）を得た。化合物70-2（230 mg）を脱保護して、精製された化合物70（80 mg、0.14 mmol）を得た。前記反応は、化合物54および化合物66の調製において記載された方法を用いて行った。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.66-5.75 (m, 4H), 4.76 (dd, 2H), 4.37-4.46 (m, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.86 (t, 6H), 3.70 (d, 6H), 1.65 (s, 6H), 1.25 (s, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ - 4.41 ppm.

20

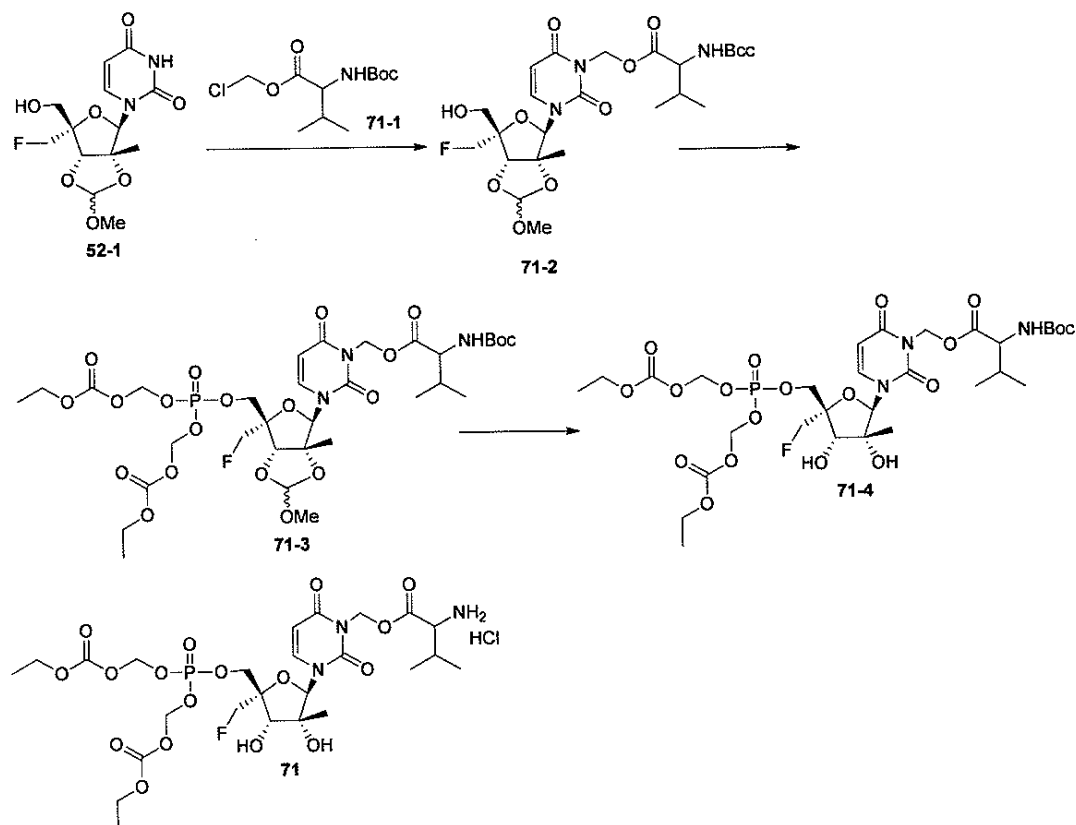
【0622】

実施例 57

化合物 71

30

【化 4 4 7】



化合物 71-2 (0.34 g、60%) を、アセトン (6 mL) 中の 52-1 (0.33 g) および 71-1 (0.34 g) から、NaI (0.19 g) および K_2CO_3 (0.69 g) を用いて調製した。

【0623】

化合物 71-3 (0.28 g、74%) を、71-2 (0.25 g、0.45 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス(エトキシカルボニルオキシメチル)ホスフェート (0.9 mmol) から、THF (5 mL) 中の DIPEA (0.35 mL)、BopCl (0.25 g)、および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (0.11 g) を用いて、同様に調製した。ヘキサン/EtOAc (30~100% 勾配) を用いる精製を行った。

【0624】

80% AcOH 水溶液中の 71-3 (0.28 g、0.33 mmol) の溶液を、45 °C で 4 時間加熱し、次に濃縮した。残渣をトルエン、次いで少量の Et_3N (2 滴) を含有する MeOH と同時蒸発させた。 CH_2Cl_2 /i-PrOH (4~10% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上の精製により、71-4 (0.22 g、84%) を得た。

【0625】

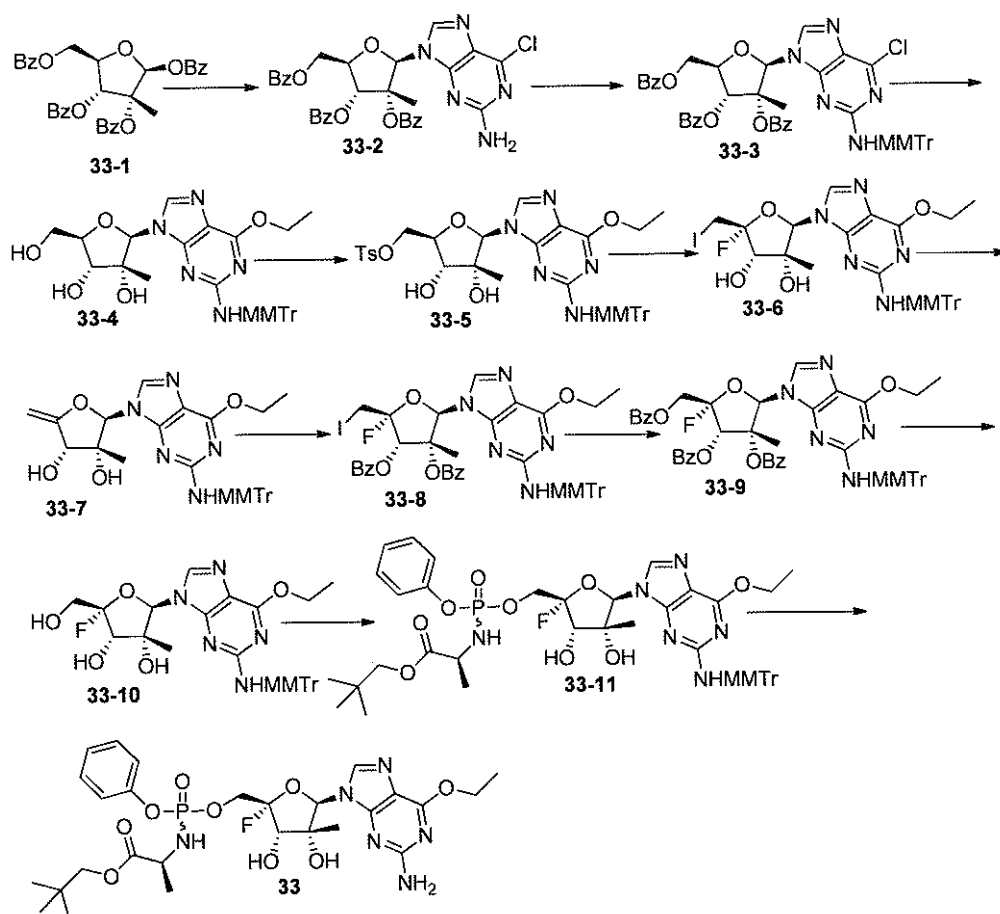
0 °C の EtOAc (0.6 mL) 中の 71-4 (148 mg、0.18 mmol) の溶液に、4N HCl/ジオキサン (0.5 mL) を加え、この混合物を室温で 1 時間維持した。エーテルを加えたところ、化合物 71 が沈殿した。この混合物を濾過し、エーテルで洗浄して、化合物 71 (100 mg、75%) を得た。前記反応は、化合物 52 の調製において記載された方法を用いて行った。MS: $m/z=704$ [M+1].

【0626】

実施例 58

化合物 33

【化 4 4 8】



10

20

化合物 33-1 (50 g、86.0 mmol) および 6-Cl-グアニン (16.1 g、98.2 mmol) を無水トルエンを 3 回同時蒸発させた。MeCN (200 mL) 中の 33-1 (50 g、86.0 mmol) および 6-Cl-グアニン (16.1 g、98.2 mmol) の溶液に、DBU (39.5 g、258.0 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、TMSOTf (95.5 g、430.0 mmol) を 0℃ で滴加した。この混合物を、澄明な溶液が観察されるまで 0℃ で 30 分間攪拌した。この混合物を 70℃ に加熱し、一晩攪拌した。この溶液を室温に冷却し、EA (100 mL) で希釈した。この溶液を NaHCO₃ 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (10%~40% の PE 中 EA) で精製して、33-2 (48.0 g、88.7%) を黄色気泡として得た。ESI-MS: m/z 628 [M + H]⁺.

30

【0627】

無水 DCM (200 mL) 中の 33-2 (48.0 g、76.4 mmol)、AgNO₃ (50.0 g、294.1 mmol) および コリジン (40 mL) の溶液に、MMTrCl (46.0 g、149.2 mmol) を少量ずつ N₂ 下で加えた。この混合物を N₂ 下、室温で 3 時間攪拌した。反応の完了を TLC で判定した。濾過後、濾液を NaHCO₃ 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (5%~50% の PE 中 EA) で精製して、未精製の 33-3 (68 g、98%) を得た。ESI-MS: m/z 900.1 [M + H]⁺.

40

【0628】

ナトリウム (8.7 g、378.0 mmol) を 0℃ の無水 EtOH (100 mL) 中に溶解させ、室温にゆっくりと温めた。化合物 33-3 (68.0 g、75.6 mmol)

50

を新たに調製したNaOEt溶液で処理し、室温で一晩攪拌した。反応の完了をTLCおよびLCMSで判定した。この混合物を低圧下で濃縮し、H₂O (100 mL)で希釈し、EA (3×100 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (1%~5%のDCM中MeOH)で精製して、33-4 (34.0 g、75.2%)を黄色固体として得た。ESI-MS: m/z 598 [M + H]⁺.

【0629】

化合物33-4 (32.0 g、53.5 mmol)を無水ピリジンと3回同時蒸発させた。無水ピリジン (100 mL)中の33-4 (32.0 g、53.5 mmol)の氷冷溶液に、ピリジン (50 mL)中のTsCl (11.2 g、58.9 mmol)の溶液を0℃で滴加した。この混合物を0℃で18時間攪拌した。反応物をLCMSでモニターし、H₂Oでクエンチした。この溶液を低圧下で濃縮し、残渣をEA (100 mL)中に溶解させ、NaHCO₃飽和溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (1%~5%のDCM中MeOH)で精製して、未精製の33-5 (25.0 g、62.2%)を黄色固体として得た。ESI-MS: m/z 752 [M + H]⁺.

【0630】

アセトン (150 mL)中の33-5 (23.0 g、30.6 mmol)の溶液に、NaI (45.9 g、306.0 mmol)およびTBAI (2.0 g)を加え、この混合物を一晩還流した。反応の完了をLCMSで判定した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をEA (100 mL)中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機溶液を低圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM: MeOH = 100:1~20:1)で精製して、粗生成物を得た。無水THF (200 mL)中の前記粗生成物の溶液に、DBU (14.0 g、91.8 mmol)を加え、この混合物を60℃に加熱し、一晩攪拌した。反応物をLCMSでモニターした。反応をNaHCO₃飽和溶液でクエンチし、この溶液をEA (100 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (1%~5%のDCM中MeOH)で精製して、33-6 (12.0 g、67.4%)を黄色固体として得た。ESI-MS: m/z 580 [M + H]⁺.

【0631】

無水MeCN (100 mL)中の33-6 (8.0 g、13.8 mmol)の氷冷溶液に、NIS (3.9 g、17.2 mmol)およびTEA·3HF (3.3 g、20.7 mmol)を0℃に加えた。この混合物を室温で18時間攪拌し、反応をLCMSで確認した。反応が完了した後、反応をNa₂SO₃飽和溶液およびNaHCO₃飽和溶液でクエンチした。この溶液をEA (3×100 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (10%~50%のPE中EA)で精製して、33-7 (7.2 g、72.0%)を固体として得た。ESI-MS: m/z 726 [M + H]⁺.

【0632】

無水DCM (100 mL)中の33-7 (7.2 g、9.9 mmol)の溶液に、DMAP (3.6 g、29.8 mmol)、およびBzCl (2.8 g、19.8 mmol)を0℃に加えた。この混合物を一晩攪拌し、LCMSで確認した。この混合物をNaHCO₃飽和溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (10%~30%のPE中EA)で精製して、33-8 (8.0 g、86.4%)を固体として得た。ESI-MS: m/z 934 [M + H]⁺.

【0633】

無水DMF (100 mL)中の33-8 (7.5 g、8.0 mmol)の溶液に、NaOBz (11.5 g、80.0 mmol)および15-クラウン-5 (15.6 mL)を加えた。この混合物を90℃で36時間攪拌した。この混合物をH₂O (100 mL)で希釈し、EA (3×150 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低

圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（１０％～３０％のＰＥ中ＥＡ）で精製して、未精製の３３－９（６．０ｇ、８０．０％）を固体として得た。ESI-MS: m/z 928 $[M + H]^+$ 。

【０６３４】

化合物３３－９（４．０ｇ、４．３ｍｍｏｌ）を無水トルエンと３回同時蒸発させ、 $NH_3/MeOH$ （５０ｍＬ、４Ｎ）で室温で処理した。この混合物を室温で１８時間撹拌した。反応の完了をＬＣＭＳで判定した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（３０％～５０％のＰＥ中ＥＡ）で精製して、生成物３３－１０（１．９ｇ、７１．７％）を固体として得た。ESI-MS: m/z 616 $[M + H]^+$ 。

【０６３５】

化合物３３－１０（３００．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を無水トルエンと３回同時蒸発させ、 $MeCN$ （２ｍＬ）中に溶解させた。この混合物を、０℃の $MeCN$ （１ｍＬ）中の NMI （１２０．５ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）およびホスホクロリド酸試薬（３２６．３ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）で処理した。この混合物を室温で１８時間撹拌し、ＬＣＭＳでモニターした。この混合物を１０％ $NaHCO_3$ 溶液で希釈し、ＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（３０％～５０％のＰＥ中ＥＡ）で精製して、３３－１１（２１０ｍｇ、４７．５％）を固体として得た。ESI-MS: m/z 913.0 $[M + H]^+$ 。

【０６３６】

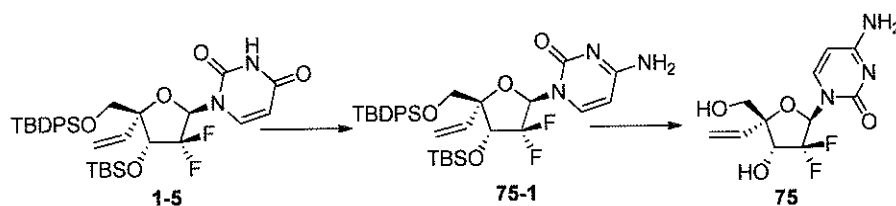
化合物３３－１１（２１０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を８０％の $AcOH$ （１５ｍＬ）で処理し、この混合物を室温で１８時間撹拌した。反応の完了をＬＣＭＳで判定した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（１％～３％のＤＣＭ中 $MeOH$ ）で精製して、化合物３３（７１．８ｍｇ、４８．７％）を固体として得た。ESI-MS: m/z 641.3 $[M+H]^+$ 。

【０６３７】

実施例５９

化合物７５

【化４４９】



無水 $MeCN$ 中の１－５（３１７ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、 $TPSCl$ （３７３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、 $DMAPI$ （１５０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）および TEA （１２４ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の混合溶液を、室温で一晩撹拌した。この混合物をアンモニウム溶液で処理し、次に室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、７５－１（２００ｍｇ、６３％）を得た。

【０６３８】

メタノール（１０ｍＬ）中の７５－１（２８６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）およびフッ化アンモニウム（５００ｍｇ、１３．５ｍｍｏｌ）の溶液を一晩還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲル上で精製して、化合物７５（７５ｍｇ、５７％）を得た。ESI-MS: m/z 289.9 $[M+H]^+$ 。

【０６３９】

実施例６０

化合物７６

10

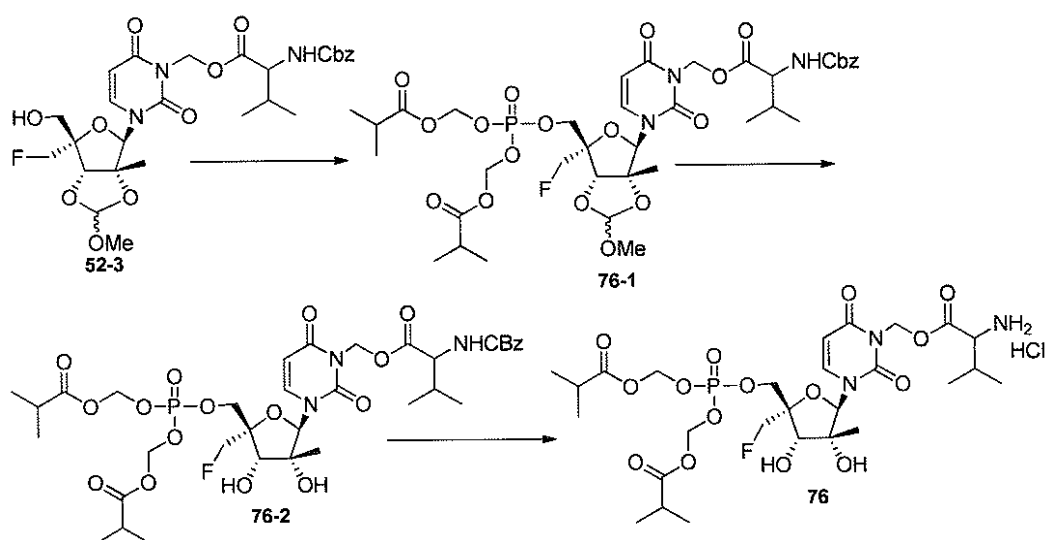
20

30

40

50

【化 4 5 0】



10

化合物 76-1 (0.44 g、34%) を、52-3 (0.88 g、1.48 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス (イソブチリルオキシメチル) ホスフェート (3 mmol) から、THF (10 mL) 中の DIPEA (1.05 mL)、BopCl (0.76 g)、および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (0.34 g) を用いて調製した。ヘキサン/EtOAc (5~100% 勾配) を用いる精製を行った。化合物 76-2 (0.43 g、85%) を 76-1 (0.44 g) から調製し；化合物 76 (0.19 g、98%) を、EtOH (10 mL) 中の 76-2 (0.22 g) から、10% Pd/C (10 mg)、4N HCl/ジオキサン (132 μ L) を用いて、H₂ 雰囲気下で調製した。前記反応は、化合物 52 の調製において記載された方法を用いて行った。MS: m/z = 700 [M+1].

20

【0640】

30

実施例 61

化合物 77

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound 77 from 77-1 through 77-13. The sequence is as follows:

- 77-1** (2-amino-2'-deoxyribofuranose derivative) is converted to **77-2** (NHPiv-protected).
- 77-2** is converted to **77-3** (cyclopentylidene-protected).
- 77-3** is converted to **77-4** (NHMMTr-protected).
- 77-4** is converted to **77-5** (TBSO-protected).
- 77-5** is converted to **77-6** (TBSO-protected).
- 77-6** is converted to **77-7** (NHMMTr-protected).
- 77-7** is converted to **77-8** (NHMMTr-protected).
- 77-8** is converted to **77-9** (TBDPSO-protected).
- 77-9** is converted to **77-10** (TBDPSO-protected).
- 77-10** is converted to **77-11** (BzO-protected).
- 77-11** is converted to **77-12** (BzO-protected).
- 77-12** is converted to **77-13** (F-protected).
- 77-13** is converted to **77** (F-protected).

無水MeOH（60 mL）中の77-3（6.0 g、13.92 mmol）の攪拌溶液

に、MeONa (2.25 g、41.76 mmol) を室温で加えた。この混合物を12時間攪拌し、次にHOAcで中和した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、77-4 (4.4 g、92%) を得た。

【0643】

無水ピリジン (50 mL) 中の77-4 (5.0 g、14.40 mmol) の攪拌溶液に、TBSCl (3.24 g、21.61 mmol) をN₂下、室温で加え、この混合物を一晩攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、77-5 (5.44 g、82%) を得た。

【0644】

無水DCM (50 mL) 中の77-5 (5.0 g、10.84 mmol) の攪拌溶液に、MMTrCl (5.01 g、16.26 mmol)、コリジン (5 mL)、およびAgNO₃ (2.76 g、16.26 mmol) をN₂下、室温で加え、この混合物を2時間攪拌した。沈殿物を濾去し、濾液を低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、77-6 (7.1 g、89%) を得た。

【0645】

無水THF (70 mL) 中の77-6 (7.1 g、9.68 mmol) の攪拌溶液に、TBAF (5.05 g、19.37 mmol) をN₂下、室温で加え、この混合物を4時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、77-7 (5.1 g、87%) を得た。

【0646】

無水DCM (30 mL) 中の77-7 (3.2 g、5.17 mmol) およびピリジン (2.04 g、25.85 mmol) の攪拌溶液に、DMP (3.28 g、7.75 mmol) をN₂下、室温で加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。反応をNa₂S₂O₃ 飽和溶液でクエンチし、NaHCO₃ 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、アルデヒド (1.8 g) を得た。ジオキサン (29.2 mL) 中の前記アルデヒド (1.8 g、2.92 mmol) の攪拌溶液に、37% HCHO (2.36 g、29.17 mmol) および1N LiOH (1.6 mL、2.34 mmol) を室温で加えた。この混合物を室温で1.5時間攪拌した。この溶液をHOAcで中和した。この混合物をEtOH (15 mL) およびNaBH₄ (1.66 g、43.8 mmol) で処理し、室温で2時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、77-8 (2.01 g、61%) を得た。

【0647】

無水DCM (2 mL) 中の77-8 (200 mg、0.31 mmol) の攪拌溶液に、TBDPSCl (170 mg、0.62 mmol) およびイミダゾール (42 mg、0.62 mmol) をN₂下、室温で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物をDCM (10 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、77-9 (175 mg、64%) を得た。

【0648】

無水DCM (2 mL) 中の77-9 (270 mg、0.304 mmol) の攪拌溶液に、BzCl (63 mg、0.61 mmol)、DMAP (74 mg、0.61 mmol) およびTEA (61 mg、0.61 mmol) をN₂下、室温で加えた。この混合物を、出発物質がなくなるまで室温で攪拌した。この混合物を低圧下で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、77-10 (250 mg、83.3%) を得た。

【0649】

THF (5 mL) 中の化合物77-10 (300 mg、0.302 mmol) を、TBAF (0.61 mL、0.61 mmol、THF中1M) およびHOAc (0.2 mL) の溶液で室温で処理した。この混合物を室温で12時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、77-11 (170 mg、75%) を得た。

【0650】

無水DCM (4 mL) 中の77-11 (400 mg、0.531 mmol) の攪拌溶液に、 TF_2O (299 mg、1.06 mmol) およびピリジン (84 mg、1.06 mmol) N_2 下、室温で加えた。この混合物を、出発物質がなくなるまで室温で攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、77-12 (401 mg、85%) を得た。

【0651】

化合物77-12 (500 mg、0.564 mmol) をTHF中のTBAF (1.0 M、2 mL) で N_2 下、室温で処理した。この混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCMで抽出した。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、77-13 (150 mg、40.8%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 652.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0652】

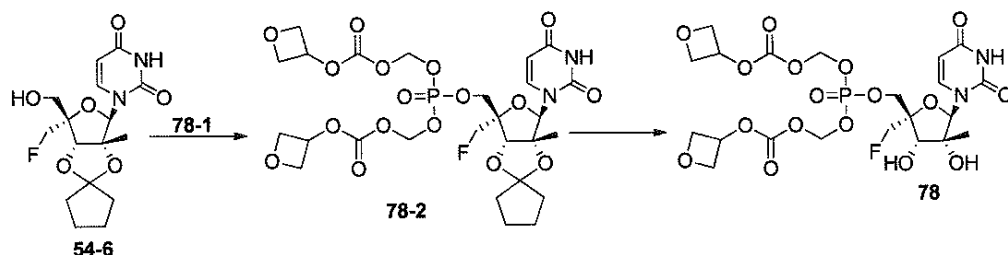
化合物77-13 (50 mg) を80% HCOOH (10 mL) 中に溶解させ、この混合物を45℃で24時間加熱した。溶媒を蒸発させ、メタノール/トルエンと同時に蒸発させて、微量の酸を除去した。残渣をメタノール中20%トリエチルアミンに溶解させ、15分間維持し、その後蒸発させた。化合物77 (18 mg、75%) を、0%~15%のDCM中メタノールの勾配のシリカゲルクロマトグラフィで単離した。MS: m/z 312.5 $[\text{M} - 1]$.

【0653】

実施例62

化合物78

【化452】



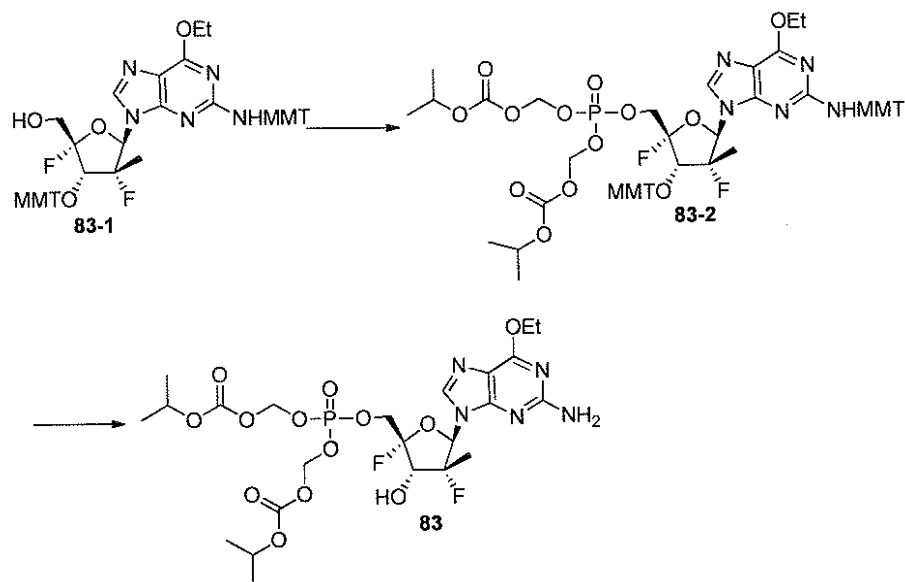
化合物78aを市販の3-ヒドロキシオキセタン (5.0 g) から調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.73 (s, 2H), 5.48-5.51 (m, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.72 (d, 2H). 化合物78b (8.0 g) を78aから調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.95 (s, 2H), 5.48-5.51 (m, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.72 (d, 2H). ベンジルホスフェート (銀塩) および78b (8.0 g) を反応させて、精製された78c (1.92 g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ 7.39-7.42 (m, 5H), 5.62 (d, 4H), 5.39-5.42 (m, 2H), 5.15 (d, 2H), 4.80-4.83 (m, 4H), 4.56-4.60 (m, 4H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3CN): δ - 4.55 ppm. 化合物78cを脱保護して、78-1 (トリエチルアンモニウム塩) を得て、これをさらなる精製無しで直接使用した。化合物54-6 (356 mg; 1.0 mmol) および78-1を反応させて、精製された78-2 (230 mg) を得た。化合物78-2 (230 mg) を脱保護して、精製された化合物78 (12.5 mg、0.02 mmol) を得た。前記反応は、化合物54の調製において記載された方法を用いて行った。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.66-5.75 (m, 4H), 5.44-5.49 (m, 2H), 4.88-4.92 (m, 5H), 4.61-4.78 (m, 5H), 4.37-4.46 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.25 (s, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ - 4.28 ppm.

【0654】

実施例63

化合物 8 3

【化 4 5 3】



10

20

化合物 8 3 - 2 (70 mg、58%) を、化合物 8 3 - 1 (90 mg ; 0.1 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス (イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル) ホスフェート (0.2 mmol) から、THF (2 mL) 中の DIPEA (87 μ L)、BopCl (44 mg)、および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (29 mg) を用いて、化合物 4 4 の調製において記載されるように、同様に調製した。20~80% 勾配を有するヘキサン/EtOAc を用いる精製を行った。

【0655】

化合物 8 3 (25 mg、64%) を、アセトニトリル (0.6 mL) および 4N HCl / ジオキサン (50 μ L) 中の 8 3 - 2 (70 mg) から、化合物 5 5 の調製において記載されるように、調製した。MS: m/z = 658 [M+1].

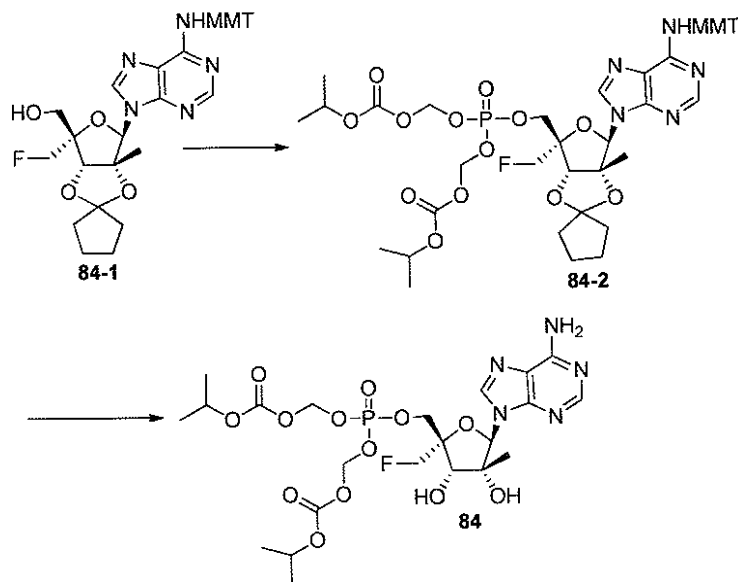
30

【0656】

実施例 6 4

化合物 8 4

【化 4 5 4】



10

化合物 84-2 (69 mg、90%) を、84-1 (52 mg; 0.08 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス(イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル)ホスフェート (0.16 mmol) から、THF (1 mL) 中の DIPEA (74 μ L)、BopCl (51 mg)、および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (23 mg) を用いて、化合物 44 の調製において記載されるように、調製した。20~100% 勾配を有するヘキサン/EtOAc を用いる精製を行った。

20

【0657】

化合物 84 (27 mg、62%) を、84-2 (65 mg) から、化合物 44 の調製において記載されるように調製した。MS: m/z = 626 [M+1].

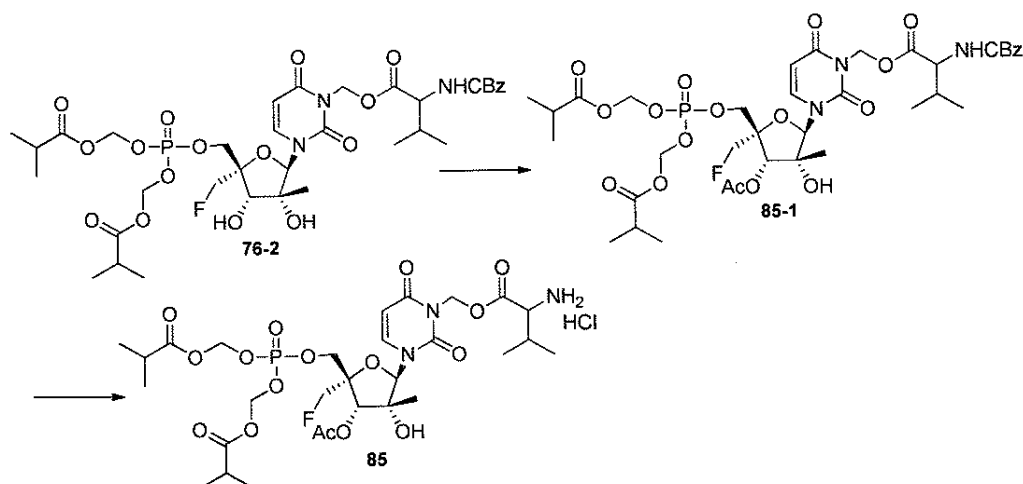
【0658】

実施例 65

化合物 85

30

【化 4 5 5】



40

ピリジン中の 76-2 および無水酢酸の混合物を、室温で一晩攪拌し、次に濃縮し、CH₂Cl₂/i-PrOH (4~10% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上で

50

【 0 6 5 9 】

【 0 6 6 0 】

化合物 86 および化合物 87

10



【 0 6 6 1 】

40

【 0 6 6 2 】

50

【0663】

無水MeCN (20 mL) 中の86-3 (2.0 g、3.44 mmol) の氷冷溶液に、NIS (0.975 g、4.3 mmol) およびTEA・3HF (0.82 g、5.16 mmol) を0℃で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。反応を飽和Na₂SO₃ およびNaHCO₃ 水溶液でクエンチし、次に低下圧で濃縮した。残渣をEA (50 mL) 中に溶解させ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低下圧で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (PE中20% EA) で精製して、86-4 (1.5 g、60%) を白色固体として得た。

【0664】

無水ピリジン (100 mL) 中の86-4 (1 g、1.37 mmol) の溶液に、BzCl (0.23 g、1.65 mmol) を0℃で加えた。反応物を30分間攪拌し、LCMSで確認した。この混合物を低下圧で濃縮し、残渣をEA (50 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄ で乾燥させ、低下圧で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE中10% EA) で精製して、86-5 (0.9 g、78%) を白色固体として得た。

【0665】

無水DMF (40 mL) 中の86-5 (2 g、2.4 mmol) の溶液に、NaOBz (3.46 g、24 mmol) および15-クラウン-5 (4.5 mL) を加えた。この混合物を95℃で72時間攪拌した。次に、この混合物をEA (100 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄ で乾燥させ、低下圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE中15% EA) で精製して、86-6 (1.5 g、75%) を白色固体として得た。

【0666】

NH₃/MeOH (150 mL) 中の化合物86-6 (1.35 g、1.64 mmol) を室温で18時間攪拌した。この混合物を低下圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (DCM中5% MeOH) で精製して、86-7 (0.9 g、90%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 618.3 [M + H]⁺。

【0667】

DCM (1.0 mL) 中の86-7 (99 mg、0.16 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (92.7 μL、0.64 mmol) を室温で加えた。この混合物を0～5℃ (氷/水浴) に冷却し、新たに調製し蒸留したイソプロピルホスホロジクロリデート (36.6 μL、0.2 mmol、Reddy et al. J. Org. Chem. 2011, 76 (10), 3782-3790 の手順に従って調製) を前記混合物に加えた。この混合物を0～5℃ (氷/水浴) で15分間攪拌し、その後N-メチルイミダゾール (26.3 μL、0.32 mmol) を添加した。次に、この混合物を0～5℃で1時間攪拌した。TLCにより86-7の不在が示された。EA (100 mL)、次いで水を加えた。有機層をH₂O、NH₄Cl 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得て、これを0～10% iPrOH/DCMを用いるシリカゲル上で精製して、86-aおよび86-bの混合物 (61.5 mg) を得た。

【0668】

86-aおよび86-bの混合物 (61.5 mg、0.085 mmol) を無水CH₃CN (0.5 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中4N HCl (64 μL) を0～5℃ (氷/水浴) で加えた。この混合物を室温で40分間攪拌し、無水EtOH (200 μL) を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエンと3回同時蒸発させた。残渣を50% CH₃CN/H₂O中に溶解させ、アセトニトリルおよび水を用いる逆相HPLC (C18) 上で精製し、その後凍結乾燥して、化合物86 (1.8 mg) および化合物87 (14.5 mg) を得た。

【0669】

化合物86: ¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 8.0 (s, 1H), 6.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.9-5.6 (br s, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.68-4.52 (m, 3H), 1.49-1.3 (m, 12H);

10

20

30

40

50

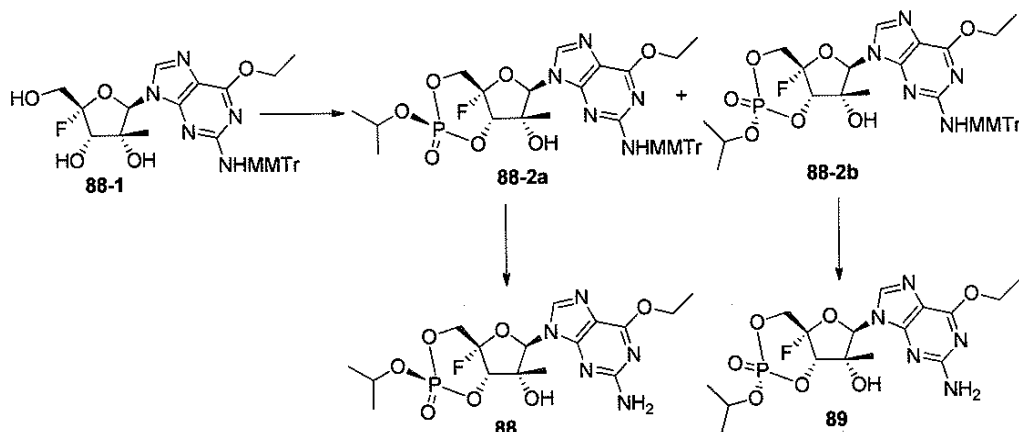
^{19}F NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -122.8 (s), -160.06 (s); ^{31}P NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -7.97 (s). ESI-LCMS: m/z = 450.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 化合物 87: ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.69 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.28-6.1 (br s, 1H), 4.81-4.5 (m, 4H), 1.45-1.39 (m, 12H); ^{31}P NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -5.84 (s). ESI-LCMS: m/z = 450. $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0670】

実施例 67

化合物 88 および化合物 89

【化 457】



DCM (2.0 mL) 中の 88-1 (150 mg、0.24 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (141 μL 、2.0 mmol) を室温に加えた。この混合物を 0~5 $^{\circ}\text{C}$ (氷/水浴)、新たに調製し蒸留したイソプロピルホスホロクロリデート (45 μL 、0.26 mmol、Reddy et al. J. Org. Chem. 2011, 76 (10), 3782-3790 の手順に従って調製) を加えた。この混合物を 0~5 $^{\circ}\text{C}$ (氷/水浴) で 15 分間攪拌し、その後 N -メチルイミダゾール (40 μL 、0.49 mmol) を加えた。この混合物を 0~5 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。TLC により、出発物質 88-1 の不在が示された。EA (100 mL)、次いで水を加えた。有機層を H_2O 、 NH_4Cl 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得て、これを 0~10% $i\text{PrOH}/\text{DCM}$ を用いるシリカゲル上で精製して、88-2a (16.9 mg、より早く溶出する異性体) および 88-2b (72.7 mg、より遅く溶出する異性体) を得た。

【0671】

化合物 88-2a および化合物 88-2b を、本明細書に記載される手順を用いて脱保護した。化合物 88 (7.3 mg、88-2a (16.5 mg、0.0235 mmol) からの単一異性体) および化合物 89 (29.0 mg、88-2b (72.7 mg、0.1 mmol) からの単一異性体) を得た。

【0672】

化合物 88: ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.00-5.9 (br s, 1H), 4.9-4.487 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 3H), 1.45-1.39 (s, 9H), 1.2 (s, 3H); ^{19}F NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -120.3 (s); ^{31}P NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -5.19 (s); ESI-LCMS: m/z = 448.05 $[\text{M} + \text{H}]^+$. 化合物 89: ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.78-5.64 (br s, 1H), 4.95-4.48 (m, 2H), 4.62-4.52 (m, 3H), 1.48-1.42 (s, 9H), 1.1 (s, 3H); ^{19}F NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -121.3 (s); ^{31}P NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -7.38 (s); ESI-LCMS: m/z = 448.05 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0673】

10

20

30

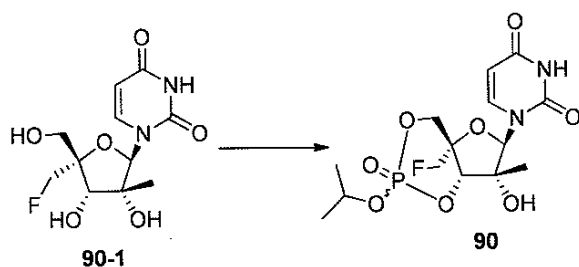
40

50

実施例 68

化合物 90

【化 4 5 8】



10

無水 CH_3CN (8.0 mL) 中の 90-1 (532 mg, 1.84 mmol) の攪拌溶液に、N-メチルイミダゾール (2.0 mL, 24.36 mmol) を 0~5℃ (氷/水浴) で加え、次に、新たに調製し蒸留したイソプロピルホスホロクロリデート (0.5 mL, 2.84 mmol) の溶液を加えた。この溶液を室温で 15 時間攪拌した。この混合物を EA、次いで水 (15 mL) で希釈した。この溶液を H_2O 、50% クエン酸水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得て、これを 0~8% MeOH / DCM を用いるシリカゲル

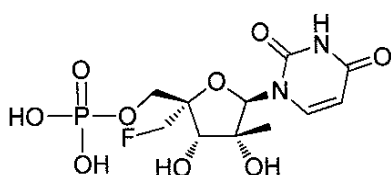
20

【0674】

実施例 69

化合物 96

【化 4 5 9】



30

無水の 51 (0.05 mmol) を、 $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0.7 mL) およびピリジン (0.3 mL) の混合物中に溶解させた。この混合物を 42℃ の浴槽温度で 15 分間、真空中で蒸発させ、その後室温に冷却した。N-メチルイミダゾール (0.009 mL, 0.11 mmol) を加え、次いで POCl_3 (9 μL , 0.11 mmol) を加え、この混合物を室温で 20~40 分間維持した。反応を LCMS で制御し、96 の出現によってモニターした。Synergy 4 micron Hydro-RP カラム (フェノメネクス社) 上の RP HPLC により単離を行った。50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中の 0~30% のメタノールの直線勾配を溶出に用いた。対応する画分を合わせ、濃縮し、3 回凍結乾燥して、過剰な緩衝液を除去し、化合物 96 を得た。MS: m/z 369.0 $[\text{M}-1]$.

40

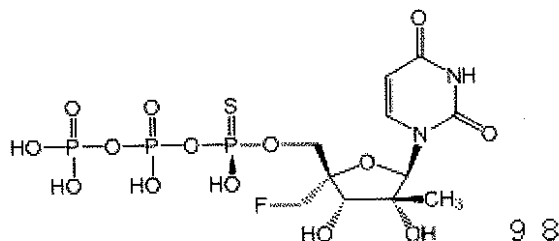
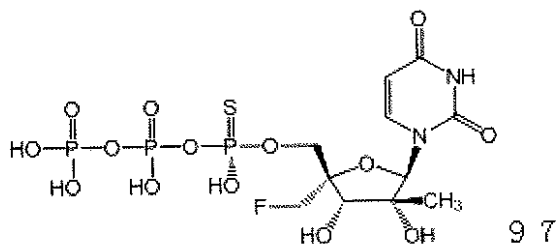
【0675】

実施例 70

化合物 97 および化合物 98

50

【化 4 6 0】



10

無水の51 (0.05mmol)を、PO(OMe)₃ (0.7mL)およびピリジン (0.3mL)の混合物中に溶解させた。この混合物を42℃の浴槽温度で15分間、真空中で蒸発させ、次に室温に冷却した。N-メチルイミダゾール (0.009mL、0.11mmol)、次いでPSCl₃ (9μL、0.11mmol)を加え、この混合物を室温で20～40分間維持した。反応をLCMSで制御し、ヌクレオシド5'-チオホスフェートの出現によってモニターした。反応の完了後、ピロリン酸のテトラブチルアンモニウム塩 (150mg)を加え、次いでDMF (0.5mL)を加えて、均一溶液を得た。周囲温度で1.5時間後、反応を水 (10mL)でクエンチした。ジアステレオマーの混合物としての5'-トリホスフェートを、Q Sepharose High Performanceと共にカラムHiLoad 16/10を用いるAKTA Explorer上のIEクロマトグラフィで単離した。50mM TRIS緩衝液 (pH7.5)中の0～1NのNaClの直線勾配において分離を行った。チオトリホスフェートを含有する画分を合わせ、濃縮し、Synergy 4 micron Hydro-RPカラム (フェノメネクス社)上のRP HPLCによって脱塩した。50mM トリエチルアンモニウム緩衝液中の0～30%のメタノールの直線勾配を、20分間に亘る、流速10mL/分の溶出に用いた。化合物97および98を集めた。分析用RP HPLCを、0%～25%のアセトニトリルの直線勾配を含有する50mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH7.5)中で、7分間のうちに、Synergy 4 micron Hydro-RPカラム (フェノメネクス社)上で、行った。化合物97: RT 5.50分。³¹P NMR: δ +42.45(1P, d), -6.80 (1P, d), -23.36 (1P, q). MS: m/z 544.9 [M-1]. 化合物98: RT 6.01分。³¹P NMR: δ +41.80(1P, d), -6.57 (1P, d), -23.45 (1P, q). MS: m/z 544.9 [M-1].

20

30

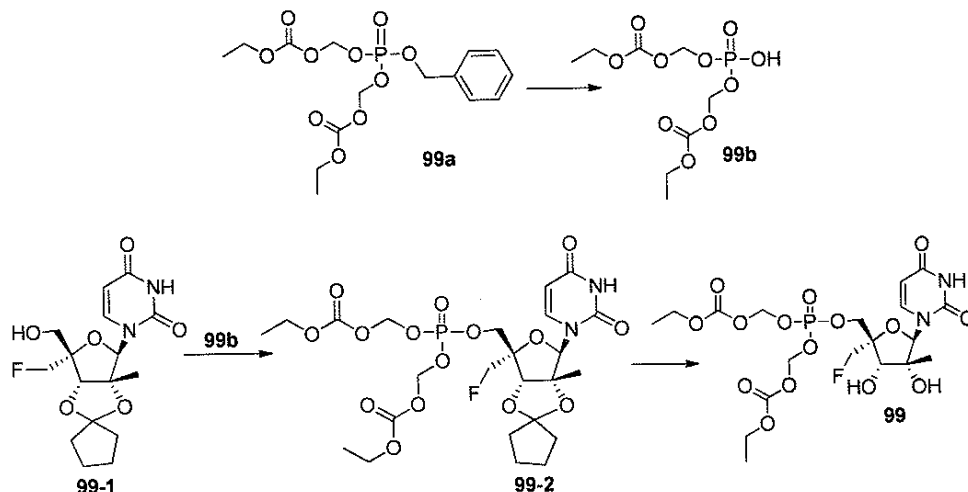
40

【0 6 7 6】

実施例 7 1

化合物 9 9

【化 4 6 1】



10

無水メタノール（2 mL）中の99a（0.31 g、0.8 mmol）の溶液に、10 % Pd/C（30 mg）を加え、この混合物を水素雰囲気下で1時間攪拌した。完了後、この混合物を濾過し、触媒濾滓をメタノールで洗浄した。洗浄液および濾液を合わせた。溶媒を真空下で除去して、99bを半固体（252 mg）として得て、これをさらなる精製無しで使用した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.57 (d, J = 13.6 Hz, 4H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 6H), ³¹P NMR (CDCl₃) δ - 4.64 (s).

20

【0677】

THF（3 mL）中のトリエチルアンモニウムビス（EOC）ホスフェート（0.7 mmol、213 mgの99bおよび0.2 mLのTEAから調製）の溶液に、99-1（160 mg、0.45 mmol）、次いでジイソプロピルエチルアミン（0.33 mL、1.8 mmol）、BOP-Cl（229 mg、0.9 mmol）、および3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール（103 mg、0.9 mmol）を加えた。この混合物を室温で90分間攪拌した。この混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を白色固体まで真空濃縮して、これをシリカゲルカラム（CH₃OH : DCM ; 9.5 : 0.5）上で精製して、99-2（189 mg、66%）を得た。

30

【0678】

80 % HCOOH（7 mL）中の99-2（180 mg、0.28 mmol）の溶液を、45 °Cで6時間加熱した。溶媒を蒸発させ、次にトルエンと3回同時蒸発させた。残渣を0 ~ 10 %のDCM中MeOHを用いるシリカゲルカラム上で精製し、凍結乾燥（lyophilization）後に化合物99（97.3 mg）を白色気泡として得た。MS: m/z = 575.1[M + H]⁺.

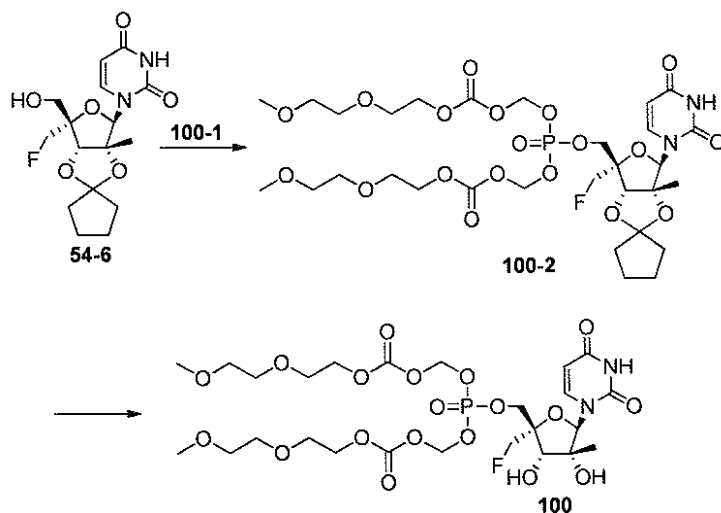
【0679】

実施例 72

化合物 1000

40

【化 4 6 2】



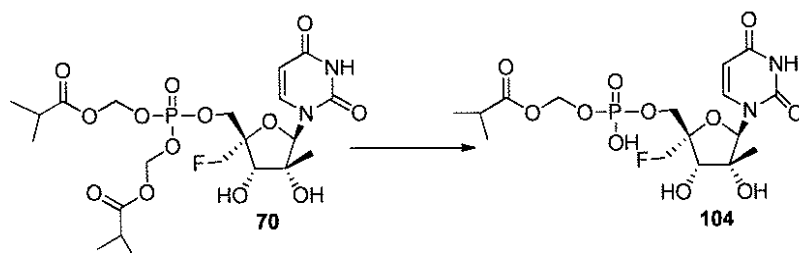
化合物 100 a を市販の 2- (2-メトキシエトキシ)-エタノール (11.56 mL) から調製した。化合物 100 a (13.5 g) を澄明な無色の油として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.73 (s, 2H), 4.38-4.40 (m, 2H), 3.74-3.77 (m, 2H), 3.64-3.67 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.39 (s, 3H). 化合物 100 b (9.6 g) を 100 a から調製し、澄明なわずかに色づいた油として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.96 (s, 2H), 4.38-4.40 (m, 2H), 3.74-3.77 (m, 2H), 3.64-3.67 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.39 (s, 3H). ベンジルホスフェート (銀塩) および 100 b (2.4 g) を反応させ、精製された 100 c (1.02 g) を得た。¹H-NMR (CD₃CN): δ 7.39-7.42 (m, 5H), 5.60 (d, 4H), 5.11 (d, 2H), 4.27-4.29 (m, 4H), 3.65-3.67 (m, 4H), 3.56 (t, 4H), 3.46 (t, 4H), 3.30 (s, 6H). ³¹P-NMR (CD₃CN): δ - 4.55 ppm. 化合物 100 c (620 mg; 1.15 mmol) を脱保護して 100-1 (トリエチルアンモニウム塩) を得て、これをさらなる精製無しで直接使用した。化合物 54-6 (356 mg; 1.0 mmol) および 100-1 反応させて、精製された 100-2 (250 mg) を得た。化合物 100-2 (250 mg) を脱保護して、精製された化合物 100 (110 mg、0.14 mmol) を得た。前記反応は、化合物 54 の調製において記載された方法を用いて行った。¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.62 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.64-5.79 (m, 5H), 4.76 (dd, 2H), 4.37-4.46 (m, 6H), 4.25 (d, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.75 (t, 4H), 3.70 (t, 4H), 3.58 (t, 4H), 3.38 (s, 6H), 1.65 (s, 6H), 1.25 (s, 3H). ³¹P-NMR (CDCl₃): δ - 3.90 ppm.

【0680】

実施例 73

化合物 104

【化 4 6 3】



10

20

30

40

50

化合物 44 (0.010 g、0.016 mmol) を生理食塩液 (3 mL、pH 7.3) に加え、37℃ のヒートブロック内に 6 日間保存した。この混合物を、H₂O (0.1%ギ酸) および ACN (0.1%ギ酸) 溶媒 (20 分間のうちに 0~65% 勾配) を用いる、Synergi 4u Hydro-RP カラム (フェノメネクス社、00G-4375-UO-AX) を用いる分取 HPLC で精製した。前記化合物は 13.0 分に溶出した。純粋な画分をプールし、凍結乾燥して、化合物 104 (0.005 g、63%) を得た。MS: $m/z = 487$ [M+1].

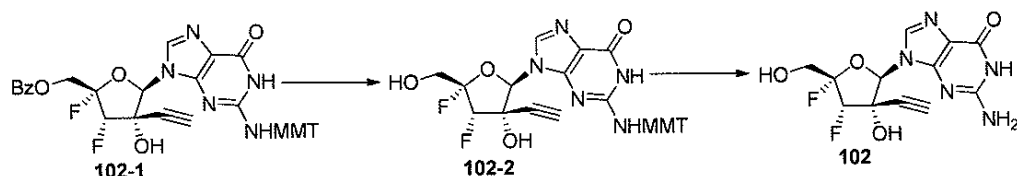
【0681】

実施例 74

化合物 102

10

【化 464】



20

102-1 (45 mg、0.06 mmol) およびブチルアミン (0.4 mL) の混合物を室温で一晩維持し、その後蒸発させた。未精製残渣を CH₂Cl₂/MeOH (4~12% 勾配) を用いるシリカゲル (10 g カラム) 上で精製して、102-2 を無色のガラスとして得た (20 mg、56%)。

【0682】

ACN (0.5 mL) 中の 102-2 (20 mg、0.03 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4N HCl (35 μL) を加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌した後、MeOH でクエンチした。残渣を ACN で処理して、化合物 102 をオフホワイトの固体として得た (9 mg、80%)。MS $m/z = 328$ [M+1].

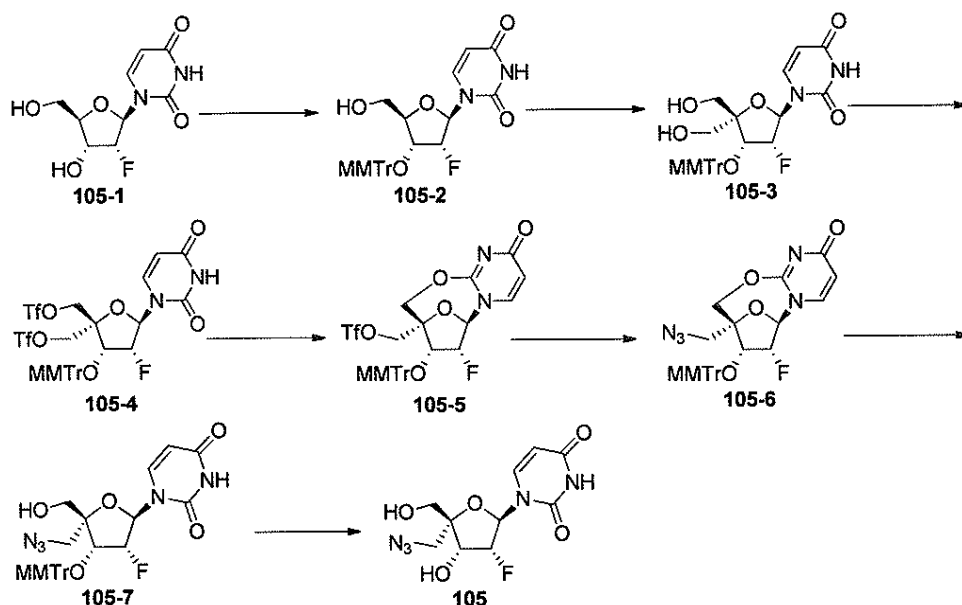
30

【0683】

実施例 75

化合物 105

【化 4 6 5】



10

無水ピリジン（200 mL）中の105-1（50 g、203 mmol）の溶液に、TBDPS-Cl（83.7 g、304 mmol）を加えた。反応を室温で一晩進めた。この溶液を低圧下で濃縮して残渣を得て、これを酢酸エチルおよび水に分配した。有機層を分割し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、5'-OTBDPSエーテルを白色気泡（94 g）として得た。

20

【0684】

無水DCM（300 mL）中の5'-OTBDPSエーテル（94.0 g、194.2 mmol）の溶液に、硝酸銀（66.03 g、388.4 mmol）およびコリジン（235 mL、1.94 mol）を加えた。この混合物を室温で攪拌した。15分後、この混合物を0℃に冷却し、モノメトキシトリチルクロリド（239.3 g、776.8 mmol）を一度に加えた。室温で一晩攪拌した後、この混合物をセライトに通して濾過し、濾液をTBMEで希釈した。この溶液を1 Mクエン酸、希釈したブラインおよび5%炭酸水素ナトリウムで連続的に洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、完全に保護された中間体を黄色気泡として得た。

30

【0685】

この完全に保護された中間体をトルエン（100 mL）中に溶解させ、この溶液を減圧下で濃縮した。残渣を無水THF（250 mL）中に溶解させ、TBAF（60 g、233 mmol）で処理した。この混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル中に溶解させ、この溶液を最初に飽和炭酸水素ナトリウムで、次にブラインで洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を真空中で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ（PE中50%EA）で精製して、105-2（91 g、86.4%）を白色気泡として得た。

40

【0686】

DCM（100 mL）中の105-2（13.5 g、26 mmol）の溶液に、ピリジン（6.17 mL、78 mmol）を加えた。この溶液を0℃に冷却し、デス・マーチン・ペルヨージナン（33.8 g、78 mmol）を一度に加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、Na₂S₂O₃溶液（4%）および炭酸水素ナトリウム水溶液（4%）（前記溶液をpH 6、約150 mLに調整）の添加によりクエンチした。この混合物を15分間攪拌した。有機層を分割し、希釈したブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をジオキサン（100 mL）中に溶解させ、この溶液を37%ホルムアルデヒド水溶液（21.2 g、10当量）および2 N 水酸化ナトリウム水溶液（10当量）で処理した。

50

この反応混合物を室温で一晩撹拌した。室温で0.5時間撹拌した後、飽和 NH_4Cl （約150mL）を用いて過剰な水酸化ナトリウム水溶液を除去した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび5%炭酸水素ナトリウムに分配した。有機相を分割し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（DCM中2%MeOH）で精製して、105-3（9.2g、83.6%）を白色気泡として得た。

【0687】

化合物105-3（23g、42.0mmol）をトルエンと2回同時蒸発させた。残渣を無水DCM（250mL）およびピリジン（20mL）中に溶解させた。この溶液を0℃に冷却し、トリフル酸無水物（24.9g、88.1mmol）を10分間かけて滴加した。この温度で、反応物を40分間撹拌した。反応物をTLCでモニターした（PE：EA=2：1およびDCM：MeOH=15：1）。完了後、反応混合物を0℃の水（50mL）でクエンチした。この混合物を30分間撹拌し、EAで抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカゲルパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ（PE中50%EA）で精製して、105-4（30.0g、88.3%）を褐色の気泡として得た。

【0688】

無水DMF（50mL）中の105-4（4.4g、5.42mmol）の撹拌溶液に、 NaH （260mg、6.5mmol）を窒素雰囲気下、0℃で加えた。この溶液を室温で1.5時間撹拌した。この溶液を、いかなるそれ以上のワークアップも行わずに次の段階に使用した。

【0689】

この撹拌溶液に、 NaN_3 （1.5g、21.68mmol）を窒素雰囲気下、0℃で加え、得られた溶液を室温で1.5時間撹拌した。反応を水でクエンチし、EAで抽出し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濃縮した有機相をさらなる精製無しで次の段階に使用した。

【0690】

無水1,4-ジオキサン（18mL）中の105-6（3.0g、5.4mmol）の溶液に、 NaOH （5.4mL、2M水溶液）を室温で加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応物をEAで希釈し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濃縮した有機相をシリカゲルカラム（PE中30%EA）上で精製して、105-7（2.9g、93%）を白色気泡として得た。

【0691】

化合物105-7（520mg、0.90mmol）を、室温の80%の HCOOH （20mL）中に溶解させた。この混合物を3時間撹拌し、TLCでモニターした。溶媒を除去し、残渣をMeOHおよびトルエンで3回処理した。 NH_3/MeOH を加え、この反応混合物を室温で5分間撹拌した。溶媒を濃縮乾固し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、化合物105（120mg、44.4%）を白色固体として得た。ESI-LCMS：m/z 302.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 324.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0692】

実施例76

化合物106

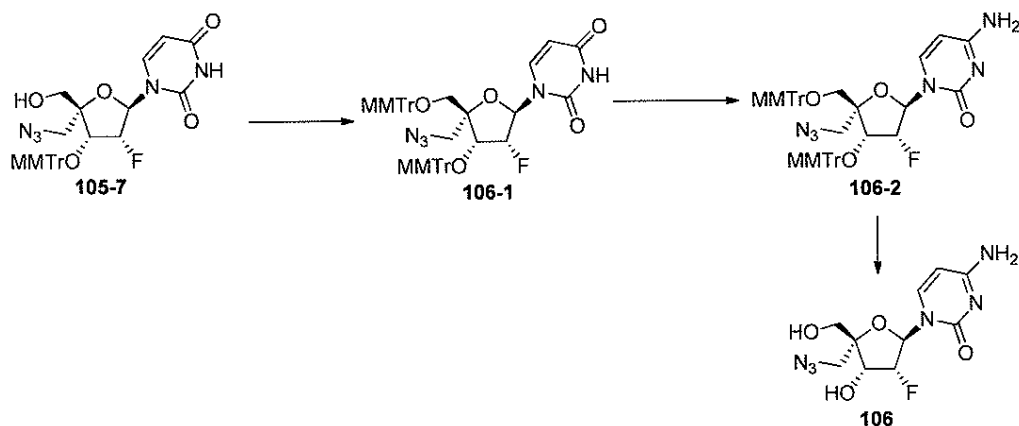
10

20

30

40

【化 4 6 6】



10

無水DCM (10 mL) 中の105-7 (1.1 g、2.88 mmol) の攪拌溶液に、MMTrCl (1.77 g、5.76 mmol)、AgNO₃ (1.47 g、8.64 mmol) およびコリジン (1.05 g、8.64 mmol) をN₂ 雰囲気下、25℃で加えた。反応物を12時間還流した。MeOH (20 mL) を加え、溶媒を除去して乾燥させた。残渣をシリカゲルカラム (PE中20%EA) 上で精製して、106-1 (1.6 g、85.1%) を白色気泡として得た。

20

【0693】

無水MeCN (10 mL) 中の106-1 (800 mg、0.947 mmol) の攪拌溶液に、TPSCl (570 mg、1.89 mmol)、DMAP (230 mg、1.89 mmol) およびTEA (190 mg、1.89 mmol) を室温で加えた。この混合物を12時間攪拌した。NH₄OH (25 mL) を加え、この混合物を2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を黄色気泡としてシリカゲルカラム上で精製した。分取TLCによるさらなる精製によって、106-2 (700 mg、87.1%) を白色固体として得た。

30

【0694】

化合物106-2 (300 mg、0.355 mmol) を、室温の80%のHCOOH (5 mL) 中に溶解させた。この混合物を3時間攪拌し、TLCでモニターした。次に、溶媒を除去し、残渣をMeOHおよびトルエン (3回) で処理した。NH₃/MeOHを加え、この混合物を室温で5分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物106 (124 mg、82.6%) を白色固体として得た。ESI-LC MS: m/z 301.0 [M + H]⁺, 601.0 [2M + H]⁺.

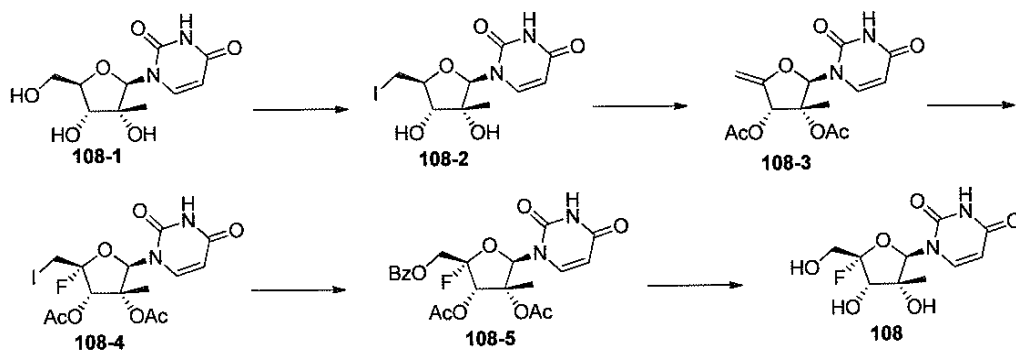
【0695】

実施例77

化合物108

40

【化 4 6 7】



10

無水THF (300 mL) 中の108-1 (20 g、77.5 mmol)、PPh₃ (30 g、114.5 mmol)、イミダゾール (10 g、147 mmol) およびピリジン (90 mL) の攪拌懸濁液に、THF (100 mL) 中のI₂ (25 g、98.4 mmol) の溶液を0℃で滴加した。この混合物を室温 (RT) に温め、室温で10時間攪拌した。反応物をMeOH (100 mL) でクエンチした。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル (EA) およびTHFの混合物 (2 L、10:1) に再溶解した。有機相をNa₂S₂O₃ 飽和水溶液で洗浄し、水相をEAおよびTHFの混合物 (2 L、10:1) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム (DCM中0~10% MeOH) 上で精製して、108-2 (22.5 g、78.9%) を白色固体として得た。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.42 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.77-3.79 (m, 1H), 3.40-3.62 (m, 3H), 0.97 (s, 3H).

20

【0696】

無水MeOH (240 mL) 中の108-2 (24.3 g、66.03 mmol) の攪拌溶液に、NaOMe (10.69 g、198.09 mmol) をN₂ 下、室温に加えた。この混合物を3時間還流した。溶媒を除去し、残渣を無水ピリジン (200 mL) に再溶解した。この混合物に、Ac₂O (84.9 g、833.3 mmol) を0℃に加えた。この混合物を60℃に温めた、10時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラム (PE中10~50% EA) 上で精製して、108-3 (15 g、70.1%) を白色固体として得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.82 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.45 (s, 3H).

30

【0697】

無水DCM (300 mL) 中の108-3 (15 g、46.29 mmol) の氷冷溶液に、AgF (29.39 g、231.4 mmol) を加えた。無水DCM (1.0 L) 中のI₂ (23.51 g、92.58 mmol) をこの溶液に滴加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応を飽和Na₂S₂O₃ およびNaHCO₃ でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を分割し、乾燥させ、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE中10~30% EA) 上で精製して、108-4 (9.5 g、43.6%) を白色固体として得た。¹H NMR: (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.80 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

40

【0698】

無水DMF (400 mL) 中の108-4 (7.0 g、14.89 mmol) の溶液に、NaOBz (21.44 g、148.9 mmol) および15-クラウン-5 (32.75 g、148.9 mmol) を加えた。反応混合物を130℃で6時間攪拌した。溶媒

50

を除去し、EAで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を蒸発させ、シリカゲルカラム（PE中10～30%EA）上で精製して、108-5（2.8g、40.5%）を得た。ESI-MS: m/z 444.9 $[M - F + H]^+$.

【0699】

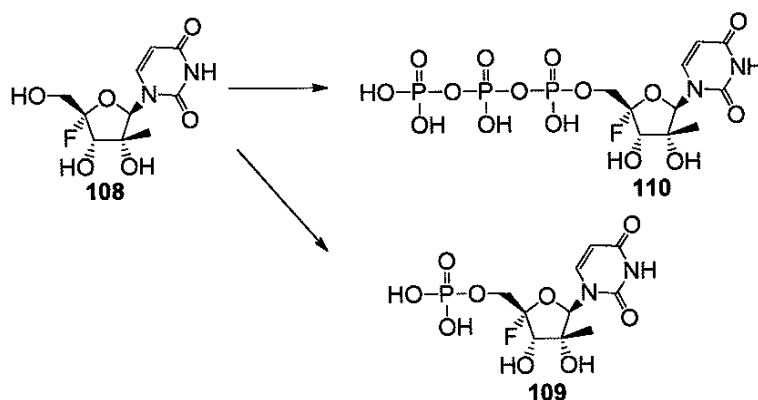
108-5（4.0g；8.6mmol）および液体アンモニアの混合物を、高圧のステンレス鋼容器内で室温で一晩維持した。次に、アンモニアを蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂/MeOH溶媒混合物（4～12%勾配）を用いるシリカ（50gカラム）上で精製して、化合物108を無色の気泡（2.0g；収率84%）として得た。ESI-MS: m/z 275.1 $[M - H]^-$.

【0700】

実施例78

化合物109および化合物110

【化468】



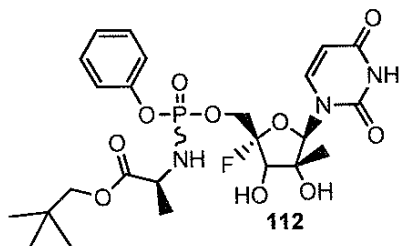
乾燥させた化合物108（14mg、0.05mmol）を、PO（OMe）₃（0.750mL）およびピリジン（0.5mL）混合物中に溶解させた。この混合物を、42℃の浴槽温度で15分間、真空中で蒸発させ、次に室温に冷却した。N-メチルイミダゾール（0.009mL、0.11mmol）、次いでPOCl₃（0.009mL、0.1mmol）を加えた。この混合物を室温で45分間維持した。トリブチルアミン（0.065mL、0.3mmol）およびピロリン酸のN-テトラブチルアンモニウム塩（100mg）を加えた。無水DMF（約1mL）を加えて、均一溶液を得た。1時間後、反応を2M酢酸アンモニウム緩衝液（1mL、pH=7.5）でクエンチし、水（10mL）で希釈し、Q Sepharose High Performanceを有するHi Load 16/10カラム上に充填した。50mM TRIS緩衝液（pH7.5）中の0～1NのNaClの直線勾配において分離を行った。60%緩衝液Bで溶出した画分が化合物109を含有し、80%緩衝液Bで溶出した画分が化合物110を含有していた。対応する画分を濃縮し、残渣をSynergy 4 micron Hydro-RPカラム（フェノメネクス社）上のRP HPLCで精製した。50mM酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液（pH7.5）中の0～30%のメタノールの直線勾配を溶出に使用した。対応する画分を合わせ、濃縮し、3回凍結乾燥して、過剰な緩衝液を除去した。化合物109: P^{31} -NMR (D₂O): -3.76 (s); MS: 378.2 $[M-1]$. 化合物110: P^{31} -NMR (D₂O): -9.28(d, 1H, P α), -12.31(d, 1H, P γ), -22.95(t, 1H, P β); MS 515.0 $[M-1]$.

【0701】

実施例79

化合物112

【化 4 6 9】



10

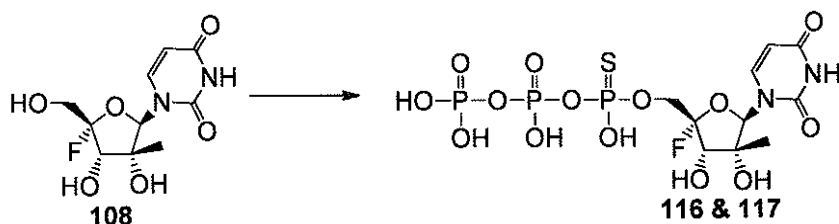
化合物 112 (36 mg、63%) を、ネオペンチルエステルホスホクロリド酸試薬を用いて、化合物 2 と同様に合成した。MS: 572.6 [M-1].

【0702】

実施例 80

化合物 116 および化合物 117

【化 4 7 0】



20

乾燥させた化合物 108 (14 mg、0.05 mmol) を、 $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0.750 mL) およびピリジン (0.5 mL) の混合物中に溶解させた。この混合物を 42 °C の浴槽温度で 15 分間、真空中で蒸発させ、次に室温に冷却した。N-メチルイミダゾール (0.009 mL、0.11 mmol)、次いで PSCl_3 (0.01 mL、0.1 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間維持した。トリブチルアミン (0.065 mL、0.3 mmol) およびピロリン酸の N-テトラブチルアンモニウム塩 (200 mg) を加えた。無水 DMF (約 1 mL) を加えて、均一溶液を得た。2 時間後、反応を 2 M 酢酸アンモニウム緩衝液 (1 mL、pH = 7.5) でクエンチし、水 (10 mL) で希釈し、Q Sepharose High Performance を有する Hi Load 16/10 カラム上に充填した。50 mM TRIS 緩衝液 (pH 7.5) 中 0 ~ 1 N の NaCl の直線勾配において分離を行った。80% 緩衝液 B で溶出した画分が化合物 116 および化合物 117 を含有していた。対応する画分を濃縮し、残渣 Synergy 4 micron Hydro-RP カラム (フェノメネクス社) 上の RP HPLC で精製した。50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中の 0 ~ 20 % のメタノールの直線勾配を溶出に使用した。2 つのピークを集めた。対応する画分を合

30

40

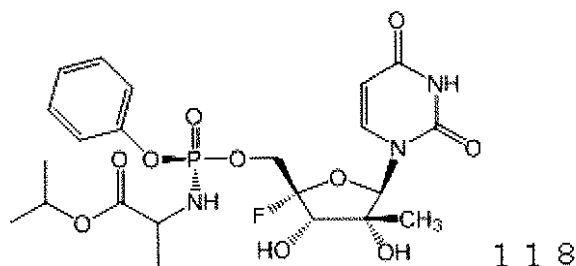
わい、濃縮し、3 回凍結乾燥して、過剰な緩衝液を除去した。ピーク 1 (より極性が高い) : ^{31}P -NMR (D_2O): +42.68(d, 1H, $\text{P}\alpha$), -9.05(d, 1H, $\text{P}\gamma$), -22.95(t, 1H, $\text{P}\beta$); MS 530.9.0 [M-1]. ピーク 2 (より極性が低い) : ^{31}P -NMR (D_2O): +42.78(d, 1H, $\text{P}\alpha$), -10.12(bs, 1H, $\text{P}\gamma$), -23.94(t, 1H, $\text{P}\beta$); and MS 530.9.0 [M-1].

【0703】

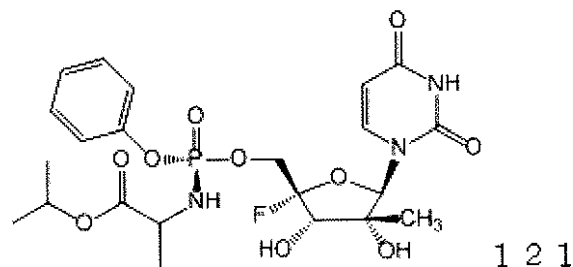
実施例 81

化合物 118 および化合物 121

【化 4 7 1】



10



化合物 5 のジアステレオマーを RP-HPLC で分離した。Synergi Hydro RP 30×250 mm 4 μm 粒子カラム (フェノメネクス社 PN00G-4375-U0-AX) 上での 26 分間に亘る H₂O 中の 10～43% ACN の勾配により、化合物 121 (29.5 分) および化合物 118 (30.1 分) が溶出した。純粋な画分を凍結乾燥して、白色粉末を得た。化合物 121 : ³¹P-NMR (DMSO-d₆) 3.448 ppm; MS: m/z: 544 M-1; 化合物 118 : ³¹P-NMR (DMSO-d₆) 3.538 ppm; MS: m/z: 544 M-1.

20

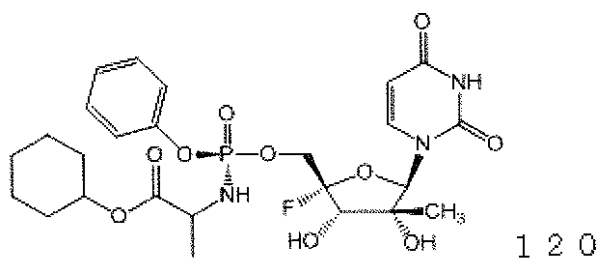
【0704】

実施例 82

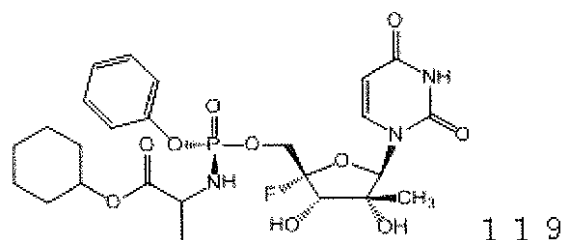
化合物 120 および化合物 119

【化 4 7 2】

30



40



化合物 8 のジアステレオマーを RP-HPLC で分離した。Synergi Hydro RP 30×250 mm 4 μm 粒子カラム (フェノメネクス社 PN00G-4375-U0-AX) 上での 26 分間に亘る H₂O 中の 25～52% ACN の勾配により、化合物 119 (24.8 分) および化合物 120 (25.3 分) が溶出した。純粋な画分を凍結乾燥して、白色粉末を得た。化合物 119 : ³¹P-NMR (DMSO-d₆) 3.492 ppm; MS: m/z:

50

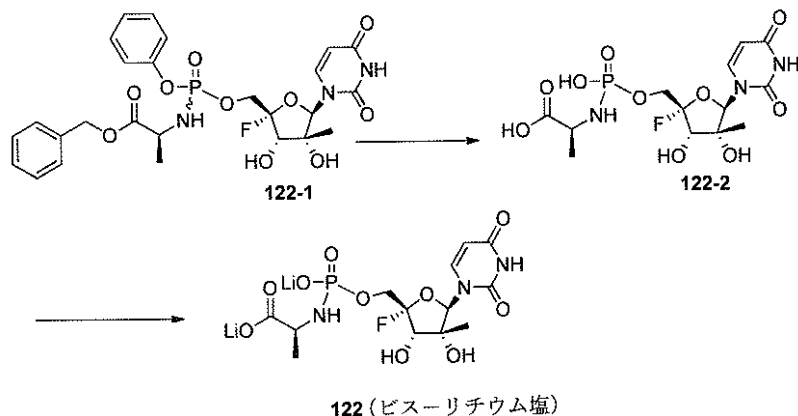
584 M-1. 化合物 120 : ^{31}P -NMR (DMSO- d_6) 3.528 ppm; MS: m/z : 584 M-1.

【0705】

実施例 83

化合物 122、ビスーリチウム塩

【化473】



10

化合物 122-1 を、化合物 2 を調製するための同様の手順を用い、アラニンベンジルエステルヒドロクロリドを用いて、合成した。LCMS: m/z 592 $[\text{M}-1]^-$.

【0706】

ジオキサン (15 mL) および水 (3 mL) 中の 122-1 (1.1 g、1.85 mmol) の溶液に、酢酸トリエチルアンモニウム水溶液 (2 M、2 mL、4 mmol)、次いで Pd-C (10%、100 mg) を加えた。この混合物を 2 時間水素化 (バルーン) し、HPLC でモニターした。触媒を濾去し、濾液を濃縮乾固した。残渣を、アセトン中の 3% 過塩素酸リチウムの溶液 (25 mL) に懸濁した。固体を濾過分離し、アセトンでリンスし、真空中で乾燥させて、化合物 122 (ビスーリチウム塩) (731 mg、90%) を得た。LCMS: m/z 426 $[\text{M}-1]^-$.

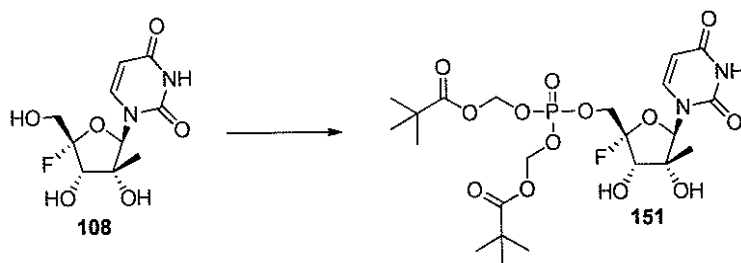
30

【0707】

実施例 84

化合物 151

【化474】



40

化合物 108 (40 mg、0.14 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス (ピバロイルオキシメチル) ホスフェート (0.21 mmol、80 mg のビス (ピバロイルオキシメチル) ホスフェートおよび 30 μL の Et_3N から調製) を、ピリジン、次いでトルエンとの同時蒸発により無水にした。蒸発させた残渣を無水 THF (2 mL) 中に溶解させ、氷浴中で冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (73 μL 、3 当量)、Bop

50

C1 (71 mg、2 当量)、および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (32 mg、2 当量) を加えた。この混合物を 0℃ で 90 分間攪拌した。次に、この混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) をさせた。CH₂Cl₂ / i-PrOH (4~10% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上の精製、次いで RP-HPLC 精製 (A: 水、B: MeCN) により、化合物 151 (13 mg、16%) を得た。MS: m/z = 1167 [2M-1].

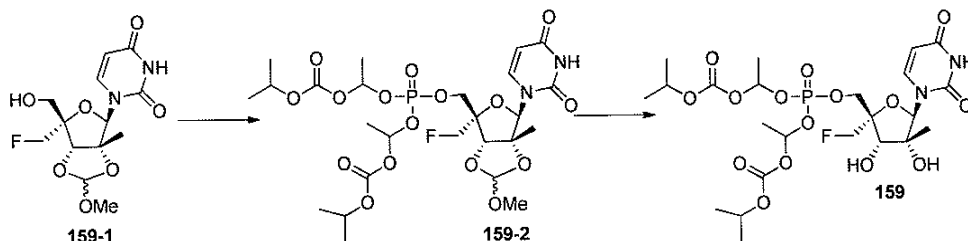
【0708】

実施例 85

化合物 159

10

【化 475】



20

THF 中のトリエチルアンモニウムビス (イロプロピルオキシカルボニルオキシエチル-1) ホスフェート (0.28 mmol、100 mg のビス (イロプロピルオキシカルボニルオキシエチル-1) ホスフェートおよび 40 μL の Et₃N から調製) の溶液に、159-1 (60 mg、0.18 mmol) を加えた。この混合物を蒸発させ、ピリジン、次いでトルエンとの同時蒸発により無水にした。蒸発させた残渣を無水 THF (2.5 mL) 中に溶解させ、氷浴中で冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (94 μL、3 当量)、次いで、BOP-Cl (92 mg、2 当量) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (41 mg、2 当量) を加えた。この混合物を 0℃ で 90 分間攪拌し、EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) をさせた。残渣を CH₂Cl₂ / i-PrOH (3~10% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上で精製して、159-2 (19 mg、17%) を得た。

30

【0709】

80% HCOOH 水溶液中の 159-2 (19 mg、0.03 mmol) の溶液を、室温で 90 分間攪拌し、その後濃縮した。残渣をトルエンと同時蒸発させ、次に少量の Et₃N (1 滴) を含有する MeOH と同時蒸発させた。CH₂Cl₂ / MeOH (4~10% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上の精製により、化合物 159 (5 mg、26%) を得た。MS: m/z = 629 [M-1].

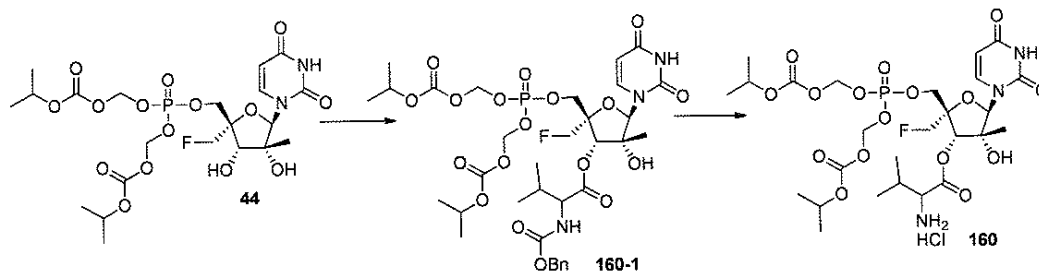
【0710】

実施例 86

化合物 160

40

【化 4 7 6】



10

THF (1 mL) 中のベンジルオキシカルボニル-L-バリン (55 mg、0.22 mmol) および CDI (36 mg、0.22 mmol) の混合物を、室温で 1.5 時間、次いで 40 °C で 20 分間攪拌した。この溶液を、80 °C の DMF (1.5 mL) および TEA (0.75 mL) 中の化合物 44 (122 mg、0.2 mmol) および DMAP (3 mg、0.03 mmol) の混合物に加えた。この混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。冷却後、この混合物を濃縮し、残渣を *tert*-ブチルメチルエーテルおよび水に分配した。有機層を 0.1 N クエン酸、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) をさせた。残渣を CH₂Cl₂ / *i*-PrOH (4 ~ 10 % 勾配) を用いるシリカゲルカラム上で精製して、160-1 (83 mg、50 %) を無色の気泡として得た。

20

【0711】

EtOH 中の 160-1 (83 mg、0.1 mmol) の溶液に、HCl (ジオキサン中 4 N; 50 μL、2 当量) および 10 % Pd/C (5 mg) を加えた。この混合物を水素雰囲気下 (常圧) で 1 時間攪拌した。触媒をセライトパッドに通して濾去し、濾液を蒸発させて、化合物 160 (50 mg) を白色固体として得た。MS: *m/z* = 702 [M+1].

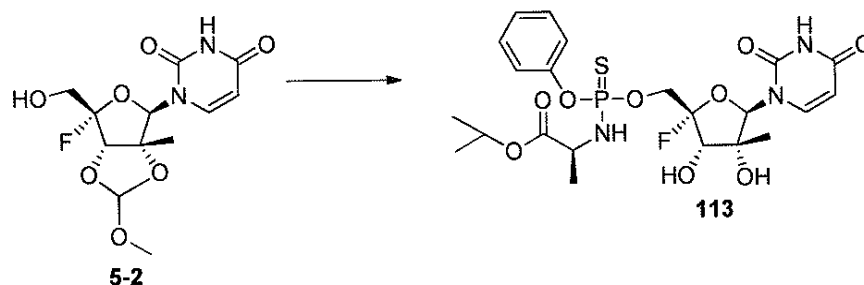
【0712】

実施例 87

化合物 113

30

【化 4 7 7】



40

化合物 5-2 (32 mg、0.1 mmol) を無水 THF (3 mL) 中に溶解させ、THF 中の 2 M イソプロピルマグネシウムブロミド溶液 (0.1 mL) を 0 °C で加えた。反応物を室温で 1 時間放置し、フェニル (イソプロピル-L-アラニニル) チオホスホロクロリド酸を加えた (0.3 mmol)。この混合物を室温で一晩放置した。L SMS 分析により、約 20 % の未反応の出発物質が示された。同量のグリニャール試薬およびチオホスホロクロリド酸を加え、この混合物を 37 °C で 4 時間加熱した。反応を NH₄Cl でクエンチした。生成物を EA で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。得られた油を 80 % ギ酸 (4 mL) 中に溶解させ、1 時間のうちに蒸発させた。化合物 113 を、Synergy 4u Hydro-RP カラム (フェノメネクス社)

50

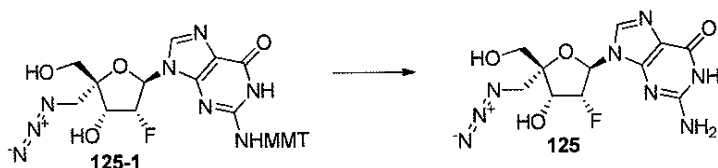
上での30%～95%の水中メタノールの勾配におけるRP HPLCで精製して、無色の固体を得た。化合物113 (7 mg、収率12.5%)。MS: $m/z = 560.0$ [M-H].

【0713】

実施例88

化合物125

【化478】



10

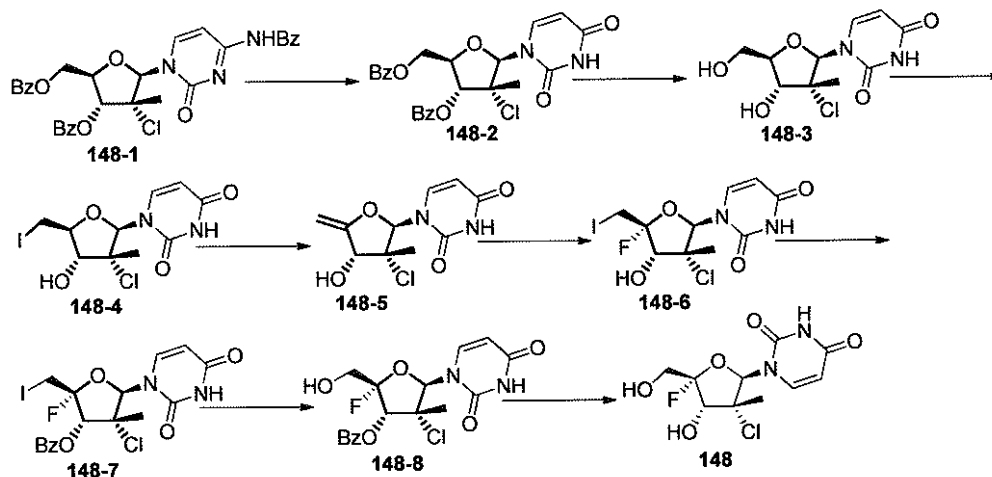
化合物125-1 (109 mg) を80% HCOOH (15 mL) 中に溶解させ、室温で3時間維持し、その後蒸発させた。残渣をNH₃/MeOHで室温で1時間処理して、ホルミル含有副生成物を除去した。蒸発後、化合物125をメタノールを用いる結晶化で精製して、化合物125 (52 mg、86%) を得た。MS: 339.6 [M-1], 679.7 [2M-1].

【0714】

実施例89

化合物148

【化479】



30

化合物148-1 (15.0 g、25.55 mmol) を、90% HOAc (150 mL) で室温で処理した。この混合物を110℃で12時間攪拌し、その後低圧下で濃縮した。残渣をDCM中に溶解させ、この溶液をブラインで洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、その後低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM中5% MeOH) で精製して、148-2 (11.0 g、88.9%) を白色固体として得た。

【0715】

化合物148-2 (12.0 g、24.79 mmol) をMeOH中NH₃ (200 mL、7 M) で室温で処理した。この溶液を室温で12時間攪拌し、その後低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM中10% MeOH) で精製して、148-3 (6.5 g、95.0%) を白色固体として得た。

50

【0716】

無水THF（45 mL）中の148-3（4.3 g、15.58 mmol）、PPh₃（8.16 g、31.15 mmol）、イミダゾール（2.11 g、31.15 mmol）およびピリジン（15 mL）の攪拌懸濁液に、THF（100 mL）中のI₂（7.91 g、31.15 mmol）の溶液を0℃で滴加した。この混合物を室温にゆっくりと温め、一晚攪拌した。この混合物をMeOH（100 mL）でクエンチした。溶媒を低下圧で除去し、残渣をEAおよびTHFの混合物（0.2 L、10：1）に再溶解した。有機相をNa₂S₂O₃飽和水溶液（2回）で洗浄した。水相をEAおよびTHFの混合物（0.2 L、10：1、2回）で抽出した。濃縮した有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラム（DCM中0～10% MeOH）上で精製して、148-4（5.1 g、85.0%）を白色固体として得た。

10

【0717】

化合物148-4（800 mg、2.07 mmol）を、DBU（4 mL）およびTHF（4 mL）の混合物中にN₂下、室温で溶解させた。この溶液を室温で1時間攪拌した。この混合物をHOAcで中和し、EAおよびTHFの混合物（10：1、40 mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮した有機相をカラムクロマトグラフィ（DCM中0～10% MeOH）で精製して、148-5（240 mg、44.9%）を白色固体として得た。

【0718】

無水MeCN（12 mL）中の148-5（1.20 g、4.65 mmol）の氷冷溶液に、NIS（1.57 g、6.97 mmol）およびTEA・3HF（1.12 g、6.97 mmol）をN₂下で加えた。この混合物を室温で5時間攪拌した。反応をNaHCO₃飽和溶液でクエンチし、EA（3×100 mL）で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低下圧で蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中0～5% MeOH）上で精製して、148-6（0.91 g、48.6%）を白色固体として得た。

20

【0719】

無水DCM（12 mL）中の148-6（1.2 g、2.97 mmol）の攪拌溶液に、BzCl（0.83 g、5.94 mmol）、TEA（0.6 g、5.94 mmol）およびDMAP（0.72 g、5.94 mmol）を連続的に室温に加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EA（3×60 mL）で抽出した。有機相を低下圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（DCM中0～5% MeOH）で精製して、148-7（1.2 g、66.2%）を白色固体として得た。

30

【0720】

テトラブチルアンモニウムヒドロキシド（25.78 mL、51.78 mmol）をTFA（4.3 mL）でpH=4に中和し、この溶液をDCM（30 mL）中の148-7（1.09 g、2.14 mmol）の溶液に加えた。m-CPBA（1.85 g、10.74 mmol）を激しく攪拌しながら分割添加し、この混合物を12時間攪拌した。この混合物をEA（100 mL）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機相を低下圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（PE中50% EA）で精製して、148-8（350 mg、41.1%）を白色固体として得た。

40

【0721】

化合物148-8（280 mg、0.704 mmol）を、MeOH中NH₃（10 mL、7 M）で室温で処理した。この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を低下圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（DCM中0～10% MeOH）で精製して、化合物148（110 mg、53.1%）を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 295.1 [M+H]⁺。

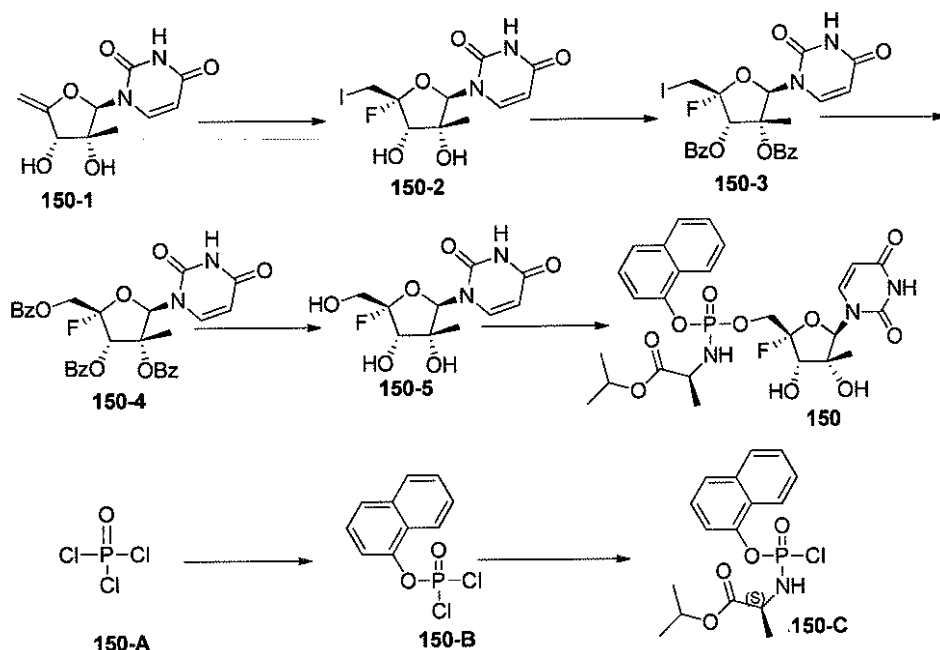
【0722】

実施例90

化合物150

50

【化 480】



無水MeCN (200 mL) 中の150-1 (10 g、42 mmol) の氷冷溶液に、TEA・3HF (10 g、62.5 mmol) およびNIS (28 g、126 mmol) を加えた。この混合物を室温で1.5時間攪拌し、LCMSでモニターした。反応が完了した後、この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中15% MeCN) で精製して、150-2 (12 g、74%) を黄色固体として得た。

【0723】

無水DCM (200 mL) 中の150-2 (22 g、57 mmol) の溶液に、DMA P (21 g、171 mmol) およびBzCl (17.6 g、125 mmol) を加えた。この混合物を室温で5時間攪拌し、LCMSでモニターした。この溶液をNaHCO₃ 飽和溶液およびブラインで洗浄し、EAで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE中20% EA) で精製して、150-3 (30 g、88%) を白色気泡として得た。

【0724】

無水DMF (270 mL) 中の150-3 (6.5 g、11 mmol) の溶液に、NaOBz (15.8 g、110 mmol) および15-クラウン-5 (29 g、132 mmol) を加えた。この混合物を95℃で48時間攪拌した。沈殿物を濾去し、有機溶剤を低圧下で除去した。残渣をEA (200 mL) 中に溶解させ、この溶液をNaHCO₃ 飽和溶液、およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE中20% EA) で精製して、150-4 (未精製の3 g、46.1%) を油として得た。

【0725】

化合物150-4 (3 g、未精製) をMeOH中のNH₃ (120 mL、7 M) で処理した。この混合物を3時間攪拌し、TLCでモニターした。この溶液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中10% イソプロパノール) で精製して、150-5 (1.0 g、67%) を白色固体として得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ = 1.19 (s, 3H), 3.76-3.82 (m, 2H), 4.02 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.07 Hz, 1H).

【0726】

化合物150-5 (100 mg、0.36 mmol) をトルエンと3回同時蒸発させた。MeCN (1.0 mL) およびNMI (295 mg、3.6 mmol) の混合物中の150-5 (100 mg、0.36 mmol) の攪拌溶液に、MeCN (0.5 mL) 中の150-C (255.6 mg、0.72 mmol、下記の調製) の溶液を0℃で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、EA (20 mL) で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機相を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中5% i-PrOH) 上で精製して、粗生成物を得た。生成物を分取HPLC (水およびMeCN中の0.1% HCOOH) で精製して、化合物150 (46.7 mg、23.3%) を白色固体として得た。ES I-LCMS: m/z 618 [M + Na]⁺.

10

【0727】

無水DCM (100 mL) 中の150-A (2.0 g、13.16 mmol) およびナフタレン-1-オール (1.89 g、13.16 mmol) の攪拌溶液に、DCM (20 mL) 中のTEA (1.33 g、13.16 mmol) の溶液を-78℃で滴加した。添加後、この混合物を室温に徐々に温め、2時間攪拌した。この溶液を-78℃に冷却し、DCM (20 mL) 中の(S)-イソプロピル2-アミノプロパノートヒドロクロリド (2.20 g、13.16 mmol)、次いでDCM (20 mL) 中のTEA (2.66 g、26.29 mmol) を滴加した。この混合物を室温に徐々に温め、2時間攪拌した。有機溶剤を低圧下で除去した。残渣をメチル-tert-ブチルエーテル中に溶解させた。沈殿物を濾過し、濾液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (無水DCM) 上で精製して、150-C (1.0 g、24.8%) を無色の油として得た。

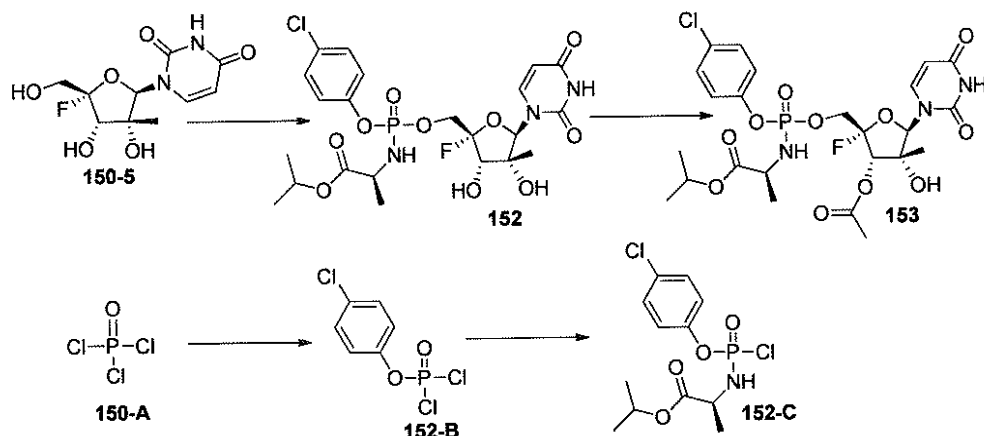
20

【0728】

実施例91

化合物152および化合物153

【化481】



30

40

無水MeCN (4 mL) 中の150-5 (300 mg、1.08 mmol) およびNMI (892 mg、10 mmol) の溶液に、無水MeCN (1 mL) 中の152-C (736 mg、2.17 mmol、下記の調製) の溶液を0℃で滴加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、EA (30 mL) で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中1%~5% i-PrOH) で精製して、未精製の化合物152 (276 mg、未精製) を得た。未精製の化合物152 (96 mg) を、分取HPLC (水およびMeCN中の0.1% HCOOH) で精製して、純粋な化合物152 (46 m

50

g、47.9%)を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 560 $[M - F]^+$.

【0729】

無水ピリジン (6 mL) 中の化合物 152 (180 mg、0.31 mmol) の溶液に、無水酢酸 (158 mg、1.54 mmol) を 0 °C で滴加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。この溶液を水でクエンチし、低圧下で濃縮した。残渣を EA (10 mL) 中に溶解させ、ブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機相を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 1% ~ 3% $i-PrOH$) で精製して、未精製の化合物 153 (172 mg) を得た。未精製の化合物 153 を、分取 HPLC (水および MeCN 中の 0.1% $HCOOH$) で精製して、純粋な化合物 153 (46 mg、23.8%) を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 602.3 $[M - F]^+$.

10

【0730】

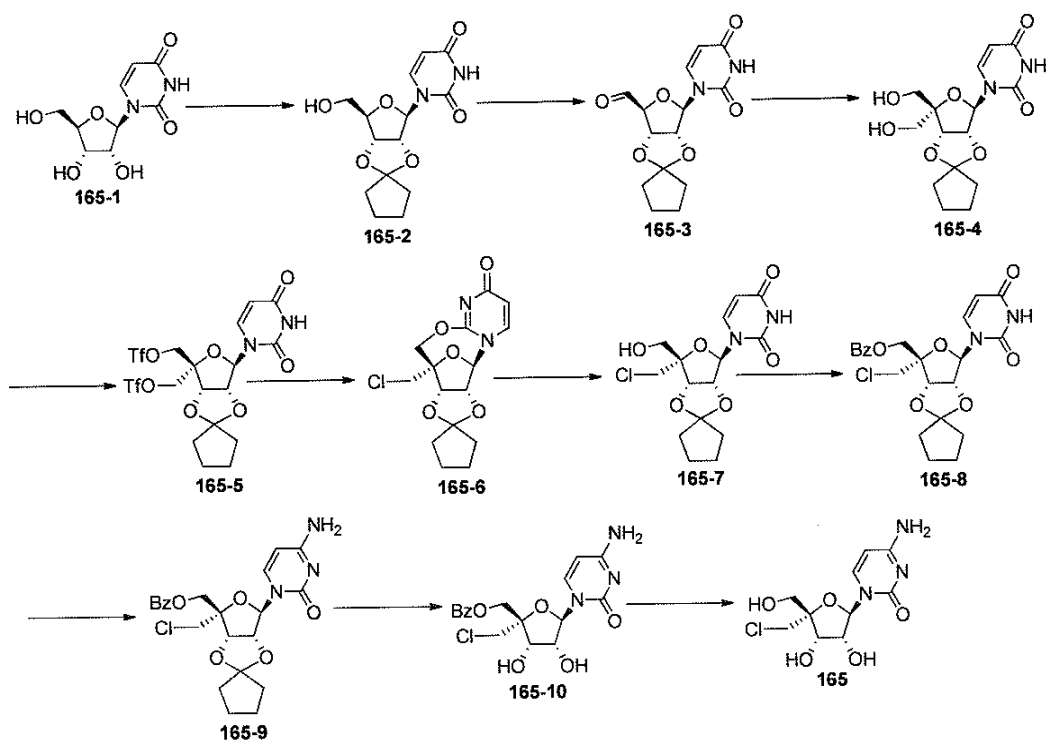
化合物 152-C (1.02 g、23%、無色の油) を、150-C の調製と同様の手順を用いて、150-A (2.00 g、13.16 mmol) および 4-クロロフェノール (1.68 g、13.16 mmol) を用いて調製した。

【0731】

実施例 92

化合物 165

【化482】



20

30

40

MeCN (80 mL) 中の 165-1 (5 g、0.02 mol)、シクロペンタノン (5.25 g、0.06 mol、4.5 当量) およびトリメトキシメタン (6.52 g、0.06 mol、3 当量) の溶液に、 $TSOH \cdot H_2O$ (1.95 g、0.01 mol) を加えた。この混合物を 80 °C で一晩加熱した。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE 中 20% EA) で精製して、165-2 (3.8 g、60%) を白色の油として得た。

【0732】

MeCN (50 mL、無水) 中の 165-2 (5 g、0.16 mol) の溶液に、IB

50

X (5.33 g、0.019 mol、1.11 当量) を室温で加えた。この混合物を 80℃で 5 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮して、165-3 (4.5 g、純度: 90%) を得た。

【0733】

1, 4-ジオキサン (50 mL) 中の 165-3 (5 g、0.016 mol) および H_2O (3.6 mL) の溶液に、 NaOH 溶液 (11.3 mL、2 N) を室温で加えた。この混合物を室温で 5 時間攪拌した。 NaBH_4 (1.48 g、0.038 mol) を 0℃で加え、1 時間攪拌した。反応を H_2O (30 mL) でクエンチし、EA (3×30 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフ (PE 中 50% EA) で精製して、165-4 (2.1 g、38%) を白色の油として得た。

10

【0734】

DCM (27 mL) 中の 165-4 (3 g、0.0088 mol) およびピリジン (3.51 mL、5 当量) の攪拌溶液に、 Tf_2O (3.27 mL、0.019 mol) を -35℃で加えた。この混合物を 0℃にゆっくりと温めた、0℃で 2 時間攪拌した。この混合物を NaHCO_3 飽和溶液で洗浄し、DCM (3×30 mL) で抽出した。有機層を分割し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE 中 5% EA) で精製して、165-5 (2.65 g、39%) を白色の油として得た。

【0735】

20

DMF (20 mL) 中の 165-5 (12.3 g、0.02 mol) の溶液に、 NaH (0.977 g、0.024 mol) を 0℃で加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。この混合物を LiCl (2.6 g、0.062 mol) で処理し、その後 2 時間攪拌した。反応を H_2O (20 mL) でクエンチし、EA (3×30 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE 中 20% EA) で精製して、165-6 (3.11 g、45%) を白色の油として得た。

【0736】

THF (120 mL) 中の 165-6 (12 g、0.035 mol) の溶液に、 NaOH 溶液 (38.8 mL、0.038 mol) を 0℃で加え、室温で 3 時間攪拌した。この混合物を HCl (1.0 N) 溶液で $\text{pH}=7$ に調整し、EA (3×80 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、165-7 (7.58 g、60%) を白色固体として得た。

30

【0737】

165-7 (3 g、8.0 mmol) をトルエン (30 mL) と同時蒸発させた。DCM (30 mL) 中の 165-7 (3 g)、DMAP (100 mg) および TEA (2.5 mL、2 当量) の溶液に、 Bz_2O (2.01 g、1 当量) を 0℃で加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応を H_2O でクエンチし、DCM (3×30 mL) で抽出した。DCM 層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE 中 5% EA) で精製して、165-8 (3.1 g、80%) を白色固体として得た。

40

【0738】

CH_3CN (2 mL、無水) 中の 165-8 (200 mg、0.43 mmol) の溶液に、 TPSCl (260 mg、2 当量)、TEA (0.13 mL) および DMAP (106.4 mg、2 当量) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。

【0739】

この混合物を $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (33%、1.33 mL) で処理し、室温で 2 時間攪拌した。反応を 1 N HCl (30 mL) でクエンチし、DCM (3×30 mL) で抽出した。DCM 層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグ

50

ラフィで精製して、165-9 (85 mg、50%) を白色固体として得た。

【0740】

165-9 (100 mg、0.216 mmol) を HCOOH (7 mL、80%) で処理し、室温で3時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE中90% EA) で精製して、165-10 (51 mg、60%) を白色固体として得た。

【0741】

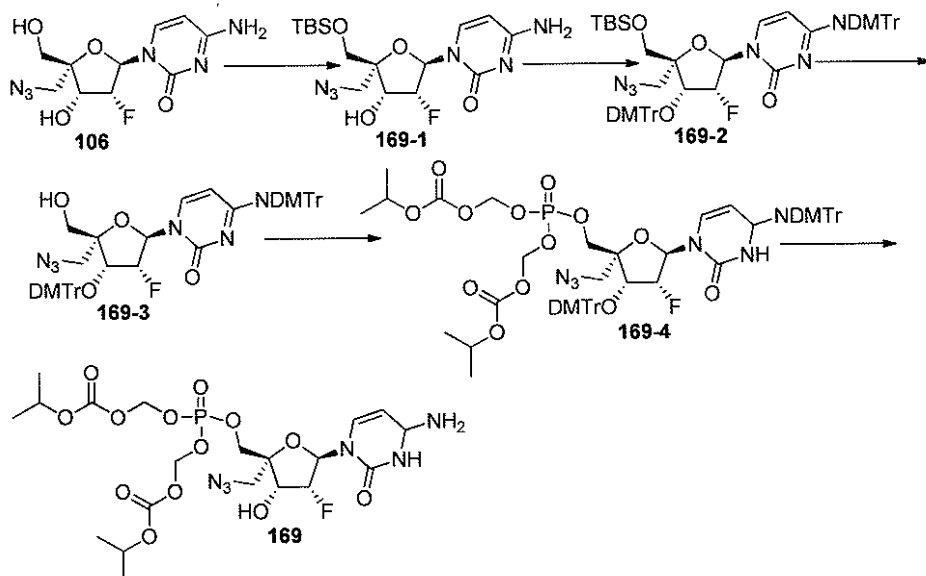
165-10 (270 mg、0.68 mmol) を、MeOH中 NH_3 (10 mL) で-60℃で処理した。この混合物を室温に温めた。この混合物を室温で6時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣を逆相HPLCで精製して、165 (60 mg、30%) を白色固体として得た。

【0742】

実施例93

化合物169

【化483】



無水ピリジン (5 mL) 中の106 (200 mg、0.67 mmol) の溶液に、TBSO (120 mg、0.8 mmol) を室温に加えた。この混合物を一晩攪拌し、反応混合物をEAで希釈した。この混合物を NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中5% MeOH~DCM中25% MeOH) で精製して、169-1 (153 mg、55%) を白色固体として得た。

【0743】

無水DCM (2 mL) 中の169-1 (54 mg、0.13 mmol) の溶液に、コリジン (95 μL 、0.78 mmol)、DMTrCl (262 mg、0.78 mmol) および AgNO_3 (66 mg、0.39 mmol) を室温に加えた。この混合物を一晩攪拌し、次にDCM (5 mL) で希釈した。この混合物を充填済みセライト漏斗に通して濾過し、濾液を NaHCO_3 水溶液、1.0 Mクエン酸溶液、次いでブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE中25% EA~100% EA) で精製して、169-2 (83.5 mg、63.6%) を得た。

【0744】

THF (1 mL) 中の169-2 (83 mg、0.081 mmol) の溶液に、THF

中1M TBAF溶液(0.122mL、0.122mmol)を氷浴温度で加えた。この混合物を1.5時間撹拌した。この混合物をEAで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM~DCM中5%MeOH)で精製して、169-3(66.6mg、91%)を白色気泡として得た。

【0745】

169-3(66.6mg、0.074mmol)をトルエンおよびTHFと同時蒸発させた(3回)。ビス(POC)ホスフェート(33mg、0.96mmol)を加え、その後トルエン(3回)と同時蒸発させた。この混合物を無水THF(1.5mL)中に溶解させ、氷浴中で(0~5℃)冷却した。3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール(13mg、0.11mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(54μL、0.3mmol)、およびBOP-Cl(28mg、0.11mmol)を順に加えた。この混合物を0~5℃で2時間撹拌し、EtOAcで希釈し、1.0Mクエン酸、NaHCO₃飽和水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。残渣を、CH₂Cl₂:i-PrOH(4~10%勾配)を用いるシリカ(10gカラム)上で精製して、169-4(68mg、76%)を白色固体として得た。

【0746】

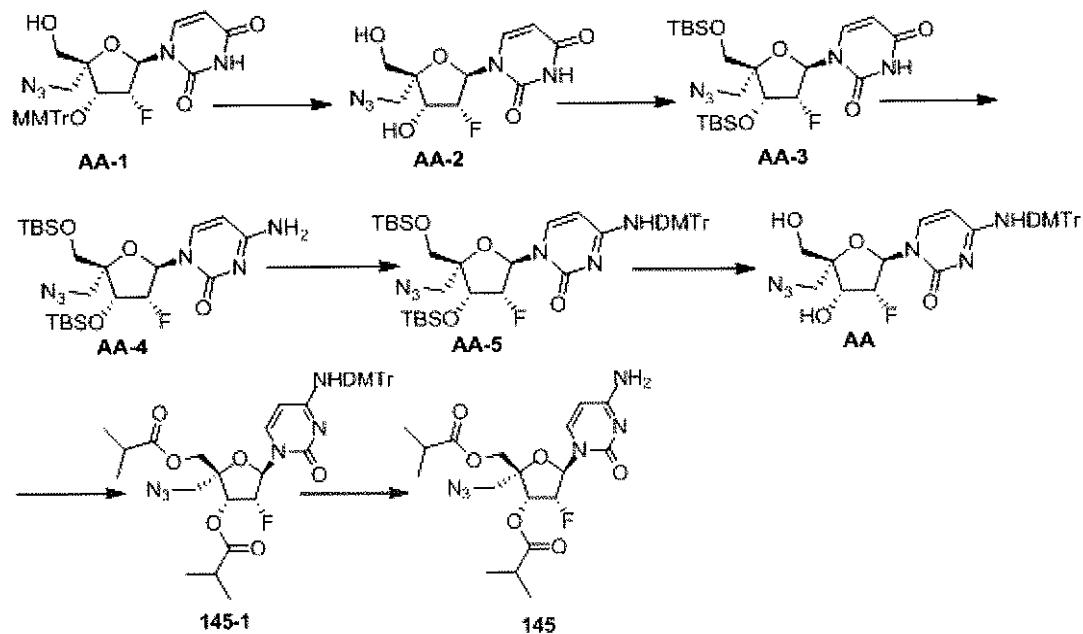
169-4(68mg、0.07mmol)を80%HCOOH中に溶解させた。この混合物を室温で2時間撹拌した。溶媒を室温で蒸発させ、トルエン(3回)と同時蒸発させた。残渣を50%CH₃CN/H₂O中に溶解させ、CH₃CNおよびH₂Oを用いる逆相HPLC(C18)上で精製した。生成物を凍結乾燥して、169(4.8mg、14%)を白色気泡として得た。ESI-LCMS: m/z = 613.1[M+H]⁺, 1225.2 [2M+H]⁺。

【0747】

実施例94

化合物145

【化484】



AA-1(2.20g、3.84mmol)を、室温(18℃)の80%HCOOH(40mL)中に溶解させた。この混合物を室温で12時間撹拌した。溶媒を低下下で除去した。残渣を、ヘキサン中50%EAを用いるカラムクロマトグラフィで精製して、AA

−2 (1.05 g, 91.3%) を白色固体として得た。

【0748】

無水ピリジン (20 mL) 中の AA−2 (1 g, 3.32 mmol) の攪拌溶液に、T B S C l (747 mg, 4.98 mmol) およびイミダゾール (451 mg, 6.64 mmol) を N_2 雰囲気下、室温 (16°C) で加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固し、残渣を EA (100 mL) 中に溶解させた。この溶液を $NaHCO_3$ 飽和溶液およびブラインで洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥させた。この溶液を濃縮乾固し、残渣をヘキサン中20% EAを用いるシリカゲルカラム上で精製して、AA−3 (1.4 g, 79.5%) を白色固体として得た。

【0749】

無水 CH_3CN (28 mL) 中の AA−3 (1.50 g, 2.83 mmol, 1.00 当量) の攪拌溶液に、T P S C l (1.71 g, 5.80 mmol, 2.05 当量)、D M A P (691.70 mg, 5.66 mmol, 2.00 当量) および T E A (573.00 mg, 5.66 mmol, 2.00 当量) を室温 (15°C) で加えた。この混合物を2時間攪拌した。 $NH_3 \cdot H_2O$ (20 mL) を加え、この混合物を3時間攪拌した。この混合物を EA (3×60 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中30% EA) 上で精製して、AA−4 (2.3 g, 未精製) を黄色の気泡として得た。

【0750】

無水 D C M (20 mL) 中の AA−4 (1.90 g, 2.34 mmol) の攪拌溶液に、D M T r C l (1.82 g, 3.49 mmol) および 2, 4, 6−トリメチルピリジン (1.00 g, 8.25 mmol) を N_2 雰囲気下、室温 (15°C) で加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。 $MeOH$ (20 mL) を加えた。この混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣を EA (80 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (D C M 中5% $MeOH$) 上で精製して、AA−5 (1.4 g, 未精製) を白色固体として得た。

【0751】

AA−5 (2.40 g, 2.60 mmol) を T B A F (10 mL, THF 中1 M) 中に溶解させた。この混合物を室温 (15°C) で30分間攪拌した。この混合物を濃縮乾固し、残渣を EA (60 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (D C M 中5% $MeOH$) 上で精製して、AA (1.50 g, 95.8%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 625.3 $[M + Na]^+$ 。

【0752】

ピリジン (1 mL) 中の AA (60.0 mg, 99.57 μmol , 1.00 当量) の溶液に、イソ酪酸無水物 (31.50 mg, 199.13 μmol , 2.00 当量) を N_2 雰囲気下、室温 (15°C) で一度に加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣を EA および水に分配した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。この混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE 中30% EA) で精製して、145−1 (59.00 mg, 79.77%) を白色固体として得た。

【0753】

145−1 (57.00 mg, 76.74 μmol , 1.00 当量) を 80% CH_3COOH (8 mL) 中に溶解させた。この溶液を室温 (15°C) で12時間攪拌した。この混合物を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (D C M 中2.5% $MeOH$) 上で精製して、145 (23.00 mg, 68.05%) を白色気泡として得た。ESI-MS: m/z 441.2 $[M+H]^+$, 463.2 $[M+Na]^+$ 。

【0754】

実施例 95

10

20

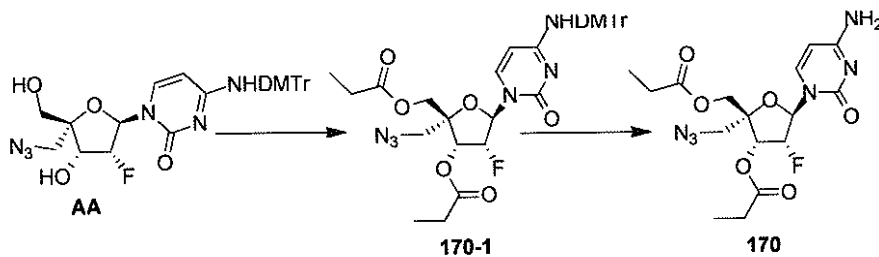
30

40

50

化合物 170

【化 485】



10

170-1を、ピリジン(1mL)中のAA(60.00mg、99.57 μ mol、1.00当量)およびプロピオン酸無水物(25.92mg、199.13 μ mol、2.00当量)を用いて、145-1と同様に調製した。170-1(白色固体、56.00mg、78.69%)。

【0755】

170を、170-1(54.00mg、75.55 μ mol、1.00当量)を用いて、145と同様に調製した。170(白色気泡、18.00mg、57.78%)。ES I-MS: m/z 413.1 [M+H]⁺。

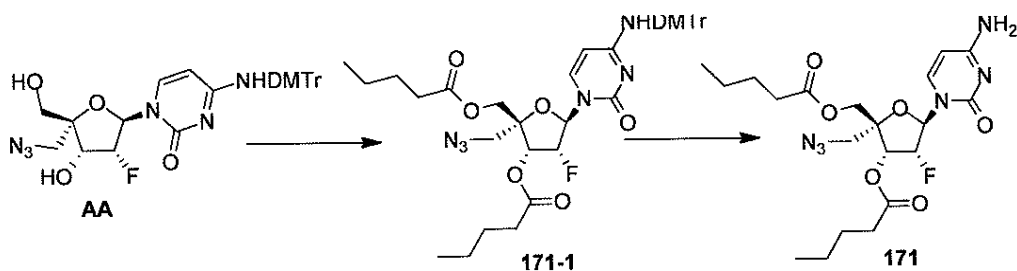
20

【0756】

実施例 96

化合物 171

【化 486】



30

171-1を、ピリジン(1mL)中のAA(62.00mg、102.89 μ mol、1.00当量)およびペンタン酸無水物(38.32mg、205.77 μ mol、2.00当量)を用いて、145-1と同様に調製した。171-1(白色固体、60.00mg、75.65%)。

【0757】

40

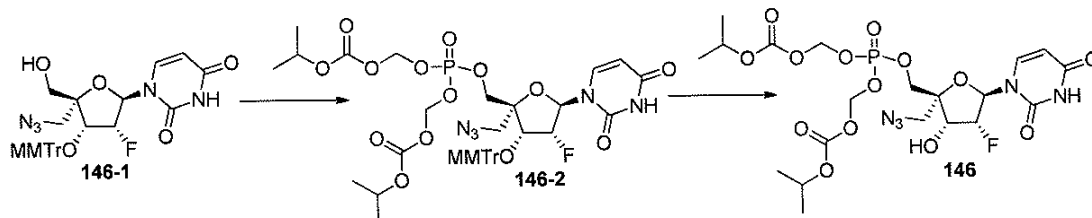
171を、171-1(75.00mg、97.30 μ mol、1.00当量)を用いて、145と同様に調製した。171(白色気泡、28.00mg、61.43%)。ES I-MS: m/z 469.2 [M+H]⁺。

【0758】

実施例 97

化合物 146

【化 4 8 7】



146-2 (40.7 mg、53%) を、146-1 (50 mg、0.087 mmol) およびビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)ホスフェート (58 mg、0.175 mmol) から、THF (0.4 mL) 中のDIPEA (75 μ L、0.52 mmol)、BOP-Cl (66.2 mg、0.26 mmol)、および3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール (30 mg、0.26 mmol) を用いて、169-4と同様に、同様に調製した。

【0759】

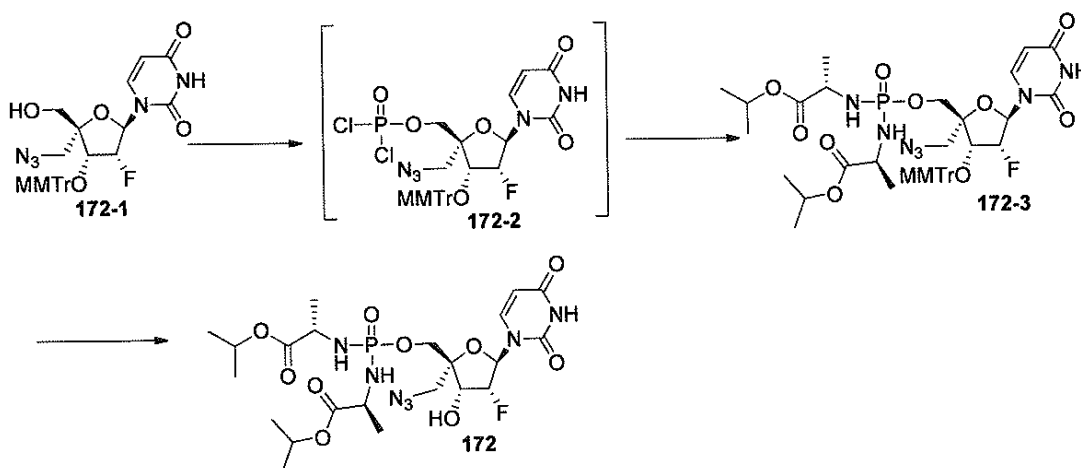
146-2 (40 mg、0.045 mmol) を、無水CH₃CN (0.5 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中4N HCl (34 μ L、0.135 mmol) を0~5℃で加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。無水EtOH (200 μ L) を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエン (3回) と同時蒸発させた。残渣をMeOH/CH₂Cl₂ (5~7% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製し、凍結乾燥して、146 (15.4 mg、76%) を白色気泡として得た。ESI-LCMS: m/z = 614.15[M+H]⁺, 1227.2 [2M+H]⁺。

【0760】

実施例 98

化合物 172

【化 4 8 8】



172-1 (100 mg、0.174 mmol) を、無水ピリジン (3回)、トルエン (3回) およびCH₃CN (3回) と同時蒸発させ、高真空下で一晩乾燥させた。172-1をCH₃CN (2 mL) 中に溶解させた。プロトンスポンジ (112 mg、0.52 mmol)、POCl₃ (49 μ L、0.52 mmol) を0~5℃で加えた。この混合物を0~5℃で3時間攪拌して、中間体172-2を得た。この溶液に、L-アラニンイソプロピルエステルヒドロクロリド (146 mg、0.87 mmol)、およびTEA (114 μ L、1.74 mmol) を加えた。この混合物を0~5℃で4時間攪拌した。こ

の混合物を 0～5℃で 2 時間攪拌し、その後 EtOAc で希釈した。この混合物を 1.0 M クエン酸、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (0～7% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、172-3 (67 mg、43.7%) を白色固体として得た。

【0761】

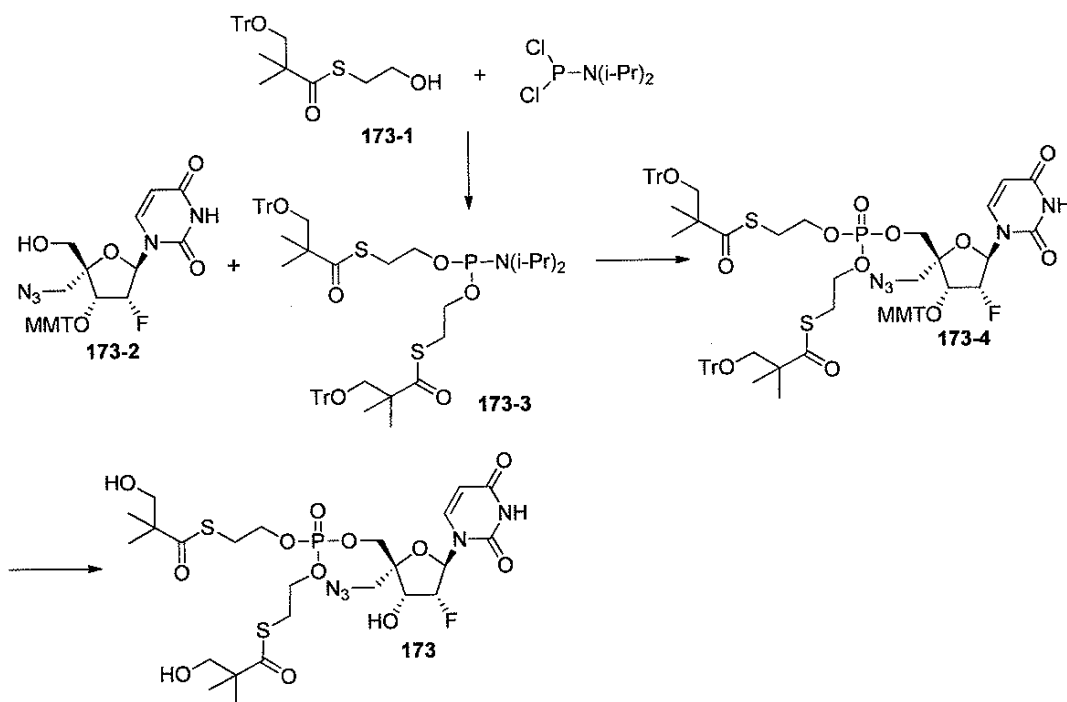
172-3 (65 mg、0.074 mmol) を無水 CH₃CN (0.5 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中 4N HCl (55 μL、0.22 mmol) を 0～5℃で加えた。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。ジオキサン中 4N HCl (15 μL) を 2 回に分けて加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。無水 EtOH (300 μL) を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエン (3 回) と同時蒸発させた。残渣を 50% CH₃CN/H₂O 中に溶解させ、CH₃CN および水を用いる逆相 HPLC (C18) 上で精製し、凍結乾燥して、172 (9 mg、20%) を白色気泡として得た。ESI-LCMS: m/z = 608.15[M+H]⁺, 1215.3 [2M+H]⁺.

【0762】

実施例 99

化合物 173

【化 489】



THF (25 mL) 中の 173-1 (4.7 g、11.2 mmol; Villard et al., Bioorg. Med. Chem. (2008) 16:7321-7329 の手順に従って調製) および Et₃N (3.4 mL、24.2 mmol) の溶液を、-75℃の THF (35 mL) 中の N,N-ジイソプロピルホスホロジクロリド (N,N-diisopropylphosphorodichloridite) (1.0 mL、5.5 mmol) の攪拌溶液に、1 時間かけて滴加した。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮した。油状の残渣を EtOAc/ヘキサン (2～20% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上で精製して、173-3 (1.4 g、26%) を得た。

【0763】

CH₃CN (1.0 mL) 中の 173-2 (50 mg、0.08 mmol) および 173-3 (110 mg、0.11 mmol) の溶液に、5-(エチルチオ)テトラゾール (

0.75 mL、0.16 mmol; CH₃CN中0.25 M)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を-40℃に冷却し、CH₂Cl₂ (0.3 mL)中の3-クロロペルオキシ安息香酸 (37 mg、0.16 mmol)の溶液を加えた。この混合物を1時間かけて室温に温めた。反応をNaHCO₃飽和水溶液中の7% Na₂S₂O₃溶液でクエンチした。この混合物をEtOAcで希釈し、層を分割した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をEtOAc/ヘキサン (30~100% 勾配)を用いるシリカゲルカラム上で精製して、173-4 (52 mg、45%)を得た。

【0764】

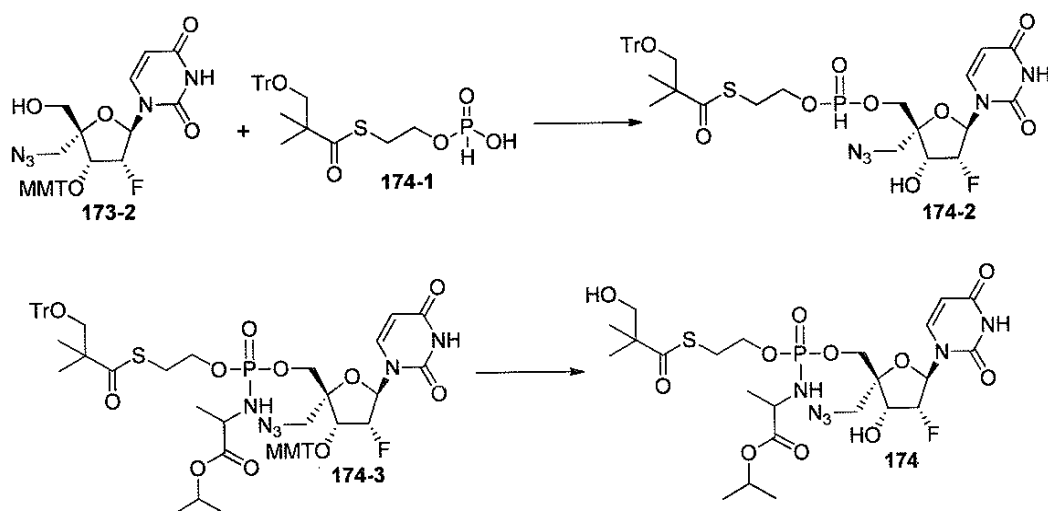
MeCN (0.5 mL) およびHCl (45 μL; ジオキサン中4 N) 中の173-4 (52 mg、0.036 mmol)の溶液を室温で20時間攪拌した。反応をMeOHでクエンチし、溶媒を蒸発させた。残渣をトルエンと同時蒸発させ、MeOH/CH₂Cl₂ (4~10% 勾配)を用いるシリカゲルカラム上で精製して、173 (14 mg、51%)を得た。ESI-LCMS: m/z = 702 [M+H]⁺.

【0765】

実施例100

化合物174

【化490】



174-1 (0.14 g、0.24 mmol; 2007年12月28日に出願された国際公開第2008/082601号に記載される手順に従って調製) および173-2 (120 mg、0.2 mmol)の混合物を、ピリジンと蒸発させることにより無水にし、その後ピリジン (3 mL) 中に溶解させた。塩化ピバロイル (48 μL) を-15℃で滴加した。この混合物を-15℃で2時間攪拌した。反応をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をEtOAc/ヘキサン (30~100% 勾配)を用いるシリカゲルカラム上で精製して、174-2 (50 mg、24%)を得た。

【0766】

CCl₄ (0.8 mL) 中の174-2 (43 mg; 0.04 mmol)、L-バリンイソプロピルエステルヒドロクロリド (20 mg、0.12 mmol) およびEt₃N (33 μL、0.24 mmol)の混合物を、室温で2時間攪拌した。この混合物をEtOAcで希釈した。この混合物をNaHCO₃飽和水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をi-PrOH/CH₂Cl₂ (2~10% 勾配)を用いるシリカゲルカラム上で精製して、174-3 (35 mg、75%)を得た

。

【0767】

MeCN (0.4 mL) および HCl (40 μ L; ジオキサン中 4 N) 中の 174-3 (35 mg、0.03 mmol) の溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応を MeOH を添加することによりクエンチし、溶媒を蒸発させた。残渣をトルエンと同時蒸発させ、MeOH/CH₂Cl₂ (4~10% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上で精製して、174 (11 mg、56%) を得た。ESI-LCMS: m/z = 655 [M+H]⁺.

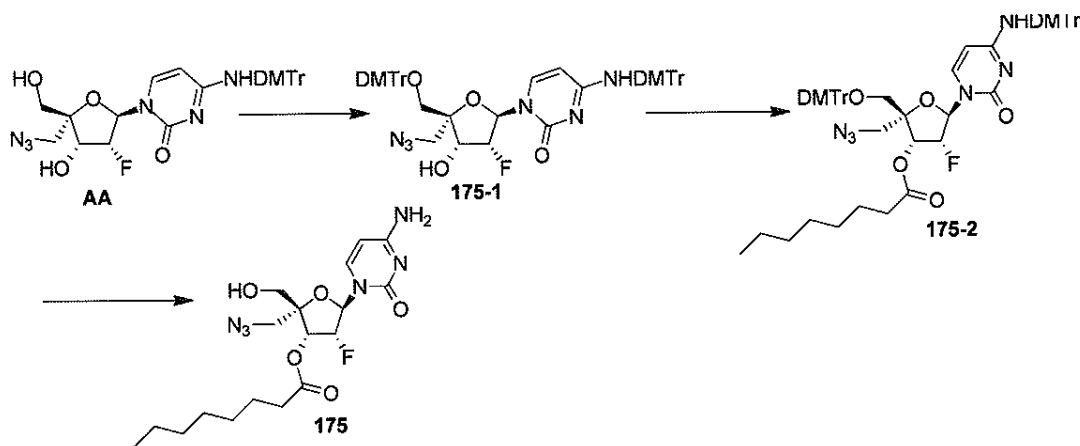
【0768】

実施例 101

化合物 175

10

【化 491】



20

無水ピリジン (0.5 mL) 中の AA (300.0 mg、497.83 μ mol) の攪拌溶液に、DMTrCl (337.36 mg、995.66 μ mol) を N₂ 雰囲気下、室温 (17°C) で加えた。この溶液を 50°C~60°C で 12 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣を EA (40 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗 30
 浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。残渣を PE 中 20% EA を用いるシリカゲルカラム上で精製して、175-1 (300 mg、66.59%) を白色固体として得た。

【0769】

無水ピリジン (0.5 mL) 中の 175-1 (100.00 mg、110.50 μ mol) の攪拌溶液に、DMAP (6.75 mg、55.25 μ mol)、DCC (22.80 mg、110.50 μ mol) および n-オクタン酸 (31.87 mg、221.00 μ mol) を N₂ 雰囲気下、室温 (18°C) で加えた。この溶液を室温で 12 時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を PE 中 15% EA を用いるシリカゲルカラム上で精製して、175-2 (98.00 mg、86.0%) を白色気泡として得た。 40

【0770】

175-2 (90.00 mg、87.28 μ mol) を、室温 (16°C) の 80% CH₃COOH (20 mL) 中に溶解させた。この混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応を MeOH でクエンチし、この混合物を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 5% MeOH) 上で精製して、175 (33.00 mg、88.7%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 427.2 [M+H]⁺.

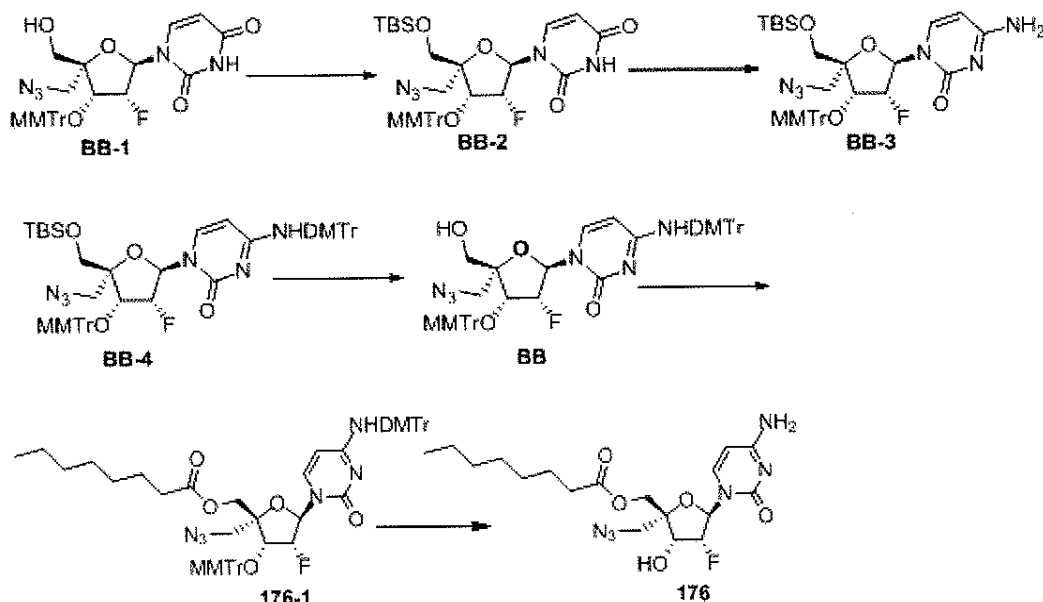
【0771】

実施例 102

化合物 176

50

【化 4 9 2】



10

無水ピリジン（1 mL）中のBB-1（500.00 mg、0.87 mmol）の攪拌溶液に、TBSCl（236.5 mg、1.57 mmol）をN₂下、20℃で加えた。この溶液を50℃～60℃で12時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をEA（50 mL）中に溶解させた。この溶液をNaHCO₃飽和溶液およびブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。この溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して、BB-2（510.00 mg、85.06%）を白色固体として得た。

【0772】

無水MeCN（6 mL）中のBB-2（430.00 mg、625.15 mmol）の攪拌溶液に、TPSCl（368.65 mg、1.25 mmol）、DMAP（152.75 mg、1.25 mmol）およびTEA（126.52 mg、1.25 mmol）を室温で加えた。この混合物を2時間攪拌した。NH₄OH（8 mL）を加え、この混合物を3時間攪拌した。この混合物をEA（3×40 mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中25%EA）上で精製して、BB-3（500 mg、未精製）を黄色の気泡として得た。

30

【0773】

無水DCM（7 mL）中のBB-3（500 mg、未精製、0.72 mmol）の攪拌溶液に、DMTrCl（365 mg、1.0 mmol）およびコリジン（305 mg、2.5 mmol）およびAgNO₃（184 mg、1.08 mmol）をN₂雰囲気下、室温で（15℃）加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。MeOH（5 mL）を加えた。この混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣をEA（50 mL）中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中5%MeOH）上で精製して、BB-4（500 mg、70.3%）を白色固体として得た。

40

【0774】

BB-4（1.00 g、1.01 mmol）をTBAF（5 mL、THF中1M）中に溶解させ、室温で30分間攪拌した。この混合物をEA（100 mL）で希釈した。この混合物を水およびブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。有機相を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム（PE中30%EA）上で精製して、BB（0.80 g、9

50

1. 5%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 873.7 $[M+1]^+$.

【0775】

無水ピリジン (1. 5 mL) 中の BB (100. 00 mg、114. 29 μmol) の溶液に、DMA P (2. 79 mg、22. 86 μmol)、DCC (70. 75 mg、342. 88 μmol) および *n*-オクタン酸 (49. 45 mg、342. 88 μmol) を N_2 雰囲気下、室温 (18 $^{\circ}\text{C}$) で加えた。この溶液を室温で12時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を PE 中 15% EA を用いるシリカゲルカラム上で精製して、176-1 (95. 00 mg、83. 03%) を白色気泡として得た。

【0776】

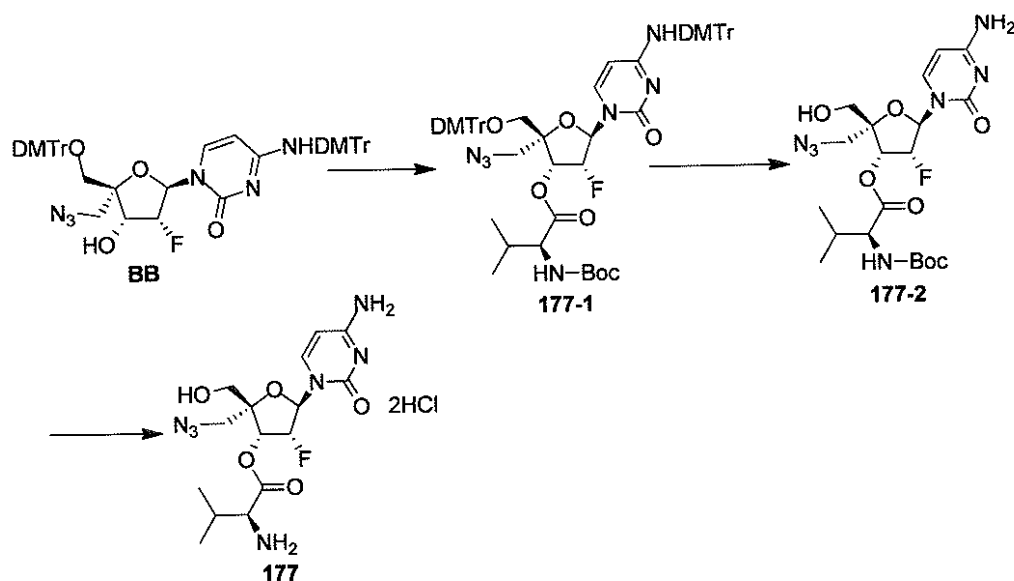
176-1 (110. 00 mg、109. 87 μmol) を、室温 (15 $^{\circ}\text{C}$) の 80% CH_3COOH (25 mL) 中に溶解させた。この混合物を12時間攪拌した。反応を MeOH でクエンチし、この溶液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 5% MeOH) 上で精製して、176 (30. 00 mg、64. 03%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 427.2 $[M+H]^+$.

【0777】

実施例 103

化合物 177

【化493】



177-1 を、BB (250. 0 mg、276. 25 μmol)、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (360. 11 mg、1. 66 mmol) および TEA (83. 86 mg、828. 75 μmol) を用いて、143-1 と同様に調製した。177-1 (白色気泡、220. 0 mg、72. 12%)。

【0778】

177-2 を、177-1 (230. 00 mg、208. 29 μmol 、1. 00 当量) を用いて、143-2 と同様に調製した。177-2 (白色気泡、80. 00 mg、77. 66%)。

【0779】

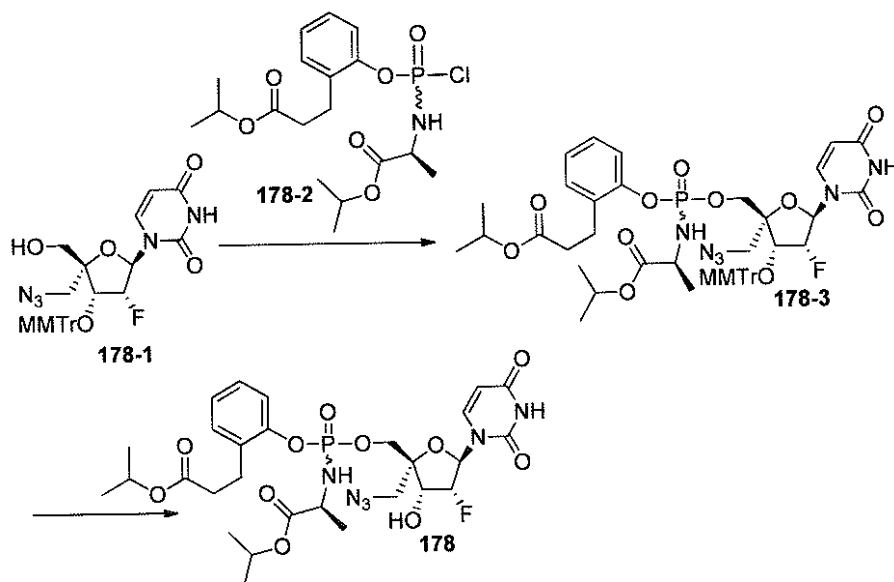
177 を、177-2 (100. 00 mg、200. 20 μmol 、1. 00 当量) を用いて、143 と同様に調製した。177 (白色固体、56 mg、59. 57%)。ESI-MS: m/z 400.0 $[M+H]^+$, 422.1 $[M+Na]^+$; 799.1 $[2M+H]^+$, 821.2 $[2M+Na]^+$.

【0780】

実施例 104

化合物 178

【化 494】



無水 CH_3CN (2.0 mL) 中の 178-1 (100 mg、0.175 mmol) の攪拌溶液に、 N -メチルイミダゾール (0.14 mL、1.4 mmol) を 0°C (氷/水浴) で加えた。178-2 (220 mg、0.53 mmol、0.5 mL の CH_3CN 中に溶解) (Bondada, L. et al., ACS Medicinal Chemistry Letters, (2013)4(8):747-751 に記載の基本手順に従って調製) を加えた。この溶液を $0\sim 5^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌した後、室温で 16 時間攪拌した。この混合物を $0\sim 5^\circ\text{C}$ に冷却し、EA で希釈し、その後水 (5 mL) を加えた。この溶液を 1.0 M クエン酸、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。残渣を EA/ヘキサン (25~100% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、178-3 (56.4 mg、33.7%) を白色気泡として得た。

【0781】

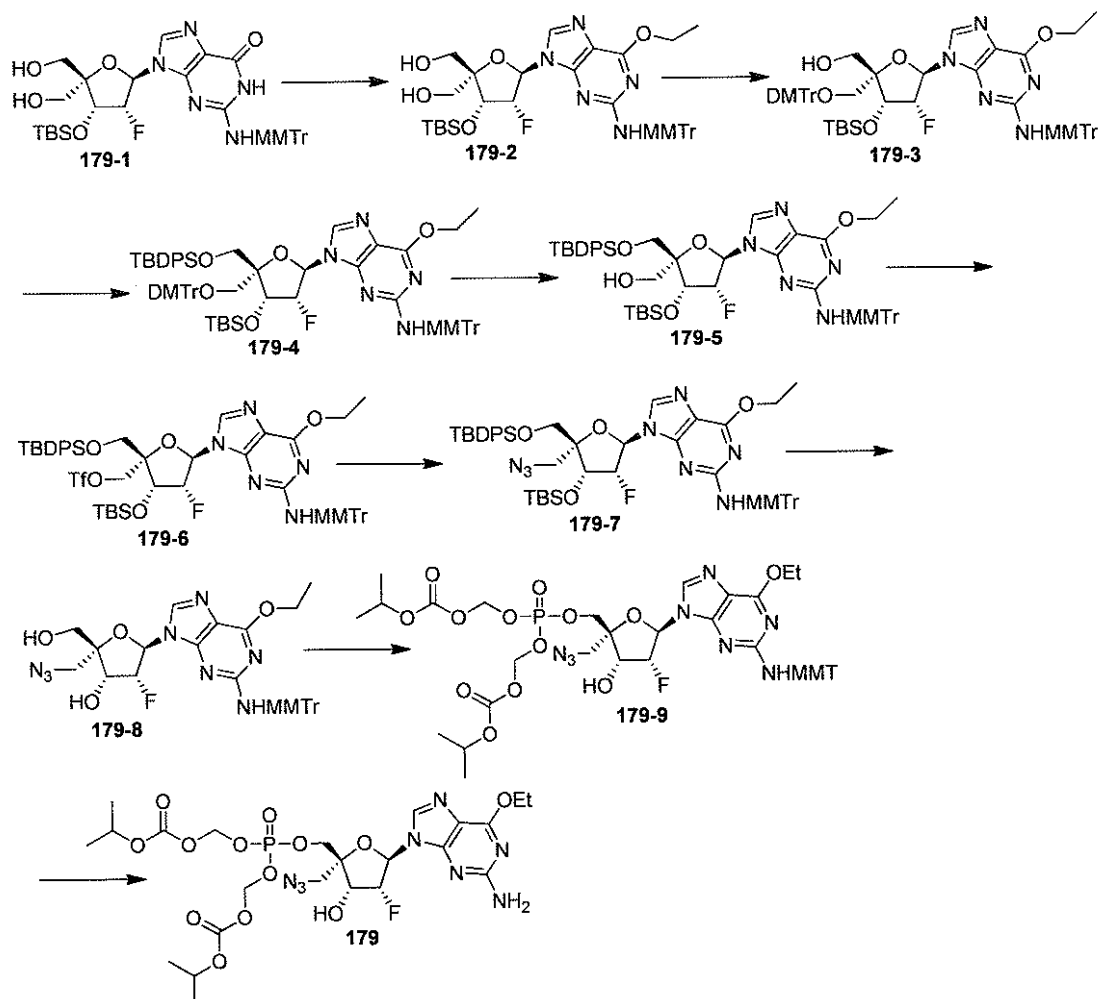
178-3 (56 mg、0.0585 mmol) を無水 CH_3CN (0.7 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中 4N HCl (44 μL 、0.176 mmol) を $0\sim 5^\circ\text{C}$ で加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。ジオキサン中 4N HCl (20 μL) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。無水 EtOH (100 μL) を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエン (3 回) と同時蒸発させた。残渣を $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1~7% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製し、凍結乾燥して、178 (27.6 mg、69%) を白色気泡として得た。ESI-LCMS: $m/z = 685.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0782】

実施例 105

化合物 179

【化 4 9 5】



10

20

無水ジオキサン（20 mL）中の179-1（1.92 g、27.3 mmol）、PP
h₃（1.43 g、54.7 mmol）、EtOH（0.25 g、54.7 mmol）の
攪拌溶液に、DIAD（1.11 g、54.7 mmol）を0℃で滴加した。この溶液を
25℃で15時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EAで抽出した。この混合物を水お
よびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮
して乾燥させ、残渣をシリカゲルカラム（DCM中2%~5% MeOH）上で精製して、
179-2（1.43 g、71%）を白色気泡として得た。

【0783】

DMF（15 mL）中の179-2（1.43 g、19.6 mmol）の攪拌溶液に、
TEA（0.59 g、58.8 mmol）およびDMTrCl（0.99 g、29.4 m
mol）を0℃で加えた。この溶液を25℃で12時間攪拌した。この混合物をMeOH
（1 mL）で処理し、EAで希釈した。この溶液を水およびブラインで洗浄した。有機層
を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中2% M
eOH）上で精製して、179-3（1.13 g、56%）を黄色固体として得た。

【0784】

無水ピリジン（10 mL）中の179-3（1.13 g、1.1 mmol）の攪拌溶液
に、TBDPSCl（0.91 g、3.3 mmol）およびAgNO₃（0.61 g、3
.3 mmol）を加えた。この混合物を25℃で15時間攪拌した。固体を濾去し、濾液
をEA（50 mL）で希釈した。この溶液をブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂S
O₄で乾燥させ、低下圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中2% MeOH）
上で精製して、179-4（1.22 g、88%）を白色気泡として得た。

30

40

50

【0785】

無水DCM (15 mL) 中の179-4 (1.22 g、1.0 mmol) の攪拌溶液に、 Cl_2CHCOOH (0.6 mL) を -78°C で加えた。この混合物を -20°C で1時間攪拌した。反応を NaHCO_3 飽和水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM中2% MeOH) で精製して、179-5 (0.52 g、56%) を白色気泡として得た。

【0786】

無水DCM (15 mL) およびピリジン (0.21 g、2.5 mmol) 中の179-5 (0.52 g、0.5 mmol) の攪拌溶液に、DCM (1 mL) 中の Tf_2O (0.30 g、1.0 mmol) を 0°C で滴加した。この混合物を 0°C で15分間攪拌した。反応を氷水でクエンチした。有機層を分割し、水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮して、179-6 (442 mg、未精製) を黄色の気泡として得た。

10

【0787】

無水DMF (5 mL) 中の179-6 (442 mg、0.4 mmol) の攪拌溶液に、 NaN_3 (131 mg、2.0 mmol) を加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EA (20 mL、2回) で抽出した。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機相を減圧下で蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中1% MeOH) 上で精製して、179-7 (352 mg、88%) を白色気泡として得た。

20

【0788】

MeOH (10 mL) 中の179-7 (352 mg、0.35 mmol) および NH_4F (392 mg、10.6 mmol) の混合物を、 80°C で12時間攪拌した。この混合物を室温に冷却した。固体を濾去した。溶媒を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中2%~5% MeOH) 上で精製して、未精製の179-8 (151 mg) を得た。粗生成物を分取HPLC (水および CH_3CN 中の0.1% NH_4HCO_3) で精製して、179-8 (71.5 mg、32%) を白色固体として得た。MS: m/z 641[M+H]⁺.

【0789】

30

179-8 (64 mg、0.1 mmol) およびビス (ピバロイルオキシメチル) ホスフェートの混合物を、トルエンとの蒸発により無水にした後、 CH_3CN (1 mL) 中に溶解させ、 0°C に冷却した。 BopCl (40 mg、0.15 mmol) およびNMI (40 μL 、0.5 mmol) を加えた。この混合物を 0°C で2時間攪拌した。 EtOAc を加え、この混合物を0.5 Nクエン酸水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、その後 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去し、残渣を CH_2Cl_2 中3% $i\text{-PrOH}$ を用いるシリカゲルカラム上で精製して、179-9 (38 mg、40%) を得た。

【0790】

CH_3CN (0.3 mL) および HCl (30 μL ; 4 Nジオキサン) 中の179-9 (30 mg、0.03 mmol) の溶液を、室温で100分間攪拌した。反応を EtOH でクエンチし、この混合物を蒸発させた。未精製残渣を $i\text{-PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3~10% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上で精製して、179 (10 mg、50%) を得た。ESI-LCMS: m/z = 681 [M+H]⁺.

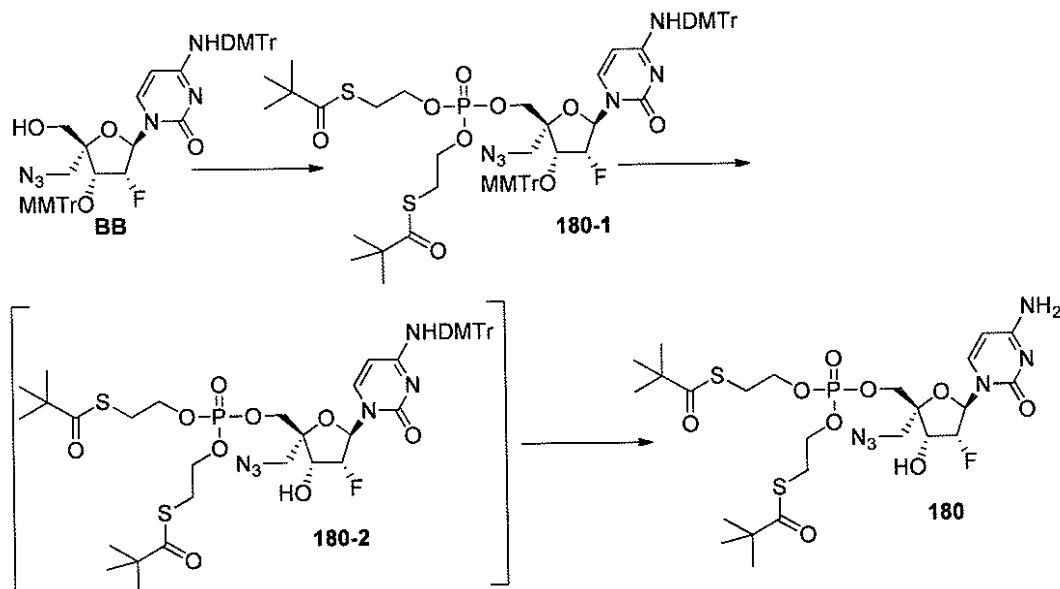
40

【0791】

実施例106

化合物180

【化 4 9 6】



無水 CH_3CN (2 mL) 中の BB (100 mg、0.114 mmol) の溶液に、 CH_3CN (1 mL) 中のビス-SATE-ホスホリアミデート (62.2 mg、0.14 mmol) の溶液、次いで、 CH_3CN 中の 5-エチルチオ-1H-テトラゾール (0.25 M; 0.56 mL、0.14 mmol) を 0~5℃ で滴加した。この混合物を Ar 下、0~5℃ で 2 時間攪拌した。DCM (1 mL) 中の 77% m-CPBA (49 mg、0.22 mmol) の溶液を加え、この混合物を Ar 下、0~5℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、1.0 M クエン酸、飽和 NaHCO_3 、およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。この混合物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を EA/ヘキサン (10~100% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、180-1 (72 mg、50.8%) を白色固体として得た。

【0792】

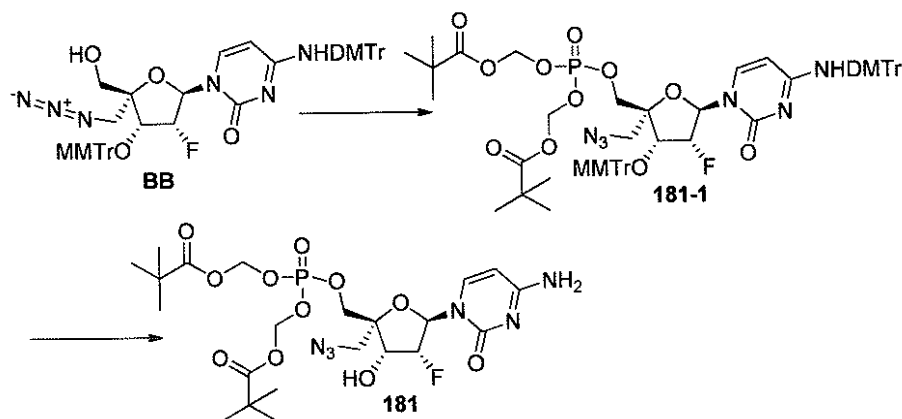
180-1 (72 mg、0.056 mmol) を無水 CH_3CN (1.0 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中 4 N HCl (87 μL 、0.35 mmol) を 0~5℃ で加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。中間体 180-2 が LCMS により認められた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエン (3 回) と同時蒸発させた。得られた残渣を 80% HCOOH (2 mL) に再溶解した。この混合物を室温で 4.5 時間攪拌した。溶媒を室温で蒸発させ、トルエン (3 回) と同時蒸発させた。無水 EtOH (3×5 mL) を加えた。残渣を 50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 中に溶解させ、 CH_3CN および H_2O を用いる逆相 HPLC (C18) 上で精製し、凍結乾燥して、180 (19.2 mg) を白色気泡として得た。ESI-LCMS: $m/z = 669.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1337.25 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0793】

実施例 107

化合物 181

【化 4 9 7】



10

181-1 (98 mg、72.6%) を、BB (100 mg、0.114 mmol) およびビス (tert-ブトキシカルボニルオキシメチル) ホスフェート (83 mg、0.35 mmol) から、THF (1.5 mL) 中の DIPEA (126 μ L、0.69 mmol)、BOP-Cl (87 mg、0.34 mmol)、および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (39 mg、0.34 mmol) を用いて、169-4 と同様に、同様に調製した。

20

【0794】

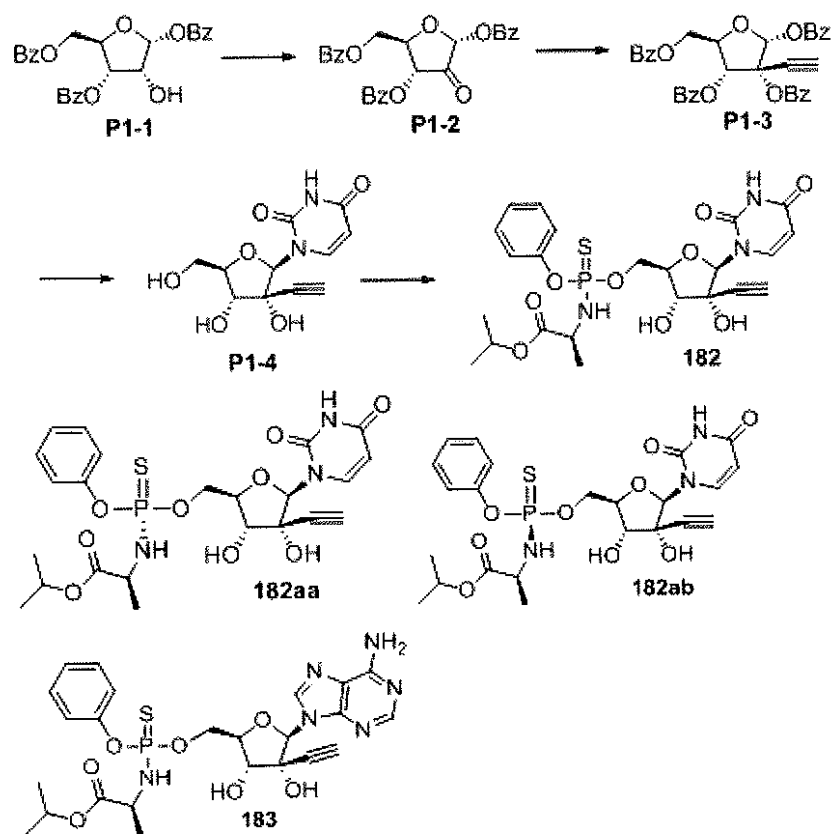
181 (30.2 mg、60%) を、146 と同様に、181-1 (98 mg、0.083 mmol) から調製した。ESI-LCMS: m/z = 609.15 $[M+H]^+$, 1217.3 $[2M+H]^+$.

【0795】

実施例 108

化合物 182 および化合物 183

【化 4 9 8】



10

20

化合物 182、182aa、182ab および 183 を、2014 年 6 月 27 日に公開された PCT 公開番号 WO 2014/96680 に記載の通りに調製した。182：ESI-LCMS: m/z 554.0 $[M+H]^+$; 182aa および 182ab: より早く溶出するジアステレオマー- ^{31}P NMR 67.1, LC/MS 552 $[M-1]$ ・より遅く溶出するジアステレオマー- ^{31}P NMR 67.9, LC/MS 552 $[M-1]$. 183: ESI-MS: m/z 576.9 $[M+H]^+$.

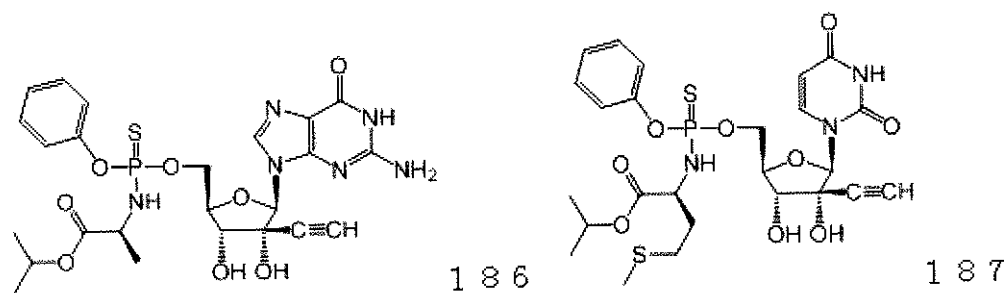
30

【0796】

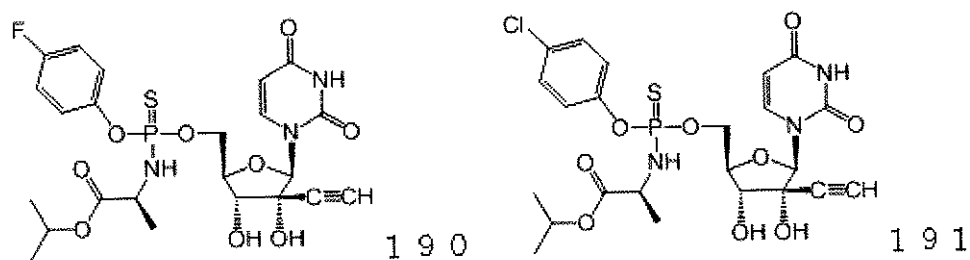
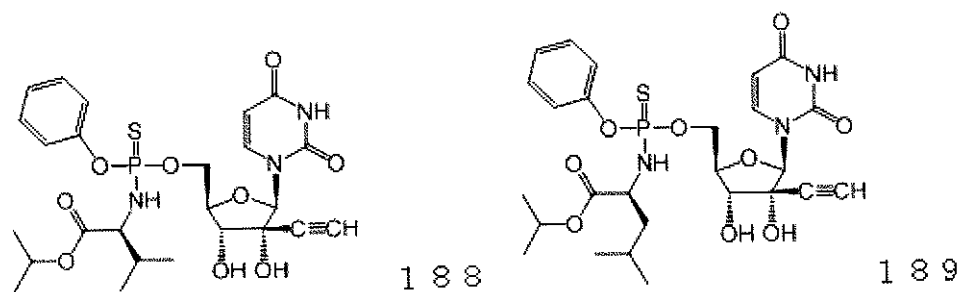
実施例 109

化合物 186 ~ 201

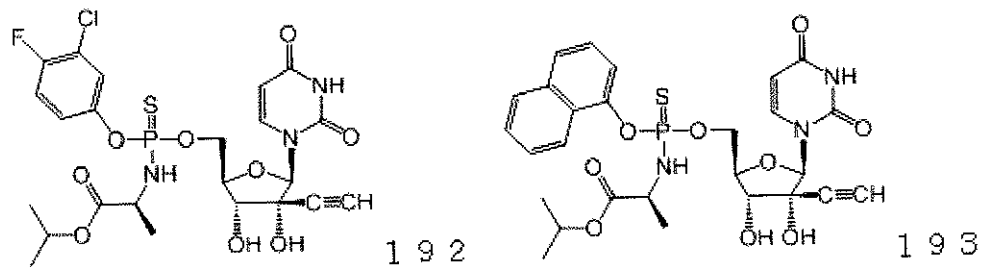
【化 4 9 9】



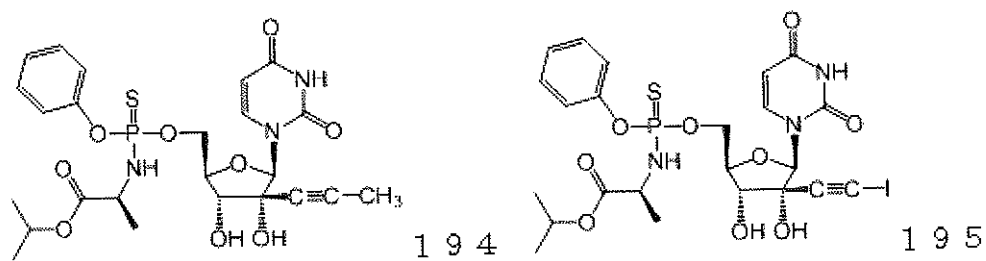
10



20

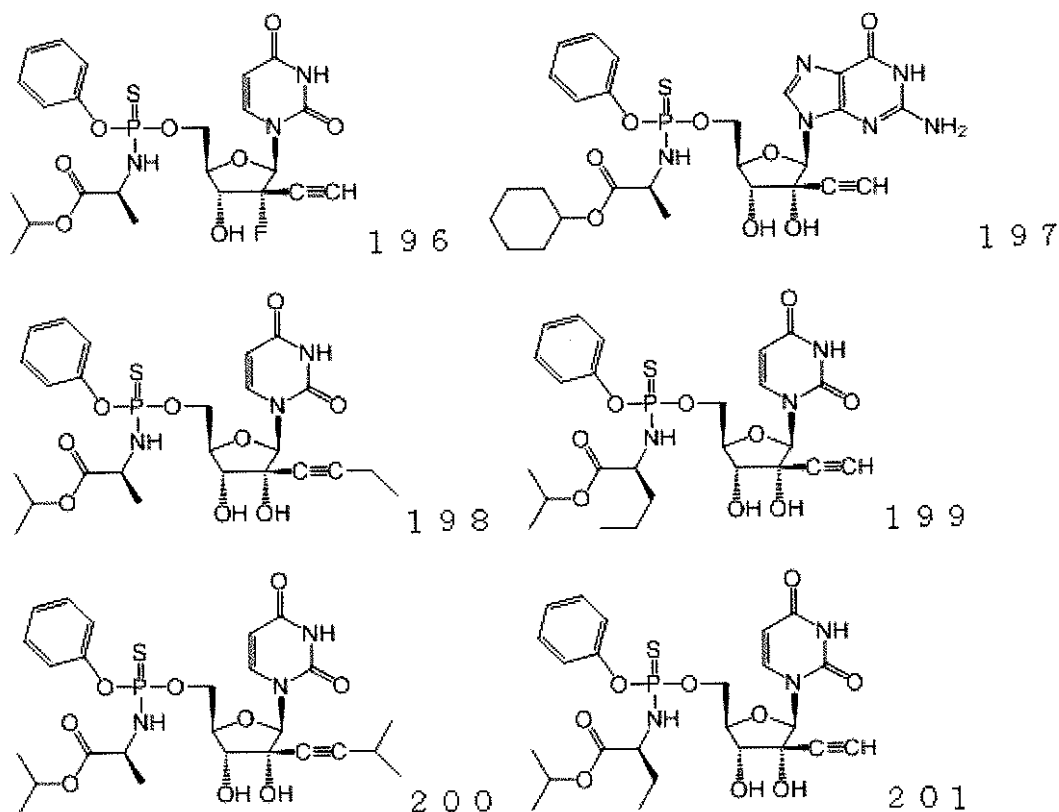


30



40

【化 5 0 0】



10

20

化合物 186 - 201 を、2014 年 6 月 27 日に公開された PCT 公開番号 WO 2014/96680 に記載される通りに調製した。186 : ESI-LCMS: m/z 593.0 $[M+H]^+$. 187 : ESI-LCMS: m/z 614.1 $[M+H]^+$. 188 : ESI-LCMS: m/z 582.1 $[M+H]^+$. 189 : ESI-LCMS: m/z 596.1 $[M+H]^+$. 190 : ESI-LCMS: m/z 672.0 $[M+H]^+$. 191 : ESI-LCMS: m/z 589.0 $[M+H]^+$. 192 : ESI-LCMS: m/z 606.0 $[M+H]^+$. 193 : ESI-LCMS: m/z 604.1 $[M+H]^+$. 194 : ESI-LCMS: m/z 568 $[M+H]^+$, 590 $[M+Na]^+$. 195 : ESI-LCMS: m/z 680 $[M+H]^+$. 196 : ESI-LCMS: m/z 578.0 $[M+Na]^+$. 197 : ESI-MS: m/z 633.1 $[M+H]^+$. 198 : ESI-LCMS: m/z 604 $[M+Na]^+$, 582 $[M+H]^+$. 199 : ESI-LCMS: m/z 582.0 $[M+H]^+$. 200 : ESI-LCMS: m/z 618 $[M+Na]^+$. 201 : ESI-LCMS: m/z 568.1 $[M+H]^+$.

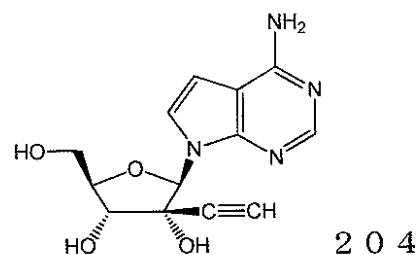
30

【 0 7 9 7】

実施例 110

化合物 204

【化 5 0 1】



40

化合物 204 を調製するための方法は、2009 年 8 月 4 日に出版された国際公開第 2

50

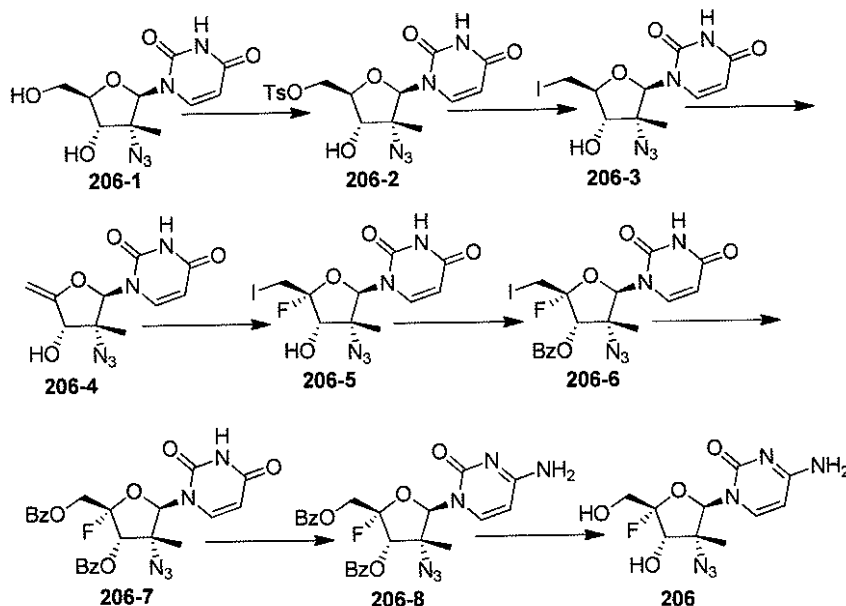
010/015643号に提供されている。

【0798】

実施例111

化合物206

【化502】



10

20

206-1 (1.0 g, 3.53 mmol) を、無水ピリジンと3回同時蒸発させて、 H_2O を除去した。無水ピリジン (9 mL) 中の206-1の氷冷溶液に、ピリジン (3 mL) 中のTsCl (808 mg, 4.24 mmol) を0℃で滴加し、この混合物を0℃で18時間攪拌した。反応物をLCMSでモニターし、その後 H_2O でクエンチした。低圧下で濃縮した後、残渣をEA (50 mL) 中に溶解させた。この溶液を $NaHCO_3$ 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を低圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中1% MeOH) で精製して、206-2 (980 mg, 63%) を白色固体として得た。

30

【0799】

アセトン (10 mL) 中の206-2 (980 mg, 2.24 mmol) の溶液に、NaI (1.01 g, 6.73 mmol) を加え、この混合物を一晩加熱還流した。反応物をLCMSでモニターした。反応が完了した後、この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をEA (50 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。この溶液を低圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中1% MeOH) で精製して、206-3 (700 mg, 79%) を固体として得た。

40

【0800】

無水THF (9 mL) 中の206-3 (700 mg, 1.78 mmol) の溶液に、DBU (817 mg, 5.34 mmol) を加え、この混合物を60℃に加熱した。この混合物を一晩攪拌し、LCMSでモニターした。反応を飽和 $NaHCO_3$ でクエンチし、EA (3×50 mL) で抽出した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を低圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中1% MeOH) で精製して、206-4 (250 mg, 53%) を白色固体として得た。

【0801】

無水MeCN (5 mL) 中の206-4 (250 mg, 0.94 mmol) の氷冷溶液

50

に、 $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (151 mg、0.94 mmol) および NIS (255 mg、1.13 mmol) を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、 LCMS で確認した。反応を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ および飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、 EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を分割し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM 中2%アセトン) で精製して、206-5 (170 mg、44%) を得た。

【0802】

無水 DCM (4 mL) 中の206-5 (270 mg、0.65 mmol) の溶液に、 DMP (158.6 mg、1.3 mmol)、および BzCl (137 mg、0.98 mmol) を加えた。この混合物を室温で4~5時間攪拌し、 LCMS で確認した。この混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 NaHCO_3 飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を低圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE 中20% EA) で精製して、206-6 (290 mg、86%) を固体として得た。

10

【0803】

無水 DMF (45 mL) 中の206-6 (900 mg、1.74 mmol) の溶液に、 NaOBz (2.5 g、17.4 mmol) および15-クラウン-5 (4.5 g、20.9 mmol) を加えた。この混合物を90~100℃で48時間攪拌した。この混合物を EA (100 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を低圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE 中20% EA) で精製して、206-7 (500 mg、56%) を固体として得た。

20

【0804】

無水 CH_3CN (5 mL) 中の206-7 (500 mg、0.98 mmol) の溶液に、 TPSCl (741 mg、2.45 mmol)、 DMP (299.6 mg、2.45 mmol) および NEt_3 (248 mg、2.45 mmol) を室温に加え、この混合物を一晩攪拌した。次に、この混合物を THF 中の NH_3 (5 mL) で処理し、その後さらに30分間攪拌した。この混合物を EA (100 mL) で希釈した。この溶液を0.5% AcOH 溶液で洗浄した。有機溶剤を無水 MgSO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM 中2%アセトン) で精製して、206-8 (257 mg、51.6%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0805】

30

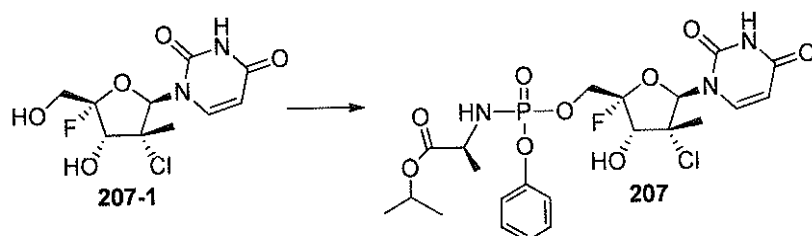
206-8 (80 mg、0.16 mmol) を n -ブチルアミン (3 mL) 中に溶解させた。この混合物を室温で一晩維持し、蒸発させた。残渣をメタノールから結晶化して、206 (30 mg) を得た。母液を $\text{Synergy 4 micron Hydro-RP}$ カラム (フェノメネクス社) 上の RP HPLC で精製した。50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中の0~30%のメタノールの直線勾配を溶出に使用した。対応する画分を合わせ、濃縮し、3回凍結乾燥することで、過剰な緩衝液を除去して、追加の206 (13 mg) を得た。206 (全収率43 mg、73%)。MS: m/z 299.7 $[\text{M}-1]^-$ 。

【0806】

実施例 112
化合物 207

40

【化503】



10

207-1 (30 mg, 0.1 mmol) を、 CH_3CN (2 mL) および N -メチルイミダゾール (200 μL) の混合物中に溶解させた。ホスホクロリデート (100 mg, 0.3 mmol) を加え、この混合物を室温で5日間維持した。この混合物を水および EA に分配した。有機層を分割し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。ホスホアミデートを、3%~10%の DCM 中メタノールの勾配におけるシリカゲルクロマトグラフィで単離した。対応する画分を濃縮し、Synergy 4 micron Hydro-RP カラム (フェノメネクス社) 上の RP HPLC で再精製した。0.1%ギ酸を含有する3%~95%の DCM 中メタノールの直線勾配を溶出に使用した。207を、Rp 異性体および Rs 異性体の混合物 (9 mg, 16%) として得た。MS: m/z 562.1 [M-1]⁻.

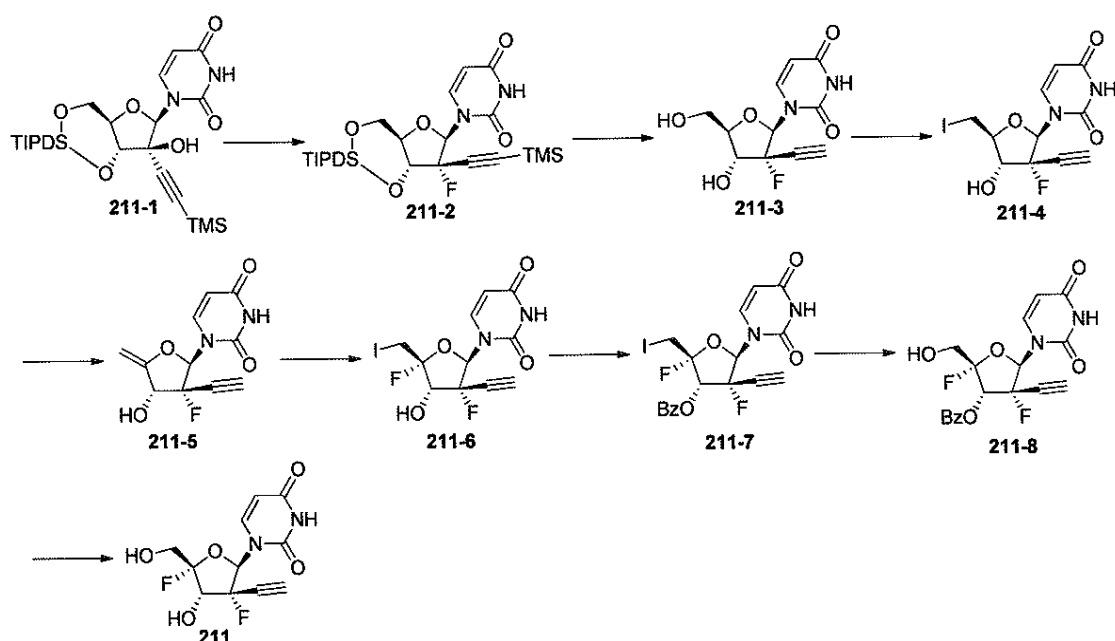
20

【0807】

実施例 113

化合物 211

【化504】



30

40

無水トルエン (200 mL) 中の 211-1 (23.0 g, 39.5 mmol) の溶液に、DAST (31.9 g, 198 mmol) を -78°C で滴加し、この溶液を -78°C で3時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、EA で抽出し (2 $\times$ 200 mL)、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。この溶液を低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 50% EA) 上で精製して、211-2 (16.5 g, 71%

50

）を黄色の気泡として得た。

【0808】

メタノール（100 mL）中の211-2（16.0 g、27.4 mmol）および NH_4F （3.0 g、82.2 mmol）の混合物を70℃で12時間攪拌した。反応物を冷却し、前記塩を濾去した。濾液を低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中3% MeOH）上で精製して、211-3（5.1 g、69.0%）を白色気泡として得た。

【0809】

無水THF（40 mL）中の211-3（4.1 g、15.2 mmol）、 PPh_3 （8.0 g、30.4 mmol）、イミダゾール（2.1 g、30.4 mmol）およびピリジン（18.2 mL）の攪拌懸濁液に、THF（20 mL）中の I_2 （5.8 g、22.8 mmol）の溶液を0℃で滴加した。この混合物を室温で12時間攪拌した。反応をMeOH（100 mL）でクエンチし、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中4% MeOH）上で精製して、純粋な211-4（4.4 g、77%）を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 381.1 $[\text{M}+1]^+$.

10

【0810】

無水THF（3 mL）中の211-4（2.5 g、0.7 mmol）の攪拌溶液に、DBU（2.1 g、14 mmol）を室温に加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。反応をHOAcでクエンチし、2-Me-テトラヒドロフランで希釈した。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中5% MeOH）上で精製して、211-5（1.1 g、68.9%）を白色気泡として得た。

20

【0811】

無水 CH_3CN （10 mL）中の211-5（800 mg、3.17 mmol）の攪拌溶液に、TEA・3HF（510 mg、3.17 mmol）およびNIS（785 mg、3.49 mmol）を0℃に加えた。この混合物を30分間攪拌し、室温に徐々に温め、1時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO_3 溶液および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液でクエンチし、EA（2×20 mL）で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して、純粋な211-6（695 mg、57.9%）を黄色固体として得た。

30

【0812】

ピリジン（3 mL）中の211-6（650 mg、1.63 mmol）の攪拌溶液に、 BzCl （507 mg、3.59 mmol）を0℃に加え、室温で12時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム（PE中50% EA）上で精製して、211-7（550 mg、67%）を白色気泡として得た。

【0813】

テトラブチルアンモニウムヒドロキシド（54～56%水溶液として9 mL、72 mmol）を、TFAで約pH4に中和し（1.5 mL）、この混合物をDCM（9 mL）中の211-7（375 mg、0.75 mmol）の溶液に加えた。m-クロロ過安息香酸（924 mg、60～70%、3.75 mmol）を激しく攪拌しながら分割して添加し、この混合物を一晩攪拌した。この混合物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（PE中50% EA）で精製して、211-8（230 mg、78.8%）を白色気泡として得た。ESI-MS: m/z 393.1 $[\text{M}+1]^+$.

40

【0814】

211-8（120 mg、0.24 mmol）を7N $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ （20 mL）で処理し、5時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中15% プロパン-2-オール）上で精製して、211（53 mg、60.2%）を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 288.8 $[\text{M}+1]^+$.

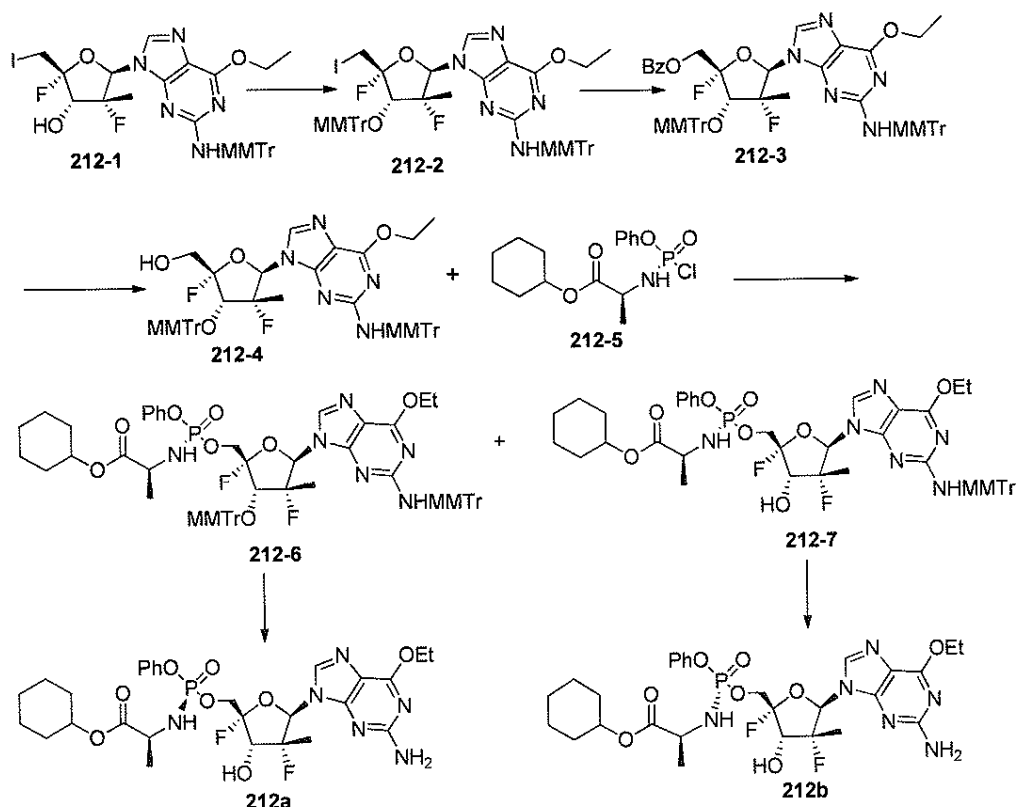
【0815】

50

実施例 114

化合物 212a および化合物 212b

【化 505】



DCM (3 mL) 中の 212-1 (0.47 g、0.65 mmol) の溶液に、AgNO₃ (0.22 g、1.29 mmol)、コリジン (0.15 g、1.29 mmol) および MMTroCl (0.3 g、0.974 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、フィルターを NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、212-2 (0.55 g、85%) を白色固体として得た。

【0816】

無水 DMF (10 mL) 中の 212-2 (0.5 g、0.5 mmol) の溶液に、NaOBz (0.72 g、5 mmol) および 15-クラウン-5 (0.9 mL) を加えた。この混合物を 95℃ で 72 時間攪拌した。この混合物を EA で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 10% EA) で精製して、212-3 (0.3 g、60%) を白色固体として得た。

【0817】

NH₃/MeOH (30 mL) 中の 212-3 (0.3 g、0.3 mmol) を室温で 18 時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE 中 20% EA) で精製して、212-4 (145 mg、56%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 890.5 [M+H]⁺。

【0818】

無水 CH₃CN (2.0 mL) 中の 212-4 (161 mg、0.16 mmol) の攪拌溶液に、N-メチルイミダゾール (118 μL、2.87 mmol) を 0~5℃ (氷/水浴) で加え、次いで、212-5 の溶液 (186 mg、0.54 mmol、2 mL の C

H₃CN中に溶解)を加えた。この溶液を0～5℃で4時間攪拌した。この混合物をEAで希釈し、水(15 mL)を加えた。この溶液をH₂O、50%クエン酸水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分割し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得て、これを0～40%EA/ヘキサンを用いるシリカゲル上で精製して、より早く溶出する異性体としての212-6(82.6 mg)およびより遅く溶出する異性体としての212-7(106 mg)を得た。

【0819】

212-6(82.6 mg、0.07 mmol)を無水CH₃CN(0.5 mL)中に溶解させ、ジオキサン中4N HCl(35 μL)を0～5℃で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、無水EtOH(100 μL)を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエンと3回同時蒸発させた。残渣を50%CH₃CN/H₂O中に溶解させ、アセトニトリルおよび水を用いる逆相HPLC(C18)上で精製し、その後凍結乾燥して、212a(19.4 mg)を得た。ESI-LCMS: m/z = 655.2[M+H]⁺, 653.15[M-H]⁻.

【0820】

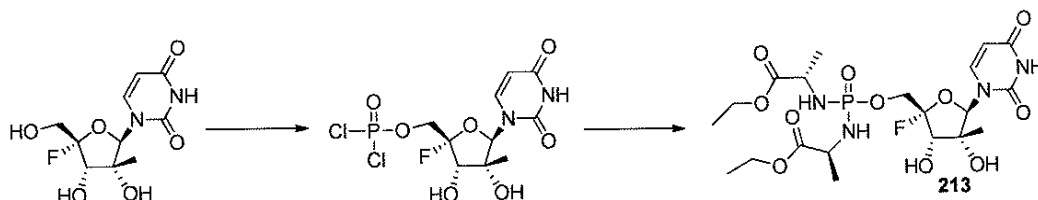
212-7(100 mg、0.083 mmol)を無水CH₃CN(0.5 mL)中に溶解させ、ジオキサン中4N HCl(50 μL)を0～5℃で加えた。212aを得るための手順に従って、212b(31.8 mg)を得た。ESI-LCMS: m/z = 655.2[M+H]⁺, 653.1[M-H]⁻.

【0821】

実施例115

化合物213

【化506】



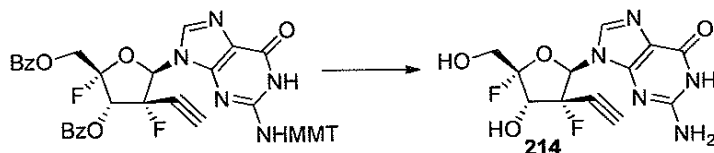
N₂下、0℃の無水CH₃CN(5 mL)中の前記ヌクレオシド(300 mg、1.09 mmol)およびプロトンスポンジ(467 mg、2.18 mmol)の溶液に、無水CH₃CN(1 mL)中のオキシ塩化リン(330 mg、2.18 mmol)の溶液を滴加した。この混合物を0℃で30分間攪拌し、(S)-エチル2-アミノプロパノエートの塩化水素塩(998 mg、6.52 mmol)および0℃のトリエチルアミン(1.5 mL、10.87 mmol)を加えた。この混合物を30℃で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、EA(3×20 mL)で抽出した。有機層を低圧下で濃縮し、残渣を逆相HPLCで精製して、213(20 mg、3%)を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 535[M-F]⁺.

【0822】

実施例116

化合物214

【化507】



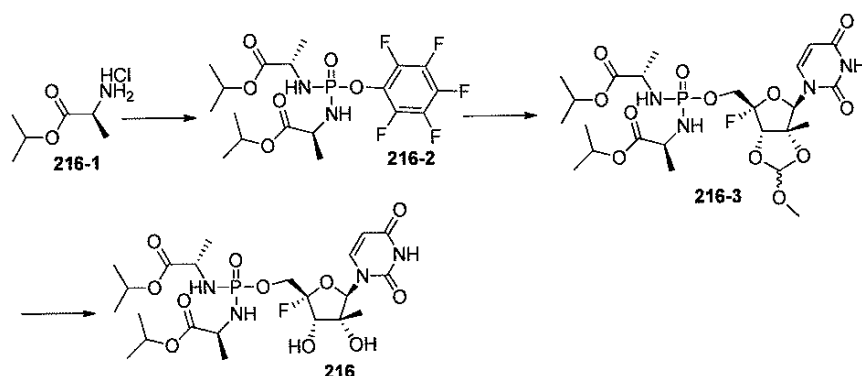
前記ヌクレオシド（140mg、0.42mmol）をn-ブチルアミン（0.5mL）中に溶解させた。この混合物を室温で2時間維持し、その後前記アミンを蒸発させた。残渣をEtOAc中に溶解させ、有機層を10%クエン酸で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、10カラム体積にわたる0%~12%のDCM中メタノールの直線勾配におけるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。生成物を含む画分を濃縮し、80%HCOOHで室温で1時間処理した。この混合物を蒸発乾固し、CH₃CNに懸濁した。沈殿物を分離し、CH₃CN（1mL）で洗浄し、乾燥させて、214（27mg、50%）を得た。MS: m/z 326.5 [M-1]⁻.

【0823】

実施例117

化合物216

【化508】



DCM（80mL）中の216-1（3.0g、18.0mmol）およびPOCl₃（1.35g、9.0mmol）の溶液に、DCM（20mL）中のTEA（3.6g、36.0mmol）を0℃で滴加した。この混合物を0℃で2時間攪拌した。DCM（20mL）中のペンタフルオロフェノール（1.65g、9.0mmol）およびTEA（0.9g、9.0mmol）の溶液を0℃で滴加し、この混合物を0℃で15時間攪拌した。反応が完了した後、この混合物を減圧下で濃縮した。残渣をTBMEで洗浄し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（PE中20%EA）で精製して、216-2（2.7g、62.7%）を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 491.1 [M+1]⁺.

【0824】

無水THF（2mL）中の1-（（3aR, 4R, 6S, 6aS）-6-フルオロ-6-（ヒドロキシメチル）-2-メトキシ-3a-メチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル）ピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオン（150mg、0.47mmol）の攪拌溶液に、t-BuMgClの溶液（0.46mL、THF中1M）を0℃で滴加した。この混合物を室温で40分間攪拌し、0℃に再冷却した。216-2（462mg、0.94mmol）の溶液を加え、この混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物をH₂Oでクエンチし、EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中50%EA）上で精製して、216-3を白色気泡（230mg、78%）として得た。

【0825】

216-3（230mg、0.37mmol）を80%HCOOH水溶液（20mL）中に溶解させ、この混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を低圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して粗生成物を得て、これをRP HPLC（HCOOH系）で精製して、216を2つのP異性体の混合物として得た（75mg、33%）。ESI-TO

10

20

30

40

50

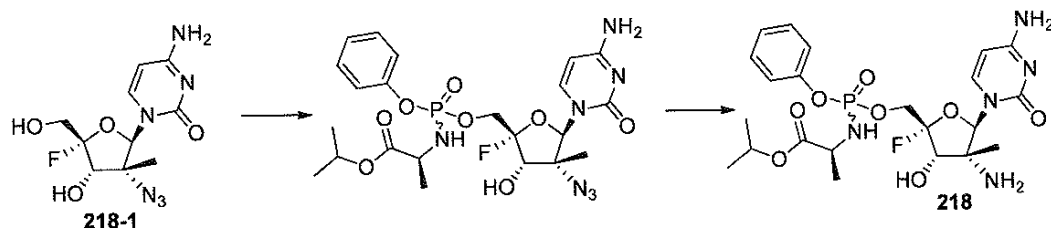
F-MS: m/z 583.0 $[M+H]^+$.

【0826】

実施例 118

化合物 218

【化509】



10

218-1 (30 mg、0.1 mmol) を CH_3CN (2 mL) および N -メチルイミダゾール (200 μL) の混合物中に溶解させた。ホスホクロリデート (100 mg、0.3 mmol) を加え、この混合物を一晩 40 $^{\circ}C$ で維持した。温度を 65 $^{\circ}C$ に上昇させ、1 時間加熱した。この混合物を水および EA に分配した。有機層を分割し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。アジド-ホスホルアミダートを Synergy 4 micron Hydro-RP カラム (フェノメネクス社) 上の RP HPLC で精製した。50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中の 30% ~ 100% のメタノールの直線勾配を溶出に使用した。アジド-ホスホルアミダート (8 mg) をピリジン/ Et_3N (3 mL、8:1 v/v) 中に溶解させ、0 $^{\circ}C$ に冷却した。 H_2S ガスをこの溶液に 10 分間通し、反応物を室温で 1 時間維持した。溶媒を蒸発させ、残渣を RP HPLC で単離した。対応する画分を合わせ、濃縮し、3 回凍結乾燥して過剰な緩衝液を除去し、218 (1.2 mg) を Rp 異性体および Rs 異性体の混合物として得た。MS: m/z 544.1 $[M+1]^+$.

20

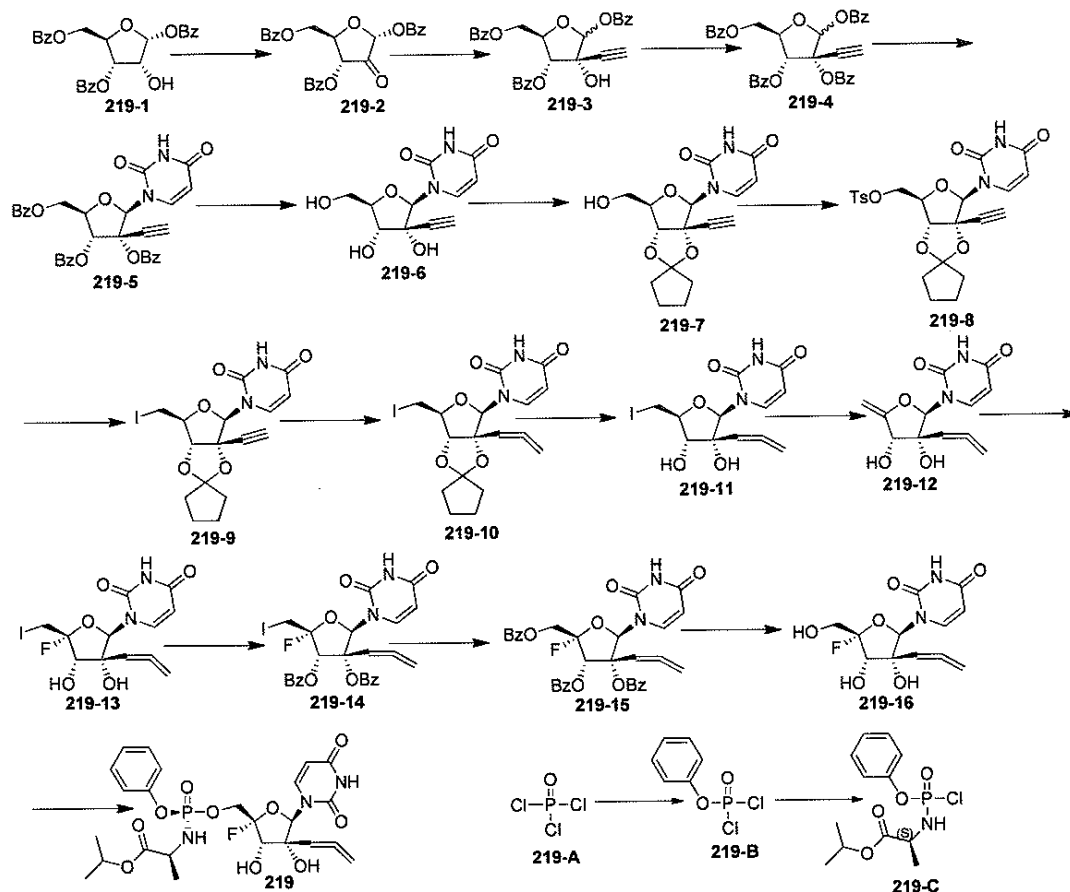
【0827】

実施例 119

化合物 219

30

【化 5 1 0】



無水 CH_3CN (2 L) 中の IBX (133.33 g、476 mmol) の溶液に、219-1 (100.0 g、216 mmol) を室温に加えた。この混合物を還流し、12 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を低下下で濃縮して、219-2 を黄色の油として得た (90.0 g、90.4%)。

【0828】

219-2 (50.0 g、108.70 mmol) を無水トルエンと 2 回同時蒸発させて、 H_2O を除去した。エチルマグネシウムブロミド (800 mL、400.0 mmol) を、THF (500 mL) 中の 73-2 の溶液に -78°C で 20 分間かけて滴加した。この混合物を -78°C で約 10 分間攪拌した。出発物質が消費されたとき、氷-アセトン冷却浴を取り除いた。この混合物を、攪拌しながら NH_4Cl 飽和溶液でクエンチし、その後室温に温めた。この混合物を EA で抽出し、セライトに通して濾過し、ブラインで洗浄した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、低下下で濃縮して、未精製の 219-3 を濃黄色の油として得た (48.0 g、収率：90.8%)。

【0829】

219-3 (200.0 g、411.52 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (2000 mL) 中に溶解させ、その後 DMAP (100.41 g、823.05 mmol) および Et_3N (124.94 g、1.23 mol) を室温に加えた。この混合物を塩化ベンゾイル (173.46 g、1.23 mol) で 0°C で処理した。室温で 12 時間攪拌した後、反応を H_2O でクエンチした。合わせた水相を DCM で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固して、黒色の油を得た。この油を PE 中 7%~20% EA を溶出剤として用いるカラムクロマトグラフィで精製して、黄色の油を得た。残渣を CH_3OH で研和し、濾過した。濾液を真空濃縮して、219-4 を白色固体として得た (30.0 g、36.4%)。

【0830】

ウラシル (34.17 g、305.08 mmol) を無水トルエンと2回同時蒸発させて、 H_2O を除去した。無水 MeCN (150 mL) 中のウラシルの攪拌懸濁液に、N、O-BSA (123.86 g、610.17 mmol) を室温で加えた。この混合物を1.5時間還流し、その後室温に冷却した。219-4 (90 g、152.54 mmol、無水トルエンと2回同時蒸発させて H_2O を除去) を加えた。次に、TMSOTf (237.05 g、1.07 mol) を室温で加えた。この混合物を70℃に加熱した後、一晩攪拌し、その後LCMSでモニターした。この混合物を室温に冷却し、NaHCO₃ 飽和溶液でクエンチした。この溶液をEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、その後低圧下で濃縮した。残渣を、PE中10%~50% EAを用いて溶出されるシリカゲルカラムを用いて精製して、219-5を白色固体として得た (45 g、50.9%)。

10

【0831】

219-5 (50 g、86.21 mmol) をMeOH中NH₃ (1 L) で室温で処理し、その後48時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM中10% MeOH) で精製して、219-6 (12.6 g、54.55%) を白色固体として得た。

【0832】

MeOH (600 mL) 中のシクロペンタノン (100 g、1.189 mmol) およびオルトギ酸トリメチル (150 mL) の溶液に、TsOH・H₂O (1.13 g、5.9 mmol) を加え、この混合物を室温で30分間攪拌した。反応をNaOMe (0.32 g、5.9 mmol) およびH₂Oでクエンチし、この溶液をn-ヘキサンで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、その後低圧下で濃縮した。シクロペンチルジメトキシアセタールおよび219-6 (20 g、74.63 mmol) をDCE (200 mL) 中に溶解させ、その後TsOH・H₂O (0.71 g、3.73 mmol) で処理した。この混合物を50℃で12時間攪拌し、その後低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中1~10% MeOH) で精製して、219-7 (15.4 g、61.8%) を白色固体として得た。

20

【0833】

219-7 (20.0 g、0.06 mol) を無水ピリジンと3回同時蒸発させて、 H_2O を除去した。無水ピリジン (100 mL) 中の219-7の氷冷溶液に、TsCl (22.8 g、0.12 mol) を0℃で加え、この混合物を一晩攪拌し、LCMSおよびTLCでモニターした。反応をH₂Oでクエンチし、EAで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM: MeOH = 100:1~15:1) で精製して、219-8 (20.0 g、69.0%) を白色固体として得た。

30

【0834】

アセトン (200 mL) 中の219-8 (20.0 g、0.04 mol) の溶液に、NaI (31.0 g、0.2 mol) を加え、一晩加熱還流し、LCMSでモニターした。この混合物をNa₂S₂O₃ 飽和溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM: MeOH = 100:1~15:1) で精製して、219-9 (15.0 g、83.3%) を白色固体として得た。

40

【0835】

封管内のジオキサン (60 mL) 中の219-9 (30.0 g、0.068 mol) に、CuBr (4.9 g、0.034 mol)、i-Pr₂NH (13.6 g、0.135 mol) および(CH₂O)_n (5.1 g、0.17 mol) をN₂下で加えた。この混合物を16時間加熱還流した。この混合物をEtOAcで希釈し、NH₄Cl飽和溶液およびブラインで洗浄した。この溶液を無水MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM: MeOH = 100:1~15:1) で精製して、219-10 (10.0 g、32.3%) を白色固体として得た。

50

【0836】

219-10 (10 g、21.83 mmol) を H_2O 中の $HCOOH$ (80%) で室温で処理した。この溶液を 60℃ で 2 時間攪拌し、その後低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM 中 1% ~ 10% MeOH) で精製して、219-11 (5.1 g、58.55%) を白色固体として得た。

【0837】

219-11 (5 g、12.79 mmol) を無水 MeOH (100 mL) 中に溶解させ、NaOMe (4.83 g、89.5 mmol) で室温で処理した。この溶液を 60℃ で 36 時間攪拌した。この混合物を CO_2 でクエンチし、その後低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM 中 0 ~ 10% MeOH) で精製して、219-12 (2.3 g、68.05%) を黄色固体として得た。 ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 7.29 (d, J = 8 Hz 1H), 6.10 (s, 1H), 5.71 (d, J = 8.0 Hz 1H), 5.18 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.79-4.84 (m, 1H), 4.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.45 (s, 1H).

10

【0838】

無水 MeCN (15 mL) 中の 219-12 (1.5 g、5.68 mmol) の氷冷溶液に、NIS (1.66 g、7.39 mmol) および TEA · 3HF (0.73 g、4.55 mmol) を N_2 下で加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ および飽和 Na₂SO₃ 溶液でクエンチし、EA (3 × 100 mL) で抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 0 ~ 5% MeOH) 上で精製して、219-13 (1.08 g、46.2%) を黄色固体として得た。

20

【0839】

無水 DCM (10 mL) 中の 219-13 (1 g、2.44 mmol) の攪拌溶液に、DMAP (0.60 g、4.88 mmol) および Et₃N (0.74 g、7.32 mmol) を室温で加えた。この混合物を塩化ベンゾイル (0.79 g、5.61 mmol) で 0℃ で処理し、その後室温で 3 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EA (3 × 60 mL) で抽出した。有機相を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM 中 0 ~ 10% MeOH) で精製して、219-14 (0.9 g、59.6%) を白色固体として得た。

【0840】

30

Bu₄NOH (H_2O 中 55%、13.74 mL) を TFA (pH = 3 ~ 4 に調整するため) で処理した。この混合物を室温に冷却した。DCM (9 mL) 中の 219-14 (0.9 g、1.46 mmol) の溶液に、m-CPBA (80%、1.57 g、7.28 mmol) を室温で加えた。この混合物を 25℃ で 48 時間攪拌した。この混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水 Al₂O₃ カラムに通過させ、この溶液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 30% EA) で精製して、219-15 (0.26 g、35.1%) を黄色固体として得た。

【0841】

219-15 (0.25 g、0.49 mmol) を NH_3 / MeOH (5 mL、7 M) 中に溶解させ、この混合物を N_2 下、室温で 24 時間攪拌した。この混合物を低圧下、室温で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 5% MeOH) で精製して、219-16 (100 g、67.75%) を白色固体として得た。 ^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ = 7.83 (d, J = 8 Hz 1H), 6.29 (s, 1H), 5.67 (d, J = 6.0 Hz 1H), 5.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.38 (d, J = 19.6 Hz 1H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.35 (s, 1H).

40

【0842】

219-16 (100 mg、0.33 mmol) をトルエンと 3 回同時蒸発させて、 H_2O を除去した。MeCN (1.0 mL) および NMI (271 mg、3.3 mmol) の混合物中の 219-16 (100 mg、0.33 mmol) の攪拌溶液に、MeCN (0.5 mL) 中の 219-C (216.5 mg、0.66 mmol) の溶液を 0℃ で加え

50

た。この混合物を室温で一晩攪拌した後、反応を水でクエンチした。この混合物をEA (20 mL) で希釈し、有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機相を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (DCM中5% i-PrOH) 上で精製して、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (水およびMeCN中の0.1% HCOOH) で精製して、219 (35.6 mg, 19.0%) を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 592 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0843】

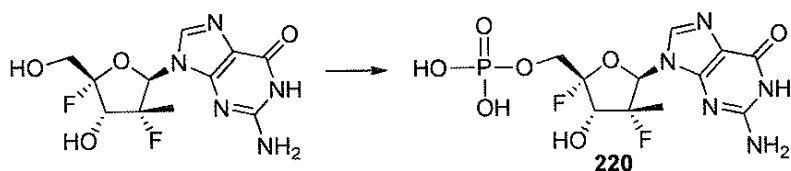
無水DCM (100 mL) 中の219-A (2.0 g, 13.16 mmol) およびフェノール (1.22 g, 13.16 mmol) の攪拌溶液に、DCM (20 mL) 中のTEA (1.33 g, 13.16 mmol) の溶液を -78°C で滴加した。この混合物を室温に徐々に温め、その後2時間攪拌した。この溶液を -78°C に再冷却し、DCM (20 mL) 中の(S)-イソプロピル2-アミノプロパノートヒドロクロリド (2.20 g, 13.16 mmol) を加え、次いで、DCM (20 mL) 中のTEA (2.66 g, 26.29 mmol) を滴加した。この混合物を室温に徐々に温め、その後2時間攪拌した。有機溶剤を低圧下で除去し、残渣をメチル-tert-ブチルエーテル中に溶解させた。沈殿物を濾過し、濾液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (無水DCM) 上で精製して、219-C (0.9 g, 22.3%) を無色の油として得た。

【0844】

実施例120

化合物220

【化511】



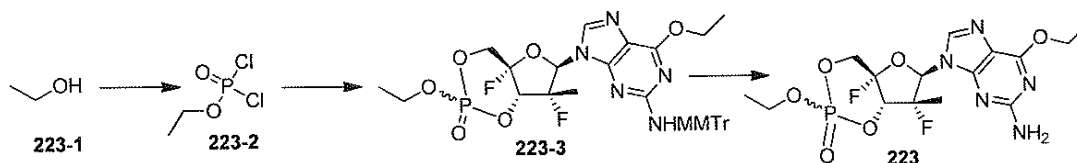
無水ヌクレオシド (0.05 mmol) を、 $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0.7 mL) およびピリジン (0.3 mL) の混合物中に溶解させた。この混合物を 42°C で15分間、真空中で蒸発させ、その後室温に冷却した。N-メチルイミダゾール (0.009 mL, 0.11 mmol)、次いで POCl_3 (0.009 mL, 0.11 mmol) を加えた。この混合物を室温で20~40分間維持し、220の形成についてLCMSでモニターした。反応を水でクエンチし、Synergy 4 micron Hydro-RPカラム (フェノメネクス社) 上のRP HPLCで単離した。50 mM酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中の0~30%のメタノールの直線勾配を溶出に使用した。対応する画分を合わせ、濃縮し、3回凍結乾燥して、過剰な緩衝液を除去した。MS: m/z 396.5 $[\text{M}-1]^-$.

【0845】

実施例121

化合物223

【化 5 1 2】



CH₂Cl₂ (150 mL) 中の 223-1 (16.70 g、0.363 mol) およ
び TEA (36.66 g、0.363 mol) の溶液を、DCM (100 mL) 中の PO
Cl₃ (55.65 g、0.363 mol) の攪拌溶液に -78℃ で 25 分間かけて滴加
した。この混合物を室温で 2 時間攪拌した後、前記トリエチルアミン塩酸塩を濾過し、C
H₂Cl₂ (100 mL) で洗浄した。濾液を低圧下で濃縮し、残渣を、カウヘッド (co
w-head) フラクションコレクターを用いて高真空 (約 10 mm Hg) 下で蒸留した。2
23-2 を、45℃ (蒸留ヘッド温度 (distillation head temperature)) の間で、無
色の液体として回収した (30.5 g、収率 50%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4
.44 (dq, J=10.85, 7.17 Hz, 2 H), 1.44 - 1.57 (m, 3 H); ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃)
δ = 6.75 (br. s., 1 P).

【0846】

CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 227-A (93 mg、0.15 mmol) の攪拌懸濁液
に、TEA (61 mg、0.15 mmol) を室温で加えた。この混合物を -20℃ に冷
却し、その後 10 分間にわたる 223-2 (35 mg、0.21 mmol) 溶液の滴加で
処理した。この混合物をこの温度で 15 分間攪拌し、その後 NMI (27 mg、0.33
mmol) で処理した。この混合物を -20℃ で攪拌し、その後室温にゆっくりと温めた
。この混合物を一晩攪拌した。この混合物を EA (15 mL) に懸濁し、ブライン (10
mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。この溶液を低圧下で濃縮し、残渣を
クロマトグラフィ (DCM: MeOH = 100:1) で精製して、223-3 (60 mg
、収率: 56%) を固体として得た。

【0847】

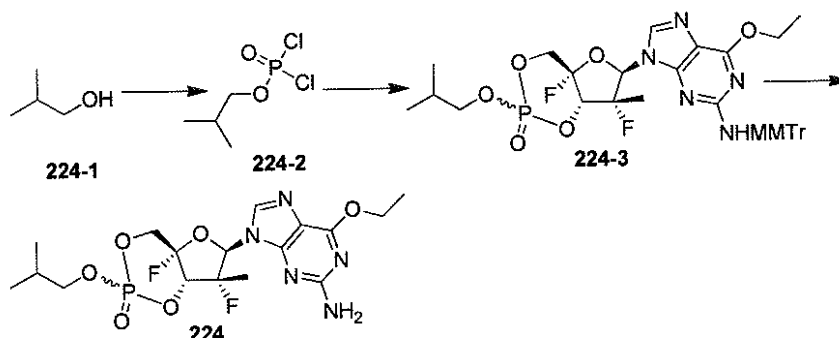
80% AcOH 水溶液 (2 mL) 中の 223-3 (60 mg、0.085 mmol) の
溶液を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を DCM/MeOH =
50/1 を溶出するシリカゲルカラムおよび分取 HPLC で精製して、223 (23 mg
、62%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 436.3 [M+H]⁺.

【0848】

実施例 122

化合物 224

【化 5 1 3】



10

20

30

40

50

224-2を、イソブタノール (23.9 g、322.98 mmol) および POCl_3 (49.5 g、322.98 mmol) の溶液を用い、223-2の調製と同様の手順を用いて調製した。224-2 (26 g、収率42%) を無色の液体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.10 (dd, J =9.04, 6.39 Hz, 2 H), 2.09 (dq, J =13.24, 6.67, 6.67, 6.67 Hz, 1 H), 1.01 (d, J =6.62 Hz, 6 H); $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ = 7.06 (br. s., 1 P).

【0849】

CH_2Cl_2 (3 mL) 中の227-A (310 mg、0.5 mmol) の攪拌懸濁液に、TEA (202 mg、2 mmol) を室温に加えた。この混合物を -20°C に冷却し、その後224-2 (134 mg、0.7 mmol) で処理した。この混合物をこの温度で15分間攪拌し、その後NMI (90 mg、1.1 mmol) で処理した。この混合物を -20°C で1時間攪拌し、その後一晩かけて室温にゆっくりと温めた。この混合物をEA (15 mL) に懸濁し、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を低圧下で濃縮し、残渣をシリカカラムゲル ($\text{DCM}:\text{MeOH}=100:1$) で精製して、224-3 (310 mg、収率: 84%) を固体として得た。

【0850】

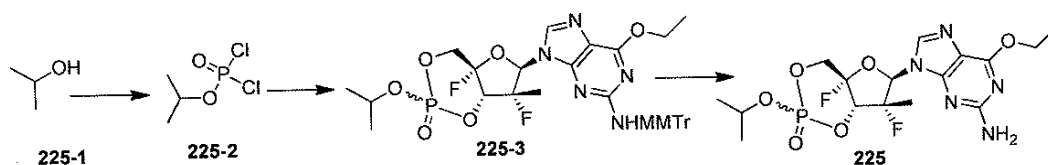
80% AcOH水溶液 (4 mL) 中の224-3 (310 mg、0.43 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣を、 $\text{DCM}/\text{MeOH}=50/1$ を溶出するシリカゲルカラムおよび分取HPLCで精製して、224 (79 mg、50%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 464.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0851】

実施例123

化合物225

【化514】



225-2を、イソプロピルアルコール (21 g、350 mmol) および POCl_3 (53.6 g、350 mmol) の溶液を用い、223-2の調製と同様の手順を用いて調製した。225-2 (40.5 g、収率65%) を無色の液体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.94 - 5.10 (m, 1 H), 1.48 (d, J =6.17 Hz, 6 H); $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ = 5.58 (br. s., 1 P).

【0852】

225-3を、225-2 (124 mg、0.7 mmol) および227-A (310 mg、0.5 mmol) を用い、224-3の調製と同様の手順を用いて調製した。225-3 (300 mg、83%) を固体として得た。

【0853】

225を、80% AcOH水溶液 (4 mL) 中の225-3 (300 mg、0.41 mmol) を用い、224の調製と同様の手順を用いて調製した。225 (80 mg、43%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 450.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0854】

実施例124

化合物227

10

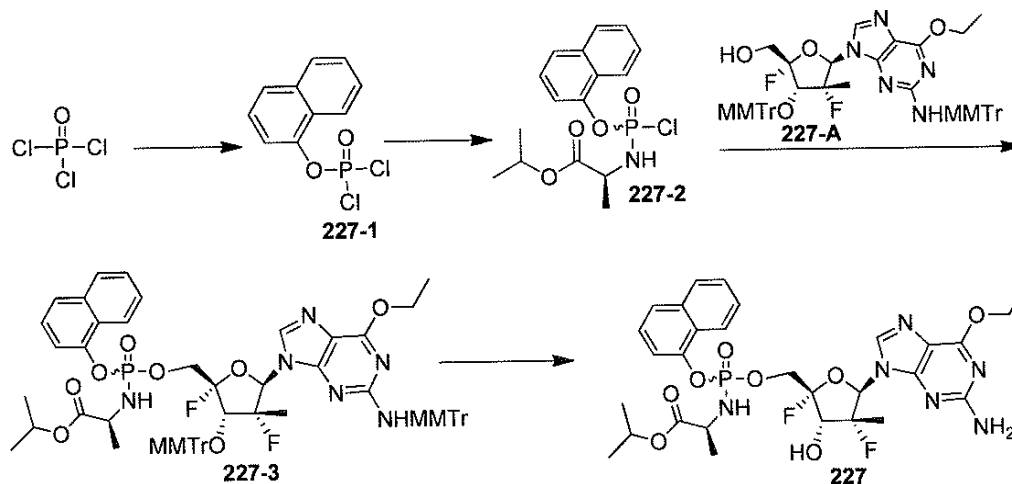
20

30

40

50

【化 5 1 5】



10

無水DCM (10 mL) 中のPOCl₃ (2.0 g、13 mmol) の攪拌溶液に、
 70℃の1-ナフトール (1.88 g、13 mmol) を加え、DCM (3 mL) 中のT
 EA (1.31 g、13 mmol) を70℃で滴加した。この混合物を室温にゆっくり
 と温め、1時間攪拌した。未精製の227-1を得た。

20

【0855】

DCM (10 mL) 中の(S)-イソプロピル2-アミノプロパノートヒドロクロリド
 (2.17 g、13 mmol) の攪拌溶液に、未精製の227-1を70℃で加えた。
 TEA (2.63 g、26 mmol) をこの攪拌溶液に70℃で滴加した。この混合物
 を室温にゆっくりと温め、2時間攪拌した。反応物をLCMSでモニターし、n-プロピ
 ルアミンでクエンチした。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE
 : MTBE = 5 : 1 ~ 1 : 1) で精製して、純粋な227-2 (1.6 g、35%) を得
 た。

【0856】

30

無水CH₃CN (4 mL) 中の227-A (300 mg、0.337 mmol) および
 NMI (276 mg、3.37 mmol) の溶液に、227-2 (240 mg、0.67
 4 mmol、DCM (5 mL) 中) を0℃で加えた。この混合物を室温で10時間攪拌した
 。反応物をLCMSでモニターした。反応を水でクエンチし、CH₂Cl₂ (3×20 mL)
 で抽出した。有機相を無水MgSO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカ
 ゲル (PE : EA = 5 : 1 ~ 2 : 1) で精製して、227-3 (380 mg、93%) を
 得た。

【0857】

227-3 (380 mg、0.314 mmol) をCH₃COOH (80%、8 mL)
 中に溶解させ、40~50℃で2.5時間攪拌した。反応物をLCMSでモニターした。
 この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をクロマトグラフィ (PE : EA = 1 : 1 ~ EA) で
 精製して、未精製の227を得た。粗生成物を分取HPLC (中性系、NH₄HCO₃)
 で精製して、純粋な227 (70 mg、80%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 66
 5.1 [M+H]⁺。

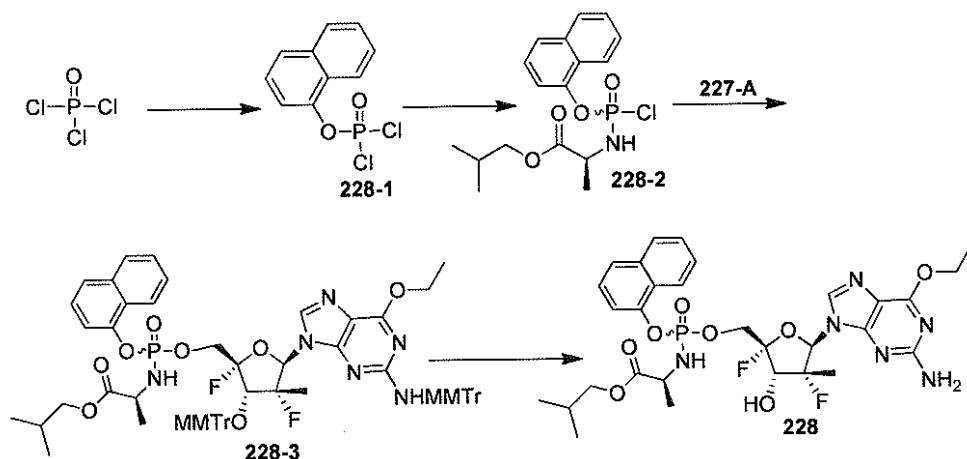
40

【0858】

実施例125

化合物228

【化 5 1 6】



10

無水DCM (10 mL) 中の POCl_3 (2.0 g、13 mmol) の攪拌溶液に、1-ナフトール (1.88 g、13 mmol) を -70°C で加え、DCM (3 mL) 中の TEA (1.31 g、13 mmol) を -70°C で滴加した。この混合物を室温に徐々に温め、1時間攪拌した。未精製の 228-1 溶液を得た。

【0859】

20

DCM (20 mL) 中の (S)-イソブチル 2-アミノプロパノエートヒドロクロリド (2.35 g、13 mmol) の攪拌溶液に、TEA (2.63 g、26 mmol) および未精製の 228-1 溶液を -70°C で加えた。この混合物を室温に徐々に温め、2時間攪拌した。反応物を LCMS でモニターし、n-プロピルアミンでクエンチした。溶媒を低圧下で蒸発させ、残渣をクロマトグラフィ (PE:MTBE = 5:1 ~ 1:1) で精製して、純粋な 228-2 (1.8 g、37%) を得た。

【0860】

無水 CH_3CN (4 mL) 中の 227-A (300 mg、0.337 mmol) および NMI (276 mg、3.37 mmol) の溶液に、228-2 (249 mg、0.674 mmol、DCM (5 mL) 中) を 0°C で加えた。この混合物を室温で 10 時間攪拌した。反応物を LCMS でモニターし、その後 H_2O でクエンチした。この混合物を CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) で抽出した。有機相を無水 MgSO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣を PE:EA = 5:1 ~ 2:1 を溶出剤として用いるクロマトグラフィで精製して、228-3 (360 mg、87%) を得た。

30

【0861】

228-3 (360 mg、0.294 mmol) を CH_3COOH (80%、8 mL) 中に溶解させ、 $40\sim 50^\circ\text{C}$ で 2.5 時間攪拌した。反応物を LCMS でモニターし、その後 MeOH でクエンチした。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣を PE:EA = 1:1 を溶出剤として用いるクロマトグラフィで精製して、未精製の 228 を得た。前記生成物を分取 HPLC (中性系、 NH_4HCO_3) で精製して、228 (70 mg、75%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 679.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

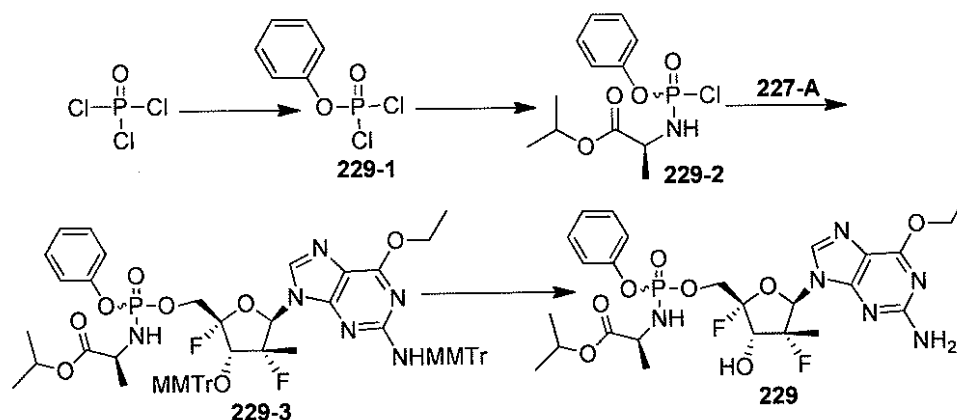
40

【0862】

実施例 126

化合物 229

【化 5 1 7】



10

無水DCM (10 mL) 中の POCl_3 (2.0 g、13 mmol) の攪拌溶液に、フェノール (1.22 g、13 mmol) を -70°C で加え、DCM (3 mL) 中の TEA (1.31 g、13 mmol) を -70°C で滴加した。この混合物を室温に徐々に温め、1時間攪拌した。未精製の 229-1 溶液を得た。

【0863】

20

229を、229-2 (205 mg、0.674 mmol、(S)-イソプロピル 2-アミノプロパノートヒドロクロリドおよび 229-1 から得られた、DCM (5 mL) 中の) および 227-A (300 mg、0.337 mmol) を用い、228の調製と同様の手順を用いて調製した。229 (50 mg、74%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 615.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

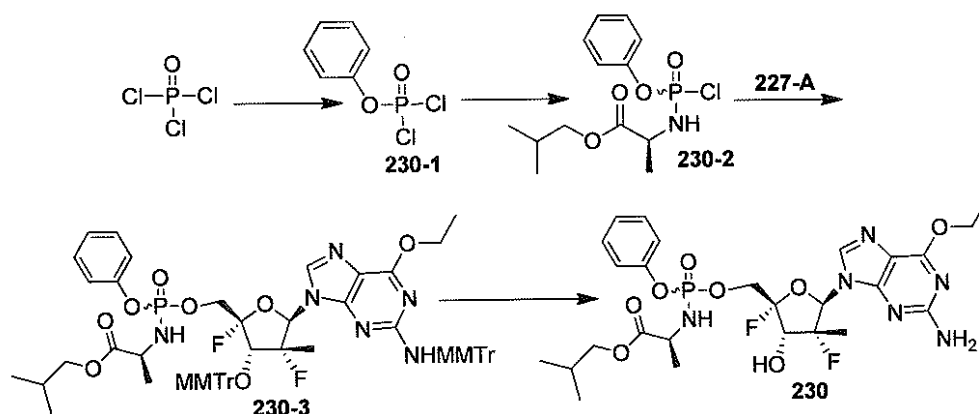
【0864】

実施例 127

化合物 230

【化 5 1 8】

30



40

230を、230-2 (214 mg、0.674 mmol、(S)-イソブチル 2-アミノプロパノエートヒドロクロリドおよび 230-1 から得られた、DCM (5 mL) 中の) および 227-A (300 mg、0.337 mmol) を用い、228の調製と同様の手順を用いて調製した。230 (70 mg、87%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 629.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

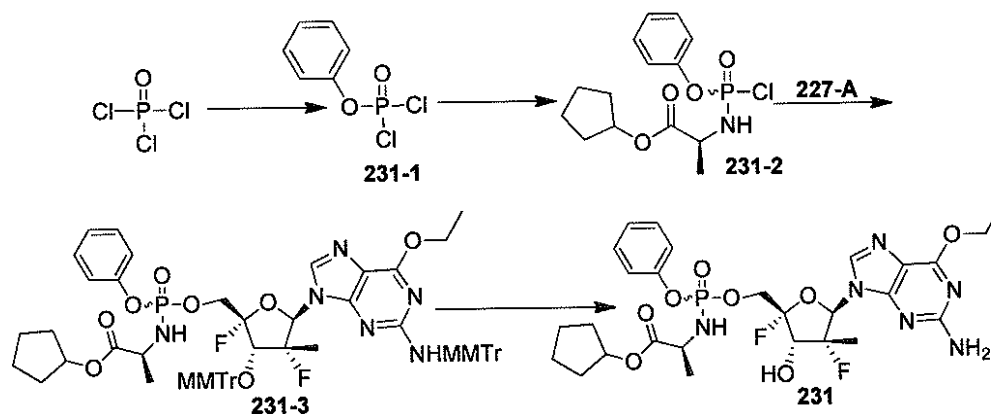
【0865】

50

実施例 1 2 8

化合物 2 3 1

【化 5 1 9】



10

231を、231-2 (223 mg、0.674 mol、(S)-シクロペンチル 2-アミノプロパノエートヒドロクロリドおよび231-1から得られた、DCM (5 mL) 中の) および 227-A (300 mg、0.337 mmol) を用い、228の調製と同様の手順を用いて調製した。231 (62 mg、71%) を白色固体として得た。ESI-MS : m/z 641.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

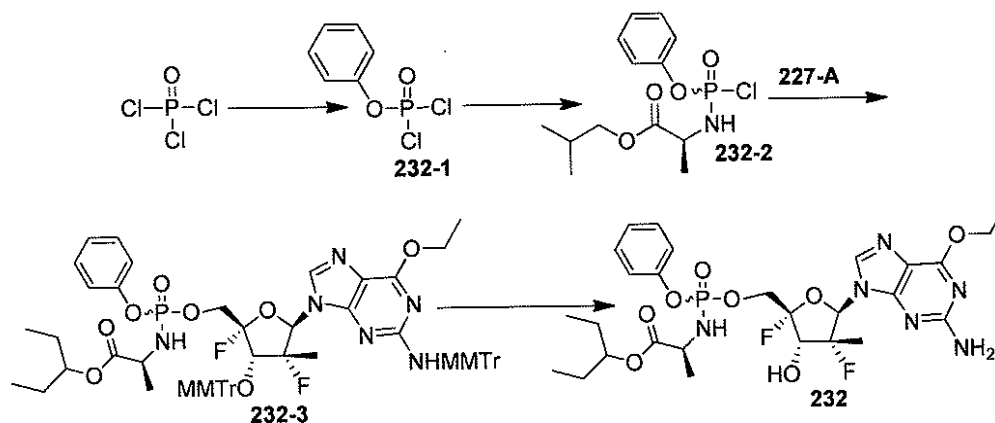
20

【0866】

実施例 1 2 9

化合物 2 3 2

【化 5 2 0】



30

232を、232-2 (223 mg、0.674 mol、(S)-3-ペンチル 2-アミノプロパノエートヒドロクロリドおよび232-1から得られた、DCM (5 mL) 中の) および 227-A (300 mg、0.337 mmol) を用い、228の調製と同様の手順を用いて調製した。232 (42 mg、60%) を白色固体として得た。ESI-MS : m/z 643.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

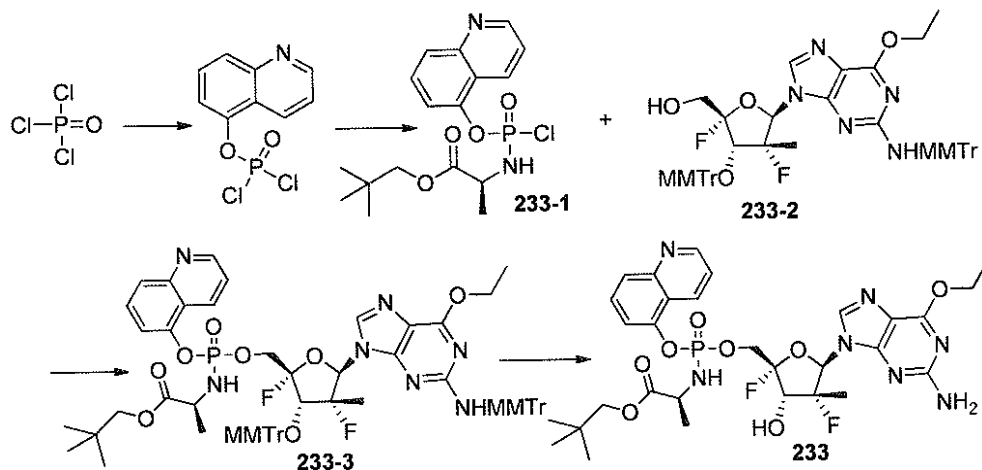
40

【0867】

実施例 1 3 0

化合物 2 3 3

【化 5 2 1】



10

無水DCM (50 mL) 中のホスホリトリクロリド (1.00 g、6.58 mmol) および5-キノリン (955 mg、6.58 mmol) の攪拌溶液を、DCM (10 mL) 中のTEA (665 mg、6.58 mmol) の溶液で−78℃で処理した。この混合物を室温に徐々に温め、2時間攪拌した。この溶液を−78℃に冷却し、その後(S)−ネオペンチル2-アミノプロパノエートヒドロクロリド (1.28 g、6.58 mmol) で処理した。TEA (1.33 g、13.16 mmol) を−78℃で滴加した。この混合物を室温に徐々に温め、2時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をメチルブチルエーテル中に溶解させた。沈殿物を濾去し、濾液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (純粋なAcOEt) で精製して、233-1を無色の油として得た (500 mg、20%)。

20

【0868】

無水CH₃CN (0.9 mL) 中の233-2 (300 mg、0.337 mmol) およびNMI (276.6 mg、3.37 mmol) の溶液に、CH₃CN (0.3 mL) 中の233-1 (388 mg、1.011 mmol) を0℃で滴加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、AcOEtで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE中33%EA) で精製して、233-3を黄色粉末として得た (300 mg、71.9%)。

30

【0869】

233-3 (300 mg、0.243 mmol) を80%CH₃COOH (3 mL) 中に溶解させ、この混合物を60℃で2.5時間攪拌した。この混合物をAcOEtおよび水に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE中50%EA) で精製して、233を黄色粉末として得た (81 mg、粗生成物)。粗生成物 (81 mg) をRP HPLCで精製して、233を白色固体として得た (28.7 mg、17.1%)。ESI-LCMS: m/z 694.1 [M+H]⁺。

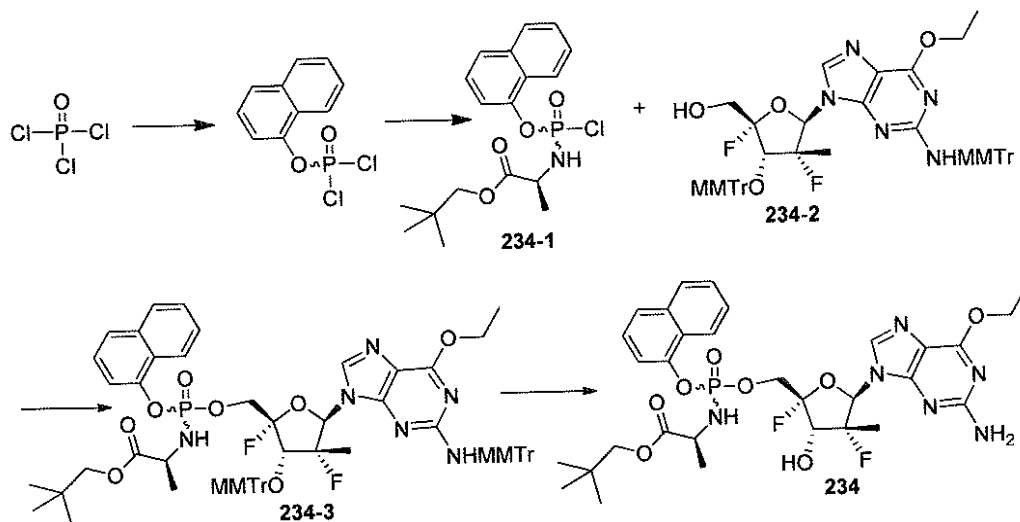
40

【0870】

実施例131

化合物234

【化 5 2 2】



10

234-1を、ホスホリトリクロリド (2.00 g、13.16 mmol)、1-ナフトール (1.882 g、13.16 mmol) および (S)-ネオペンチル 2-アミノプロパノエートヒドロクロリド (2.549 g、13.16 mmol) を用い、233-1の調製と同様の手順を用いて調製した。234-1 (600 mg、12%) を無色の油として得た。

20

【0871】

無水 CH_3CN (1 mL) 中の 234-2 (230 mg、0.26 mmol) および NMI (212 mg、2.60 mmol) の溶液を、無水 CH_3CN (0.5 mL) 中の 234-1 (300 mg、0.78 mmol) の溶液で室温で処理した。この混合物を室温で一晩撹拌した。反応を水でクエンチし、EA (3 × 20 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (1% ~ 5% の CH_2Cl_2 中 CH_3OH) で精製して、234-3 (300 mg、93%) を白色固体として得た。

30

【0872】

234-3 (300 mg、0.24 mmol) を CH_3COOH (80%、5 mL) 中に溶解させた。この混合物を 60 °C で 2.5 時間撹拌した。この混合物を EA (30 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (1% ~ 5% の CH_2Cl_2 中の CH_3OH) で精製して、未精製の 234 (105 mg) を得た。粗生成物を HPLC (水および CH_3CN 中の 0.1% NH_4HCO_3) で精製して、234 (45 mg、26%) を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 693.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0873】

実施例 132

化合物 235

40

10

20

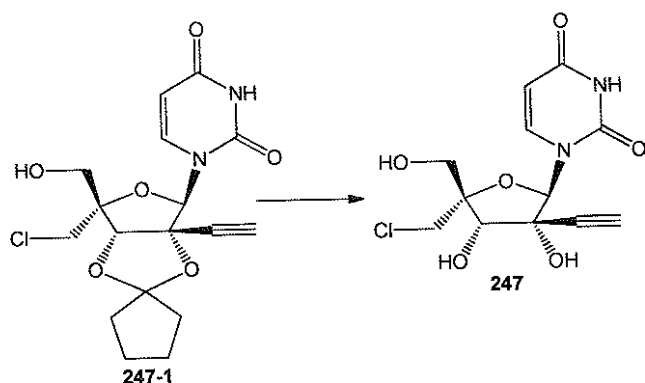
30

40

实施例 1 3 3

化合物 247

【化 5 2 4】



10

247-1 (50 mg、0.13 mmol) を 80% ギ酸 (3 mL) 中に溶解させ、50℃で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、水と同時に蒸発させて、前記酸を除去した。残渣をメタノールおよびトリエチルアミンの混合物 (3 mL、4:1 v:v) 中に溶解させた。0.5 時間後、溶媒を蒸発させた。前記ヌクレオシドを水から凍結乾燥して、247 (40 mg、97%) を得た。MS: m/z 315.5 [M-1].

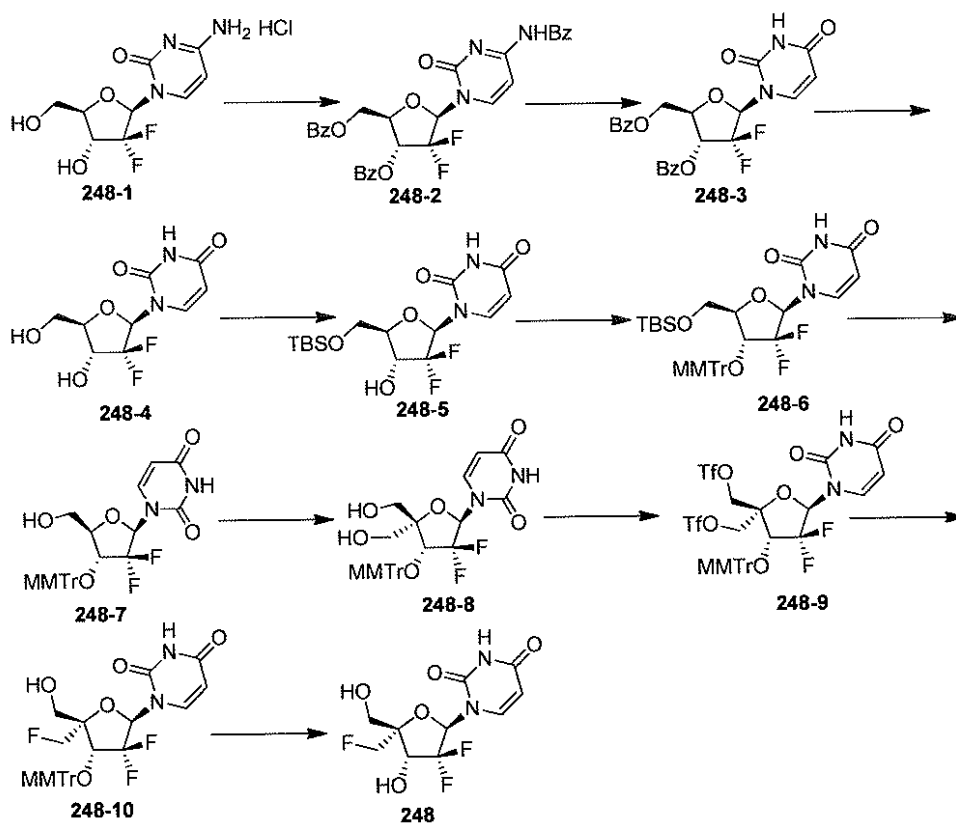
【0877】

実施例 134

化合物 248

20

【化 5 2 5】



30

40

無水ピリジン (180 mL) 中の 248-1 (15.0 g、50.2 mmol) の攪拌溶液に、BzCl (23.3 g、165.5 mmol) を N_2 雰囲気下、0℃で加えた。この混合物を室温で 12 時間攪拌した。この混合物を EA で希釈し、 $NaHCO_3$ 飽和水

50

溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。有機相を低圧下で濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィ（PE中15% EtOAc）で精製して、248-2（27 g、93.5%）を白色固体として得た。

【0878】

248-2（27.0 g、47 mmol）を90% HOAc（250 mL）中に溶解させた。この混合物を110℃で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をEAで希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。有機相を低圧下で濃縮して、未精製の248-3（21.7 g、未精製）を淡黄色固体として得た。

【0879】

248-3（21.7 g、45.9 mmol）を NH_3/MeOH （600 mL）で処理し、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（DCM中5% MeOH）で精製して、248-4（12 g、99%）を白色固体として得た。

【0880】

無水ピリジン（200 mL）中の248-4（15.0 g、56.8 mmol）の攪拌溶液に、イミダゾール（7.7 g、113.6 mmol）およびTBSCl（9.4 g、62.5 mmol）を室温に加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をEAで希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。有機相を低圧下で濃縮して、未精製の248-5（21.3 g、未精製）を淡黄色固体として得た。

【0881】

無水DCM（200 mL）中の248-5（21.3 g、未精製）の攪拌溶液に、コリジン（6.8 g、56.8 mmol）、MMTrCl（17.8 g、56.8 mmol）および AgNO_3 （9.6 g、56.8 mmol）を室温に加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。固体を濾去し、濾液を NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（PE中5% EA）で精製して、248-6（32 g、87%）を淡黄色固体として得た。

【0882】

248-6（32 g、49.2 mmol）を、室温のTHF中のTBAFの溶液（1 M、4.0当量）に溶解させた。この混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をEAで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低い手順（low procedure）で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（PE中33% EA）で精製して、248-7（21.0 g、79%）を白色固体として得た。

【0883】

無水DCM（200 mL）中の248-7（21.0 g、38.8 mmol）の攪拌溶液に、ピリジン（9.2 mL、116.4 mmol）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（49 g、116.4 mmol）を0℃に加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。反応を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和溶液および NaHCO_3 飽和水溶液でクエンチした。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物（21.0 g）を得た。

【0884】

粗生成物（21.0 g、未精製）をジオキサン（200 mL）中に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液（20 mL、194 mmol）および2.0 N水酸化ナトリウム水溶液（37.5 mL、77.6 mmol）で処理した。この混合物を室温で12時間攪拌した。この溶液を NaBH_4 （8.8 g、232.8 mmol）で処理した。室温で0.5時間攪拌した後、反応を氷水でクエンチした。この混合物をEAで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（DCM中4% MeOH）で精製して、248-8（10.0 g、50.5

10

20

30

40

50

%)を白色気泡として得た。

【0885】

248-8 (4.8 g、8.5 mmol)をトルエン(2回)と同時蒸発させた。残渣を無水DCM(45 mL)およびピリジン(6.7 g、85 mmol)中に溶解させた。この溶液を0℃に冷却した。トリフル酸無水物(4.8 g、18.7 mmol)を10分間かけて滴加した。0℃で、この混合物を40分間にわたって攪拌し、TLC(PE:EA=1:1)でモニターした。この混合物をCH₂Cl₂(50 mL)で希釈した。この溶液をNaHCO₃飽和溶液で洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(PE:EA=100:0~4:1)で精製して、248-9(6.1 g、86.4%)を褐色の気泡として得た。

10

【0886】

248-9(6.1 g、7.3 mmol)をMeCN(25 mL)中に溶解させた。THF(1 M、25 mL)中のTBAFの溶液を室温で加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。THF中のTBAFの溶液(1 M、15 mL)を加え、この混合物を4時間攪拌した。この混合物をNaOH水溶液(1 N、14.6 mmol)で処理し、この混合物を1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EAで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(PE中50%EA)で精製して、248-10(2.1 g、50.6%)を白色固体として得た。

20

【0887】

248-10(700 mg、1.23 mmol)を、室温の80%HCOOH(40 mL)中に溶解させた。この混合物を室温で2時間攪拌した。反応をMeOH(40 mL)でクエンチし、12時間攪拌した。溶媒を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ(DCM中5%MeOH)で精製して、248(210 mg、57.7%)を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 296.9 [M + H]⁺。

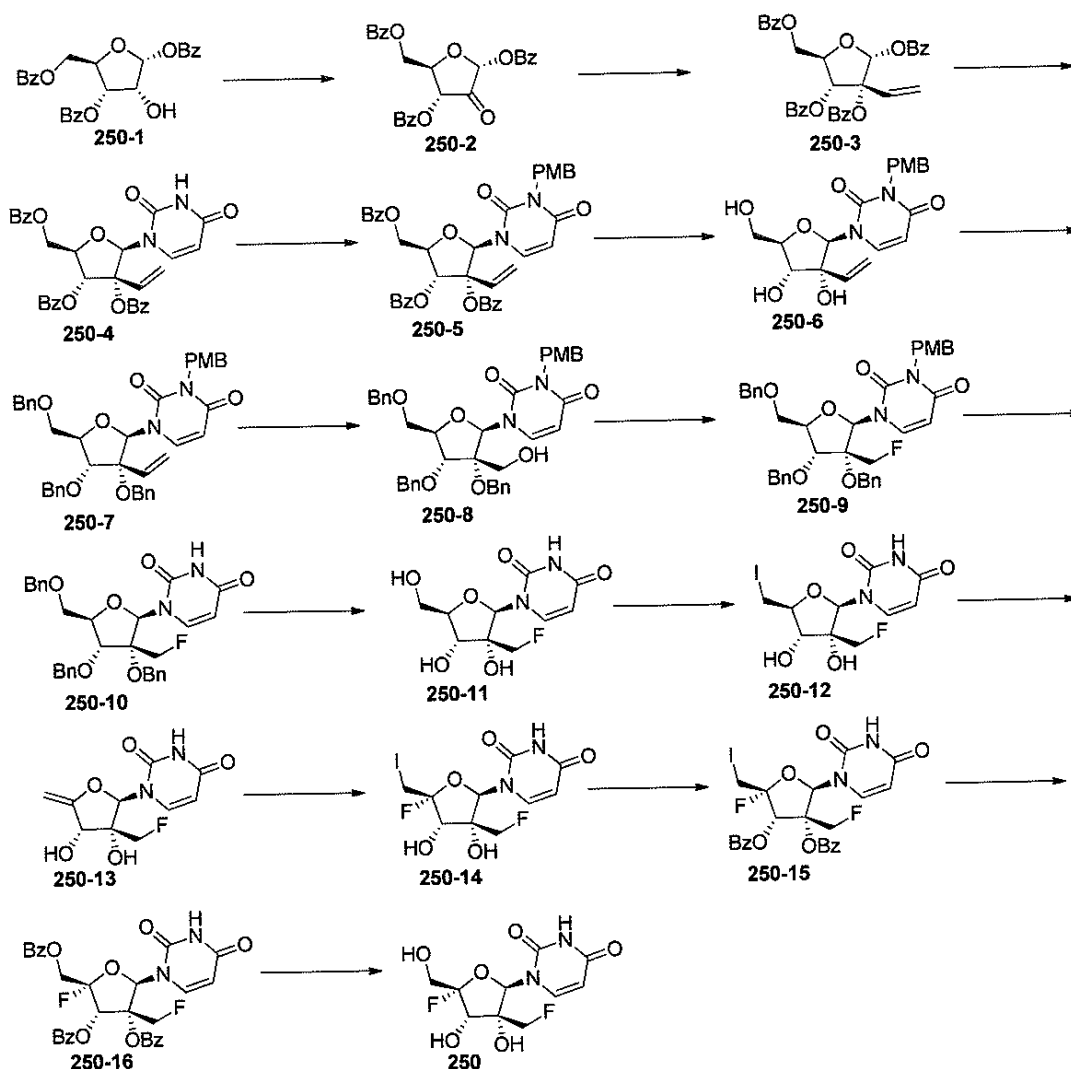
【0888】

実施例135

化合物250

30

【化 5 2 6】



CH₃CN (2.0 L) 中の 250-1 (120 g、0.26 mol) および IBX (109 g、0.39 mol) の混合物を 12 時間加熱還流および攪拌した。室温に冷却した後、この混合物を濾過した。濾液を低圧下で濃縮乾固した。

【0889】

250-2 (130 g、未精製、0.26 mol) を無水トルエン (3 回) と同時蒸発させた。ビニルマグネシウムブロミド (700 mL、0.78 mol、THF 中 1.0 N) を THF (300 mL) 中の 250-2 の溶液に -78 °C で 30 分間かけて滴加し、この混合物を室温で約 1 時間攪拌した。出発物質が消費されたことが TLC によって判定されたとき、この混合物を NH₄Cl 飽和溶液に注いだ。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。

【0890】

無水 CH₂Cl₂ 中の上記残渣 (170 g、未精製、0.346 mol) の溶液に、TEA (105 g、1.04 mol)、DMAP (84 g、0.69 mol)、および塩化ベンゾイル (146 g、1.04 mol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。この混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した。合わせた水相を DCM (100 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固した。残渣を、PE 中 EA (10%~50%) を用いるカラムクロマトグラフィで精製して、250-3 (107 g、52%) を得た。

【0891】

ウラシル（トルエンと同時蒸発（2回））およびNOBSA（81.4 g、0.4 mol）およびCH₃CN（150 mL）の混合物を1.5時間攪拌して還流させた。室温に冷却した後、この混合物を250-3（59 g、0.1 mol）およびTMSOTf（155 g、0.7 mol）で処理した。この混合物を60～70℃に加熱し、12時間攪拌した。室温に冷却した後、この混合物をNaHCO₃飽和溶液に注ぎ、固体を沈殿させた。濾過後、白色固体（40 g、69%）が得られたように、純粋な250-4を得た。

【0892】

DMF（50 mL）中の250-4（50 g、0.086 mol）、K₂CO₃（17.8 g、0.13 mol）の溶液に、PMBCl（16 g、0.1 mol）を0℃で加え、室温で12時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EA（3×100 mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮して、250-5（65 g）を得た。

10

【0893】

MeOH：DCM（500 mL、v：v=4：1）中の250-5（65 g、0.086 mol）およびNaOMe（16.8 g、0.3 mol）の混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応をCO₂（固体）でクエンチし、低圧下で濃縮した。残渣をEA（200 mL）中に溶解させた。この溶液を水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（DCM中4% MeOH）で精製して、250-6を黄色の気泡（25 g、75%）として得た。

20

【0894】

DMF（60 mL）中の250-6（25.5 g、0.065 mol）の混合物に、NaH（10.5 g、0.26 mol、石油中60%）、BnBr（36.3 g、0.21 mol）を氷浴中で加え、室温で12時間攪拌した。反応をNH₄Cl（水溶液）でクエンチし、この混合物をEA（150 mL）で希釈した。この溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄無水物で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をsil-gel（PE中15% EA）で精製して、250-7（20 g、46%）を得た。

【0895】

THF：H₂O（100 mL、v：v=5：1）中の250-7（20 g、0.03 mol）およびNMMO（7 g、0.06 mol）の溶液に、OsO₄（2.6 g、0.01 mol）を室温に加え、室温で24時間攪拌した。反応をNa₂S₂O₃飽和溶液でクエンチし、EA（3×80 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。

30

【0896】

MeOH：H₂O：THF（v：v：v=170 mL：30 mL：50 mL）中のジオール生成物（0.03 mol）の溶液に、NaIO₄（9.6 g、0.045 mol）を室温に加え、室温で2時間攪拌した。濾過後、フィルターを次の段階に直接使用した。

【0897】

前記溶液をNaBH₄（1.8 g、0.048 mol）で0℃で処理し、室温で30分間攪拌した。反応をHCl（1 N）溶液でクエンチした。この混合物をEA（3×60 mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をsil-gel（PE中25% EA、TLC：PE：EA=2：1、R_f=0.6）で精製して、250-8（12 g、3段階にかけて61%）を得た。

40

【0898】

DCM（60 mL）中の250-8（14 g、21 mmol）およびDMAP（5.1 g、42 mmol）の溶液に、MsCl（3.1 g、27 mmol）を0℃で加え、室温で40分間攪拌した。反応をNaHCO₃飽和溶液でクエンチした。有機相をHCl（0.2 N）溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をsil-gel（PE中25% EA）で精製して、Ms生成物（14 g、90%）を白色固体として得た。

50

【0899】

Ms生成物(41 g、55 mmol)をTBAF(Alfa、THF中1 N、500 mL)で処理し、70~80℃で3日間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をEA(200 mL)中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をsil-gelカラム(PE中25%EA)で精製して、250-9(9.9 g、27%)を得た。

【0900】

CAN:H₂O(v:v=3:1、52 mL)中の250-9(6.3 g、9.45 mmol)の溶液に、CAN(15.5 g、28.3 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、EA(3×80 mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(PE中25%EA)で精製して、250-10(3.6 g、71%)を黄色の油として得た。

10

【0901】

無水DCM(10 mL)中の250-10(2.4 g、4.4 mmol)の溶液に、BCl₃(1 N、30 mL)を-70℃で加え、-70℃で2時間攪拌した。反応を-70℃のMeOHでクエンチし、この混合物を35℃未満の低圧下で直接濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(PE中50%EA~100%EA)で精製して、250-11(1.2 g、86%)を得た。ESI-MS: m/z 277.1 [M+H]⁺。

【0902】

20

ピリジン(15 mL)中のPPh₃(3.37 g、12.8 mmol)の溶液に、I₂(3.06 g、12 mmol)を0℃で加え、オレンジ色になるまで室温で30分間攪拌した。この混合物を0℃に冷却し、ピリジン(5 mL)中の250-11(2.2 g、8 mmol)で処理し、N₂下、室温で12時間攪拌した。反応をNa₂S₂O₃(飽和、30 mL)でクエンチし、EA(3×60 mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(DCM中1%~2%MeOH)で精製して、250-12(1.8 g、58%)を淡黄色の気泡として得た。

【0903】

THF:CH₃CN(v:v=10 mL:5 mL)中の250-12(1.35 g、3.5 mmol)およびDBU(1.06 g、7 mmol)の混合物を、60~70℃で2時間攪拌した。この混合物をEA(50 mL)で希釈し、HCl(0.2 N)溶液でpH=7~8に調整した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、250-13(0.5 g、55%)を得た。

30

【0904】

CH₃CN(6 mL)中の250-13(670 mg、2.6 mmol)の溶液に、NIS(730 mg、3.25 mmol)および3HF·TEA(335 mg、2.1 mmol)を0℃で加え、室温で2時間攪拌した。反応をNaHCO₃(飽和)溶液およびNa₂S₂O₃(飽和)溶液でクエンチし、EA(3×30 mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(PE中50%EAおよびDCM中2%MeOH)で精製して、250-14(1.2 g、80%)を褐色の油として得た。

40

【0905】

DCM(10 mL)中の250-14(1.0 g、2.47 mmol)、DMAP(0.75 g、6.2 mmol)およびTEA(0.75 g、7.42 mmol)の溶液に、DCM(1 mL)中のBzCl(1.15 g、8.16 mmol)を0℃で加え、室温で12時間攪拌した。反応をNaHCO₃(水溶液)溶液でクエンチした。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(PE中30%EA)で精製して、250-15(850 mg、85%)を得た。

50

【0906】

DMF (25 mL) 中の 250-15 (600 mg、1 mmol)、BzONa (1.45 g、10 mmol)、および 15-クラウン-5 (2.2 g、10 mmol) の混合物を、90~100℃で24時間攪拌した。この混合物をEA (20 mL) で希釈した。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE中30% EA) で精製して、250-16 (275 mg、37%) を淡黄色の気泡として得た。

【0907】

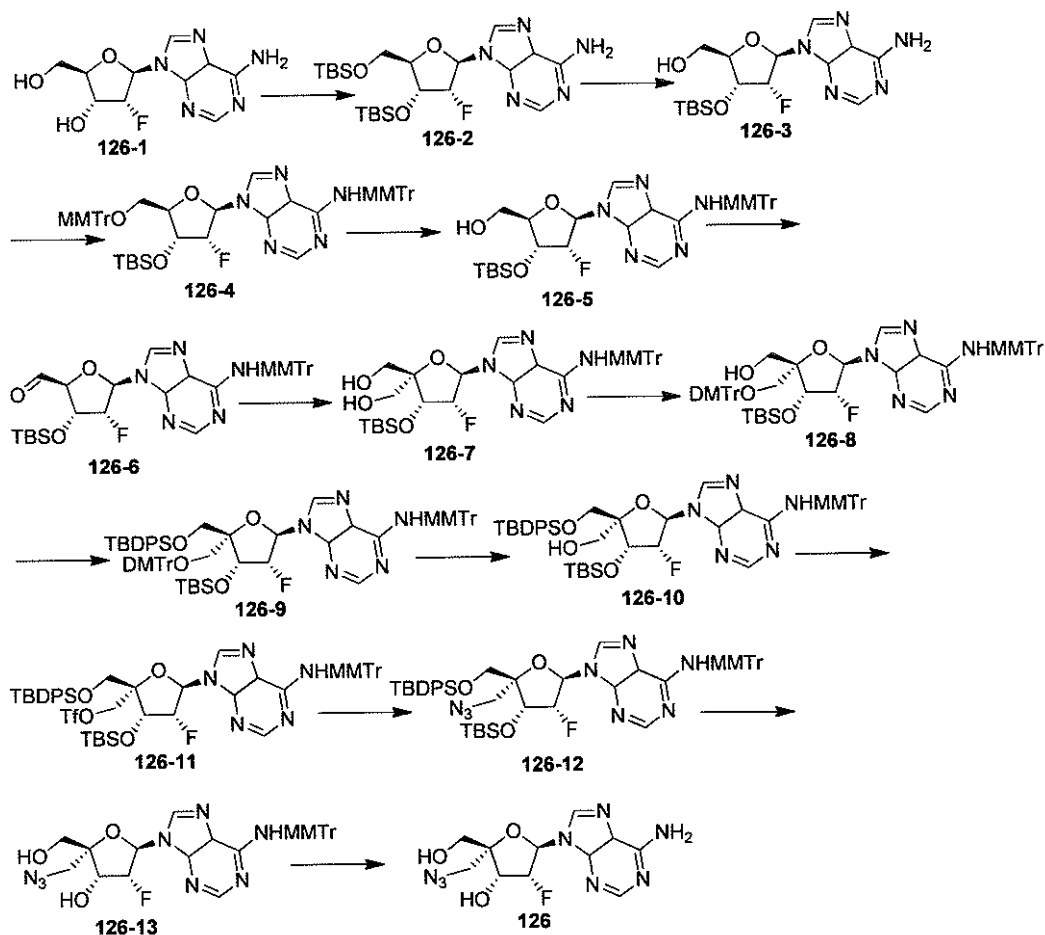
NH₃・MeOH (7N、5 mL) 中の 250-16 (250 mg、0.41 mmol) の混合物を、室温で15時間攪拌した。この混合物を直接、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE中50% EA) で精製し、分取HPLCで再精製して、250 (33 mg、25%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 295.1 [M+H]⁺.

【0908】

実施例 136

化合物 126

【化527】



無水ピリジン (90 mL) 中の 126-1 (3.0 g、11.15 mmol) の溶液に、イミダゾール (3.03 g、44.59 mmol) および TBSCl (6.69 g、44.59 mmol) を N₂ 雰囲気下、25℃で加えた。この溶液を25℃で15時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をEA中に溶解させた。この溶液を飽和NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒を低圧下で除去して、未精製の 126-2 (4.49 g、90%) を白色固体として得た。

【0909】

E AおよびE t O Hの混合物（1：1、55 mL）中の126-2（3.5 g、7.04 mmol）の攪拌溶液に、T s O H（10.7 g、56.34 mmol）を0℃で加えた。この混合物を30℃で8時間攪拌した。水（30 mL）を加え、溶液を除去して乾燥させた。残渣をシリカゲルカラム（DCM中10%MeOH）上で精製して、126-3（1.75 g、65%）を白色気泡として得た。

【0910】

無水ピリジン（17 mL）中の126-3（3.4 g、8.88 mmol）の溶液に、コリジン（4.3 g、35.51 mmol）、A g N O₃（5.50 g、35.51 mmol）およびM M T r C l（8.02 g、26.63 mmol）をN₂下、25℃で加えた。この混合物を25℃で12時間攪拌した。MeOH（20 mL）を加え、溶媒を低下圧下で除去して乾燥させた。残渣をシリカゲルカラム（PE中10%E A）上で精製して、126-4（5.76 g、70%）を白色気泡として得た。

10

【0911】

無水DCM（10 mL）中の126-4（2.0 g、2.16 mmol）の溶液に、C l₂CHCOOH（2.8 g、21.57 mmol）を-78℃で滴加した。この混合物を-10℃に温め、この温度で20分間攪拌した。反応を-10℃の飽和N a H C O₃でクエンチした。この混合物をDCMで抽出し、ブラインで洗浄し、無水M g S O₄で乾燥させた。この溶液を低下圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中10%E A）上で精製して、126-5（0.99 g、70%）を白色気泡として得た。

20

【0912】

無水DMSO（35 mL）中の126-5（3.5 g、5.34 mmol）の攪拌溶液に、DCC（3.30 g、16.03 mmol）およびP y・T F A（1.03 g、5.34 mmol）を加えた。この混合物を30℃で1時間攪拌した。反応を0℃の冷水でクエンチし、E A（3×60 mL）で抽出した。沈殿物を濾過した。有機層をブライン（3回）で洗浄し、無水M g S O₄で乾燥させた。有機相を低下圧下で濃縮して、未精製の126-6（3.5 g）を黄色の油として得た。

【0913】

M e C N（35 mL）中の126-6（3.5 g、5.34 mmol）の攪拌溶液に、37%HCHO（11.1 mL）およびT E A（4.33 g、42.7 mmol）を加えた。この混合物を25℃で12時間攪拌した。この混合物をE t O H（26 mL）およびN a B H₄（3.25 g、85.5 mmol）で処理し、その後30分間攪拌した。反応をN H₄C l飽和水溶液でクエンチし、E A（3×60 mL）で抽出した。有機層を無水M g S O₄で乾燥させ、低下圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（PE中10%E A～PE中50%DCM）で精製して、126-7（1.46 g、40%）を白色固体として得た。

30

【0914】

ピリジン（24 mL）およびDCM（9.6 mL）中の126-7（1.85 g、2.7 mmol）の攪拌溶液に、D M T r C l（1.3 g、3.9 mmol）をN₂雰囲気下、-35℃で加えた。この溶液を25℃で16時間攪拌した。この混合物をMeOH（15 mL）で処理し、低下圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（10%～30%のPE中E A）で精製して、126-8（1.60 g、60%）を白色固体として得た。

40

【0915】

無水ピリジン（5 mL）中の126-8（1.07 g、1.08 mmol）の溶液に、A g N O₃（0.65 g、3.79 mmol）およびT B D P S C l（1.04 g、3.79 mmol）を加えた。この混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をE A（50 mL）中に溶解させた。得られた溶液をブラインで洗浄した。有機層を無水M g S O₄で乾燥させ、低下圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE中10%E A）上で精製して、126-9（0.93 g、70%）を白色気泡として得た。

【0916】

50

無水DCM (13.43 mL) 中の126-9 (1 g、0.82 mmol) の攪拌溶液に、Cl₂CHCOOH (2.69 mL) を-78℃で加えた。この混合物を-10℃で20分間攪拌した。反応をNaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。有機相をカラムクロマトグラフィ (0.5%~2%のDCM中MeOH) で精製して、126-10 (0.48 g、65%) を固体として得た。

【0917】

無水DCM (2.7 mL) 中の126-10 (0.4 g、0.433 mmol) の氷冷溶液に、ピリジン (171 mg、2.17 mmol) およびTf₂O (183 mg、0.65 mmol) を-35℃で滴加した。この混合物を-10℃で20分間攪拌した。反応を氷水でクエンチし、30分間攪拌した。この混合物をDCM (3×20 mL) で抽出した。有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮して、未精製の126-11 (0.46 g) を得て、これをさらなる精製無しで次の段階に使用した。

【0918】

無水DMF (2.5 mL) 中の126-11 (0.46 g、0.43 mmol) の溶液に、NaN₃ (42 mg、0.65 mmol) を加えた。この混合物を30℃で16時間攪拌した。この溶液を水で希釈し、EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (5%~15%のPE中EA) 上で精製して、126-12 (0.31 g、70%) を固体として得た。

【0919】

MeOH (5 mL) 中の126-12 (0.31 g、0.33 mmol) の溶液に、NH₄F (0.36 g、9.81 mmol) を70℃で加えた。この混合物をこの温度で24時間攪拌した。この混合物を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラム (0.5%~2.5%のDCM中MeOH) 上で精製して、126-13 (117 mg、60%) を白色固体として得た。

【0920】

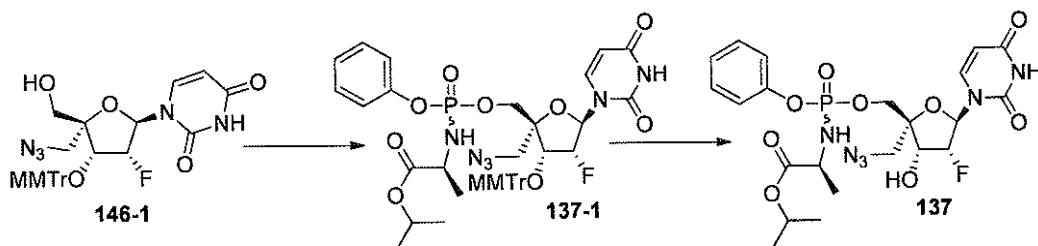
126-13 (300 mg、0.50 mmol) を80%のHOAc (20 mL) 中に溶解させた。この混合物を55℃で1時間攪拌した。反応をMeOHでクエンチし、低圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して、126 (100 mg、61.3%) を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 325.1 [M+H]⁺。

【0921】

実施例137

化合物137

【化528】



無水CH₃CN (2.0 mL) 中の146-1 (80 mg、0.14 mmol) の攪拌溶液に、N-メチルイミダゾール (0.092 mL、1.12 mmol) を0℃ (氷/水浴) で加えた。次に、フェニル (イソプロポキシ-L-アラニニル) ホスホクロリデート (128 mg、0.42 mmol、CH₃CN (0.5 mL) 中に溶解) の溶液を加え

た (McGuigan et al., J. Med. Chem. (2008) 51:5807-5812 に記載される基本手順に従って調製)。この溶液を 0～5℃で 時間攪拌し、その後室温で 16 時間攪拌した。この混合物を 0～5℃に冷却し、EA で希釈し、その後水 (5 mL) を加えた。この溶液を 1.0 M クエン酸、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。残渣を EA/ヘキサン (25～100% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、137-1 (57.3 mg、49%) を気泡として得た。

【0922】

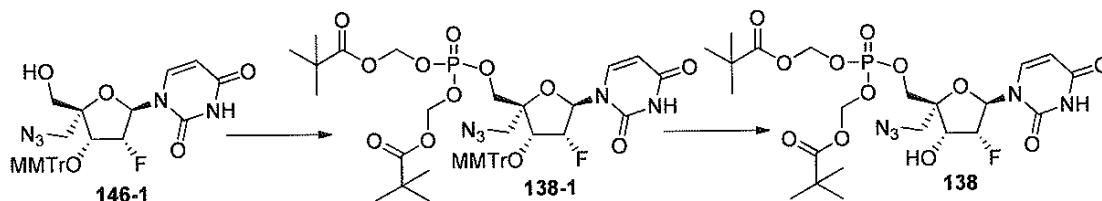
137-1 (57.3 mg、0.07 mmol) を無水 CH₃CN (0.5 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中 4 N HCl (68 μL、0.27 mmol) を 0～5℃で加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、無水 EtOH (100 μL) を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエン (3 回) と同時蒸発させた。残渣を MeOH/CH₂Cl₂ (1～7% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製し、凍結乾燥して、137 (27.8 mg、72%) を白色気泡として得た。ESI-LCMS: m/z = 571.1 [M+H]⁺, 1141.2 [2M+H]⁺.

【0923】

実施例 138

化合物 138

【化529】



138-1 (68.4 mg、44.7%) を、146-1 (100 mg、0.174 mmol) およびビス (tert-ブトキシカルボニルオキシメチル) ホスフェート (126 mg、0.35 mmol) から、THF (1.5 mL) 中の DIPEA (192 μL、1.04 mmol)、BOP-Cl (133 mg、0.52 mmol)、および 3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール (59 mg、0.52 mmol) を用いて、169-4 と同様に調製した。

【0924】

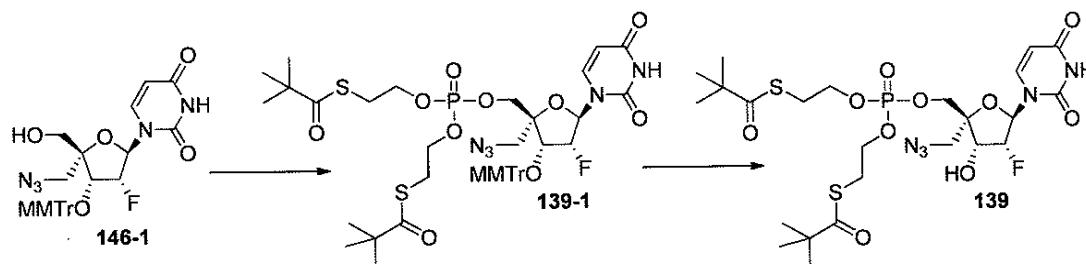
138 (31.4 mg、67%) を、138-1 (68 mg、0.077 mmol) から、146 と同様に調製した。ESI-LCMS: m/z = 627.15 [M+Na]⁺, 1219.25 [2M+H]⁺.

【0925】

実施例 139

化合物 139

【化530】



10

20

30

40

50

無水 CH_3CN (2 mL) 中の 146-1 (100 mg, 0.175 mmol) の溶液に、 CH_3CN 中の 5-エチルチオ-1H-テトラゾール (0.25 M; 0.84 mL, 0.21 mmol) を加えた。 CH_3CN (1 mL) 中のビス-SATE-ホスホルアミダート (95 mg, 0.21 mmol) を 0~5℃ で滴加した。この混合物を Ar 下、0~5℃ で 2 時間攪拌した。DCM (1 mL) 中の 77% m-CyPA (78 mg, 0.35 mmol) の溶液を加え、この混合物を Ar 下、0~5℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、1.0 M クエン酸、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。この混合物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を EA/ヘキサン (20~100% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、139-1 (105 mg, 63.6%) を白色気泡として得た。

10

【0926】

139-1 (105 mg, 0.112 mmol) を無水 CH_3CN (0.8 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中 4N HCl (84 μL , 0.334 mmol) を 0~5℃ で加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。無水 EtOH (100 μL) を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエン (3 回) と同時蒸発させた。残渣を MeOH/ CH_2Cl_2 (1~7% 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製し、凍結乾燥して、139 (42.7 mg, 57%) を白色気泡として得た。ESI-LCMS: m/z = 692.15 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1339.30 $[\text{2M}+\text{H}]^+$.

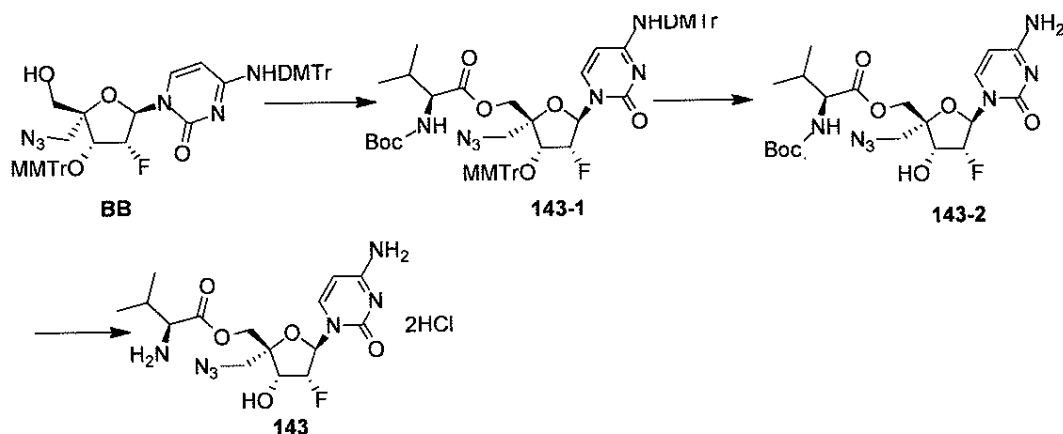
【0927】

実施例 140

20

化合物 143

【化 531】



30

無水 THF (2.5 mL) 中の N-Boc-L-バリン (620.78 mg, 2.86 mmol) および TEA (144.57 mg, 1.43 mmol) の溶液に、BB (250.00 mg, 285.73 μmol) を加えた。この混合物をピリジンおよびトルエンと同時蒸発させて、水を除去した。残渣を THF (2.5 mL) 中に溶解させた。DIP EA (369.28 mg, 2.86 mmol) を加え、その後、BOP-Cl (363.68 mg, 1.43 mmol) および 3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール (162.95 mg, 1.43 mmol) を室温 (18℃) で加えた。この混合物を室温で 12 時間攪拌した後、EA (40 mL) で希釈した。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 30% EA) 上で精製して、143-1 (220 mg, 未精製) を白色気泡として得た。

40

【0928】

143-1 (250.0 mg, 232.73 μmol) を 80% CH_3COOH (30 mL) 中に溶解させた。この溶液を 50℃ に加熱し、12 時間攪拌した。反応を MeOH でクエンチし、この溶液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 5% MeO

50

H) 上で精製して、143-2 (80.00 mg、68.82%) を白色気泡として得た。

【0929】

143-2 (78.00 mg、156.16 μmol) を、室温 (19°C) の HCl / ジオキサン (1.5 mL) および EA (1.5 mL) 中に溶解させた。この混合物を室温で30分間攪拌した。この溶液を低圧下で濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC で精製して、143 (23 mg、31.25%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 400.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 799.36 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

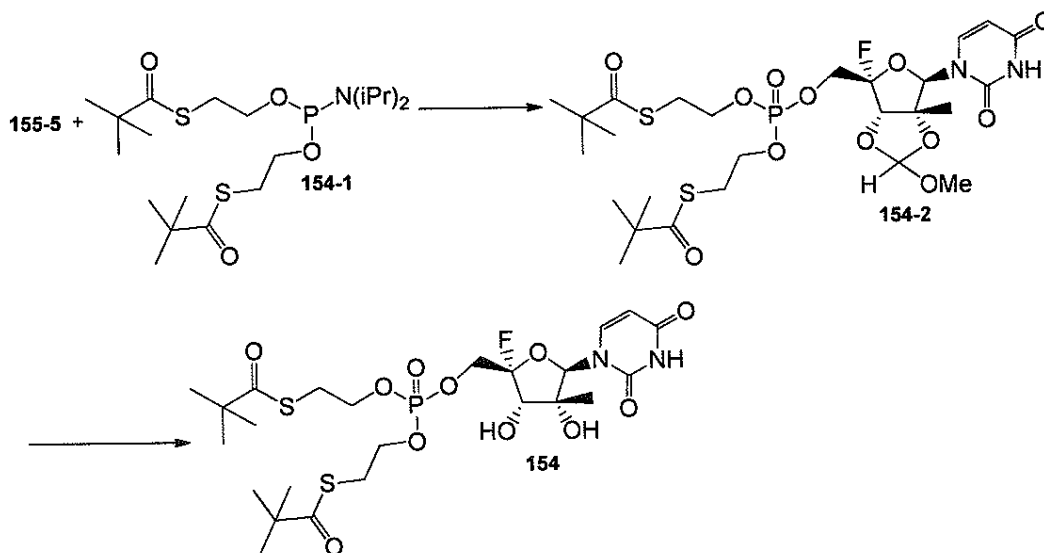
【0930】

実施例 141

化合物 154

10

【化532】



20

154-1 を、154-1 の調製のその記述という限定された目的のために参照によって本明細書に援用される、Lefebvre et al. J. Med. Chem. (1995) 38:3941-3950に記載される手順に従って調製した。

【0931】

154-2 (0.33 g、0.5 mmol) を、155-6 を調製するために使用される手順と同様の手順を用い、155-5 および 154-1 を用いて、調製した。154-2 を白色固体として得た。155 を調製するために使用される手順と同様の手順を用い、154-2 を用いて 154 (130 mg) を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.40 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.1-4.2 (m, 6H), 3.2 (t, 4H), 1.69 (s, 4H), 1.3 (s, 3H), 1.23 (s, 18H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): -2.4 ppm.

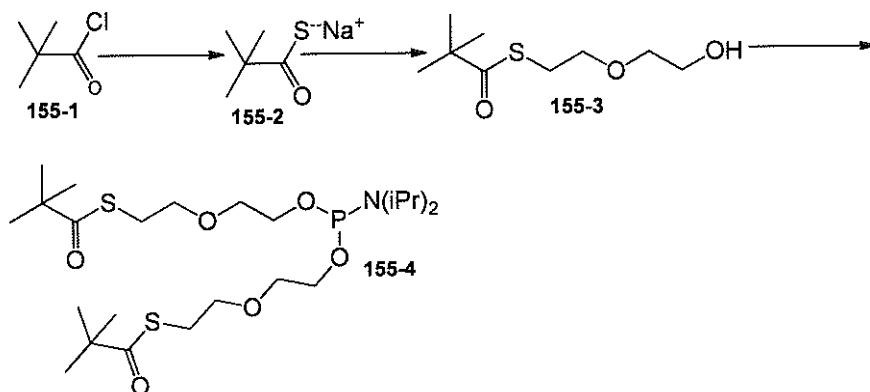
40

【0932】

実施例 142

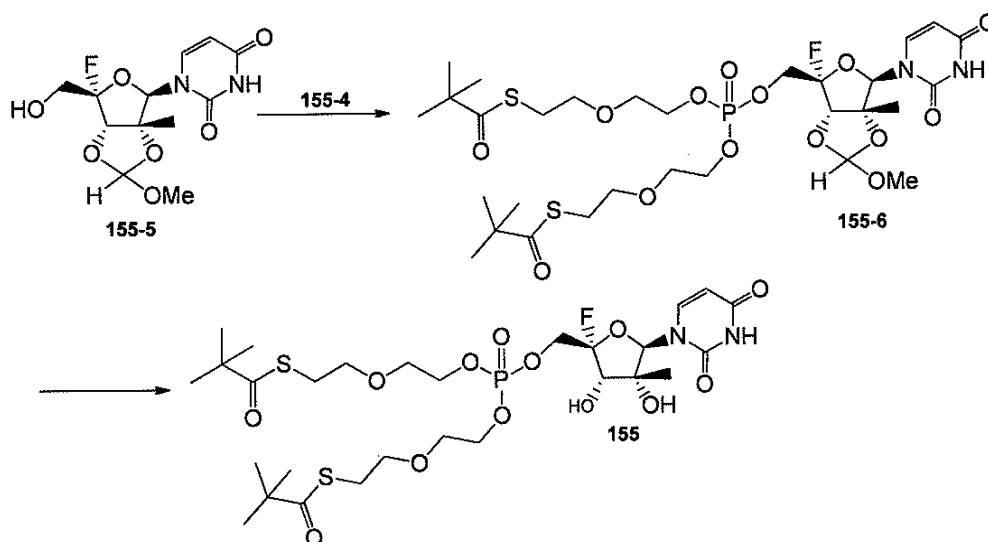
化合物 155

【化 5 3 3】



10

【化 5 3 4】



20

30

EtOH (100 mL) 中の水酸化ナトリウム (4.26 g、76.0 mmol) の溶液に、塩化tertブチリル (76.2 mmol; 9.35 mL) を0℃で滴加し、この混合物を室温で1時間攪拌した。2-(2-クロロエトキシ)エタノール (57 mmol; 6.0 mL) およびTEA (21 mL、120 mmol) の溶液を加え、この混合物を60時間加熱還流した。この混合物を濾過し、その後少量になるまで濃縮した。残渣をEA中に溶解させ、その後水、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗生成物 (10.0 g) を単離し、5グラムを、ヘキサン中0~100% EAの勾配を用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで精製して、155-3 (4.5 g、22 mmol) を澄明な無色の油として得た。¹H-NMR (CDCl₃): 3.70-3.74 (m, 2H), 3.5-3.65 (m, 4H), 3.1 (t, 2H), 1.25 (s, 9H).

40

【0933】

テトラヒドロフラン (50 mL) 中の155-3 (4.5 g; 21.8 mmol) およびトリエチルアミン (6.7 mL、87.2 mmol) の溶液を、THF (50 mL) 中のN,N-ジイソプロピルホスホロクロリダイト (2.0 mL、10.9 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下、-78℃で1時間かけて滴加した。この混合物を室温で2時間攪拌し、その後EA (200 mL) で希釈した。この混合物をNaCl 飽和水溶液で洗浄しおよびNa₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で蒸発させて、淡黄色の油を

50

得た。5%トリエチルアミンを含有するヘキサン中EA(0~5%)の勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、155-4(2.5g、4.25mmol)を澄明な無色の油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.70-3.82 (m, 4H), 3.57-3.65 (m, 10H), 3.1 (t, 4H), 1.25 (s, 18H), 1.17 (t, 12H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 148.0 ppm.

【0934】

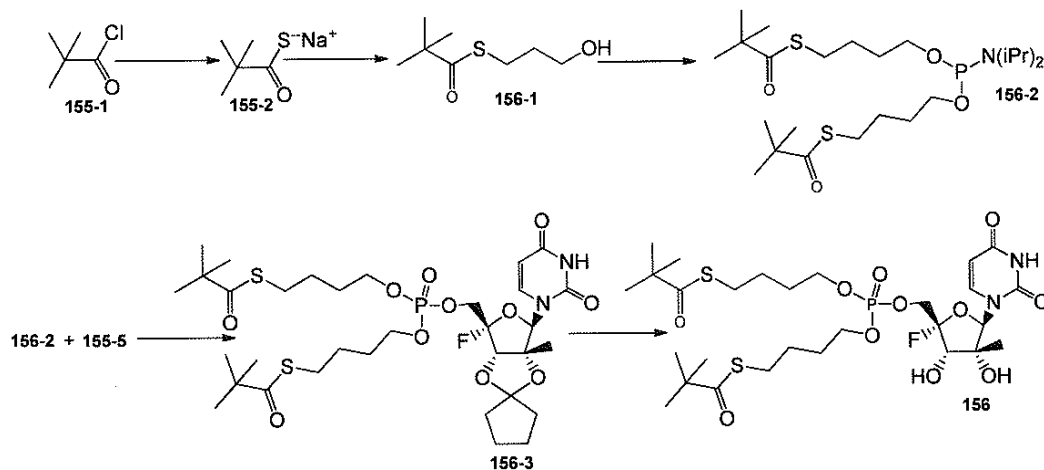
155-5(285mg、0.9mmol)およびDCI(175mg、1.5mmol)をACNと2回同時蒸発させ、その後ACN(5mL)中に溶解させた。ACN(4mL)中の155-4(790mg、1.35mmol)を加え、反応をTLCでモニターした。15分後、tert-ブチルヒドロペルオキシド(デカン中の0.5mLの5.5M溶液)を加え、この混合物を10分間攪拌した。この混合物をEA(25mL)で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中EA(0~100%)の勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、155-6(0.17g、0.22mmol)を白色固体として得た。155-6を80%HCOOH水溶液(5mL)中に溶解させた。室温で30分後、溶媒を除去し、トルエンと2回同時蒸発させた。残渣をメタノール(10mL)中に溶解させ、TEA(0.2mL)を加えた。室温で2分後、溶媒を真空中で除去した。DCM中メタノール(0~15%)の勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、155(90mg)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.40 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.1-4.2 (m, 6H), 3.70-3.82 (m, 4H), 3.57-3.65 (m, 4H), 3.1 (t, 4H), 1.61 (s, 8H), 1.3 (s, 3H), 1.23 (s, 18H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): -1.55 ppm.

【0935】

実施例143

化合物156

【化535】



156-1(6.0g、31.6mmol)を、155-3を調製するために使用される手順と同様の手順を用い、4-クロロブタノールを用いて調製した。156-1を澄明な無色の油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.67 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.25 (s, 9H).

【0936】

156-2(2.14g、4.0mmol)を、155-4を調製するために使用される手順と同様の手順を用いて調製した。156-2を澄明な無色の油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.67 (m, 6H), 2.86 (t, 4H), 1.65 (m, 8H), 1.25 (s, 18H), 1.17 (t, 12H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 143.7 ppm.

【0937】

156-3 (0.23 g, 0.22 mmol) を、155-6 を調製するために使用される手順と同様の手順を用い、155-5 および 156-2 を用いて得た。156-3 を白色固体として得た。155 を調製するために使用される手順と同様の手順を用い、156-3 を用いて 156 (170 mg) を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.40 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.1-4.2 (m, 6H), 2.8 (t, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.69 (s, 8H), 1.3 (s, 3H), 1.23 (s, 18H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): -1.56 ppm.

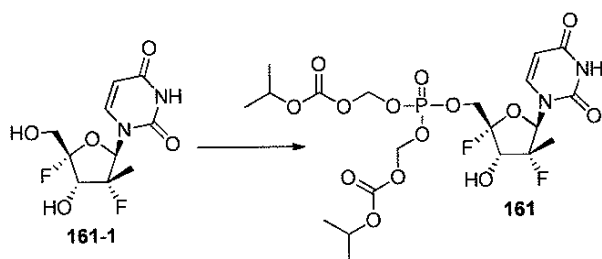
【0938】

実施例 144

化合物 161

10

【化536】



20

161-1 (109 mg, 0.39 mmol) およびトリエチルアンモニウムビス(イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル)ホスフェート (0.6 mmol, 195 mg のビス(イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル)ホスフェートおよび 85 μL の Et_3N から調製) を、ピリジン、次いでトルエンとの同時蒸発により無水にした。残渣を無水 THF (3 mL) 中に溶解させ、氷浴中で冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL, 3 当量)、BOPCl (190 mg, 2 当量)、および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (81 mg, 2 当量) を加え、この混合物を 0°C で 90 分間攪拌した。この混合物を EtOAc で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた。 CH_2Cl_2 / $i\text{-PrOH}$ (4~10% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上の精製と、その後の RP-HPLC 精製 (A: 水中の 0.1% HCOOH 、B: MeCN 中の 0.1% HCOOH) により、161 (28 mg, 12%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.24 (d, 1H), 6.6 (br, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.65-5.73 (m, 4H), 4.94 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.1 (b, 1H), 2.88 (d, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.33 (m, 12H).

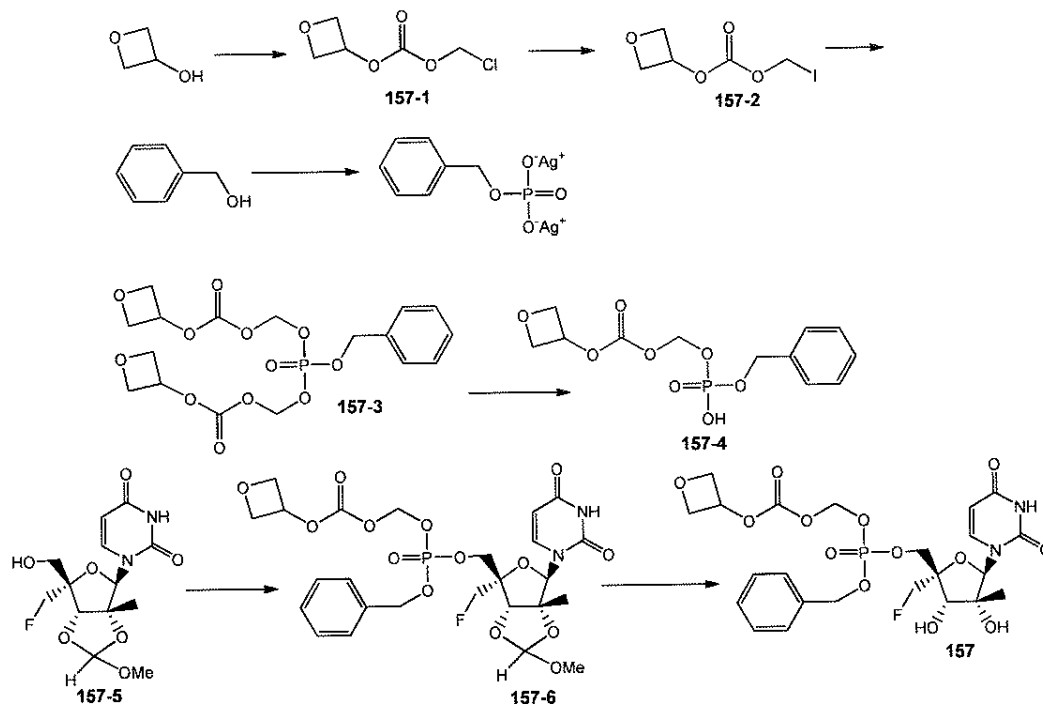
30

【0939】

実施例 145

化合物 157

【化 5 3 7】



化合物 157-1 を、市販の 3-ヒドロキシオキセタン (5.0 g) から、54-2 を調製するために記載された手順を用いて調製した (5.6 g)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.73 (s, 2H), 5.48-5.51 (m, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.72 (d, 2H)。

【0940】

化合物 157-2 を、157-1 から、54-3 を調製するために記載された手順を用いて調製した (8.0 g)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.95 (s, 2H), 5.48-5.51 (m, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.72 (d, 2H)。

【0941】

ベンジルホスフェート (銀塩) および 157-2 (8.0 g) を、54-4 を調製するための記述の通りに反応させて、精製された 157-3 (1.92 g) を得た。¹H-NMR (CD₃CN): δ 7.39-7.42 (m, 5H), 5.62 (d, 4H), 5.39-5.42 (m, 2H), 5.15 (d, 2H), 4.80-4.83 (m, 4H), 4.56-4.60 (m, 4H)。³¹P-NMR (CD₃CN): δ -4.55 ppm。

【0942】

化合物 157-3 (970 mg、2.16 mmol) を、トリエチルアミン (0.3 mL、2.16 mmol) を含有するメタノール中に溶解させた。室温で 3 時間後、溶媒を真空中で除去して、未精製の 157-4 を得て、これをさらなる精製無しで使用した。

【0943】

化合物 157-5 (400 mg; 1.2 mmol) および 157-4 (900 mg、2.16 mmol; 1.5 x) を、ピリジン (2 回) およびトルエン (2 回) と同時蒸発させ、その後 0 °C の THF (8 mL) 中に溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (0.82 mL; 4 当量)、ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (Bop-Cl) (0.6 g; 2 当量)、ニトロトリアゾール (0.266 g、2 当量) を加えた。この混合物を 0 °C で 2 時間維持した。この混合物を EA (50 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (2 × 50 mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空中で除去した。残渣を 10 ~ 100 % 勾配のヘキサン中 EA を用いるフラッシュクロマトグラフィで精製して、精製された 157-6 (175 mg、0.6 mmol) を得た。

【0944】

10

20

30

40

50

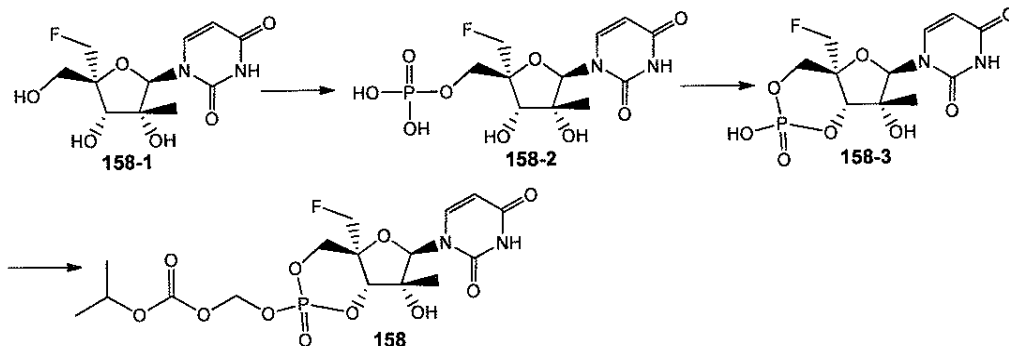
精製された157-6を80% HCOOH水溶液(20 mL)中に溶解させ、20℃で1時間維持した。室温に冷却した後、溶媒を真空中で除去し、残渣トルエン(3×25 mL)と同時蒸発させた。残渣を0~20%勾配のDCM中MeOHを用いるフラッシュクロマトグラフィで精製して、精製された157(26 mg)を得た。ESI-LCMS: m/z 589.6 [M-H]⁻.

【0945】

実施例146

化合物158

【化538】



ヌクレオシド158-1(ウーシーから入手)(44 mg、0.15 mmol)を、トリメチルホスフェート(2 mL)および無水ピリジン(0.5 mL)の混合物中に溶解させた。この混合物を42℃で15分間、真空中で蒸発させ、その後室温に冷却した。N-メチルイミダゾール(0.027 mL、0.33 mmol)を加え、次いでPOCl₃(0.027 mL、0.3 mmol)を加えた。この混合物を室温で維持した。反応物を0~50%勾配のLC/MSでモニターした。4時間後、反応が完了した。反応を2 M 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液(2 mL)、pH 7.5 (TEAA)でクエンチした。158-2を、50 mM TEAA中0~30% ACNの勾配を用いる分取HPLC(フェノメネクス社製Synergi 4u Hydro-RP 250×21.2 mm)上で単離した。

【0946】

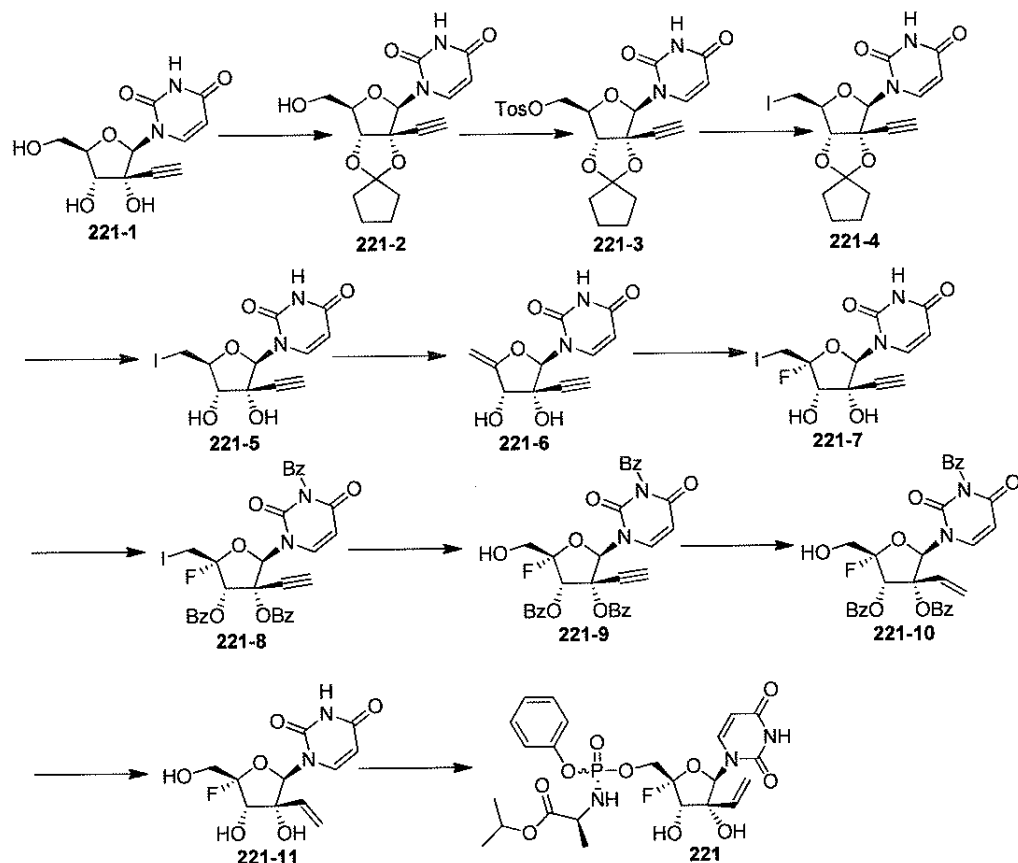
化合物158-2(トリエチルアンモニウム塩; 45 mg、0.1 mmol)を、無水ピリジン(3回)との同時蒸発を繰り返すことにより乾燥させた。158-2を無水ピリジン(1 mL)中に溶解させ、この溶液を、ピリジン(4 mL)中のジイソプロピルカルボジイミド(63 mg、0.5 mmol)の煮沸溶液に2.5時間かけて滴加した。この混合物を1時間加熱還流した。25℃に冷却した後、反応を2 M TEAA緩衝液(2 mL)でクエンチし、25℃で1時間維持した。この溶液を濃縮乾固し、残留ピリジンをトルエン(3×2 mL)と同時蒸発させることにより除去した。158-3を、50 mM TEAA中0~30% ACNの勾配を用いる分取HPLC(フェノメネクス社製Synergi 4u Hydro-RP 250×21.2 mm)上で、単離した。

【0947】

化合物158-3(トリエチルアンモニウム塩; 26 mg、0.045 mmol)を無水DMF(0.5 mL)中にアルゴン下で室温で、溶解させた。この攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(40 μL、0.22 mmol)、次いでクロロメチルイソプロピルカーボネート(35 mg、0.22 mmol)を加えた。この混合物を65℃で18時間攪拌した。この混合物を蒸発乾固し、残渣を0~15%勾配のCH₂Cl₂中MeOHを用いるシリカカラムで精製した。158を含有する画分をプールし、この混合物を濃縮乾固して、158(2.3 mg)を得た。ESI-LCMS: m/z 467.5 [M-H]⁻.

【0948】
実施例147
化合物221

【化539】



DCE (100 mL) 中の 1, 1-ジメトキシシクロペンタン (19.3 g、148.52 mmol) および 221-1 (10.0 g、37.13 mmol) の溶液に、TsOH・H₂O (0.7 g、3.71 mmol) を加えた。この混合物を 50℃ で 12 時間撹拌した。この混合物を Et₃N で中和し、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM 中 1~10% MeOH) で精製して、221-2 (8.7 g、70.1%) を白色固体として得た。

【0949】

化合物 221-2 (20.0 g、0.06 mol) を無水ピリジンと 3 回同時蒸発させて、H₂O を除去した。無水ピリジン (100 mL) 中の 221-2 の氷冷溶液に、TsCl (22.8 g、0.12 mol) を 0℃ で加え、この混合物を一晩撹拌した。反応物を LCMS および TLC でモニターした。反応を H₂O でクエンチし、この混合物を EA (3×200 mL) で抽出した。この溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM: MeOH=100:1~15:1) で精製して、221-3 (20.0 g、69.0%) を白色固体として得た。

【0950】

アセトン (200 mL) 中の 221-3 (20.0 g、0.04 mol) の溶液に、NaI (31.0 g、0.2 mol) を加え、この混合物を一晩加熱還流した。反応物を LCMS でモニターした。反応を Na₂S₂O₃ 飽和溶液でクエンチした。この溶液を EA (3×200 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM: MeOH=100:1~15

10

20

30

40

50

: 1) で精製して、221-4 (15.0 g、83.3%) を白色固体として得た。

【0951】

化合物221-4 (13.4 g、30.16 mmol) を H_2O 中の $HCOOH$ (80%) で室温で処理した。この溶液を60℃で2時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM中1%~10% MeOH) で精製して、221-5 (9.1 g、80.0%) を白色固体として得た。

【0952】

無水 CH_3CN /THF (50 mL、1:1、v:v) 中の221-5 (5.0 g、13.22 mmol) の溶液に、DBU (6.0 g、39.66 mmol) を室温に加えた。この溶液を50℃で1.5時間攪拌した。反応を0℃の $HCOOH$ でクエンチし、その後低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE中50%~70% EA) で精製して、221-6 (3.3 g、48.1%) を白色固体として得た。

10

【0953】

無水MeCN (21 mL) 中の221-6 (2.1 g、8.39 mmol) の氷冷溶液に、NIS (2.4 g、10.49 mmol) およびTEA·3HF (1.0 g、6.29 mmol) を N_2 下に加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃および飽和Na₂SO₃溶液でクエンチし、EA (3×100 mL) で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE中30%~50% EA) 上で精製して、221-7 (1.3 g、39.3%) を淡黄色固体として得た。

20

【0954】

無水DCM (32 mL) 中の221-7 (3.2 g、8.08 mmol) の攪拌溶液に、DMAP (2.5 g、20.20 mmol) およびEt₃N (2.5 g、24.24 mmol) を室温に加えた。この混合物をBzCl (3.7 g、26.66 mmol) で0℃で処理し、その後室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、EA (3×60 mL) で抽出した。有機相を低圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (PE中20%~30% EA) で精製して、221-8 (1.8 g、31.6%) を白色固体として得た。

【0955】

Bu₄NOH (8.0 g、13.74 mL、 H_2O 中55%) を、TFAでpH=3~4に調整し、その後室温に冷却した。DCM (10 mL) 中の221-8 (600 mg、0.85 mmol) の溶液に、Bu₄NOH溶液およびm-CPBA (917 mg、4.25 mmol、80%) を室温に加えた。この混合物を25℃で48時間攪拌し、その後NaHCO₃飽和溶液で洗浄した。有機層を塩基性Al₂O₃カラムに直接通し、溶媒を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE中20%~30% EA) で精製して、221-9 (123 mg、24.3%) を白色固体として得た。

30

【0956】

EA/ヘキサン (20 mL、1:1、v:v) 中の221-9 (300 mg、0.50 mmol) の溶液に、リンドラー触媒 (200 mg) を N_2 下に加えた。この混合物を H_2 (40 Psi) 下、2℃で1.5時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、濾液を N_2 下でリンドラー触媒 (200 mg) で処理し、 H_2 (40 Psi) 下、25℃で1.5時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を低圧下で濃縮して、未精製の221-10 (287 mg) を白色固体として得た。

40

【0957】

化合物221-10 (287 mg、0.48 mmol) をNH₃/MeOH (30 mL、7M) 中に溶解させた。この混合物を N_2 下、室温で24時間攪拌し、その後低圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (水およびMeCN中の0.1% $HCOOH$) で精製して、221-11 (50 mg、2つの段階にかけて34.7%) を白色固体として得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ = 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.62-5.86 (m, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 3.71-3.86 (m, 1H).

50

【0958】

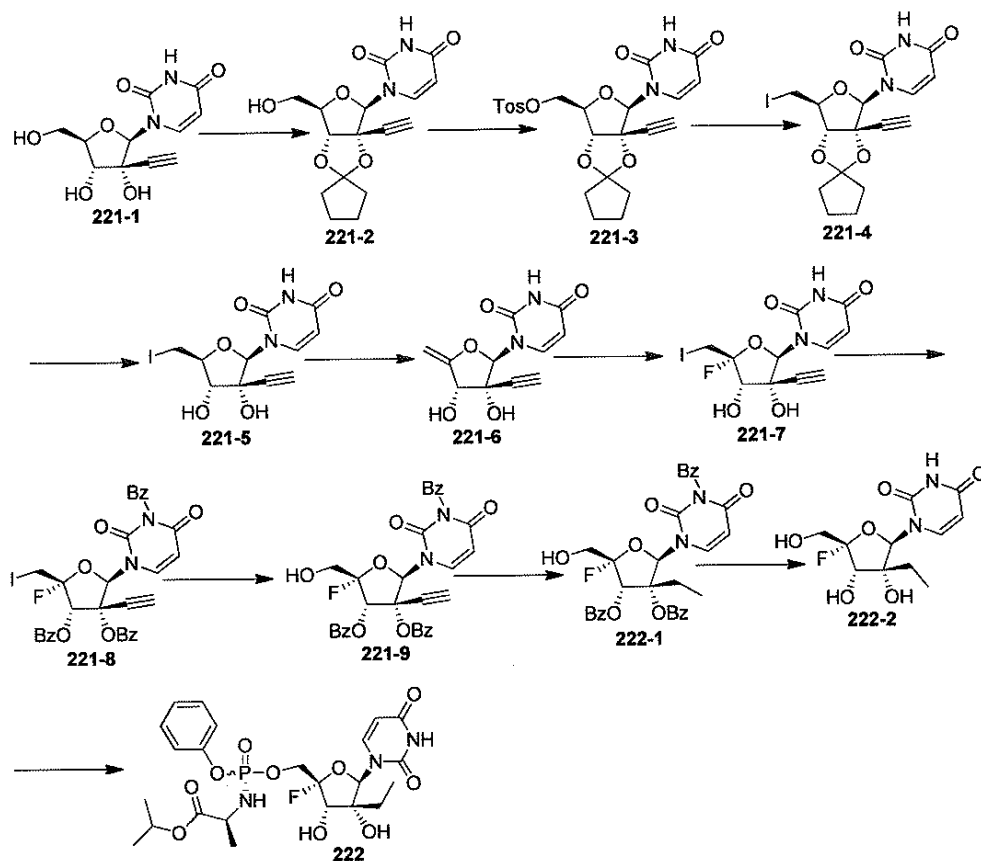
化合物221-11 (113mg、0.39mmol) をトルエンと3回同時蒸発させて、 H_2O を除去した。MeCN (0.5mL) およびNMI (320mg、3.90mmol) の混合物中の221-11 (113mg、0.39mmol) の攪拌溶液に、MeCN (0.5mL) 中の73-C (256mg、0.66mmol) の溶液を0℃で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中5%MeOH) 上で精製して未精製の221を得て、これを分取HPLC (水およびMeCN中の0.1%HCOOH) で精製して、221 (45mg、20.1%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 538.2 $[M-F]^+$ ESI-MS: m/z 580.2 $[M+Na]^+$.

【0959】

実施例148

化合物222

【化540】



MeOH (30mL) 中の221-9 (300mg、0.50mmol) の溶液に、含水Pd/C (300mg、10%) を N_2 下で加えた。この混合物を H_2 (1atm) 下、25℃で1.5時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、その後低圧下で濃縮して、未精製の222-1 (307mg) を白色固体として得た。

【0960】

化合物222-1 (307mg、0.48mmol) を $NH_3/MeOH$ (30mL、7M) 中に溶解させた。この混合物を N_2 下、室温で24時間攪拌し、その後低圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (水およびMeCN中の0.1%HCOOH) で精製して、222-2 (30mg、2つの段階にかけて21%) を白色固体として得た。

【0961】

化合物222-2 (91mg、0.31mmol) をトルエンと3回同時蒸発させて、

10

20

30

40

50

H₂Oを除去した。MeCN (0.5 mL) およびNMI (254 mg、3.90 mmol) の混合物中の222-2 (91 mg、0.31 mmol) の攪拌溶液に、MeCN (0.5 mL) 中の222-C (203 mg、0.66 mmol) の溶液を0℃で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、低下下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中5% MeOH) 上で精製して未精製の222を得て、これを分取HPLC (水およびMeCN中の0.1% HCOOH) で精製して、222 (30 mg、17%) を白色固体として得た。ESI-MS: m/z 540.1 [M-F]⁺.

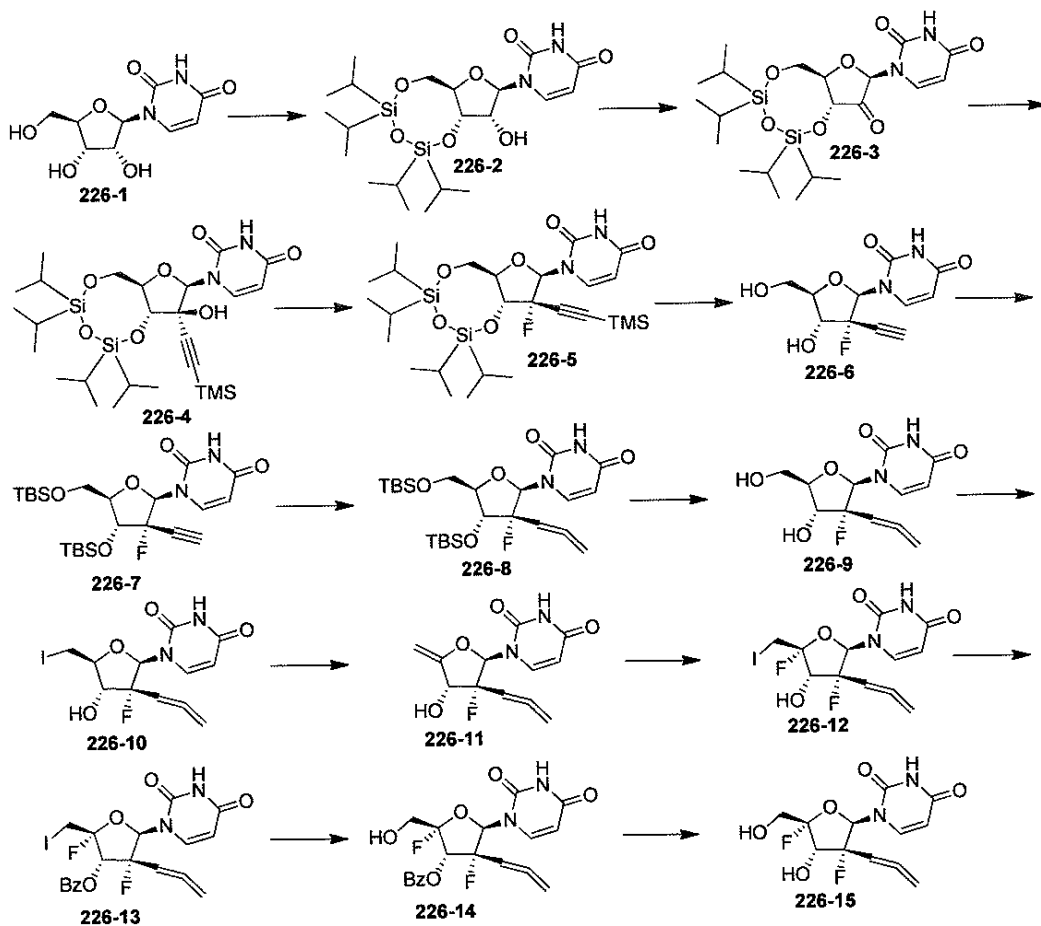
【0962】

実施例149

化合物226

10

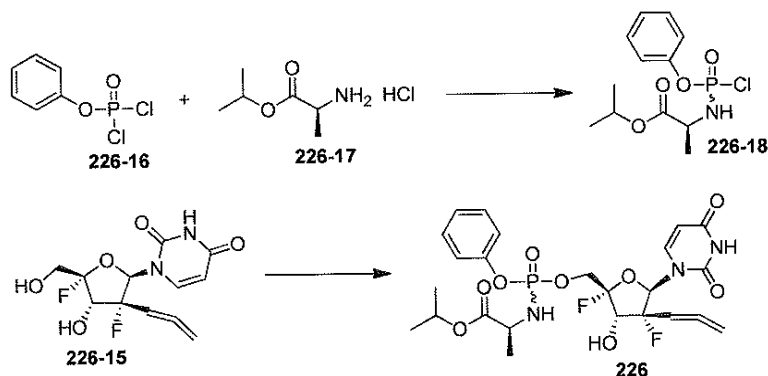
【化541】



20

30

【化 5 4 2】



10

無水Py (400 mL) 中の226-1 (50 g、204.9 mmol) の氷冷溶液に、TIPDSCl (70.78 g、225.4 mmol) を滴加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、その後低圧下で濃縮した。残渣をPE中20%EAを用いるクロマトグラフィで精製して、226-2 (111.5 g、100%) を白色固体として得た。

【0963】

無水CH₃CN (400 mL) 中の226-2 (50 g、103 mmol) の溶液に、IBX (43 g、153 mmol) を室温に加えた。この混合物を一晩還流し、TLC (PE:EA=1:1) でモニターした。沈殿物を濾去し、濾液を濃縮して、未精製の226-3 (50 g、99%) を白色固体として得た。

20

【0964】

無水THF (400 mL) 中のトリメチルシリルアセチレン (20 g、200 mmol) の溶液に、n-BuLi (80 mL、200 mmol) を-78℃で滴加した。この混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後10分間かけて室温に温めた。THF (100 mL) 中の化合物226-3 (30 g、60 mmol) を、前記混合物に-78℃で滴加した。この混合物を-78℃で1時間攪拌し、その後室温にゆっくりと温めた。この混合物を20分間攪拌し、その後反応を-78℃のNH₄Cl飽和溶液でクエンチした。この混合物をEAで希釈した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE中15%EA) で精製して、226-4を白色固体 (14 g、50%) として得た。

30

【0965】

化合物226-4 (14 g、24 mmol) を無水トルエン (100 mL) 中にN₂下で溶解させ、-78℃に冷却した。DAST (19 g、120 mmol) を-78℃で滴加し、1.5時間攪拌し続けた。この混合物をEAで希釈し、NaHCO₃飽和溶液に注いだ。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE中20%EA) で精製して、226-5を白色固体 (12 g、81%) として得た。

【0966】

MeOH (150 mL) 中の226-5 (12 g、20 mmol) およびNH₄F (11 g、30 mmol) の混合物を2時間還流した。室温に冷却した後、この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中5%MeOH) で精製して、226-6 (3.1 g、58%) を白色固体として得た。

40

【0967】

無水Py (50 mL) 中の226-6 (3.1 g、11.6 mmol) の溶液に、イミダゾール (3.1 g、46.4 mmol) およびTBSCl (5.2 g、34.8 mmol) を加えた。この混合物を50~60℃で3時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をEA (100 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE中2

50

0 % E A) で精製して、226-7を白色固体として得た (5 g、86 %)。

【0968】

1, 4-ジオキサン (45 mL) 中の226-7 (4.5 g、9 mmol) の溶液に、CuBr (643 mg、4.5 mmol)、ジシクロヘキシルアミン (3.3 g、18 mmol) およびパラホルムアルデヒド (675 mg、22.5 mmol) を加えた。この混合物を24時間還流し、その後室温に冷却した。反応をNH₄Cl飽和溶液でクエンチした。この混合物をEA (3×100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE中15 % EA) で精製して、226-8を白色固体として得た (2.0 g、43 %)。

10

【0969】

MeOH (20 mL) 中の226-8 (2 g、4 mmol) およびNH₄F (2.2 g、60 mmol) の混合物を一晩還流した。室温に冷却した後、この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中5 % MeOH) で精製して、226-9 (946 mg、83 %) を白色固体として得た。

【0970】

無水THF (12 mL) 中の226-9 (946 mg、3.33 mmol)、PPh₃ (1.3 g、5 mmol)、イミダゾール (453 mg、6.66 mmol) およびピリジン (3 mL) の攪拌懸濁液に、THF (4 mL) 中のI₂ (1 g、4.33 mmol) の溶液を0℃で滴加した。この混合物を室温に温め、16時間攪拌した。反応をNa₂S₂O₃飽和水溶液でクエンチし、EA (3×60 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中2 % MeOH~DCM中5 % MeOH) 上で精製して、226-10 (2.1 g、未精製) を白色固体として得た。

20

【0971】

THF (15 mL) 中の226-10 (2.1 g、5.3 mmol) の溶液に、DBU (15 g、100 mmol) を加え、この混合物30分間攪拌した。この混合物をEAで希釈し、酢酸で中和した。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中1.5 % MeOH) で精製して、226-11を白色固体として得た (800 mg、90 %)。

30

【0972】

無水MeCN (1.5 mL) 中の226-11 (800 mg、3 mmol) の氷冷溶液に、NEt₃・3HF (484 mg、3 mmol) およびNIS (1.68 g、7.5 mmol) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、反応をLCMSでモニターした。反応を飽和Na₂S₂O₃および飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE中25 % EA) で精製して、226-12 (850 mg、68 %) を白色固体として得た。

【0973】

無水DCM (10 mL) 中の226-12 (850 mg、2 mmol) の溶液に、DMAP (488 mg、4 mmol) およびBzCl (422 mg、3 mmol) を加えた。この混合物を室温で4~5時間攪拌し、反応をLCMSでモニターした。この混合物をCH₂Cl₂ (40 mL) で希釈し、NaHCO₃飽和溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を低圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE中20 % EA) で精製して、226-13 (900 mg、87 %) を白色気泡として得た。

40

【0974】

テトラブチルアンモニウムヒドロキシド (54~56 % 水溶液として21 mL、約42 mmol、24当量) をTFAで約pH4に調整し (約3.5 mL)、この溶液をDCM (21 mL) 中の226-13 (900 mg、1.7 mmol) の溶液で処理した。m-

50

クロロ過安息香酸 (2.1 g、60~70%、約8.75 mmol、約5当量) を激しく攪拌しながら少しずつ加え、この混合物を一晩攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、 NaHCO_3 飽和溶液で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を (PE 中 40~70% EA) におけるカラムクロマトグラフィで精製して、226-14 を油として得た。残渣を TLC (PE 中 50% EA) で精製して、純粋な 226-14 (350 mg 50%) を得た。

【0975】

化合物 226-14 (350 mg、0.86 mg) を MeOH 中の 7N NH_3 (15 mL) で処理した。この混合物を 2~3 時間攪拌し、TLC でモニターした。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM 中 5% イソプロパノール) で精製して、226-15 (250 mg、96%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ = 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60-6.35 (m, 1H), 5.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.37-5.25 (m, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.59-4.29 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 2H) .

10

【0976】

無水 DCM (60 mL) 中の 226-16 (3.79 g、18 mmol) および 226-17 (3 g、18 mmol) の攪拌溶液に、DCM (40 mL) 中の TEA (4 g、39 mmol) の溶液を -78 °C で滴加し、この混合物を 2 時間攪拌した。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をメチルブチルエーテル中に溶解させた。沈殿物を濾去し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。残渣をドライカラムクロマトグラフィ (無水 DCM) で精製して、純粋な 226-18 を無色の油 (3 g、54%) として得た。

20

【0977】

化合物 226-15 (200 mg、0.66 mmol) をトルエンと 3 回同時蒸発させて、 H_2O を除去した。化合物 226-15 を MeCN (1.5 mL) および NMI (541 mg、6.6 mmol) で処理した。この混合物を室温で攪拌し、その後 MeCN (0.5 mL) 中の 226-18 (403 mg、1.32 mmol) を加えた。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 5% $i\text{PrOH}$) で精製して粗生成物を得て、これを HPLC (水および MeCN 中の 0.1% HCOOH) で精製して、226 (33 mg、9%) を得た。ESI-LCMS: m/z 594 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

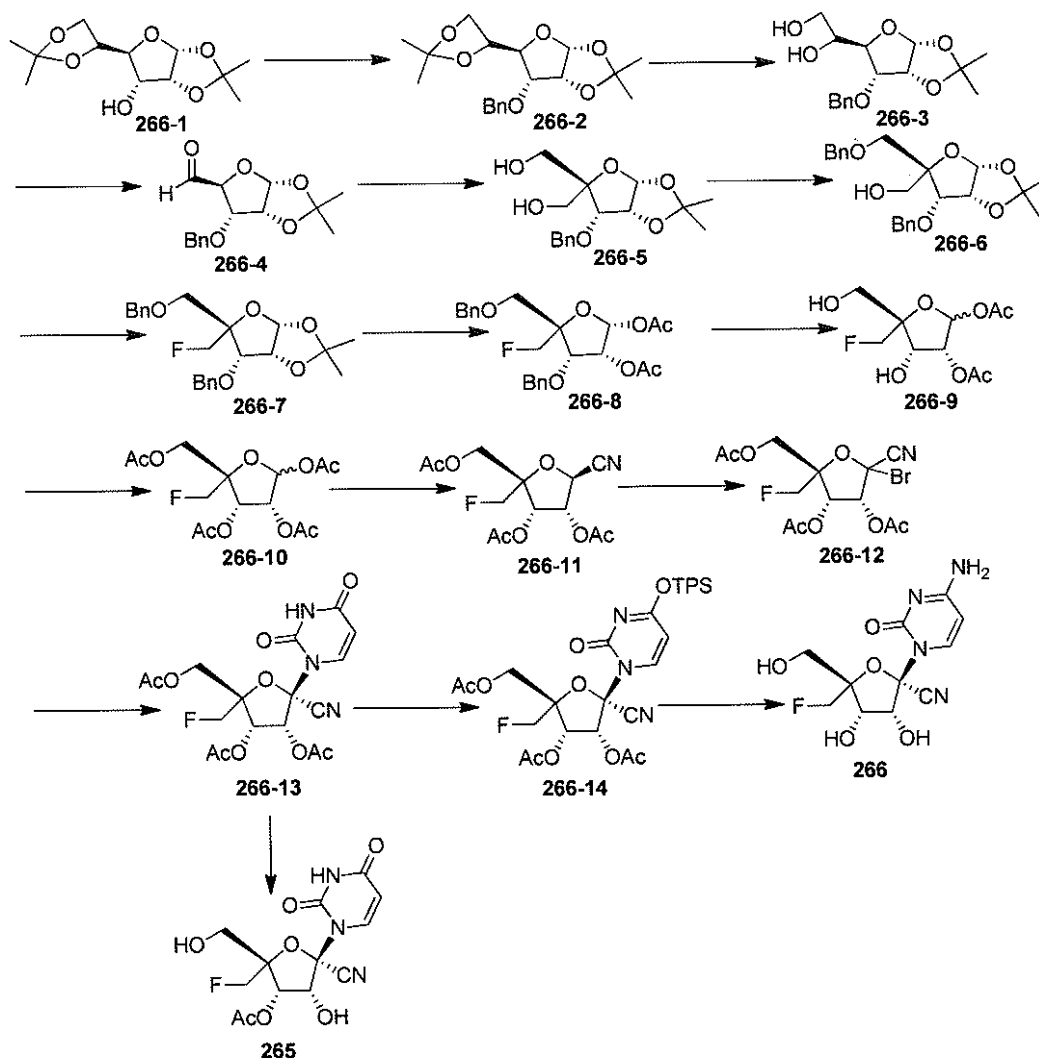
【0978】

30

実施例 150

化合物 265 および化合物 266

【化 5 4 3】



2000 mL 丸底フラスコ内に、N, N-ジメチルホルムアミド (1000 mL) 中の 266-1 (100 g、384.20 mmol、1.00 当量) の溶液を室温に加えた。NaH (11.8 g、491.67 mmol、1.20 当量) を数回に分けて加え、この混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。(ブロモメチル) ベンゼン (78.92 g、461.44 mmol、1.20 当量) を 0℃ で加え、この溶液を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチした。この溶液を EA (2000 mL) で希釈し、NaCl 水溶液 (3×500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を EA:PE (1:10) を用いるシリカゲルカラムで精製して、266-2 (105 g、78%) を得た。

【0979】

1000 mL 丸底フラスコ内に、266-2 (100 g、285.38 mmol、1.00 当量)、酢酸 (300 mL) および水 (100 mL) を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。次に、この混合物を EA (2000 mL) で希釈し、NaCl 水溶液 (2×500 mL) および炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。未精製の 266-3 (64 g) を淡黄色の油として得た。ESI MS m/z: 333 [M+Na]⁺。

【0980】

5000 mL 丸底フラスコ内に、MeOH (500 mL) 中の 266-3 (140 g、451.11 mmol、1.00 当量) の溶液を加えた。水 (1000 mL) 中の過ヨウ

10

20

30

40

50

素酸ナトリウム（135.2 g、632.10 mmol、1.40当量）の溶液を加えた。この溶液を室温で1時間攪拌し、その後EA（2000 mL）で希釈し、NaCl飽和溶液（3×500 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。固体を減圧下で乾燥器内で乾燥させて、未精製の266-4（97 g）を黄色の油として得た。

【0981】

3000 mL丸底フラスコ内に、テトラヒドロフラン（500 mL）中の266-4（100 g、359.32 mmol、1.00当量）の溶液を室温に加えた。水（500 mL）を加えた。この混合物に、NaOH溶液（600 mL、水中2 N）を0℃に加え、次いでホルムアルデヒド水溶液（240 mL、37%）を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。この混合物をEA（1500 mL）で希釈し、NaCl飽和溶液（3×500 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をEA：PE（1：1）を用いるシリカゲルカラムで精製して、266-5（52.5 g、47%）を白色固体として得た。ESI MS m/z: 333 [M+Na]⁺.

10

【0982】

3000 mL丸底フラスコ内に、アセトニトリル（1500 mL）中の266-5（76 g、244.89 mmol、1.00当量）の溶液を室温に加えた。NaH（6.76 g、281.67 mmol、1.15当量）を数回に分けて0℃に加えた。この溶液を0℃で15分間攪拌し、その後（ブロモメチル）ベンゼン（48.2 g、281.82 mmol、1.15当量）を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、EA（3000 mL）で希釈し、NH₄Cl水溶液（3×500 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をEA：PE（1：5）を用いるシリカゲルカラムで精製して、266-6（50 g、51%）を黄色の油として得た。ESI MS m/z: 423 [M+Na]⁺.

20

【0983】

250 mL丸底フラスコ内に、トルエン（10 mL）中のジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（6.6 mL、2.00当量）の溶液を室温に加えた。トルエン（120 mL）中の266-6（10 g、24.97 mmol、1.00当量）を0℃に加えた。この溶液を油浴中、60℃で3時間攪拌した。この混合物を0℃に冷却し、EA（300 mL）で希釈し、NaCl飽和溶液（3×50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をEA：PE（1：5）を用いるシリカゲルカラムで精製して、266-7（5000 mg、50%）を黄色の油として得た。ESI MS m/z: 425 [M+Na]⁺.

30

【0984】

N₂の不活性雰囲気でパージし維持した250 mL三つ口丸底フラスコ内に、酢酸（80 mL）中の266-7（10 g、23.61 mmol、1.00当量、95%）を加えた。無水酢酸（6 mL）および硫酸（0.05 mL）を加えた。この溶液を室温で2時間攪拌した。次に、この混合物をEA（500 mL）で希釈し、水（3×200 mL）および炭酸水素ナトリウム水溶液（3×200 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をEA：PE（1：10～1：5）を用いるシリカゲルカラムで精製して、266-8（6 g、54%）を黄色の油として得た。ESI MS m/z: 469 [M+Na]⁺.

40

【0985】

パージした50 mL丸底フラスコ内に、MeOH／DCM（25 mL／25 mL）中の266-8（4 g、8.96 mmol、1.00当量）、10% Pd-C触媒（4 g）の溶液を加えた。この混合物に、約3気圧でH₂（ガス）を導入した。この溶液を室温で48時間攪拌した。固体を濾取し、溶液を減圧下で濃縮して、266-9（0.7 g、29%）を無色の油として得た。

【0986】

25 mL丸底フラスコ内に、ピリジン（8 mL）中の266-9（2000 mg、7.

50

51 mmol、1.00当量)、Ac₂O (8 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (183.2 mg、0.20当量)を加えた。この溶液を室温で3時間攪拌した。反応物は炭酸水素ナトリウム飽和溶液であった。この溶液をEA (200 mL)で希釈し、NaCl飽和溶液 (3×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をEA:PE (1:7)を用いるシリカゲルカラムで精製して、(1500 mg、57%)の266-10を白色固体として得た。ESI MS m/z: 373 [M+Na]⁺.

【0987】

25 mL丸底フラスコ内に、ジクロロメタン (3 mL)中の266-10 (300 mg、0.86 mmol、1.00当量)の溶液を室温に加えた。トリメチルシランカルボニトリル (169 mg、1.70 mmol、2.00当量)を室温に加え、次いで、テトラクロロスタンナン (223 mg、0.86 mmol、1.00当量)を0℃に加えた。この溶液を0℃で3時間攪拌した。反応を炭酸水素ナトリウム飽和溶液でクエンチした。この溶液をDCM (50 mL)で希釈し、NaCl飽和溶液 (2×10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をPE:EA (5:1)を用いるシリカゲルカラムで精製して、266-11 (110 mg、40%)を黄色の油として得た。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 5.67~5.75(m, 2H), 4.25~4.78(m, 5H), 2.19(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.10(s, 3H)

【0988】

25 mL丸底フラスコ内に、テトラクロロメタン (5 mL)中の266-11 (200 mg、0.63 mmol、1.00当量)、NBS (223 mg、1.25 mmol、2.00当量)を加えた。この溶液を250 Wタングステンランプ上で3時間加熱還流し、その後室温に冷却した。反応物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液でクエンチした。この溶液はEA (100 mL)であり、NaCl飽和溶液 (3×20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をPE:EA (7:1)を用いるシリカゲルカラムで精製して、266-12 (120 mg、48%)を黄色の油として得た。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 6.03(d, J=4.8Hz, 1H), 5.90(d, J=4.8Hz, 1H), 4.29-4.30(m, 4H), 2.25(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.25(s, 3H).

【0989】

アルゴンの不活性雰囲気下でパージし維持した25 mL丸底フラスコ内に、HMDS (3 mL)中のN-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンズアミド (54.3 mg、0.20当量)および(NH₄)₂SO₄ (5 mg)の溶液を加えた。この溶液を油浴中、120℃で一晩攪拌した。この溶液を真空下で濃縮し、残渣をDCE (1 mL)中にAr下で溶解させた。MeCN (1 mL)中の266-12 (50 mg、0.13 mmol、1.00当量)の溶液、次いでAgOTf (32.5 mg、1.00当量)を加えた。この溶液を10 mL封管内で80℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、この溶液をEA (50 mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (3×10 mL)およびNaCl (2×10 mL)飽和溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH (15:1)を用いるシリカゲルカラムで精製して、266-13 (30 mg、45%)を黄色の油として得た。ESI MS m/z: 428 [M+H]⁺.

【0990】

25 mL丸底フラスコ内に、ACN (3 mL)中の266-13 (100 mg、0.23 mmol、1.00当量)の溶液を加えた。4-ジメチルアミノピリジン (28.5 mg、0.23 mmol、1.00当量)およびTEA (71 mg、0.70 mmol、3.00当量)、次いでTPSCI (212.8 mg、0.70 mmol、3.00当量)を加えた。この溶液を室温で3時間攪拌し、その後真空下で濃縮した。未精製の266-14 (200 mg)を黄色の油として得た。

【0991】

25 mL丸底フラスコ内に、ACN (3 mL)およびアンモニウムオキシダニド (ammo

10

20

30

40

50

nium oxidanide) (3 mL) 中の 266-14 (140 mg、0.10 mmol、1.00 当量) の溶液を加えた。この溶液を油浴中、35℃で4時間撹拌した。この混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (分取HPLC-020) : カラム、XBridge Prep C18 OBD Column, 19*150mm 5um 13nm; 移動相、0.05% TFA および ACN を含有する水 (8分間で35.0% ACN ~ 48.0%) ; 検出器、nm で精製して、266 (21.3 mg、25%) を白色固体として得た。ESI MS m/z: 301.1 [M+1]⁺.

【0992】

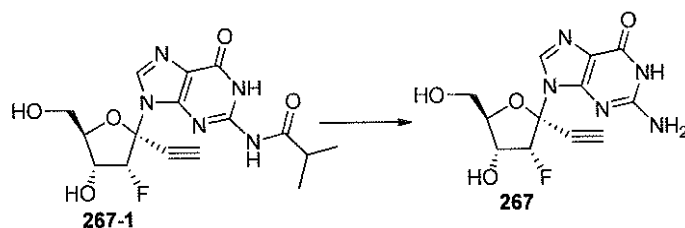
25 mL 丸底フラスコ内に、266-13 (50 mg、0.12 mmol、1.00 当量)、飽和 NH₄OH (2 mL) および 1,4-ジオキサン (2 mL) の溶液を加えた。この溶液を室温で2時間撹拌した。減圧下で濃縮した後、粗生成物を分取HPLC [(分取HPLC-020) : カラム、XBridge Prep C18 OBD Column, 19*150 mm 5um 13nm; 移動相、0.05% TFA および ACN を含有する水 (8分間で35.0% ACN ~ 48.0%) ; 検出器、nm] で精製して、265 (13.6 mg、39%) を白色固体として得た。ESI MS m/z: 299.9 [M-1]⁻.

【0993】

実施例 151

化合物 267

【化544】



ヌクレオシド 267-1 (100 mg、0.26 mmol) を n-ブチルアミン (2 mL) 中に溶解させ、室温で2時間放置した。溶媒を蒸発させ、残渣を Synergy 4 micron Hydro-RP カラム (フェノメネクス社) 上の RP HPLC で精製した。50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中の 10~60% の MeOH の直線勾配を溶出に使用した。対応する画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して (3回) 過剰な緩衝液を除去し、267 (20 mg、25%) を得た。MS: m/z 308 [M-1]⁻.

【0994】

実施例 152

化合物 268

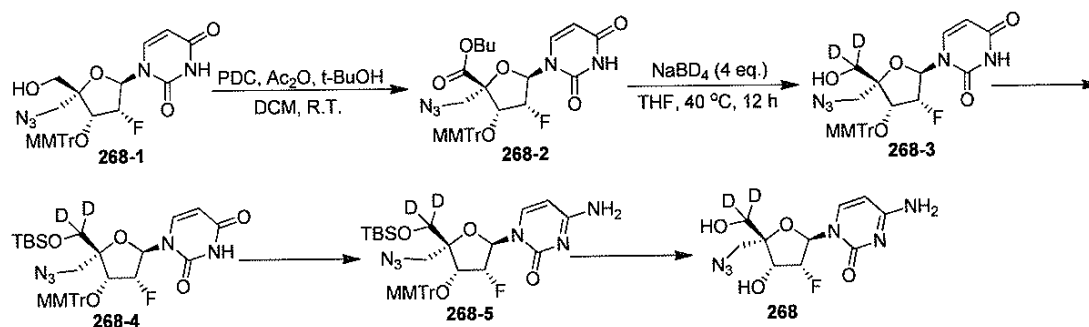
10

20

30

40

【化 5 4 5】



10

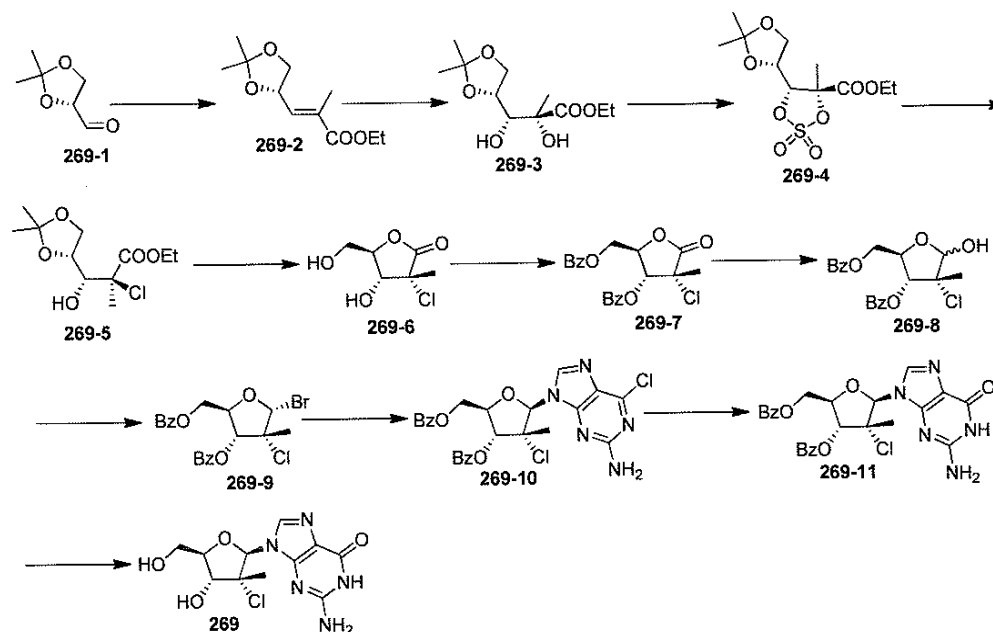
化合物 268-3 を、上記のスキームに従って調製した。化合物 268 は、2011 年 9 月 19 日に出版された米国特許出願公開第 2012/0071434 号に記載される方法を含む、当業者に公知の方法を用いて得ることができる。

【0995】

実施例 153

化合物 269

【化 5 4 6】



30

無水 DCM (1.0 L) 中の 269-1 (ジクロロメタン中 43.6%、345.87 g、1.16 mol) の攪拌溶液に、エチル 2-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパノエート (400 g、1.100 mol) を -40 °C で 30 分間かけて滴加した。この混合物を 25 °C に温め、12 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。残渣を TMBE (2.0 L) に懸濁した。固体を濾去した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 1.2% EA) 上で精製して、269-2 (191.3 g、80.26%) を白色気泡として得た。¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃), δ = 6.66 (dd, J = 6.8, 8.0 Hz, 1H), 4.81-4.86 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 3H), 3.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0996】

アセトン (2.0 L) 中の 269-2 (100 g、0.47 mol) の攪拌溶液に、K

50

MnO₄ (90 g、0.57 mol) を0～5℃で少しずつ加えた。この混合物を0～5℃で2時間攪拌した。反応物を亜硫酸ナトリウム飽和溶液(600 mL)を用いてクエンチした。2時間後、無色の懸濁液が形成された。固体を濾去した。濾滓をEA(300 mL)で洗浄した。濾液をEA(3×300 mL)で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機相を減圧下で濃縮して、未精製の269-3(50 g、43.4%)を固体として得た。

【0997】

無水DCM(1.0 L)中の269-3(50.0 g、0.20 mol)およびトリethylアミン(64.0 g、0.63 mol)の攪拌溶液に、塩化チオニル(36.0 g、0.31 mol)を0℃で加えた。30分後、この混合物をジクロロメタン(500 mL)で希釈し、冷水(1.0 L)およびブライン(600 mL)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機相を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色の油として得た。無水アセトニトリル中の粗生成物に、TEMPO触媒(500 mg)およびNaHCO₃(33.87 g、0.40 mol)を0℃で加えた。次亜塩素酸ナトリウム溶液(10～13%、500 mL)を0℃で20分間かけて滴加した。この溶液を25℃で1時間攪拌した。有機相を濃縮し、水相をジクロロメタン(3回)で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、269-4(53.0 g、85.48%)を黄色の油として得た。

【0998】

無水ジオキサン(1.5 L)中の269-4(62.0 g、0.20 mol)の攪拌溶液に、TBACl(155.4 g、0.50 mol)を25℃で加えた。この溶液を100℃で10時間攪拌した。この混合物を25℃に冷却し、2,2-ジメトキシプロパン(700 mL)、次いで濃塩酸(12 N、42 mL)で処理した。この混合物を25℃で3時間攪拌し、その後減圧下で濃縮して、未精製の269-5を褐色の油として得て(45.5 g、未精製)、これをさらなる精製無しで次の段階に使用した。

【0999】

未精製の269-5(45.5 g、171 mmol)を、EtOH(500 mL)および濃塩酸(12 N、3.0 mL)の混合物中に溶解させた。この混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をトルエン(3回)と同時蒸発させて、未精製の269-6(24.6 g、未精製)を褐色の油として得て、これを次の段階に使用した。

【1000】

無水ピリジン(800 mL)中の未精製の269-6(24.6 g、未精製)およびDMAP(4.8 g、40.0 mmol)の攪拌溶液に、塩化ベンゾイル(84.0 g、0.60 mol)を40分間かけて0℃で滴加した。この混合物を25℃で12時間攪拌し、その後低圧下で濃縮した。残渣をEA(1.5 L)中に溶解させた。この溶液を1.0 M HCl溶液(400 mL)およびブライン(800 mL)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、褐色の固体を得た。この固体をMeOH(600 mL)に懸濁した。濾過後、濾滓をMeOHで洗浄した。濾滓を減圧下で乾燥させて、269-7(40.0 g、75.0%)を白色固体として得た。

【1001】

無水THF(70 mL)中の269-7(7.0 g、18.04 mmol)の攪拌溶液に、水素化リチウムトリtert-ブトキシアルミニウム(27 mL、1.0 M、27.06 mmol)の溶液をN₂下、-78℃で30分間かけて滴加した。この混合物を-20℃で1時間攪拌した。反応をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、EAで希釈した。濾過後、濾液をEAで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムゲル(PE中5% EA)で精製して、269-8(6.8 g、96.7%)を無色の油として得た。

【1002】

CH₂Cl₂(5 mL)中のPPh₃(1.34 g、5.12 mmol)の攪拌溶液に

10

20

30

40

50

、269-8 (1.0 g、2.56 mmol) を N_2 下、 $-20^\circ C$ で加えた。この混合物を15分間攪拌した後、反応温度を $-25 \sim -20^\circ C$ に維持しながら N_2 流下で、 CBR_4 (1.96 g、5.89 mmol) を分割して添加した。添加が完了した後、この混合物を $-17^\circ C$ 未満で20分間攪拌した。反応物をシリカゲルで処理した。濾過後、シリカゲルのパッドを CH_2Cl_2 で洗浄した。合わせた濾液をシリカカラムゲル (2%~25%のPE中EA) で精製して、269-9 (α -異性体、0.5 g、43.4%) を無色の油として得た。

【1003】

0.25 L 三つ口丸底フラスコに、6-クロロ-9H-プリン-2-アミン (5.5 g、34.75 mmol)、次いで無水 $t-BuOH$ (45 mL) を攪拌しながら加えた。この溶液にカリウム $tert$ -ブトキシド (3.89 g、32.58 mmol) を N_2 流下、室温で分割して加えた。30分後、無水アセトニトリル (30 mL) 中の269-9 (4.92 g、10.86 mmol) の溶液を $25^\circ C$ で5分間かけて加えた。この混合物を $50^\circ C$ にゆっくりと加熱し、12時間攪拌した。この混合物を固体 NH_4Cl および水で処理し、その後短いセライトパッドに通して濾過した。このパッドをEAで洗浄し、濾液を1.0 M HCl 水溶液で中和した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機相を減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムゲル (2%~20%のPE中EA) で精製して、269-10 (1.7 g、28.9%) を白色気泡として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.37 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.41 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.37 (d, $J=19.3$ Hz, 1H), 6.26-6.13 (m, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 2H), 1.3 (d, $J=20$ Hz, 3 H).

【1004】

化合物269-10 (700 mg、1.29 mmol) を、 $25^\circ C$ の $MeOH$ 中の4% HCl (25 mL) 中に溶解させた。この混合物を $50^\circ C$ で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、269-11 (401 mg、59.2%) を白色固体として得た。

【1005】

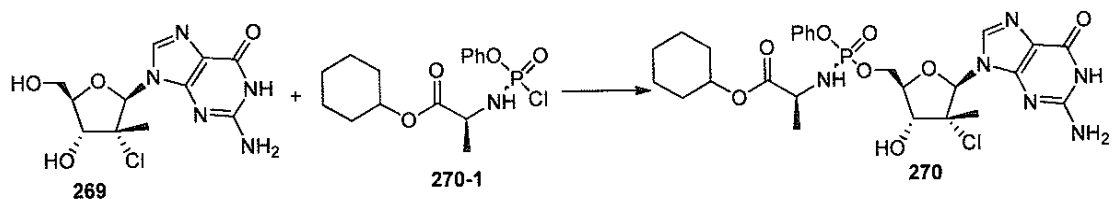
化合物269-11 (250 mg、0.477 mmol) を、 $25^\circ C$ の $MeOH$ 中7.0 M NH_3 (25 mL) で処理し、18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を分取HPLC (NH_4HCO_3 系) で精製して、269 (85 mg、56.4%) を白色固体として得た。MS: m/z 315.7 $[M+H]^+$, 630.5 $[2M+H]^+$.

【1006】

実施例154

化合物270

【化547】



アセトニトリル (1.5 mL) 中の269 (50 mg、0.16 mmol) および N -メチルイミダゾール (50 μ L、0.64 mmol) の氷冷溶液に、アセトニトリル (0.15 mL) 中の270-1 (0.1 g、0.28 mmol) の溶液を加えた。この混合物を $5^\circ C$ で1時間攪拌した。反応を $EtOH$ でクエンチし、この混合物を濃縮した。蒸発させた残渣を $EtOAc$ およびクエン酸 (0.5 N) に分配した。有機層を $NaHCO_3$

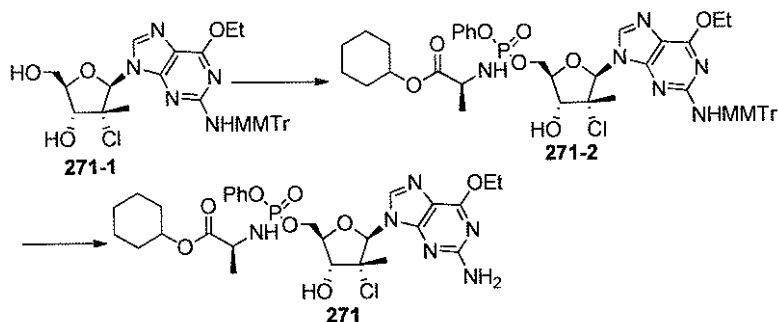
飽和水溶液およびブラインで洗浄し、その後 Na_2SO_4 で乾燥させた。RP-HPLC (A: 水、B: MeCN) で精製して、270 (30 mg, 30%) を白色粉末として得た。MS: m/z 625 [M+1].

【1007】

実施例 155

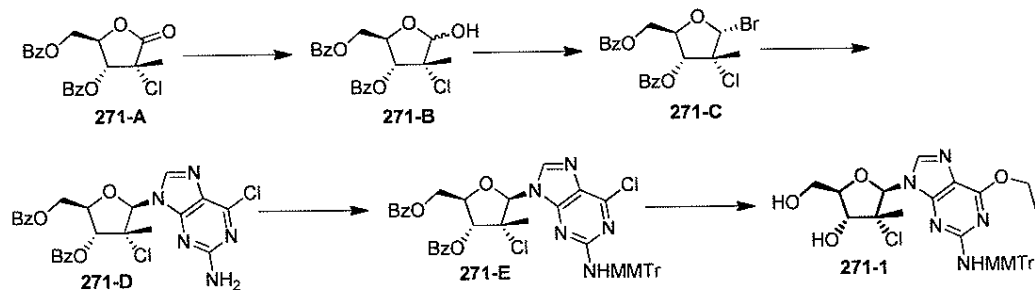
化合物 271

【化 548】



10

【化 549】



20

無水 CH_3CN (2.0 mL) 中の 271-1 (180 mg, 0.16 mmol) の攪拌溶液に、N-メチルイミダゾール (53.4 μL , 0.65 mmol) を 0°C (氷/水浴) で加えた。基本手順 (McGuigan et al. J. Med. Chem. 2008, 51, 5807) に従って調製した、 CH_3CN (0.5 mL) 中に溶解させたフェニル (シクロヘキシルオキシール-アラニル) ホスホクロリデート (101 mg, 0.29 mmol) の溶液を、加えた。この溶液を $0\sim 5^\circ\text{C}$ で 3 時間攪拌した。 0°C (氷/水浴) の N-メチルイミダゾール (50 μL)、次いでフェニル (シクロヘキシルオキシール-アラニル) ホスホクロリデート (52 mg, 0.5 mL の CH_3CN 中に溶解) の溶液を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物を $0\sim 5^\circ\text{C}$ に冷却し、EA で希釈した。水 (5 mL) を加えた。この溶液を 1.0 M クエン酸、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。残渣を DCM/MeOH ($0\sim 10\%$ 勾配) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、271-2 (96.8 mg, 64%) を気泡として得た。

30

【1008】

化合物 271-2 (95 mg, 0.11 mmol) を無水 CH_3CN (0.5 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中 4 N HCl (77 μL , 0.3 mmol) を $0\sim 5^\circ\text{C}$ で加えた。この混合物を室温で 30 分間攪拌し、無水 EtOH (100 μL) を加えた。溶媒を室温で蒸発させ、トルエン (3 回) と同時蒸発させた。残渣を $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ ($50\sim 100\%$ 勾配) を用いる RP-HPLC 上で精製し、凍結乾燥して、271 (37.7 mg, 52.5%) を白色気泡として得た。ESI-LCMS: m/z = 653.2 [M+H]⁺, 1305.4 [2M

40

50

+H]⁺.

【1009】

無水THF (600 mL) 中の271-A (56 g、0.144 mol) の溶液に、水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウム (216 mL、1 M、0.216 mol) の溶液をN₂下、-78℃で30分間かけて滴加した。この溶液を-78℃~0℃で1時間攪拌した。反応をNH₄Cl飽和溶液でクエンチし、EA (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、271-B (52 g、92%) を無色の油として得た。

【1010】

CH₂Cl₂ (200 mL) 中のPPh₃ (45.7 g、0.174 mol) の攪拌溶液に、271-B (34 g、0.087 mol) をN₂下、-20℃で加えた。この混合物を15分間攪拌した。N₂流下で、温度を-25℃~-20℃に維持しながら、CBr₄ (58 g、0.174 mol) を滴加した。次に、この混合物を-17℃未満で20分間攪拌した。この混合物をシリカゲルで処理した。この溶液を冷却したシリカカラムゲルに通して濾過し、冷却した溶出液 (PE:EA=50:1~4:1) で洗浄した。合わせた濾液を室温で減圧下で濃縮して、未精製の油状生成物を得た。残渣をシリカカラムゲル (PE:EA=50:1~4:1) で精製して、271-C (α-異性体、24 g、61%) を無色の油として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ = 8.16 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42-7.62 (m, 6H), 6.43 (s, 1H), 5.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.68-4.86 (m, 3H), 1.88 (s, 3H).

【1011】

t-BuOH (1 L) 中の6-Cl-グアノシン (80.8 g、0.478 mol) およびt-BuOK (57 g、0.509 mol) の混合物を、30~35℃で30分間かけて攪拌した。271-C (72 g、0.159 mol、MeCN中 500 mL) を室温で加え、この混合物を70℃に加熱し、3時間攪拌した。反応をNH₄Cl飽和溶液でクエンチし、EA (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=4:1~2:1) で精製して、271-D (14 g、16%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.93-8.04 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 6H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.06-5.10 (m, 1H), 4.81-4.83 (m, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 1.48 (s, 3H).

【1012】

DCM (15 mL) 中の271-D (14 g、25.9 mmol) の溶液に、AgNO₃ (8.8 g、51.8 mmol) およびコリジン (6.3 g、51.8 mmol) およびMMTrCl (12.1 g、38.9 mmol) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。反応をMeOH (5 mL) でクエンチした。濾過後、フィルターをブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=10:1~3:1) で精製して、271-E (16 g、80%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.05-8.07 (m, 4H), 7.93 (s, 1H), 7.18-7.57 (m, 18H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.67-4.76 (m, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 1.06 (s, 3H).

【1013】

ナトリウム (170 mg、7.38 mmol) を70℃の無水EtOH (5 mL) 中に溶解させ、この溶液を0℃に冷却した。271-E (1 g、1.23 mmol) を0℃で分割して添加した。この混合物を室温で8時間攪拌した。この混合物をCO₂でpH 7.0に中和し、低圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (10% CH₃CN/H₂O) で精製して、271-1 (0.4 g、53%) を黄色固体として得た。ESI-MS: m/z 616 [M+H]⁺.

【1014】

実施例156

10

20

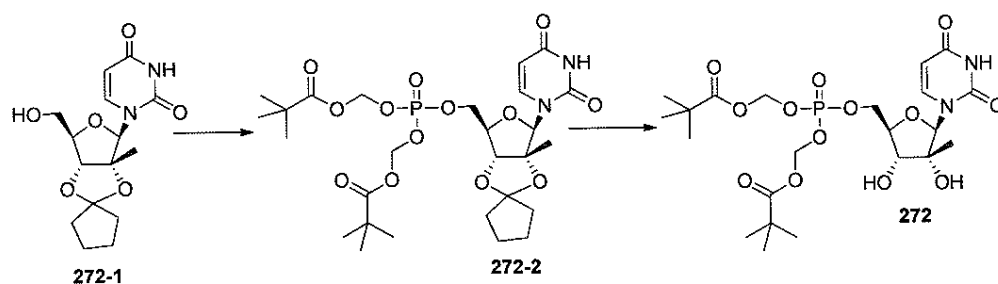
30

40

50

化合物 272

【化 5 5 0】



10

トリエチルアンモニウムビス (POM) ホスフェート (7 mmol、2.3 g のビス (POM) ホスフェートおよび 1 mL の Et_3N から調製) および 272-1 (1.36 g ; 4.2 mmol) の氷冷溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (3.6 mL ; 21 mmol)、BOP-Cl (2.68 g ; 10.5 mmol) および 3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール (1.20 g ; 10.5 mmol) を加えた。この混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。次に、この混合物を EtOAc で希釈し、1 M クエン酸、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。蒸発させた残渣を $i\text{-PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶媒系 (2~12% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上で精製して、272-2 (2.13 g、80%) を得た。

20

【1015】

80% HCOOH 水溶液 (10 mL) 中の 272-2 (2.13 g) の溶液を 45°C で 8 時間攪拌した。この混合物を冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、数滴の Et_3N を含有するトルエンおよび MeOH と同時蒸発させた。蒸発させた残渣を $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3~10% 勾配) を用いるシリカゲルカラム上で精製して、272 を白色気泡 (1.1 g、56%) として得た。MS: $m/z = 565$ [M-1].

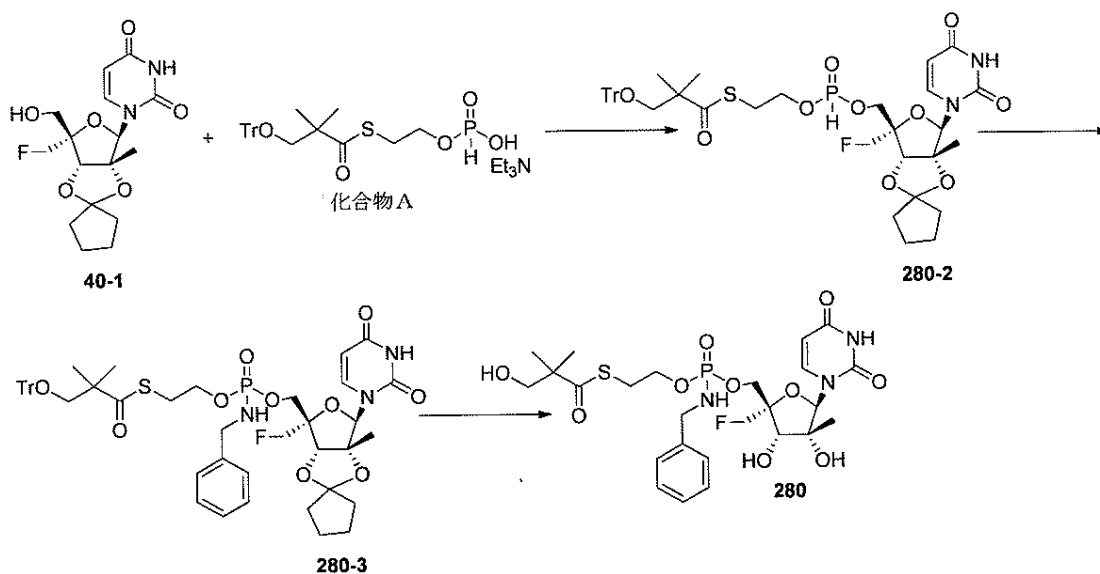
【1016】

実施例 157

30

化合物 280

【化 5 5 1】



40

50

40-1 (1.78 g、5 mmol) および化合物 A (3.22 g、5.5 mmol；国際公開第 2008/82601 A 2 号に提供される手順に従って調製) をピリジンと同時蒸発させ、その後ピリジン (70 mL) 中に溶解させた。塩化ピバロイル (1.22 mL；10 mmol) を -15°C で滴加し、この混合物を -15°C で 2 時間撹拌した。この混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、0.5 M NH_4Cl 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。蒸発させた残渣を CH_2Cl_2 : i-PrOH (4~10% B 勾配) を用いるシリカカラム上で精製して、280-2 (2.1 g、50%) を得た。

【1017】

CCl_4 (6 mL) 中の 280-2 (0.51 g、0.62 mmol) の溶液に、ベンジルアミン (0.34 mL、3.1 mmol) を滴加し、この混合物を室温で 1 時間撹拌した。この混合物を EtOAc で希釈し、0.5 M クエン酸水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。蒸発させた残渣を CH_2Cl_2 : i-PrOH (4~10% B 勾配) を用いるシリカカラム上で精製して、280-3 (0.46 g、80%) を得た。

【1018】

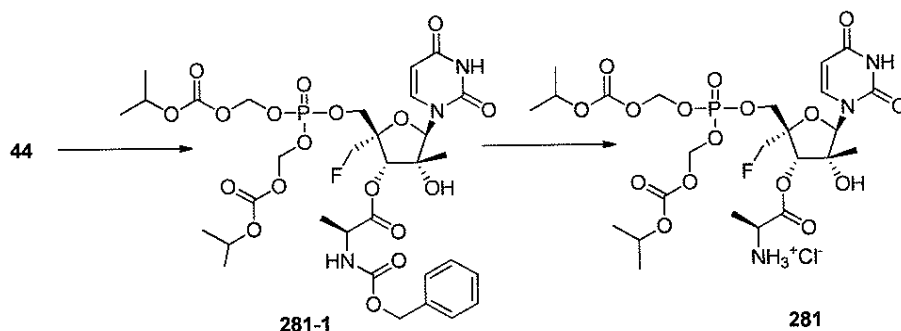
280-3 (130 mg、0.14 mmol) および 80% TFA 水溶液 (1.5 mL) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。この混合物を蒸発させ、トルエンと同時蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 : MeOH (4~12% B 勾配) を用いるシリカカラム上で精製して、280 (32 mg (37%)) を得た。MS: $m/z = 620$ $[\text{M}+1]^+$ 。

【1019】

実施例 158

化合物 281

【化 552】



無水 THF (2 mL) 中の Z-Ala-OH (111.6 mg、0.5 mmol) の溶液を、カルボニルジイミダゾール (81 mg、0.5 mmol) で処理した。この混合物を Ar 雰囲気下、 40°C で 1 時間撹拌した。この溶液を、DMF (2 mL) 中の 44 (200 mg、0.33 mmol)、 Et_3N (72 μL 、0.5 mmol) および DMAP (4 mg) の溶液に加えた。この混合物を室温で 2.5 時間撹拌した。反応を、0~ 5°C (氷/水浴) の 1 M クエン酸 (2 mL) を添加することによりクエンチし、EA で希釈した。有機層を分割し、炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を 40~90% EA-ヘキサンにおけるカラムクロマトグラフィで精製して、281-1 (202 mg、76%) を白色気泡として得た。

【1020】

無水 EtOH (2 mL) 中の 281-1 (50 mg、0.062 mmol) の溶液に、10% Pd/C (5 mg) を加え、次いで 4N HCl (31 μL 、0.124 mmol) を加え、この混合物を水素雰囲気下で 1 時間撹拌した。反応の完了後、この混合物をセライトに通して濾過した。触媒残渣を無水 EtOH で洗浄した。洗浄液および濾液を合わせ、溶媒を真空下で除去して、281 (33.3 mg、79.7%) をオフホワイト色の

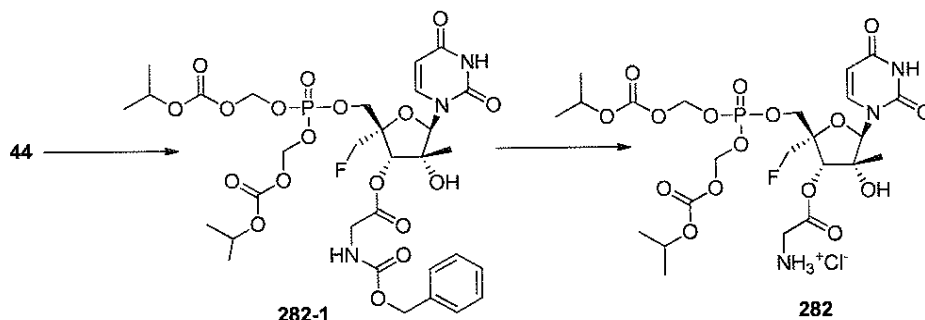
気泡として得た。MS:m/z = 674.1[M+H]⁺, 1347.2[2M+H]⁺.

【1021】

実施例159

化合物282

【化553】



10

無水THF (2 mL) 中の Z-Gly-OH (105 mg, 0.5 mmol) の溶液を、カルボニルジイミダゾール (81 mg, 0.5 mmol) で処理した。この混合物を 40℃ 2時間攪拌し、次いで Ar 雰囲気下、80℃ で 30 分間攪拌した。この溶液を DMF (2 mL) 中の 44 (200 mg, 0.33 mmol)、Et₃N (72 μL, 0.5 mmol) および DMAP (4 mg) の溶液に加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を 0~5℃ (氷/水浴) の 1 M クエン酸 (2 mL) を添加することによりクエンチし、EA で希釈した。有機層を分割し、炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を 40~90% EA-ヘキサンにおけるカラムクロマトグラフィで精製して、282-1 (208.5 mg, 79.6%) をオフホワイト色の気泡として得た。

20

【1022】

無水EtOH (3 mL) 中の 282-1 (75 mg, 0.094 mmol) の溶液に、10% Pd/C (10 mg) を加え、次いで 4N HCl (47 μL, 0.19 mmol) を加えた。この混合物を水素雰囲気下で 3 時間攪拌した。反応が完了した後、この混合物をセライトに通して濾過した。触媒残渣を無水EtOH で洗浄した。洗浄液および濾液を合わせ、溶媒を真空下で除去して、282 (44.3 mg, 71.5%) をオフホワイト色の気泡として得た。MS:m/z = 658.05[M+H]⁺, 1317.05[2M+H]⁺.

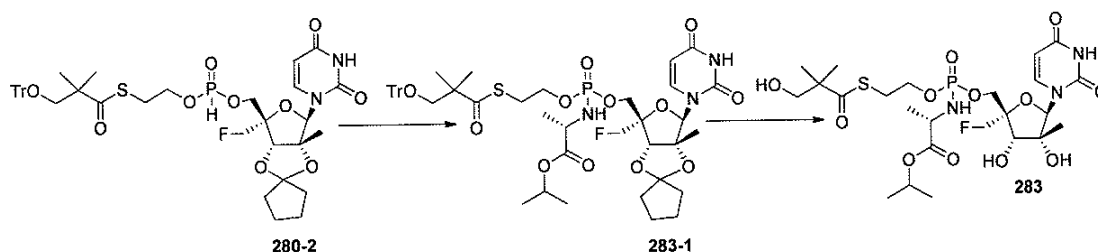
30

【1023】

実施例160

化合物283

【化554】



40

CCl₄ (3 mL) 中の 280-2 (223 mg, 0.27 mmol) の溶液に、L-アラニンイソプロピルエステルヒドロクロリド (135 mg, 0.8 mmol) および液

50

滴の Et_3N (0.22 mL、1.6 mmol) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。次に、この混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。蒸発させた残渣を CH_2Cl_2 : $i\text{-PrOH}$ (3~10% B 勾配) を用いるシリカカラム上で精製して、283-1 (0.16 g、62%) を得た。

【1024】

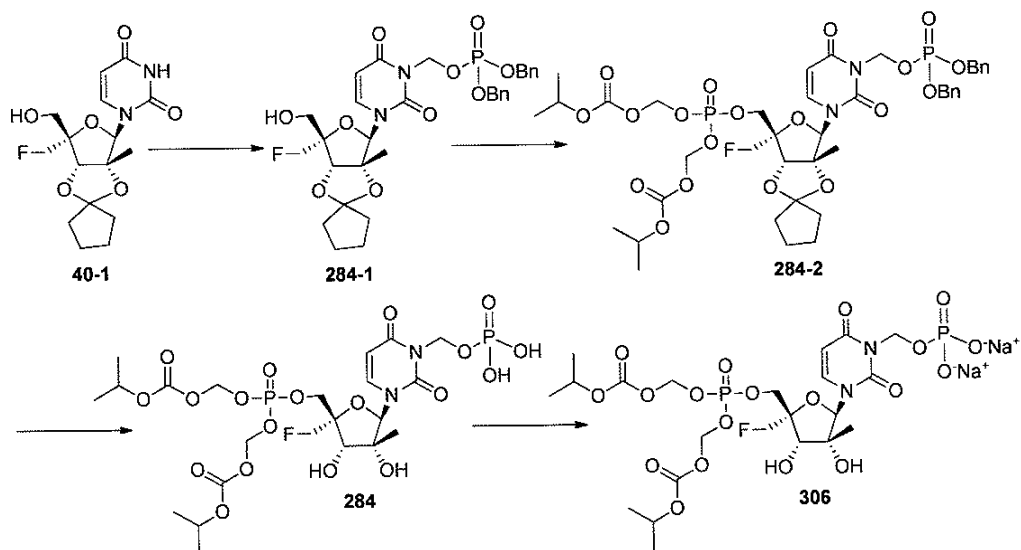
283-1 (100 mg、0.11 mmol) および80% TFA 水溶液 (3 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。次に、この混合物を蒸発させ、トルエンと同時蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 : MeOH (4~10% B 勾配) を用いるシリカカラム上で精製して、283 (31 mg、46%) を得た。MS: $m/z = 644$ $[\text{M}+1]^+$ 。

【1025】

実施例 161

化合物 284 および化合物 306

【化555】



N, N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 中の 40-1 (1.08 g、3.0 mmol) の溶液に、 CsCO_3 (1.22 g、3.7 mmol) を加え、この混合物を室温で15分間攪拌した。ジベンジルクロロメチルホスフェート (1 g、3.0 mmol) を加え、この混合物を 40°C で一晩攪拌した。冷却後、この混合物をメチル *tert*-ブチルエーテルで希釈し、水 (3回) およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。未精製の蒸発させた残渣を CH_2Cl_2 : $i\text{-PrOH}$ (3~10% B 勾配) を用いるシリカカラム上で精製して、284-1 (580 mg、30%) を得た。

【1026】

THF 中のトリエチルアンモニウムビス (イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル) ホスフェート (1.8 mmol、0.60 g のビス (イロプロピルオキシカルボニルオキシメチル) ホスフェートおよび Et_3N から調製) の溶液に、284-1 (0.58 g、0.9 mmol) を加えた。この混合物を蒸発させ、ピリジン、次いでトルエンとの同時蒸発により無水にした。蒸発させた残渣を無水 THF (9 mL) 中に溶解させ、氷浴中で冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (0.94 mL、5.4 mmol) を加え、次いで BOP-Cl (0.69 g、2.7 mmol) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (0.31 g、2.7 mmol) を加えた。この混合物を $0\sim 5^\circ\text{C}$ で2時間攪拌し、 EtOAc で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。蒸発させた残渣を CH_2Cl_2 : $i\text{-PrOH}$ (3~10% B 勾配) を

用いるシリカカラム上で精製して、284-2 (0.77 g、89%)を得た。

【1027】

EtOH (2.5 mL) 中の284-2 (50 mg; 0.05 mmol) の溶液に、10% Pd/C (8 mg) を加え、この混合物をH₂ (気圧) 下で1時間攪拌した。この混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を80% HCOOH水溶液 (2.5 mL) で3時間処理し、その後蒸発させ、RP-HPLC (A: 50 mM TEAA水溶液、B: MeCN中50 mM TEAA) で精製して、284 (22 mg、44%) を白色固体として得た。MS:m/z = 713 [M+1]⁺。

【1028】

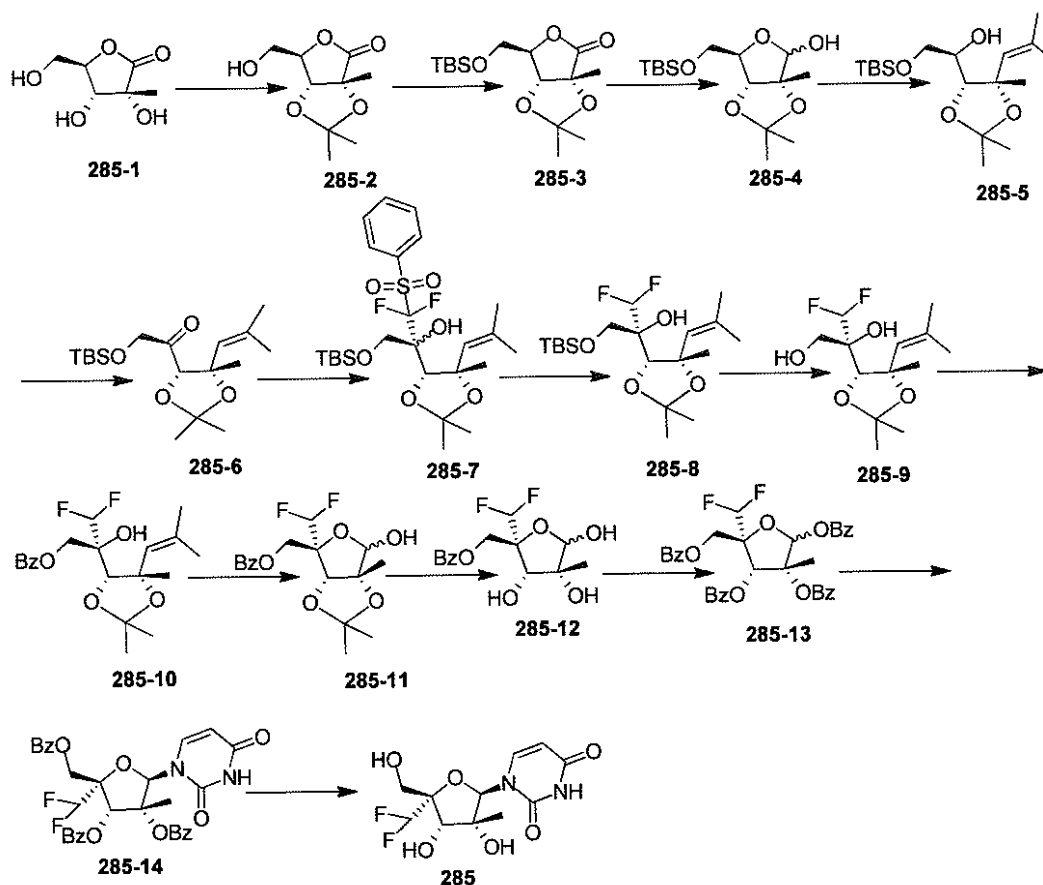
0℃のEtOH (0.3 mL) 中の284 (14 mg、0.02 mmol) の溶液に、EtOH中0.1 M EtONa (0.4 mL; 0.04 mmol) を滴加した。この混合物を室温に温め、得られた白色固体を遠心した。上清を捨てた。固体をEtOH (0.3 mL) で処理し、遠心して、306 (8 mg) を得た。MS:m/z = 713 [M+1]⁺。

【1029】

実施例162

化合物285

【化556】



アセトン (4 L) 中の285-1 (300 g、1.86 mol) の攪拌懸濁液に、濃H₂SO₄ (56 mL) を室温で滴加した。この混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物を固体のNaHCO₃で中和し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて285-2 (381 g、未精製) を無色の油として得て、これをさらなる精製無しで次の段階に使用した。

【1030】

10

20

30

40

50

無水DCM (2 L) 中の285-2 (380 g、未精製、1.88 mol) の攪拌溶液に、イミダゾール (191 g、2.82 mol) およびTBSCl (564 g、3.76 mol) を0℃で加えた。この混合物を室温で12時間攪拌し、その後濾過した。濾液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラム (PE中2%EA) で精製して、285-3 (569 g、2つの段階において97%) を白色固体として得た。

【1031】

無水THF (2 L) 中の285-3 (150 g、0.47 mol) の溶液に、DIBAL-H (710 mL、0.71 mol、トルエン中1.0 M) を-78℃で3時間かけて加えた。反応をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、その後濾過した。濾液をEAで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE中11%EA) で精製して、285-4 (121 g、80.5%) を白色固体として得た。

10

【1032】

イソプロピルトリフェニルホスホニウムヨード (422.8 g、0.98 mol) を無水THF (1 L) に懸濁し、0℃に冷却した。BuLi溶液 (THF中2.5 M、391 mL、0.98 mol) を0.5時間かけて滴加した。この深紅色の溶液を0℃で0.5時間維持し、THF (1 L) 中の285-4 (207.5 g、0.65 mol) を2時間かけてゆっくりと加えた。この混合物を周囲温度に温め、12時間攪拌した。反応をNaHCO₃飽和水溶液でクエンチした。沈殿物した固体を濾去した。濾液をEAで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル (PE中10%~30%EA) 上でのクロマトグラフィで精製して、285-5 (104.7 g、47%) を無色の油として得た。

20

【1033】

無水MeCN (70 mL) 中の285-5 (4.9 g、14.2 mmol) の攪拌溶液に、IBX (7.9 g、28.4 mmol) を加えた。この混合物を2時間還流した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE中1%EA) で精製して、285-6 (4.6 g、94.8%) を無色の油として得た。

【1034】

無水DMF (50 mL) 中の285-6 (2.0 g、5.8 mmol) およびジフルオロメチルフェニルスルホン (2.24 g、11.7 mmol) の攪拌溶液に、LiHMDS (THF中1.0 M、11.7 mL) を-78℃で滴加した。-78℃で2時間攪拌した後、反応をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチした。次に、この混合物を0℃で30分間攪拌した。有機相を分割し、水相をEAで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE中0.25%EA) 上で精製して、285-7 (1.1 g、32.1%) を無色の油として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.01-7.97 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 5.80 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.03 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.41 (d, J=12.4 Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (d, J=9.6 Hz, 6H)。

30

【1035】

DMF (80 mL) およびH₂O (16 mL) 中の285-7 (4.0 g、7.5 mmol) の攪拌溶液に、Mg (3.6 g、149.8 mmol) を加え、その後HOAc (13.5 g、224.7 mmol) を加えた。この混合物を室温で6時間攪拌した。この混合物を氷水に注ぎ、濾過した。濾液をEAで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE中0.2%EA) 上で精製して、285-8 (1.12 g、38%) を無色の油として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 5.88-5.74 (m, 2H), 3.98-3.78 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (d, J=23.2 Hz, 6H), 0.90 (d, J=4.4 Hz, 9H), 0.08 (d, J=7.6 Hz, 6H)。

40

【1036】

50

285-8 (1.12 g、2.84 mmol) の溶液に、THF 中の TBAF の溶液 (6 mL、1.0 M) を加え、この混合物を室温で 30 分間撹拌した。この混合物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE 中 3% EA) で精製して、285-9 (332 mg、41.7%) を無色の油として得た。

【1037】

無水 DCM (7.5 mL) 中の 285-9 (415 mg、1.5 mmol) の溶液に、Et₃N (224 mg、2.2 mmol) および BzCl (248 mg、1.7 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応を NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE 中 1% EA) で精製して、285-10 (441 mg、77.4%) を無色の油として得た。

10

【1038】

無水 DCM (10 mL) 中の 285-10 (440 mg、1.2 mmol) の撹拌溶液に、溶液が青色に変色するまで、O₃ を -78℃ でバブリングした。次に、溶液が無色になるまで、反応物を O₂ でバブリングした。有機層を蒸発させて、285-11 (430 mg、未精製) を得て、これをさらなる精製無しで次の段階に使用した。

【1039】

90% TFA (6 mL) 中の 285-11 (441 mg、1.2 mmol) を室温で 12 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE 中 50% EA) で精製して、285-12 (404 mg、97%) を無色の油として得た。

20

【1040】

無水 DCM (6 mL) 中の 285-12 (404 mg、1.3 mmol) の溶液に、Et₃N (1.0 g、10.2 mmol)、DMAP (44 mg、0.4 mmol) および BzCl (1.0 g、7.6 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応を NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE 中 1% EA) で精製して、285-13 (530 mg、66.2%) を淡黄色の気泡として得た。

【1041】

30

クロロベンゼン (2.6 mL) 中のウラシル (190 mg、1.7 mmol) の撹拌溶液に、N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (680 mg、3.3 mmol) を加えた。この溶液を 130℃ で 30 分間撹拌し、その後周囲温度に冷却した。クロロベンゼン中の 285-13 (536 mg、0.8 mmol) の溶液に、SnCl₄ (770 mg、3.5 mmol) をゆっくりと滴加した。この混合物を 30 分間加熱還流した。反応を NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチし、EA で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE 中 20% EA) で精製して、285-14 (336 mg、64.6%) を白色固体として得た。

【1042】

40

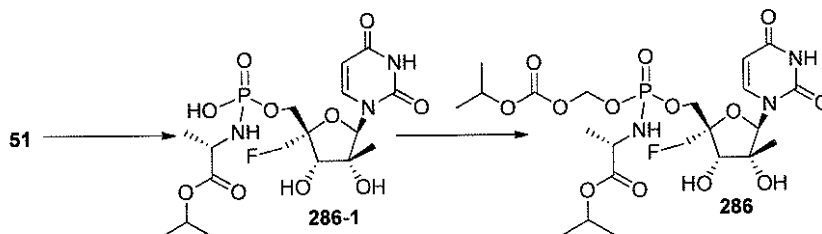
285-14 (80 mg、0.1 mmol) を MeOH 中 7.0 M NH₃ で処理した。この混合物を室温で 12 時間撹拌した。溶媒を低圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM 中 5% MeOH) で精製して、285 (36 mg、90.6%) を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 309.09 [M+H]⁺; 331.07 [M+Na]⁺。

【1043】

実施例 163

化合物 286

【化 5 5 7】



10

0℃のトリメチルホスフェート（4 mL）中の51（240 mg、0.8 mmol）の混合物に、 POCl_3 （0.18 mL、1.6 mmol）を加え、この混合物を0℃で90分間撹拌した。L-アラニンイソプロピルエステルヒドロクロリド（0.24 g、1.4 mmol）および Et_3N （0.6 mL、4.3 mmol）を加えた。この混合物を室温に温め、撹拌を1.5時間続けた。反応を0.5 M TEAA水溶液でクエンチし、この混合物をRP-HPLC（A：50 mM TEAA水溶液、B：MeCN中50 mM TEAA）で精製して、286-1（75 mg）を得た。

【1044】

NMP（1.1 mL）中の286-1（52 mg、0.1 mmol）、DIPEA（0.11 mL、0.6 mmol）およびイロプロピルオキシカルボニルオキシメチルヨード（77 mg、0.3 mmol）の混合物を、室温で1時間撹拌した。この混合物をtert-ブチルメチルエーテルで希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。蒸発させた残渣を CH_2Cl_2 ：MeOH（4～10% B 勾配）を用いるシリカカラム上で精製して、286（12 mg、20%）を得た。MS： m/z = 600 $[\text{M}+1]^+$ 。

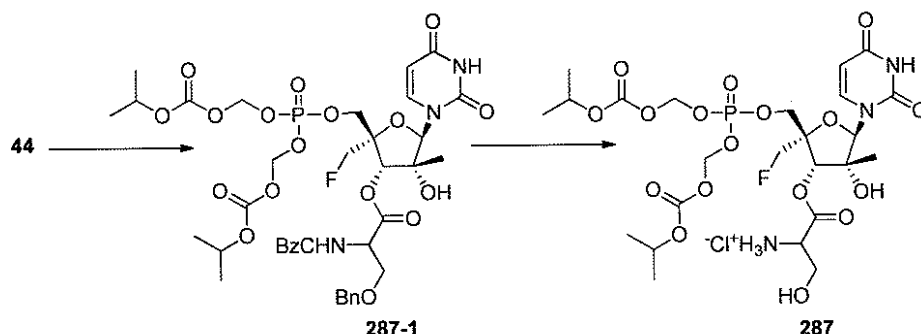
20

【1045】

実施例164
化合物287

30

【化 5 5 8】



40

無水DCM（6 mL）中の44（200 mg、0.33 mmol）の溶液に、DMA P（4 mg、0.033 mmol）、N-Cbz-O-ベンジル-L-セリン（164 mg、0.5 mmol）およびEDC（100 mg、0.52 mmol）を0～5℃（氷／水浴）で加えた。この混合物を室温で40時間撹拌した。この混合物を氷／水浴を用いて冷却し、DCM（10 mL）で希釈し、飽和 NH_4Cl で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を50～90% EA-ヘキサンにおけるカラムクロマトグラフィで精製して、287-1（187 mg、62%）を白色気泡として得た。

50

【1046】

無水EtOH (2.5 mL) 中の287-1 (68.7 mg、0.075 mmol) の溶液に、10% Pd/C (11.4 mg) を加え、その後4N HCl (38 μ L、0.15 mmol) を加え、この混合物を水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応が完了した後、この混合物をセライトに通して濾過した。触媒残渣を無水EtOHで洗浄した。洗浄液および濾液を合わせ、溶媒を真空下で除去して、287 (40.1 mg、77.6%) をオフホワイト色の気泡として得た。MS:m/z = 690.1[M+H]⁺。

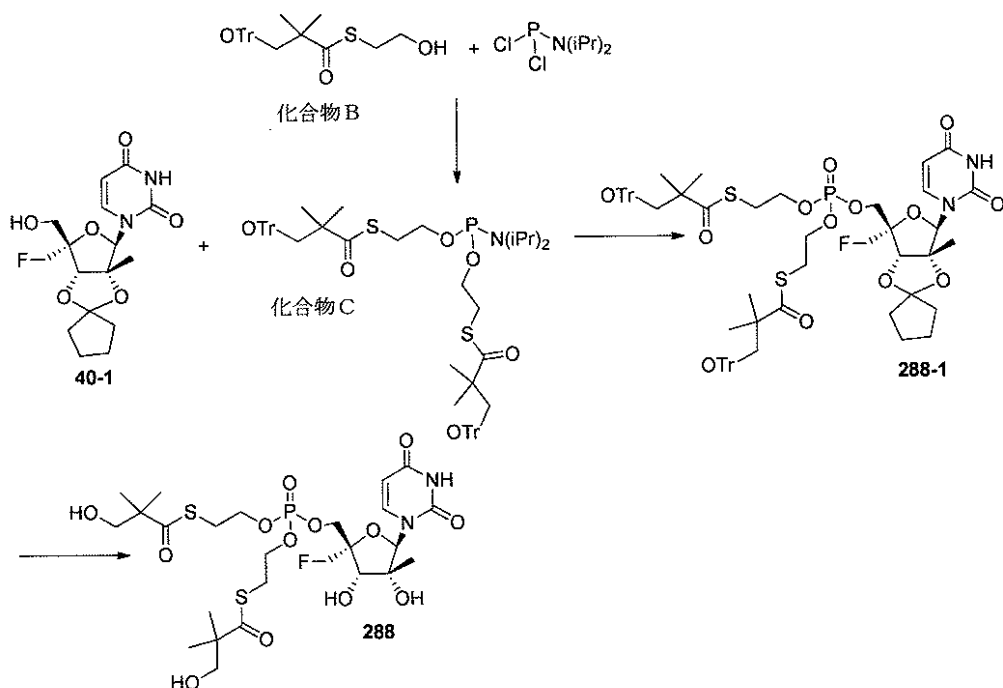
【1047】

実施例165

化合物288

10

【化559】



20

30

−78℃のTHF (5 mL) 中の化合物B (0.84 g、2 mmol; Villard et al. Bioorg. Med. Chem. (2008) 16:7321-7329に従って調製) およびEt₃N (0.61 mL、4.4 mmol) の混合物に、THF (7 mL) 中のN,N-ジイソプロピルジクロロホスホラミダイト (184 μ L、1 mmol) の溶液を滴加した。この混合物を昇温させ、室温で2時間攪拌した。固体を濾去した。濾液を濃縮し、ヘキサン+1% Et₃N: EtOAc (1~20% B勾配) を用いるシリカゲルカラム上で精製して、化合物C (0.38 g) を得た。

40

【1048】

MeCN (1 mL) 中の40-1 (53 mg、0.15 mmol) および化合物C (0.17 g、0.17 mmol) の混合物に、5-エチルチオ-1H-テトラゾール (MeCN中0.25 M; 1.2 mL、0.3 mmol) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、−40℃に冷却した。CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中のMCPBA (77%; 42 mg、0.19 mmol) の溶液を加えた。この混合物を昇温させ、室温で30分間攪拌した。反応を4% NaHCO₃ 水溶液中の4% Na₂S₂O₃ 水溶液 (1 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ で希釈した。有機層をNaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。蒸発させた残渣の、ヘキサン: EtOAc (30~100% B勾配) を用いるシリカゲルカラム上の精製により、288-1 (150 mg

50

、81%)を得た。

【1049】

80% TFA水溶液(5 mL)中の288-1(120 mg、0.1 mmol)の溶液を、室温で3時間維持した。この混合物を濃縮し、残渣をトルエンと同時蒸発させた。粗生成物をCH₂Cl₂:MeOH(4~10% B勾配)を用いるシリカカラム上で精製して、288(25 mg、36%)を得た。MS:m/z = 691 [M+1]⁺。

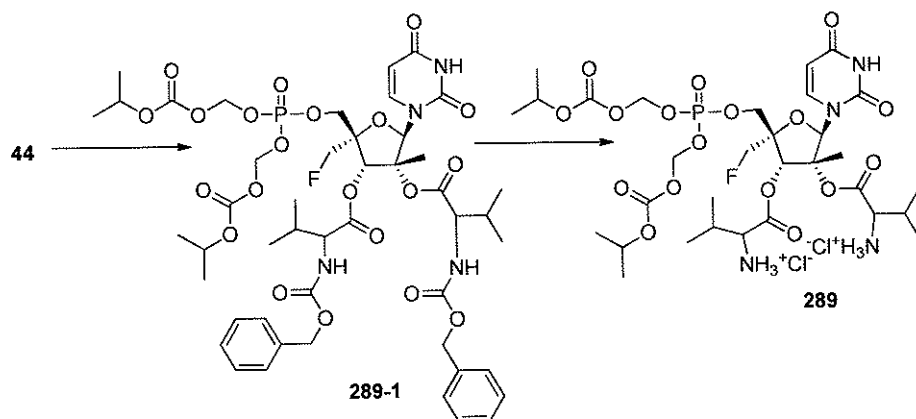
【1050】

実施例166

化合物289

10

【化560】



20

DMF(1 mL)中のDCC(412 mg、1.98 mmol)の混合物に、DMAP(244 mg、1.98 mmol)およびZ-Val-OH(502 mg、1.98 mmol)を順に加え、次いで、44(200 mg、0.183 mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を、その元の体積の1/2になるまで、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。EAを加え、この混合物を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、残渣を得た。残渣を35~95% EA:ヘキサンを用いるシリカゲルで精製して、289-1(107 mg、31.2%)を白色気泡として得た。

30

【1051】

無水EtOH(2.0 mL)中の289-1(68 mg、0.064 mmol)の溶液に、10% Pd/C(12 mg)を加え、次いで4N HCl(67 μl、0.25 mmol)を加えた。この混合物を水素雰囲気下で1.5時間攪拌した。この混合物をセライトに通して濾過し、触媒残渣を無水EtOHで洗浄した。洗浄液および濾液を合わせた。溶媒を真空下で除去して、289(41.6 mg、82%)を淡黄色の気泡として得た。MS:m/z = 801.25 [M+H]⁺。

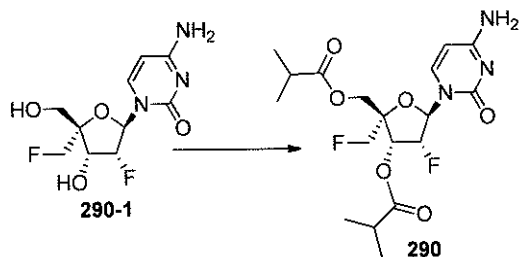
40

【1052】

実施例167

化合物290

【化 5 6 1】



10

DMF (2 mL) 中の 290-1 (40 mg、0.144 mmol) の溶液に、DCC (65 mg、0.32 mmol)、イソ酪酸 (28 μ l、0.32 mmol) および DMAP (18 mg、0.144 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濾液をその元の体積の 1/2 になるまで、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。次に、この混合物を 25% DMF/H₂O で希釈し、CH₃CN および水を用いる逆相 HPLC (C18) 上で精製した。凍結乾燥により、290 (17.5 mg、29%) を白色粉末として得た。MS:m/z 416.1 [M+H]⁺.

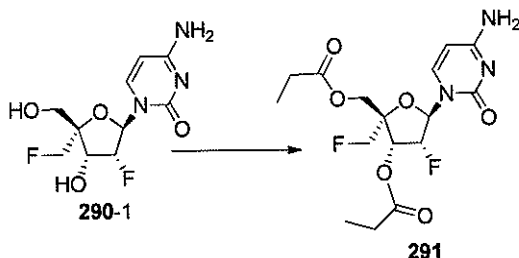
【1053】

実施例 168

化合物 291

20

【化 5 6 2】



30

DMF (1.5 mL) 中の 290-1 (50 mg、0.18 mmol) の溶液に、DCC (93 mg、0.45 mmol)、プロパン酸 (33.4 μ l、0.45 mmol) および DMAP (22 mg、0.18 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、その後濾液を、その元の体積の 1/2 になるまで、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。次に、この混合物を 25% DMF/H₂O で希釈し、CH₃CN および水を用いる逆相 HPLC (C18) 上で精製した。凍結乾燥により、291 (30.2 mg、43%) を白色粉末として得た。MS:m/z 390.1 [M+H]⁺, 388.05 [M-H]⁻.

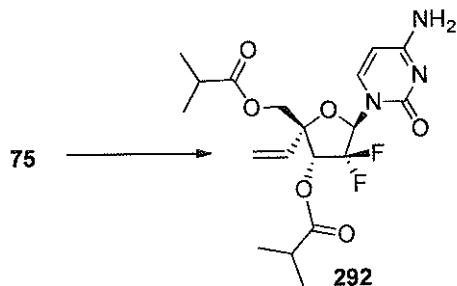
【1054】

実施例 169

化合物 292

40

【化 5 6 3】



10

DMF (0.7 mL) 中の 75 (20 mg、0.073 mmol) の溶液に、DCC (37.6 mg、0.183 mmol)、イソ酪酸 (16 μ l、0.183 mmol) および DMAP (9 mg、0.073 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を、その元の体積の 1/2 になるまで、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。次に、この混合物を 25% DMF/H₂O で希釈し、25~95% CH₃CN：水を用いる逆相 HPLC (C18) 上で精製した。凍結乾燥により、292 (12.1 mg、38.7%) を白色粉末として得た。MS:m/z 430.15 [M+H]⁺, 428.10 [M-H]⁻.

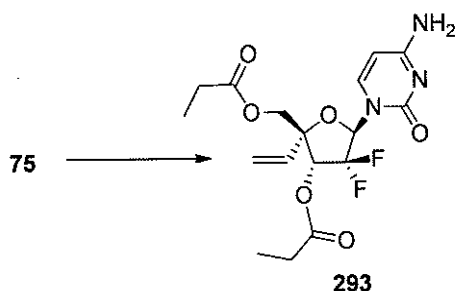
【1055】

20

実施例 170

化合物 293

【化 5 6 4】



30

DMF (0.7 mL) 中の 75 (20 mg、0.073 mmol) の溶液に、DCC (37.6 mg、0.183 mmol)、プロパン酸 (13.5 μ l、0.183 mmol) および DMAP (9 mg、0.073 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、その後濾液を、その元の体積の 1/2 になるまで、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。次に、この混合物を 25% DMF/H₂O で希釈し、25~95% CH₃CN：水を用いる逆相 HPLC (C18) 上で精製した。凍結乾燥により、293 (14.1 mg、48%) を白色粉末として得た。MS:m/z 402.1 [M+H]⁺.

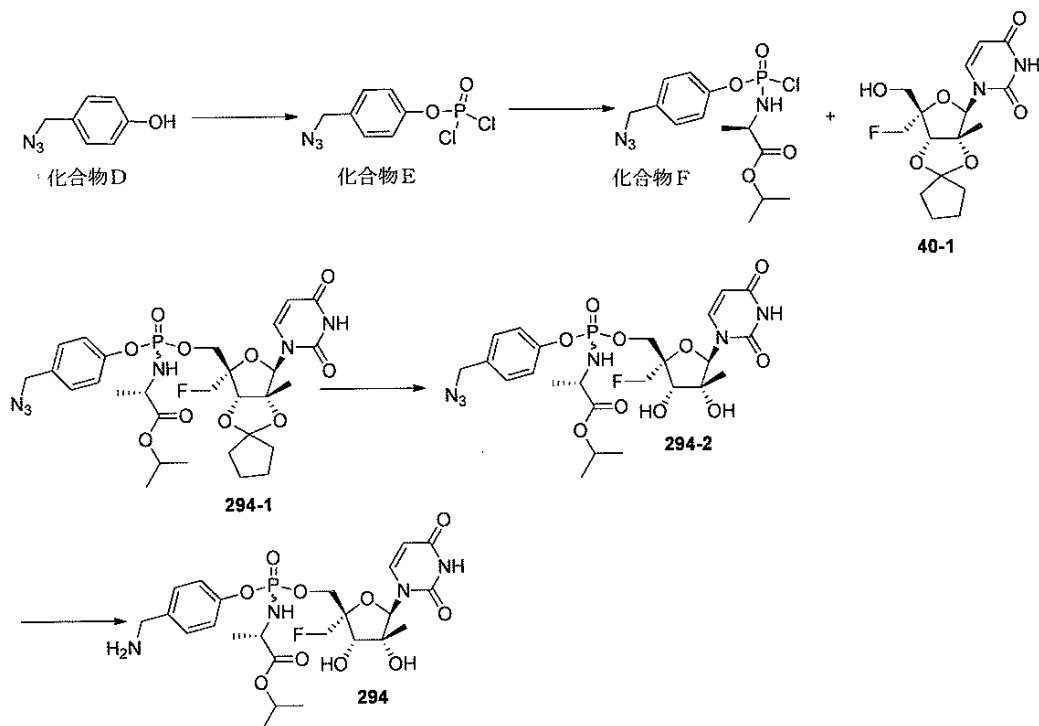
40

【1056】

実施例 171

化合物 294

【化 5 6 5】



−78℃のジエチルエーテル（9 mL）中の化合物D（0.9 g、6.0 mmol；Qing et al. Org. Lett. (2008) 10:545-548に従って調製）およびPOCl₃（0.55 mL、6.0 mmol）の混合物に、Et₃N（0.84 mL、6.0 mmol）を加えた。この混合物を2時間のうちに室温に温めた。次に、この混合物を濾過し、固体をEt₂Oで洗浄した。合わせた濾液を蒸発させ、未精製の化合物Eを精製無しで使用した。

【1057】

−20℃のCH₂Cl₂（15 mL）中の未精製の化合物EおよびL-アラニンイソプロピルエステルヒドロクロリド（1.0 g、6.0 mmol）の溶液に、Et₃N（1.67 mL、1.2 mmol）を加えた。この混合物を昇温させ、室温で2時間攪拌した。この混合物をヘキサンで希釈し、シリカパッドに通して濾過し、これをCH₂Cl₂：ヘキサン 1：1で十分に洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、ヘキサン：EtOAc（5～50% B 勾配）を用いるシリカカラム上で精製して、化合物F（0.78 g、2つの段階において38%）を得た。

【1058】

0℃のTHF（7.5 mL）中の40-1（0.36 g、1.0 mmol）の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド（THF中2 M；0.65 mL、1.3 mmol）を加え、この混合物を0℃で30分間攪拌した。THF（2 mL）中の化合物F（0.78 g、2.2 mmol）の溶液を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。反応をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、その後EtOAcで希釈した。2つの層を分割した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。CH₂Cl₂：i-PrOH（3～10% B 勾配）を用いるシリカゲルカラム上での蒸発させた残渣の精製により、294-1（0.50 g、74%）を得た。

【1059】

80℃TFA水溶液（4 mL）中の294-1（0.28 g、0.4 mmol）の溶液を、室温で4時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、トルエンと同時蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂：MeOH（4～10% B 勾配）を用いるシリカカラム上で精製して、294-2（0.17 g、68%）を得た。

【1060】

10

20

30

40

50

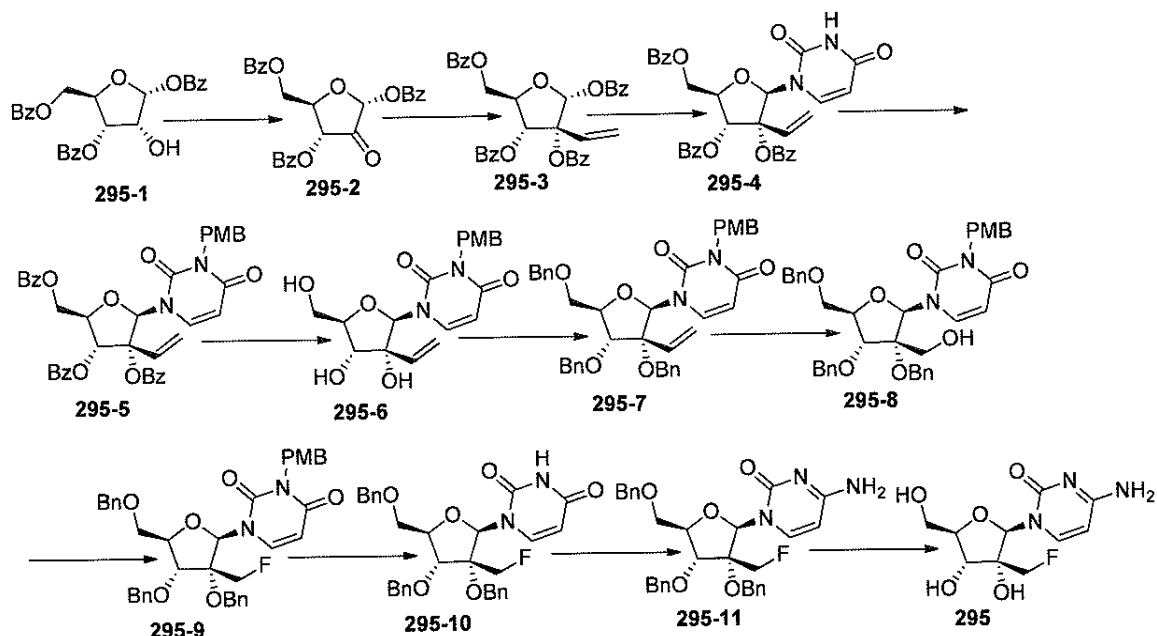
EtOH (3 mL) および HCl (ジオキサン中 4 N; 35 μ L、0.14 mmol) 中の 294-2 (85 mg、0.14 mmol) の溶液に、10% Pd/C (8 mg) を加えた。この混合物を H₂ (気圧) 下で 105 分間攪拌した。次に、この混合物をセライトパッドに通して濾過した。蒸発させた残渣を Et₂O で処理して、294 (55 mg、63%) を白色固体として得た。MS:m/z = 589 [M+1]⁺。

【1061】

実施例 172

化合物 295

【化 566】



CH₃CN (2.0 L) 中の 295-1 (120 g、0.26 mol) および IBX (109 g、0.39 mol) の混合物を 12 時間加熱還流および攪拌した。室温に冷却した後、この混合物を濾過した。濾液を低圧下で濃縮し、次の段階に直接使用した。

【1062】

295-2 (130 g、未精製、0.26 mol) を無水トルエン (3 回) と同時蒸発させて、H₂O を除去した。ビニルマグネシウムブロミド (700 mL、0.78 mol、THF 中 1.0 N) を、THF (300 mL) 中の 295-2 の溶液に 30 分間かけて -78℃ で滴加した。この混合物を 25℃ で約 1 時間攪拌し、LCMS トレースで確認した。出発物質が消費されたとき、この混合物を NH₄Cl 飽和溶液に注ぎ、EA (3×300 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、低圧下で濃縮して、さらなる精製無しで未精製の中間体を得た。

【1063】

無水 CH₂Cl₂ 中のこの未精製の中間体 (170 g、0.346 mol) の溶液に、TEA (105 g、1.04 mol) および DMAP (84 g、0.69 mol) を加え、この混合物を室温で攪拌した。塩化ベンゾイル (146 g、1.04 mol) を室温でゆっくりと加えた。室温で 12 時間攪拌した後、この混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、その後 NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した。合わせた水相を DCM (100 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE:EA=10:1~5:1) で精製して、295-3 (107 g、52%) を得た。

【1064】

10

20

30

40

50

CH₃CN (200 mL) 中のウラシル (トルエンで2回処理) およびNOBSA (81.4 g、0.4 mol) の混合物を、1.5時間攪拌して還流させた。この混合物を室温に冷却した後、CH₃CN (100 mL) 中の295-3 (59 g、0.1 mol、トルエンで処理) を加えた。この混合物をTMSOTf (155 g、0.7 mol) で処理し、その後12時間かけて60~70℃に温めた。出発物質が残っていないことがLCMSにより示された。この混合物をNaHCO₃ (飽和) 溶液に注いだ。所望の生成物が沈殿した。濾過後、純粋な295-4 (40 g、69%) を白色固体として得た。

【1065】

DMF (500 mL) 中の295-4 (50 g、0.086 mol)、K₂CO₃ (17.8 g、0.13 mol) の溶液に、PMBCl (16 g、0.1 mol) を0℃で加え、この混合物を25℃で12時間攪拌した。反応を水でクエンチし、この混合物をEtOAc (3×150 mL) で抽出した。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。未精製の295-5 (65 g) を得て、次の段階に直接使用した。

10

【1066】

MeOH:DCM (4:1、200 mL) 中の295-5 (65 g、0.086 mol) およびNaOMe (16.8 g、0.3 mol) の混合物を、室温で2.5時間攪拌した。出発物質が残っていないことがLCMSにより示された。反応をドライアイスでクエンチした。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM:MeOH=50:1~20:1) で精製して、295-6を黄色の気泡 (25 g、75%) として得た。

20

【1067】

DMF中の295-6 (25.5 g、0.065 mol) の溶液に、NaH (10.5 g、0.26 mol) を氷浴においてゆっくりと加え、この混合物を30分間攪拌した。BnBr (36.3 g、0.21 mol) を加え、この混合物を25℃で12時間攪拌した。出発物質が無くなったことがTLCにより示された。反応をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE:EA=5:1~3:1~1:1) で精製して、295-7 (20 g、46%) を得た。

【1068】

30

THF:H₂O (5:1、100 mL) 中の295-7 (20 g、0.03 mol)、NMMO (7 g、0.06 mol) の溶液に、OsO₄ (2.6 g、0.01 mol) を25℃で加え、この混合物を25℃で24時間攪拌した。反応をNa₂S₂O₃ 飽和溶液でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。このジオール生成物残渣を次の段階に直接使用した。

【1069】

MeOH:H₂O:THF (170 mL:30 mL:50 mL) 中のジオール生成物 (0.03 mol) の溶液に、NaIO₄ (9.6 g、0.045 mol) を加え、この混合物を25℃で2時間攪拌した。白色固体を濾過した後、濾液を次の段階に直接使用した。

40

【1070】

前記溶液をNaBH₄ (1.8 g、0.048 mol) で0℃で処理し、25℃で30分間攪拌した。反応をHCl (1N) 溶液でクエンチし、pHを7~8に調整した。この溶液をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄しブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE:EA=6:1~4:1) で精製して、295-8 (12 g、3段階にかけて61%) を得た。

【1071】

DCM (50 mL) 中の295-8 (14 g、21 mmol)、DMAP (5.1 g、

50

42 mmol) の溶液に、 MsCl (3.1 g、27 mmol) を 0°C で加え、この混合物を 25°C で 40 分間攪拌した。出発物質が残っていないことが LCMS により示された。反応を NaHCO_3 飽和水溶液でクエンチし、 DCM ($3 \times 100 \text{ mL}$) で抽出した。この溶液を HCl (0.2 N) 溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE : EA = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製して、Oms 生成物 (14 g、90%) を得た。

【1072】

Oms 生成物 (6.1 g、8.21 mmol) を TBAF (Alfa、THF 中 1 N、120 mL) 中に溶解させ、この混合物を $70 \sim 80^\circ\text{C}$ で 3 日間わたって攪拌した。LCMS により、出発物質の 50% が所望の生成物に変換されたことが示された。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣を EtOAc (100 mL) 中に溶解させた。この溶液をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE : EA = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製して、295-9 (1.3 g、24%) を得た。

【1073】

CAN : H_2O (v : v = 3 : 1、52 mL) 中の 295-9 (6.3 g、9.45 mmol) の溶液に、CAN (15.5 g、28.3 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、EA ($3 \times 80 \text{ mL}$) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフ (PE 中 25% EA) で精製して、295-10 (3.6 g、71%) を黄色の油として得た。

【1074】

無水 MeCN (6 mL) 中の 295-10 (566 mg、1.04 mmol)、DMA P (253 mg、2.07 mmol) および TEA (209 mg、2.07 mmol) の溶液に、TPSCl (627 mg、2.07 mmol) を 0°C で加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。この溶液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ($\text{DCM} : \text{MeOH} = 50 : 1 \sim 20 : 1$) で精製して、295-11 (300 mg、49%) を白色固体として得た。

【1075】

無水 DCM (0.5 mL) 中の 295-11 (200 mg、0.37 mmol) の溶液に、 BCl_3 (2.5 mL、DCM 中 1 N) を -70°C で加え、この混合物を -70°C で 2 時間攪拌した。TLC により、原料が残っていないことが示された。反応を -70°C の MeOH でクエンチし、 40°C 未満で直接低圧下で濃縮した。残渣を H_2O 中に溶解させ、3 回を超えて EtOAc で洗浄した。水相を凍結乾燥して、295 (91 mg、89%) を白色固体として得た。ESI-LCMS: m/z 276.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1076】

実施例 173

化合物 296

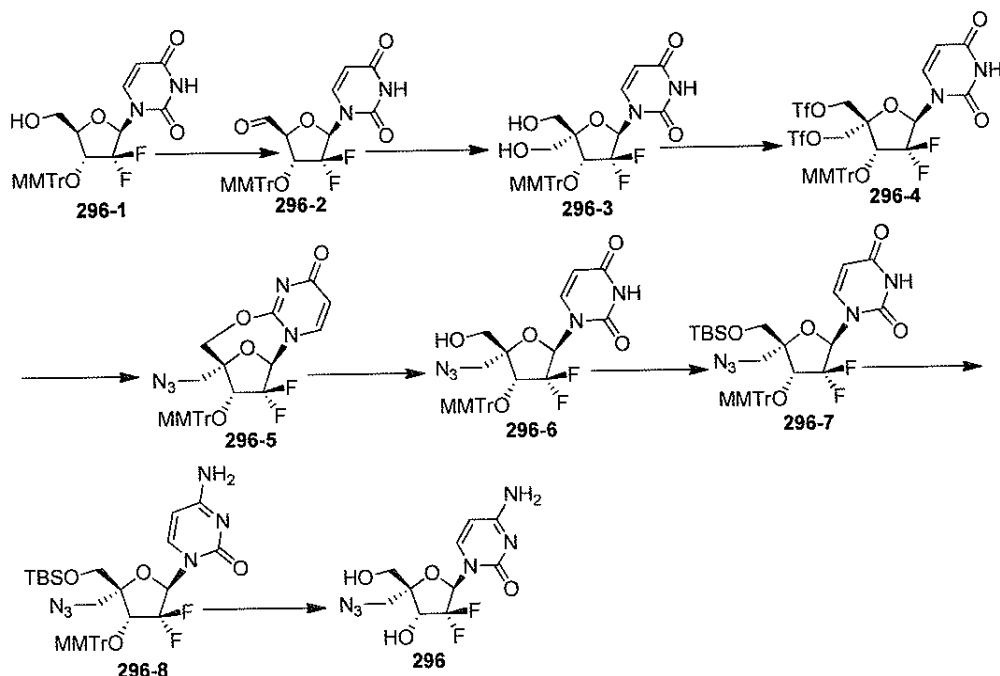
10

20

30

40

【化 5 6 7】



10

20

無水 CH_3CN (150 mL) 中の 296-1 (8.2 g、15.3 mmol) の攪拌溶液に、IBX (4.7 g、16.8 mmol) を N_2 下、 20°C で加えた。この懸濁液を 90°C ~ 100°C に加熱し、この温度で1時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣である 296-2、(8.2 g、未精製) をさらなる精製無しで次の段階で使用した。

【1077】

1, 4-ジオキサン (150 mL) 中の 296-2 (8.2 g、15.4 mmol) の溶液に、NaOH 水溶液 (15.4 mL、2 M、30.8 mmol) を 20°C で加えた。この混合物をこの温度で10時間攪拌した。この溶液を AcOH で pH = 7 に中和し、その後 EtOH (50 mL) および NaBH_4 (5.8 g、154.3 mmol) を 0°C で加えた。この混合物をこの温度で1時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE 中 50% EA) で精製して、296-3 (5.5 g、62.92%) を白色固体として得た。

30

【1078】

296-3 (480 mg、0.8 mmol) をトルエン (2回) と同時蒸発させた。残渣を無水 DCM (5 mL) およびピリジン (671 mg、85 mmol) 中に溶解させた。Tf₂O (481 mg、187 mmol) を 0°C で10分間かけて滴加した。この混合物をこの温度で40分間攪拌した。この混合物をカラムクロマトグラフィ (PE 中 20% EA) で精製して、296-4 (602 mg、86.1%) を褐色の気泡として得た。

40

【1079】

無水 DMF (8 mL) 中の 296-4 (602.0 mg、0.72 mmol) の溶液に、NaH (34.8 mg、0.87 mmol) を N_2 雰囲気下、 0°C で加えた。反応物を 20°C で1時間攪拌し、その後 NaN_3 (1.59 g、2.5 mmol) を N_2 雰囲気下、 0°C で加えた。この混合物を 20°C で2時間攪拌した。反応を同じ温度の水でクエンチし、EA (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣である 296-5、(431 mg、未精製) をさらなる精製無しで次の段階で使用した。

【1080】

50

1, 4-ジオキサン (14 mL) 中の 296-5 (431 mg、未精製) の溶液に、NaOH 水溶液 (114.4 mg、2 M、2.9 mmol) を 18 °C で加えた。この混合物を同じ温度で 3 時間攪拌した。この混合物を EA (20 mL) で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE 中 30 % EA) で精製して、296-6 (406.0 mg、47.9 %) を白色気泡として得た。

【1081】

無水 DMF (8 mL) 中の 296-6 (406.0 mg、0.68 mmol) の溶液に、TBSCl (198.7 mg、1.3 mmol) およびイミダゾール (119.7 mg、1.8 mmol) を N₂ 雰囲気下、30 °C で加えた。この溶液をこの温度で 3 時間攪拌した。この溶液を EA (20 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE 中 50 % EA) で精製して、296-7 (405.0 mg、65.28 %) を白色固体として得た。

10

【1082】

無水 CH₃CN (6 mL) 中の 296-7 (405.0 mg、0.57 mmol) の溶液に、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼン-1-スルホニルクロリド (343.3 mg、1.13 mmol)、DMAP (138.5 mg、1.1 mmol) および TEA (114.7 mg、1.1 mmol) を 30 °C で加えた。この混合物をこの温度で 9 時間攪拌した。NH₃・H₂O (4 mL) を加え、この混合物を 3 時間攪拌した。この混合物を EA (20 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE 中 50 % EA) で精製して、296-8 (401.0 mg、未精製) を黄色の気泡として得た。

20

【1083】

296-8 (380.0 mg、0.54 mmol) を 80 % HCOOH (25 mL) 中に溶解させ、この混合物を 30 °C で 12 時間攪拌した。反応を MeOH でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM 中 10 % MeOH) で精製して、296 (144.0 mg、83.93 %) を白色気泡として得た。ESI-MS: m/z 319.1 [M+H]⁺; 637.2 [2M+H]⁺。

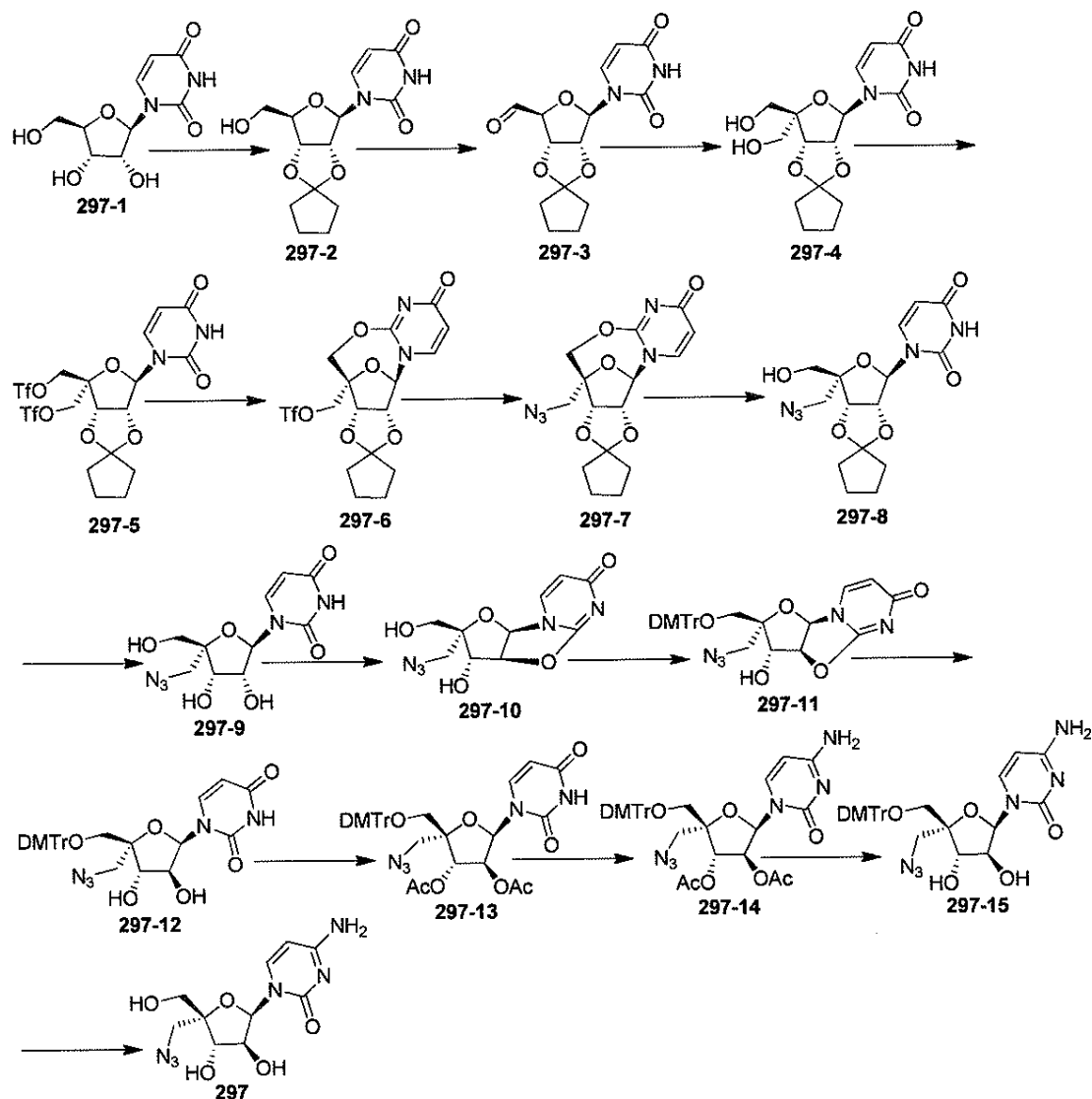
【1084】

実施例 174

化合物 297

30

【化 5 6 8】



DCE (200 mL) 中の 297-1 (30 g、122.85 mmol) および 1,1-ジメトキシシクロペンタン (86 g、660.93 mmol) の溶液に、TsOH・H₂O (2.34 g、12.29 mmol) を室温で一度に加えた。この混合物を 70 °C に加熱し、14 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。この混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM 中 1~10 % MeOH) で精製して、297-2 (25 g、65.6 %) を白色固体として得た。

【1085】

無水 CH₃CN (200 mL) 中の 297-2 (20 g、64.45 mmol) の溶液に、IBX (19.85 g、70.9 mmol) を室温に加えた。この混合物を 18 時間還流した。その後、0 °C に冷却した。沈殿物を濾去し、濾液を濃縮して、未精製の 297-3 (20 g、100 %) を黄色固体として得た。

【1086】

1,4-ジオキサン (200 mL) 中の 297-3 (20 g、64.87 mmol) の溶液に、37 % HCHO (20 mL) および 2.0 M NaOH 水溶液 (40 mL) を 0 °C で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、AcOH で pH = 7 に中和した。この溶液を NaBH₄ (4.91 g、129.74 mmol) で 20 °C で処理した。この混合物を室温で 1.0 時間攪拌し、反応を NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチした。この混合物を EA (3 s 200 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、低圧

下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（DCM中1～3% MeOH）で精製して、297-4（9 g、40.8%）を白色固体として得た。

【1087】

無水DCM（50 mL）中の297-4（4.5 g、13.22 mmol）の氷冷溶液に、ピリジン（10.46 g、132.20 mmol）およびTf₂O（8.21 g、29.08 mmol）を-30℃で滴加した。この混合物を同じ温度で1時間攪拌した。反応を氷水でクエンチし、EA（3×60 mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE：EA = 5：1）上で精製して、297-5（5 g、62.57%）を白色固体として得た。

【1088】

無水DMF（25 mL）中の297-5（5 g、8.27 mmol）の攪拌溶液に、NaH（396.96 mg、9.92 mmol）をN₂下、0℃で加えた。この溶液を室温で2時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。297-6の溶液をいかなる追加のワークアップも無しで次の段階で使用した。

【1089】

297-6（3.75 g、8.25 mmol）の攪拌溶液に、NaN₃（1.5 g、2.50 g、38.46 mmol）をN₂雰囲気下、0℃で加えた。この溶液を室温で2時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EA（3×60 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣である297-7をさらなる精製無しで次の段階で使用した。

【1090】

無水1,4-ジオキサン（30 mL）中の297-7（2.87 g、8.25 mmol）の溶液に、NaOH（8.25 mL、16.50 mmol、水中の2.0 M）を室温で加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。この混合物をEAで希釈した。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE：EA = 10：1～2：1）上で精製して、297-8（2 g、66.4%）を白色気泡として得た。¹H-NMR（DMSO, 400 MHz）, δ = 9.02 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75-5.77 (m, 1H), 5.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 4.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 5.51-5.56 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H)

【1091】

297-8（2 g、5.47 mmol）を80% HCOOH（20 mL）水溶液中に溶解させ、この混合物を2時間かけて60℃に加熱した。この混合物を低圧下で蒸発させた。残渣をMeOH中に溶解させ、NH₃・H₂OでpHを7～8に調整した。この混合物を10分間攪拌し、その後低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM：MeOH = 20：1）で精製して、297-9（1.4 g、85.5%）を白色固体として得た。

【1092】

DMF（5 mL）中の297-9（1.00 g、3.34 mmol）の溶液に、炭酸ジフェニル（157.49 mg、735.20 μmol）およびNaHCO₃（28.06 mg、0.334 mmol）を120℃で加えた。この混合物を16時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。この混合物を室温に冷却し、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM：MeOH = 15：1～10：1）で精製して、297-10（600. mg、63.9%）を黄色固体として得た。¹H-NMR（DMSO, 400 MHz）, δ = 8.49 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.2 Hz, 1H).

【1093】

Py (20 mL) 中の 297-10 (2 g、7.11 mmol) および AgNO₃ (1.81 g、10.67 mmol) の溶液に、DMTrCl (3.61 g、10.67 mmol) を室温で一度に加えた。この混合物を室温で 12 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。この混合物を低圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM: MeOH = 50:1) で精製して、297-11 (3 g、72.3%) を白色固体として得た。

【1094】

EtOH (5 mL) 中の 297-11 (1.5 g、2.57 mmol) の溶液に、NaOH (5 mL、2.0 N) を室温で一度に加えた。この混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。水相を EA (3×60 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、297-12 (1.50 g、97%) を黄色固体として得た。

10

【1095】

Py (6 mL) 中の 297-12 (1.50 g、2.49 mmol) の溶液に、AC₂O (3 mL) 室温で一度に加えた。この混合物を室温で 12 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。この混合物を濃縮し、残渣を水中に溶解させた。水相を EA (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE: EA = 1:1) で精製して、297-13 (1.5 g、87.8%) を白色固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ = 8.10 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 10H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

20

【1096】

MeCN (10 mL) 中の 297-13 (500 mg、729.2 μmol) の溶液に、DMAP (178.17 mg、1.46 mmol) および TPSCl (430.01 mg、1.46 mmol) を室温で一度に加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。NH₃/THF (20 mL、飽和 (sat)) を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。この混合物を EA で希釈し、水で洗浄した。合わせた有機相を飽和ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM: MeOH = 50:1) で精製し、次に分取 HPLC (CH₃CN/H₂O) で精製して、297-14 (260 mg、49.5%) を黄色固体として得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz), δ = 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 7H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.56-5.69 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)。

30

【1097】

NH₃:MeOH (5 mL、7 N) 中の 297-14 (440 mg、642.6 μmol) の溶液を、室温で 16 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。この混合物を 40 °C の減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM: MeOH = 100:1 ~ 20:1) で精製して、297-15 (290 mg、75.13%) を白色固体として得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz), δ = 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 7H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.69 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H)。

40

【1098】

80% CH₃COOH (5 mL) 中の 297-15 (150 mg、249.74 μmol) の溶液を 60 °C で 2 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。この混合物を MeOH で処理し、60 °C の減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマト

50

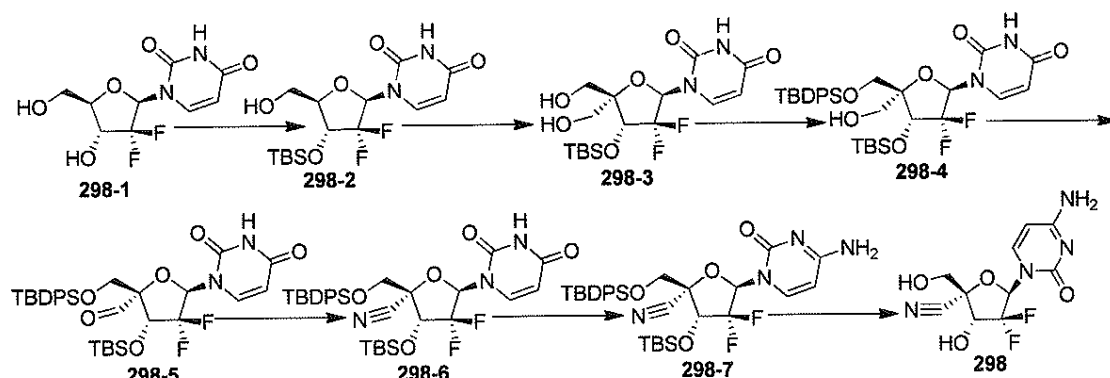
グラフィ（１～DCM中１０％MeOH）で精製して、２９７（６５mg、７８．５％）を白色固体として得た。ESI-MS:m/z 299.1 [M+H]⁺.

【１０９９】

実施例１７５

化合物２９８

【化５６９】



10

ピリジン（１００mL）中の２９８－１（１２g、４５．４２mmol）の溶液に、DMTrCl（１６．１６g、４７．６９mmol）をN₂下、０℃で３０分間かけて分割して加えた。この混合物を２５℃に温め、１６時間攪拌した。LCMSおよびTLC（DCM:MeOH＝２０：１）により、出発物質が消費されたことが示された。反応をMeOH（１０mL）でクエンチし、その後真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（１００～２００メッシュシリカゲル、PE:EA＝１：１）で精製して、純粋なDMTr-298-1（２０g、７７．７％）を白色固体として得た。

20

【１１００】

DCM（２００mL）中のDMTr-298-1（３０．００g、５２．９５mmol）およびTBSCl（１９．９５g、１３２．３８mmol、２．５０当量）の溶液に、イミダゾール（９．００g、１３２．２０mmol、２．５０当量）を分割して０℃で加えた。温度を５℃未満に維持した。この混合物を２５℃に温め、１６時間攪拌した。TLC（PE:EA＝１：１）により、出発物質が消費されたことが示された。反応物を水でクエンチし、その後DCM（２×５０mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、低下下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィで精製して、純粋な生成物（３０．００g、８３．２％）を白色固体として得た。

30

【１１０１】

前記段落の生成物（３０．００g、４４．０７mmol）を８０％AcOH水溶液（３００mL）中に溶解させ、この混合物を２５℃で１６時間攪拌した。TLC（DCM:MeOH＝１０：１）により、反応が完了したことが示された。反応をNaHCO₃飽和水溶液（１００mL）でクエンチし、その後EA（３×１００mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM:MeOH＝５０：１～２０：１）で精製して、２９８－２（１５．５g、９２．９％）を白色固体として得た。

40

【１１０２】

MeCN（８０mL）中の２９８－２（８．００g、２１．１４mmol）の溶液に、IBX（６．５１g、２３．２５mmol、１．１０当量）をN₂下、２５℃で加えた。この混合物を８１℃に１時間かけて加熱した。LCMSにより、出発物質が消費されたことが示された。この混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。このアルデヒド残渣（７．５０g、１９．９２mmol）をさらなる精製無しで次の段階で使用した。

50

【1103】

ジオキサン（80 mL）中の前記段落の前記アルデヒド（7.5 g、19.9 mmol）およびホルムアルデヒド水溶液（7.85 mL）の溶液に、2.0 N NaOH水溶液（19.5 mL）を25℃で一度に加えた。この混合物を25℃で16時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。この混合物を0℃に冷却し、その後AcOHでpH=7に中和した。この溶液をNaBH₄（4.52 g、119.52 mmol）で0℃で処理した。この混合物を25℃で30分間攪拌し、反応をNH₄Cl飽和水溶液（100 mL）でクエンチした。この混合物をEA（2×100 mL）で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（100～200メッシュシリカゲル、DCM：MeOH=20：1～10：1）で精製して、298-3（4.0 g、49.2%）を白色固体として得た。

10

【1104】

ピリジン（20 mL）中の298-3（4.00 g、9.79 mmol）の溶液に、DCM（20 mL）中のMMTrCl（3.48 g、10.28 mmol）の溶液を0℃で15分間かけて滴加した。温度を5℃未満に維持した。この混合物を25℃に温め、25℃で16時間攪拌した。TLC（DCM：MeOH=10：1）により、出発物質が消費されたことが示された。反応をMeOH（5 mL）でクエンチし、真空濃縮した。残渣をカラム（DCM：MeOH=50：1）で精製して、純粋な中間体（5.00 g、71.85%）を白色固体として得た。

20

【1105】

ピリジン（40 mL）中の前記中間体（5.00 g、7.03 mmol）およびAgNO₃（2.39 g、14.06 mmol、2.00当量）の溶液に、TBDPSCl（2.90 g、10.55 mmol）を0℃で10分間かけて滴加した。この混合物を25℃に温め、16時間攪拌した。TLC（PE：EA=1：1）により、出発物質が消費されたことが示された。反応を水でクエンチし、その後EA（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（2×50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣（5.00 g、未精製）を80% AcOH水溶液（50 mL）中に溶解させ、この混合物を25℃で2時間攪拌した。TLC（PE：EA=2：1）により、反応が完了したことが示された。反応をMeOH（5 mL）でクエンチし、その後DCM（3×100 mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE：EA=5：1～2：1）で精製して、298-4（2.50 g、55%）を黄色固体として得た。

30

【1106】

DCM（4 mL）中の298-4（400 mg、618.36 μmol）の溶液に、DMP（393.4 mg、927.54 μmol、1.50当量）をN₂下、0℃で一度に加えた。この混合物を25℃で2時間攪拌した。TLC（PE：EA=2：1）により、反応が完了したことが示された。この混合物を0℃に冷却し、Na₂SO₃飽和水溶液（5 mL）およびNaHCO₃水溶液（5 mL）でクエンチした。水層をDCM（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（10 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（100～200メッシュシリカゲル、PE：EA=3：1）で精製して、298-5（300.00 mg、75.24%）を白色固体として得た。

40

【1107】

ピリジン（5 mL）中の298-5（500 mg、775.37 μmol）の溶液に、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド（215.5 mg、3.10 mmol、4.00当量）をN₂下、0℃で一度に加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、その後25℃に温め、4時間攪拌した。LCMSにより、反応が完了したことが示された。この混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（100～200メッシュシリカゲル、PE：EA=2：1）で精製して、オキシム（450 mg、収率87.95%）を淡黄色固体として得た。

50

【1108】

DCM (5 mL) 中のこのオキシム (450.00 mg、681.95 μ mol) の溶液に、TEA (208.0 mg、2.06 mmol) および MsCl (156.0 mg、1.36 mmol) を 0℃ で一度に加えた。この混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。TLC (PE:EA=2:1) により、反応が完了したことが示された。反応を NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL) でクエンチし、水相を DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を TLC (PE:EA=2:1) で精製して、298-6 (400 mg、91.4%) を淡黄色固体として得た。

【1109】

MeCN (5 mL) 中の 298-6 (450.00 mg、701.10 μ mol)、DMAP (171.3 mg、1.40 mmol) および TEA (212.8 mg、2.10 mmol) の溶液に、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼン-1-スルホニルクロリド (424.7 mg、1.40 mmol) を 0℃ で一度に加えた。この混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。TLC (PE:EA=2:1) により、反応が完了したことが示された。反応を NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL) でクエンチし、EA (2×15 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣 (580.00 mg、638.59 μ mol) を MeCN (5 mL) 中に溶解させた。この溶液を NH₃·H₂O (10 mL) で 25℃ で一度に処理した。この混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。TLC (PE:EA=1:1) により、反応が完了したことが示された。この混合物を EA (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (100~200 メッシュシリカゲル、DCM:MeOH=40:1~25:1) で精製して、298-7 (350.00 mg、85.5%) を淡黄色固体として得た。

【1110】

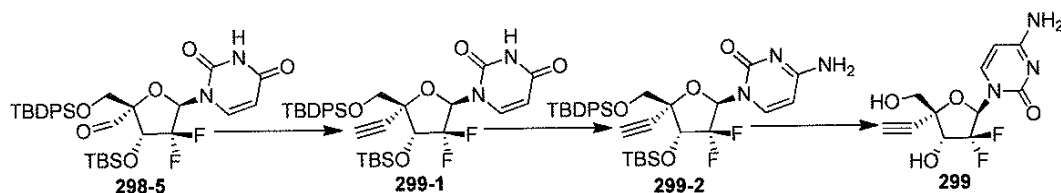
MeOH (10 mL) 中の 298-7 (350.00 mg、546.13 μ mol) の溶液に、NH₄F (405 mg、10.9 mmol) を 25℃ で一度に加えた。この混合物を 65℃ に加熱し、2 時間攪拌した。TLC (EA:MeOH=8:1) により、反応が完了したことが示された。この混合物を 25℃ に冷却し、40℃ の減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (100~200 メッシュシリカゲル、EA:MeOH=20:1~10:1) で精製して、298 を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ = 7.59 (d, J=7.28 Hz, 1 H), 7.49 (br. s., 2 H), 7.25 (br. s., 1 H), 6.29 (br. s., 1 H), 6.01 (br. s., 1 H), 5.82 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 4.60 (br. s., 1 H), 3.88 (br. s., 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) d ppm -116.61 (br. s., 1 F) -115.98 (br. s., 1 F).

【1111】

実施例 176

化合物 299

【化570】



MeCN (10 mL) 中の K₂CO₃ (967.5 mg、7.0 mmol) および TsN₃ (552.2 mg、2.80 mmol) の溶液に、1-ジメトキシホスホリルプロパ

ン-2-オン (465.1 mg、2.80 mmol) を N_2 下、25℃で一度に加えた。この混合物を25℃で2時間攪拌した。MeOH (10 mL) 中の298-5 (900.0 mg、1.40 mmol、1.00 当量) の溶液を、 N_2 下、25℃で一度に加えた。この混合物を25℃で12時間攪拌した。TLC (PE:EA=2:1) により、反応が完了したことが示された。この混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EA (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (100~200メッシュシリカゲル、PE:EA=5:1~2:1) で精製して、299-1 (800 mg、98.2%) をオフホワイト色の固体として得た。

【1112】

10

MeCN (5 mL) 中の299-1 (500 mg、780.20 μ mol)、DMA P (190.6 mg、1.56 mmol) およびTEA (236.9 mg、2.34 mmol) の溶液に、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼン-1-スルホニルクロリド (472.8 mg、1.56 mmol) を N_2 下、0℃で一度に加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、その後25℃に温め、2時間攪拌した。TLC (PE:EA=2:1) により、反応が完了したことが示された。反応を水 (5 mL) でクエンチし、EA (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機相をHCl水溶液 (1 mL、0.5 M) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣 (650.0 mg、91.83%) を淡黄色のゴム質として得て、これをさらなる精製無しで次の段階で使用した。

【1113】

20

MeCN (5 mL) 中の前記段落の残渣 (650 mg、716.4 μ mol) の溶液に、 $NH_3 \cdot H_2O$ (5 mL) を25℃で一度に加え、この混合物を25℃で16時間攪拌した。TLC (DCM:MeOH=20:1) により、反応が完了したことが示された。この混合物をEA (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (100~200メッシュシリカゲル、PE:EA=1:1) で精製して、299-2 (350 mg、76.35%) をオフホワイト色の固体として得た。

【1114】

MeOH (5 mL) 中の299-2 (350.0 mg、546.98 μ mol) および NH_4F (405.0 mg、10.93 mmol) の混合物を、65℃に加熱し、2時間攪拌した。LCMSおよびTLC (EA:MeOH=10:1) により、反応が完了したことが示された。この混合物を25℃に冷却し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (300~400メッシュシリカゲル、EA:MeOH=20:1~10:1) で精製して、299 (102 mg、64.93%) を白色固体として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, METHANOL- d_4), δ = 7.73 (d, J=7.28 Hz, 1 H), 6.31 - 6.42 (m, 1 H), 5.95 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 4.47 (t, J=13.55 Hz, 1 H), 3.92 (d, J=12.55 Hz, 1 H), 3.73 - 3.80 (m, 1 H) 3.25 (s, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, METHANOL- d_4), δ = -115.52 - -112.60 (m, 1 F).

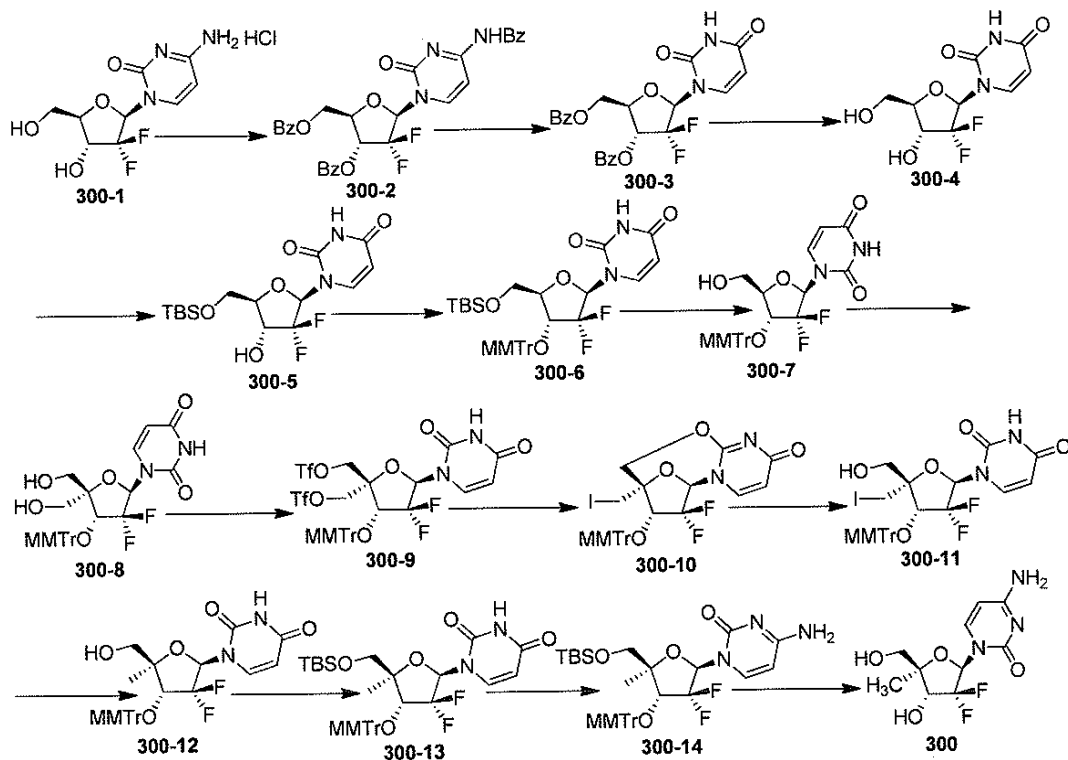
30

【1115】

実施例 177
化合物 300

40

【化 5 7 1】



10

20

無水ピリジン (180 mL) 中の 300-1 (20 g、66.8 mmol) の溶液に、 BzCl (30.9 g、220.3 mmol) を N_2 下、 0°C で加えた。この混合物を 25°C で 12 時間攪拌した。この混合物を EA で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE 中 30% EA) で精製して、300-2 (34.6 g、90%) を白色固体として得た。

【1116】

30

300-2 (33 g、57.3 mmol) を 90% CH_3COOH (360 mL) 中に溶解させ、 115°C に加熱した。この混合物を 115°C で 12 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を EA で希釈した。この混合物を NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、300-3 (26 g、未精製) を白色固体として得た。

【1117】

300-3 (21 g、44.5 mmol) を、MeOH 中の NH_3 の溶液 (400 mL、10 M) 中に溶解させた。この混合物を 25°C で 12 時間攪拌した。この混合物を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM 中 5% MeOH) で精製して、300-4 (9.4 g、80.4%) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ = 7.90-7.80 (m, 1H), 6.18-6.09 (m, 1H), 5.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.26 (dt, $J=8.2, 12.0$ Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.76 (dd, $J=2.8, 12.5$ Hz, 1H), 3.33 (s, 1H)。

40

【1118】

無水ピリジン (60 mL) 300-4 (9 g、34.1 mmol) の溶液に、 TBSO (7.7 g、51.1 mmol) を N_2 下、 25°C で加えた。この溶液を 50°C で 12 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣を EA 中に溶解させた。この混合物を NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 20% EA) 上で精製して、300-5 (11 g、85.5%) を白色固体として得た。

50

【1119】

CH_2Cl_2 (100 mL) 中の 300-5 (10.2 g、27 mmol) の溶液に、 AgNO_3 (9.2 g、53.9 mmol)、コリジン (13.1 g、107.8 mmol) および MMTrCl (10 g、32.3 mmol) を N_2 下、25℃で加えた。この溶液を 25℃で 12 時間攪拌した。反応を MeOH でクエンチし、この混合物をセライト上で濾過した。濾液を CH_2Cl_2 および H_2O で希釈した。有機層を分割し、水相を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE 中 25% EA) で精製して、300-6 (15 g、85.6%) を白色固体として得た。

【1120】

300-6 (10.5 g、16.1 mmol) を、25℃の THF 中の TBAF の溶液 (1 M、60 mL) 中に溶解させた。この混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。この混合物を EA で抽出し、合わせた層を水およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE 中 30% EA) で精製して、300-7 (8.1 g、93.6%) を白色気泡として得た。

【1121】

CH_3CN (150 mL) 中の 300-7 (17.0 g、31.7 mmol) の溶液に、IBX (9.7 g、34.9 mmol) を 25℃で加えた。この混合物を 100℃に加熱し、この混合物を 100℃で 1 時間攪拌した。この混合物を 25℃に冷却した。この混合物を濾過し、濾液を MeCN で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣 (16 g、未精製) を黄色固体として得た。残渣 (16 g、未精製) を 1,4-ジオキサン (150 mL) 中に溶解させ、この溶液を 37% ホルムアルデヒド水溶液 (18.5 g、227.5 mmol) および NaOH 水溶液 (2 M、30 mL) で 25℃で処理した。この混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。EtOH (30 mL) および NaBH_4 (10 g、265.7 mmol) を 0℃で加えた。25℃で 1 時間攪拌した後、反応を 0℃の NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチした。この混合物を EA で希釈した。有機相を分割し、水相を EA で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を真空濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィ (DCM 中 2% MeOH) で精製して、300-8 (8.1 g、53.1%) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.52 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.22 (m, 13H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 5.1, 12.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).

【1122】

無水 CH_2Cl_2 (35 mL) 中の 300-8 (2.5 g、4.4 mmol) の氷冷溶液に、ピリジン (3.5 g、44.1 mmol) および Tf_2O (3.7 g、13.2 mmol) を滴加した。この混合物を 0℃で 40 分間攪拌した。反応を氷水でクエンチし、10 分間攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。有機層を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム (PE 中 15% EA) 上で精製して、300-9 (2.6 g、71%) を黄色の気泡として得た。

【1123】

無水 DMF (25 mL) 中の 300-9 (1.8 g、2.2 mmol) の攪拌溶液に、 NaH (107 mg、2.7 mmol) を N_2 下、0℃で加えた。この溶液を 25℃で 1 時間攪拌した。TLC (PE : EA = 1 : 1) により、反応が完了したことが示された。この溶液に、 NaI (3.1 g、20.6 mmol) を 25℃で加えた。この混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。TLC (PE : EA = 1 : 1) により、反応が完了したことが示された。この混合物を水で希釈し、EA で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を低圧下で濃縮して、300-10 (1.4 g、未精製) を黄色固体

10

20

30

40

50

として得た。

【1124】

300-10 (1.4 g、未精製) を1,4-ジオキサン (25 mL) 中に溶解させ、この混合物をNaOH水溶液 (2 M、2.7 mL) で0℃で処理した。この溶液を25℃で4時間攪拌した。反応をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層をブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE中40% EA) で精製して、300-11 (1.4 g、94.9%) を得た。

【1125】

EtOH (10 mL) 中の300-11 (1.45 g、2.1 mmol) の溶液に、Et₃N (434 mg、4.3 mmol) およびPd/C (101 mg、88.7 μmol) を加えた。この混合物をH₂ (15 psi) 下、25℃で12時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、濾液を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM中1% MeOH) 上で精製して、300-12 (1.2 g、97.6%) を黄色固体として得た。

【1126】

無水DMF (10 mL) 中の300-12 (930 mg、1.7 mmol) の溶液に、イミダゾール (287 mg、4.2 mmol) およびTBSCl (636 mg、4.2 mmol) をN₂下、25℃で加えた。この溶液を25℃で5時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣をEA中に溶解させた。この混合物をNH₄Cl飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE中15% EA) 上で精製して、300-13 (968 mg、86.2%) を白色固体として得た。

【1127】

無水CH₃CN (8 mL) 中の300-13 (568 mg、854.4 μmol) の攪拌溶液に、DMAP (209 mg、1.7 mmol)、TPSCl (504 mg、1.7 mmol) およびTEA (173 mg、1.7 mmol) を25℃で加えた。この混合物を25℃で12時間攪拌した。NH₃・H₂O (10 mL) を加え、この混合物を3時間攪拌した。この混合物をEAで抽出し、NH₄Cl飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム (DCM中3% MeOH) 上で精製して、300-14 (480 mg、84.6%) を黄色の気泡として得た。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.65 - 7.40 (m, 13H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.44 (dd, J = 6.4, 9.5 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 9.0, 14.4 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.92 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

【1128】

300-14 (501 mg、753.2 μmol) を80% HCOOH (20 mL) 中に溶解させ、この混合物を25℃で4時間攪拌した。溶媒を低圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラム (DCM中6% MeOH) 上で精製して、300 (151 mg、71.8%) を白色固体として得た。ESI-MS:m/z 278.11 [M+H]⁺, 555.18 [2M+H]⁺。

【1129】

実施例178

化合物301

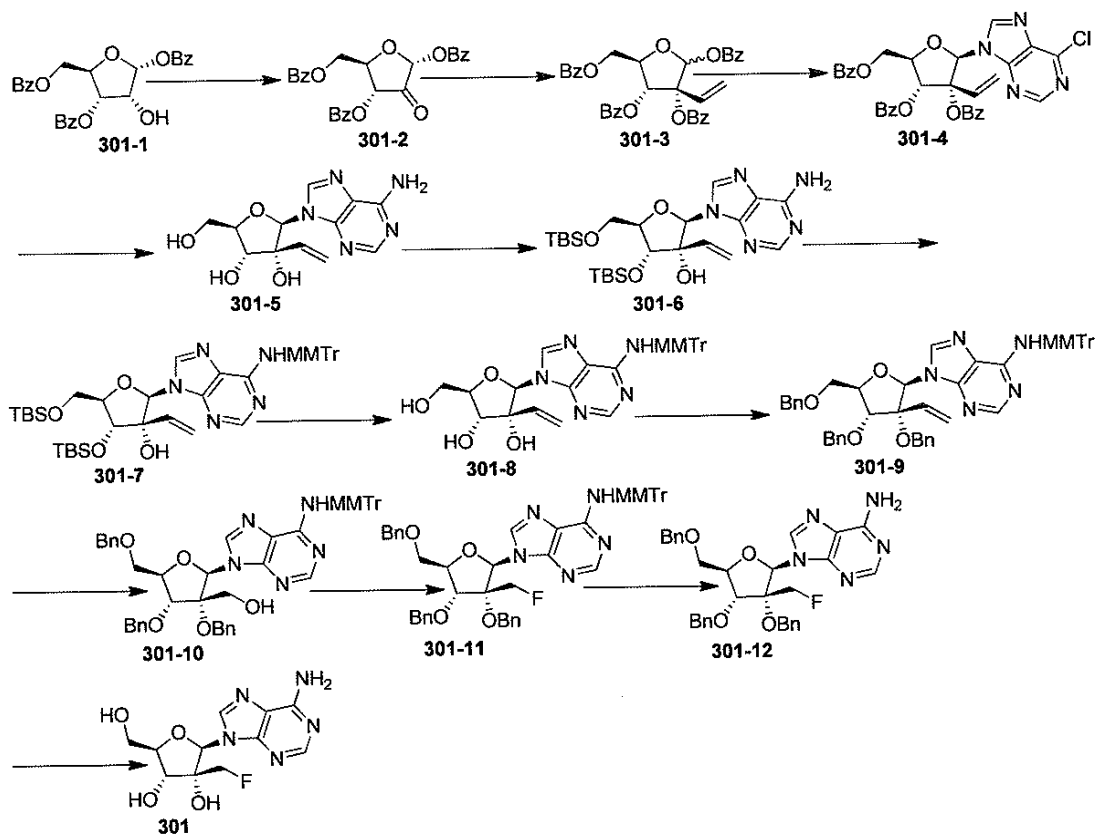
10

20

30

40

【化 5 7 2】



無水MeCN (2 L) 中の301-1 (120 g、0.26 mol) の溶液に、IBX (109 g、0.39 mol) を加えた。この混合物を18時間加熱還流および攪拌した。この混合物を0℃に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して301-2 (142 g) を褐色の油として得て、これを次の段階に精製無しで使用した。

【1130】

無水THF (1.5 L) 中の301-2 (142 g) の溶液に、ビニルマグネシウムブロミド (830 mL、0.83 mol、1 N) を-78℃で滴加し、この混合物を-78℃で2時間攪拌した。反応を0℃のNH₄Cl飽和水溶液 (2 L) でクエンチした。THFを真空下で除去し、残渣をEtOAcで希釈した。この溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡褐色の油を得た。

【1131】

無水DCM (2.5 L) 中のこの淡褐色の油に、DMAP (63.5 g、0.52 mol)、Et₃N (79 g、0.78 mol) およびBzCl (110 g、0.78 mol) を0℃に加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をDCM (2 L) で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液 (3 L) およびブライン (1.5 L) で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=20:1~10:1) で精製して、301-3 (112.7 g、72.3%) を黄色の油として得た。

【1132】

無水MeCN (180 mL) 中のウラシル (36.25 g、323.7 mmol) およびN, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (131.69 g、647.4 mmol) の攪拌混合物を2時間加熱還流し、その後室温に冷却した。無水MeCN (500 mL) 中の301-3 (95.9 g、161.85 mmol) の溶液を加え、その後、0℃で液滴のSnCl₄ (168.66 g、647.4 mmol) で処理した。この混合物を2時間加熱還流および攪拌した。反応をNaHCO₃飽和水溶液 (3 L) でクエンチし、

EtOAc (3×1 L) で抽出した。有機相をブライン (500 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製して、301-4 (33 g、35%) を淡黄色の油として得た。

【1133】

301-4 (33 g、56.65 mmol) をNH₃ : MeOH (800 mL、7 N) 中に溶解させ、この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラム (DCM 中 1% MeOH) で精製して、301-5 (12.6 g、82.4%) を淡黄色の気泡として得た。

【1134】

DMF (20 mL) 中の301-5 (2.57 g、8.76 mmol) の溶液に、AgNO₃ (8.93 g、52.56 mmol) およびイミダゾール (3.58 g、52.56 mmol) を加え、その後TBSCl (5.28 g、35.04 mmol) をN₂ 下、0℃で一度に加えた。この混合物を25℃で12時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。残渣を氷 : 水 (w : w = 1 : 1) (30 mL) に注いだ。水相をEA (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (カラムの高さ : 250 mm、直径 : 100 mm、100~200メッシュシリカゲル、PE : EA = 3 : 1 ~ 2 : 1) で精製して、301-6 (3.68 g、80.51%) を黄色固体として得た。

【1135】

ピリジン (30 mL) 中の301-6 (3.48 g、6.67 mmol) およびAgNO₃ (3.40 g、20.01 mmol) の溶液に、(クロロ (4-メトキシフェニル) メチレン) ジベンゼン (4.12 g、13.34 mmol) をN₂ 下、25℃で一度に加えた。この混合物を25℃で16時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。この混合物をEAで希釈し、濾過した。濾液をブラインで洗浄し、分割した。有機層を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (カラムの高さ : 250 mm、直径 : 100 mm、100~200メッシュシリカゲル、PE : EA = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製して、301-7 (4.40 g、83.07%) を黄色の気泡として得た。

【1136】

MeOH (100 mL) 中の301-7 (4.30 g、5.41 mmol) の溶液に、NH₄F (801.55 mg、21.64 mmol) を25℃で一度に加えた。この混合物を68℃に加熱し、4時間攪拌した。LCMSトレースにより、反応が完了したことが示された。この混合物を25℃に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (カラムの高さ : 250 mm、直径 : 100 mm、100~200メッシュシリカゲル、DCM : MeOH : NH₃ · H₂O = 30 : 1 : 0.05 ~ 10 : 1 : 0.05) で精製して、301-8 (3.00 g、98.04%) を白色固体として得た。

【1137】

DMF (30 mL) 中の301-8 (3.00 g、5.30 mmol) の溶液に、NaH (848 mg、21.20 mmol) をN₂ 下、0℃で一度に加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌した。BnBr (3.63 g、21.20 mmol) を0℃に加え、この混合物を25℃で16時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。この混合物を氷水 (w/w = 1/1) (30 mL) に注いだ。水相をEA (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (カラムの高さ : 250 mm、直径 : 100 mm、200~300メッシュシリカゲル、PE : EA = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製して、301-9 (670 mg、15.1%) を得た。

【1138】

オゾンを、-78℃のDCM (8 mL) およびMeOH (8 mL) 中の301-9 (500 mg、598.10 μmol) の溶液に20分間バブリングした。過剰なO₃ をO₂

10

20

30

40

50

によりパージした後、 NaBH_4 (113.13 mg、2.99 mmol) を 0°C で加えた。この混合物を 25°C で 20 分間攪拌した。TLC により、出発物質が消費されたことが示された。この混合物を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィ (PE : EA = 5 : 1) で精製して、301-10 (167.00 mg、33.24%) を黄色固体として得た。

【1139】

DCM (2 mL) 中の 301-10 (216.70 mg、257.99 μmol) および DMAP (63.04 mg、515.98 μmol) の溶液に、 MSCl (44.33 mg、386.98 μmol) を N_2 下、 0°C で一度に加えた。この混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、その後 25°C に温め、1 時間攪拌した。LCMS により、反応が完了したことが示された。残渣を氷水 ($w/w = 1/1$) (10 mL) に注ぎ、EA ($3 \times 20\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン ($3 \times 10\text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (カラムの高さ : 250 mm、直径 : 100 mm、100 ~ 200 メッシュシリカゲル、PE : EA = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製して、メシレート中間体 (167.00 mg、70.51%) を黄色の気泡として得た。

【1140】

前記メシル化中間体 (167 mg) を、TBAF : THF (10 mL、1 N) 中に溶解させ、この混合物を 12 時間加熱還流した。この混合物を 25°C にゆっくりと冷却し、 NH_4Cl 飽和溶液でクエンチした。この溶液を EA で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィ (EA : PE = 5 : 1 ~ 2 : 1) で精製して、301-11 (80 mg、43.8%) を得た。

【1141】

301-11 (80.00 mg、0.087 mmol) を 80% AcOH (5 mL) 溶液中に溶解させ、 45°C で 1.0 時間攪拌した。反応を Na_2HCO_3 飽和溶液でクエンチし、EA ($3 \times 10\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、301-12 (38 mg、60%) を白色の気泡固体 (foam solid) として得た。ESI-MS: m/z 570.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1142】

DCM (0.5 mL) 中の 301-12 (113.8 mg、0.2 mmol) の溶液に、 BCl_3 / DCM (1.0 N) (1 mL) を -78°C で加え、この混合物を -78°C で 30 分間攪拌した。反応を MeOH でクエンチし、低圧下で濃縮乾固した。残渣を $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 緩衝液を用いる分取 HPLC で精製して、301 (26 mg、44%) を白色固体として得た。

【1143】

実施例 179

化合物 302

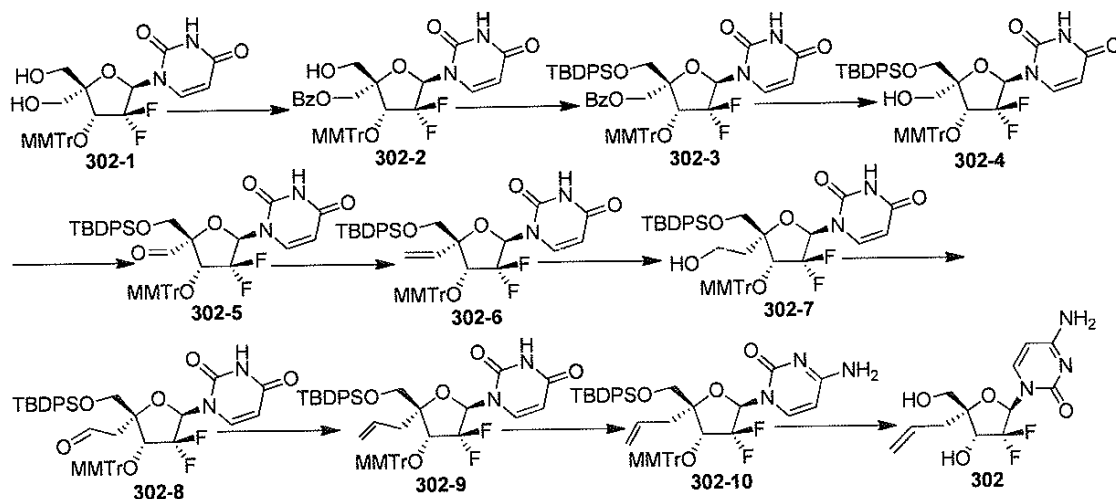
10

20

30

40

【化 5 7 3】



10

ピリジン (10 mL) および DCM (10 mL) 中の 302-1 (2.00 g、3.5 mmol) の混合物に、BzCl (496 mg、3.5 mmol) を N_2 下、0℃で滴加した。この混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、その後 25℃で 6.5 時間攪拌した。反応を $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (80 mL) でクエンチした。この混合物を EA (2×100 mL) で抽出した。有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE 中 30 % EA) で精製して、302-2 (1.28 g、54 %) を白色固体として得た。

20

【1144】

DMF (5 mL) 中の 302-2 (680 mg、1.0 mmol) の混合物に、イミダゾール (412 mg、6.1 mmol)、 $AgNO_3$ (514 mg、3.0 mmol) および TBDPSCl (832 mg、3.0 mmol) を N_2 下、25℃で加えた。この混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。反応を $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (30 mL) でクエンチし、その後 EA (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE 中 25 % EA) で精製して、302-3 (750 mg、82 %) を白色固体として得た。

30

【1145】

302-3 (660 mg、0.7 mmol) を $NH_3 : MeOH$ (15 mL) 中に溶解させた。この混合物を封管内で 25℃で 36 時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE 中 30 % EA) で精製して、302-4 (430 mg、73 %) を白色固体として得た。 ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 9.05 (s, 1H), 7.81-7.10 (m, 21H), 6.81 (d, J =9.2 Hz, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 5H), 2.55 (s, 1H), 0.90-0.74 (m, 9H)。

40

【1146】

DCM (3.5 mL) 中の 302-4 (280 mg、0.3 mmol) の混合物に、デスーマーチン (295 mg、0.7 mmol) を N_2 下、0℃で一度に加えた。この混合物を 25℃で 3.5 時間攪拌した。反応を $NaHCO_3$ 飽和水溶液および $Na_2S_2O_3$ 飽和水溶液 (v : v = 1 : 1、30 mL) でクエンチした。この混合物を EA (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して、302-5 (260 mg、未精製) を黄色の固体として得て、これをさらなる精製無しで次の段階で使用した。

【1147】

無水 THF (1 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (359 mg

50

、1.0 mmol)の攪拌溶液に、KOBut (1 mL、1.0 mmol、THF中1 M)を0℃で滴加した。この混合物を25℃で1時間攪拌した。無水THF (1 mL)中の302-5 (260 mg、0.3 mmol)の溶液を0℃で加えた。この混合物を25℃で16時間攪拌した。反応をNH₄Cl飽和水溶液 (20 mL)でクエンチし、EA (30 mL)で抽出した。有機層をブライン (20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させてライトホワイト色の固体を得て、これをカラムクロマトグラフィ (PE中10% EA)で精製して、302-6 (131 mg、50%)を黄色固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ = 8.40 (s, 1H), 7.55-7.21 (m, 21H), 7.10 (dd, J=1.8, 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.37 (dd, J=11.0, 17.4 Hz, 1H), 6.09 (dd, J=7.2, 8.9 Hz, 1H), 5.59-5.43 (m, 2H), 5.10-4.92 (m, 2H), 3.85-3.78 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.56 (d, J=11.5 Hz, 1H), 0.99 - 0.77 (s, 9H).

10

【1148】

THF (5 mL)中の302-6 (1.50 g、1.9 mmol)の溶液に、9-BBN (0.5 M、22.5 mL)をN₂下、27℃で加えた。この混合物をマイクロ波で70℃に加熱し、0.5時間攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液 (15 mL)およびH₂O₂ (7.5 mL)を0℃で加えた。この混合物を27℃で1.5時間激しく攪拌した。反応をNa₂S₂O₃飽和水溶液 (60 mL)でクエンチした。この混合物をEA (2×50 mL)で抽出した。有機層をブライン (80 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE中30% EA)で精製して、302-7 (930 mg、61%)を白色固体として得た。

20

【1149】

DCM (15 mL)中の302-7 (1.24 g、1.5 mmol)の溶液に、デスマーチン (1.28 g、3.0 mmol)をN₂下、0℃で一度に加えた。この混合物を27℃で2時間攪拌した。反応をNaHCO₃飽和水溶液およびNa₂S₂O₃飽和水溶液 (v:v=1:1、60 mL)でクエンチした。この混合物をEA (2×50 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して、302-8 (1.21 g、未精製)を黄色固体として得た。

【1150】

無水THF (5.5 mL)中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.64 g、4.6 mmol)の攪拌溶液に、t-BuOK (1 M、4.4 mL)を0℃で滴加した。この混合物を27℃で1時間攪拌した。THF (5 mL)中の302-8 (1.21 g 未精製、1.5 mmol)の溶液を0℃で加えた。この混合物を27℃で12時間攪拌した。反応をNH₄Cl飽和水溶液 (70 mL)でクエンチし、EA (2×50 mL)で抽出した。有機層をブライン (80 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して淡黄色の固体を得て、これをカラムクロマトグラフィ (PE中15% EA)で精製して、302-9 (970 mg、80%)を白色固体として得た。

30

【1151】

CH₃CN (10 mL)中の302-9 (970 mg、1.2 mmol)の溶液に、TPSCI (877 mg、3.0 mmol)、DMAP (363 mg、3.0 mmol)およびTEA (301 mg、3.0 mmol)をN₂下、27℃で加えた。この混合物を27℃で1.5時間攪拌した。NH₃・H₂O (5 mL)を加え、この反応混合物を27℃で2時間攪拌した。反応をNH₄Cl飽和水溶液 (60 mL)でクエンチし、その後EA (2×40 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン (60 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM中2% MeOH)で精製して、302-10 (810 mg、83%)を白色固体として得た。

40

【1152】

MeOH (15 mL)中の302-10 (500 mg、0.6 mmol)の溶液に、NH₄F (455 mg、12.3 mmol)をN₂下、27℃で加えた。この混合物を70

50

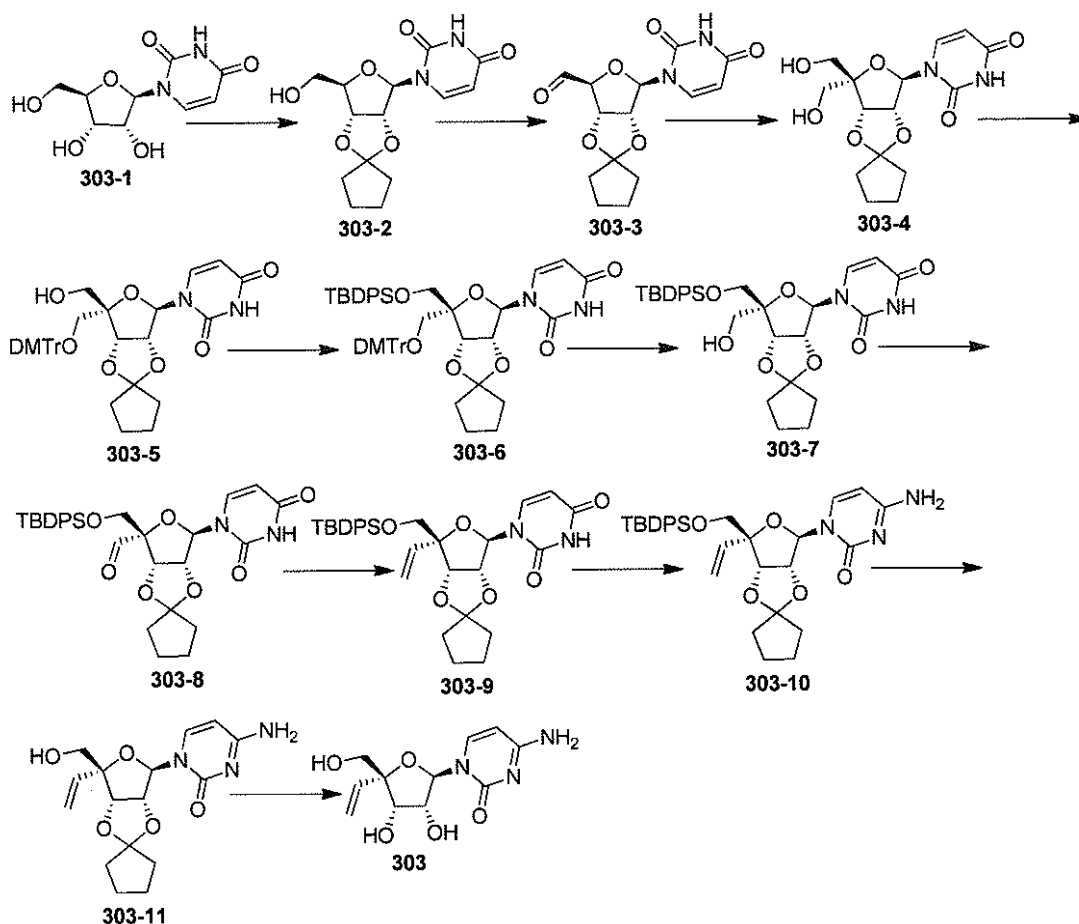
℃で12時間攪拌した。次に、この混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM中5% MeOH）で精製して、未精製の302（120mg、未精製）を得た。粗生成物を分取HPLC（中性条件）で精製して、302（86mg、45%）を白色固体として得た。MS:m/z =304 [M+H]⁺。

【1153】

実施例180

化合物303

【化574】



DCE（200mL）中の303-1（30g、122.85mmol）および1,1-ジメトキシシクロペンタン（86g、660.93mmol）の混合物に、TsOH・H₂O（2.34g、12.29mmol）を室温で一度に加えた。この混合物を70℃に加熱し、14時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（DCM中1～10% MeOH）で精製して、303-2（25g、65.6%）を白色固体として得た。

【1154】

無水CH₃CN（200mL）中の303-2（20g、64.45mmol）の溶液に、IBX（19.85g、70.9mmol）を室温に加えた。この混合物を18時間還流し、その後0℃に冷却した。沈殿物を濾去し、濾液を濃縮して、未精製の303-3（20g、100%）を黄色固体として得た。

【1155】

1,4-ジオキサン（200mL）中の303-3（20g、64.87mmol）の溶液に、37% HCHO（20mL）および2.0M NaOH水溶液（40mL）を0℃に加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、AcOHでpH=7に中和した。この

溶液を NaBH_4 (4.91 g、129.74 mmol) で20℃で処理した。この混合物を室温で1時間攪拌した。反応を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチした。この混合物をEA (3×100 mL) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM中1~3% MeOH) で精製して、303-4 (9 g、40.8%) を白色固体として得た。

【1156】

無水ピリジン (80.00 mL) 中の303-4 (15.50 g、45.54 mmol) の溶液に、無水DCM (20.00 mL) 中のDMTrCl (18.52 g、54.65 mmol) を-30℃で滴加した。この混合物を25℃で一晩攪拌した。この溶液をMeOHで処理し、低圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE中50% EA) で精製して、303-5 (10.59 g、収率32.56%) を黄色固体として得た。

【1157】

CH_2Cl_2 (20.00 mL) 中の303-5 (2.90 g、4.51 mmol) の溶液に、 AgNO_3 (1.15 g、6.77 mmol)、イミダゾール (767.60 mg、11.28 mmol) およびTBDPSCl (1.86 g、6.77 mmol) を加えた。この混合物を25℃で14時間攪拌した。沈殿物を濾去し、濾液を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を低圧下で除去した。未精製残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE:EA=5:1) で精製して、303-6 (2.79 g、63.19%) を黄色固体として得た。

【1158】

303-6 (2.79 g、3.17 mmol) を80% HOAc水溶液 (50 mL) 中に溶解させた。この混合物を25℃で4時間攪拌した。この溶液をMeOHで処理し、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE:EA=4:1) で精製して、303-7 (0.9 g、44%) を黄色固体として得た。

【1159】

無水DCM (20 mL) 中の303-7 (1.50 g、2.59 mmol) の溶液に、デスマーチン・ペルヨージナン (1.32 g、3.11 mmol) を N_2 下、0℃で加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。反応を、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を添加することによりクエンチした。この混合物を15分間攪拌した。有機層を分割し、希釈したブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。未精製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE中20% EtOAc) で精製して、303-8 (1.12 g、収率67.48%) を白色固体として得た。

【1160】

無水THF (15 mL) 中の $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (1.49 g、4.16 mmol) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (0.41 mL、3.47 mmol) を N_2 下、-70℃で加えた。この混合物を0℃で0.5時間攪拌した。無水THF (3 mL) 中の303-8 (800.00 mg、1.39 mmol) の溶液を N_2 下、0℃で滴加した。この混合物を25℃2時間攪拌した。反応を NH_4Cl 飽和溶液でクエンチし、EtOAc (3×60 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE中20% EtOAc) で精製して、303-9 (504 mg、56.78%) を白色固体として得た。

【1161】

無水 CH_3CN (10.00 mL) 中の303-9 (500 mg、869.96 μmol) の溶液に、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (526.95 mg、1.74 mmol)、DMA P (212.57 mg、1.74 mmol) および Et_3N (1.83 g、18.04 mmol) を室温で加えた。この混合物を25℃で1時間攪拌した。 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5.00 mL) を加え、この混合物を1時間攪拌した。この混合物をEAで抽出し、ブライン、0.1M HClおよび NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc) で精製して、303-10 (307 mg、55.36%) を白色固体として得た。

%)を黄色固体として得た。

【1162】

MeOH (4 mL) 中の 303-10 (307 mg、535.08 μmol) の溶液に、 NH_4F (814 mg、20 mmol) を N_2 下、25 $^\circ\text{C}$ で加えた。この混合物を 65 $^\circ\text{C}$ で 16 時間撹拌した。この溶液を濾過し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラム (EA : MeOH = 50 : 1) で精製して、303-11 (130 mg、65.2%) を白色固体として得た。

【1163】

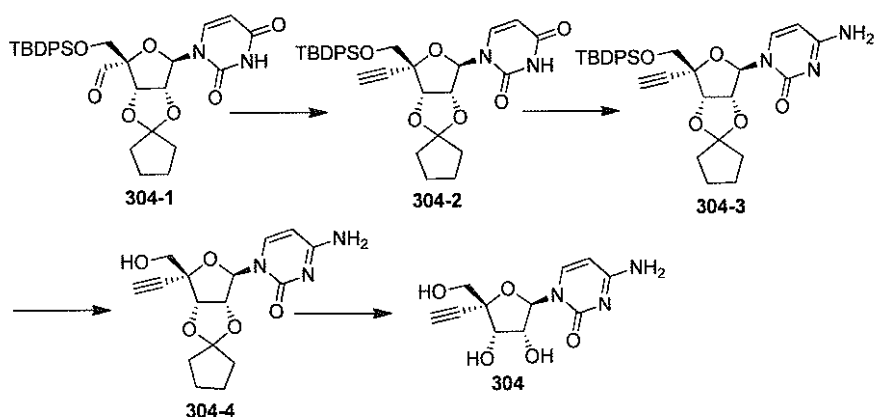
303-11 (108 mg、322.05 μmol) を、HCl : MeOH (6 mL、1 N) で N_2 下、25 $^\circ\text{C}$ で処理した。この混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 1 時間撹拌した。水相を EA (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。残渣の水溶液を凍結乾燥して、303 (80.00 mg 収率 87.65%) を黄色固体として得た。ESI-MS: m/z 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1164】

実施例 181

化合物 304

【化 575】



CH_3CN (20 mL) 中の K_2CO_3 (2.40 g、17.35 mmol) および TsN_3 (1.37 g、6.94 mmol) の混合物に、1-ジメトキシホスホリルプロパン-2-オン (1.15 g、6.94 mmol) を N_2 下、25 $^\circ\text{C}$ で一度に加えた。この混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 2 時間撹拌した。MeOH (20 mL) 中の 304-1 (2.00 g、3.47 mmol) の溶液を N_2 下、25 $^\circ\text{C}$ で一度に加え、この混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 16 時間撹拌した。この混合物を水に注ぎ、EtOAc (2 $\times$ 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を分取 HPLC (TFA 緩衝液) で精製して、304-2 (1.50 g、75%) を白色固体として得た。

【1165】

無水 CH_3CN (60 mL) 中の 304-2 (600 mg、1.05 mmol) の溶液に、TEA (212 mg、2.10 mmol)、DMAp (256 mg、2.10 mmol) および 2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリド (635 mg、2.10 mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。この混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 1 時間撹拌した。 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mL) を 25 $^\circ\text{C}$ で加えた。この混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 1 時間撹拌した。反応を NH_4Cl 飽和溶液でクエンチし、EtOAc (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE : EA = 3 : 1 ~ 0 : 1)、および分取 TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) で精製して、304-3 (380 mg、63%) を白色固体として得た。

【1166】

無水MeOH（5 mL）中の304-3（300 mg、0.52 mmol）およびNH₄F（194 mg、5.25 mmol）の溶液を、65℃で12時間撹拌した。この混合物を低圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（DCM：MeOH＝50：1～10：1）で精製して、304-4（140 mg、80%）を白色固体として得た。

【1167】

1N HCl：MeOH（5 mL）中の304-4（100 mg、0.30 mmol）の溶液を25℃で2時間撹拌した。この混合物を40℃未満で濃縮した。残渣をCH₃CN（5×2 mL）で洗浄して、304（61 mg、67%）を白色固体として得た。ESI-LCMS:m/z 268.1 [M+H]⁺.

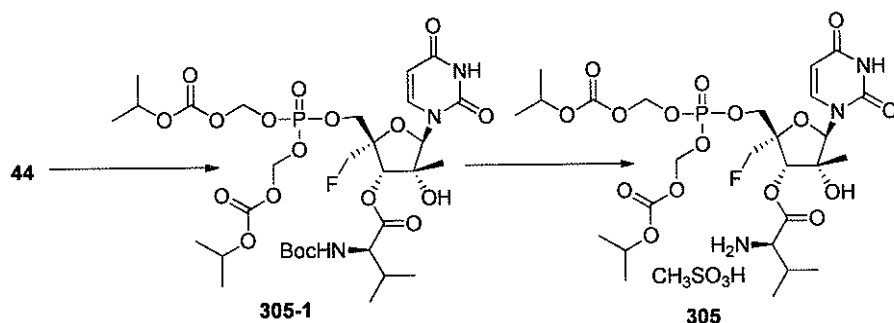
10

【1168】

実施例182

化合物305

【化576】



20

無水ACN（60 mL）中のN-（tert-ブトキシカルボニル）-L-バリン（8.06 g、37.1 mmol、1.5当量）の溶液に、カルボニルジイミダゾール（6.01 g、37.1 mmol、1.5当量）を加えた。反応物を室温で1時間撹拌した後、0℃に冷却した。無水ACN（50 mL）中の44（14.9 g、24.7 mmol、1当量）の溶液をN-BOC-バリンイミダゾリドの冷却溶液に加え、得られた溶液をEt₃N（6.4 mL、49.4 mmol、2当量）で処理した。反応を0℃で1時間進めた。反応を1Mクエン酸でクエンチしてpH 2～3（150 mL）にし、15分間撹拌し、IPAC（200 mL）で希釈した。有機層を分割し、水および半飽和炭酸水素ナトリウムおよび水（2回）で順に洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、穏やかに加熱（40℃）しながら残渣をMTBE（125 mL）中に溶解させて、標的化合物の沈殿を得た。固体を0℃で一晩熟成させ、濾過分離して、305-1（18.0 g、90.9%）を白色固体として得た。MS:m/z = 802 [M+1]⁺.

30

【1169】

IPAC（45 mL）中の305-1（2.4 g、3 mmol）の撹拌スラリーを、メタンスルホン酸（0.39 mL、6 mmol、2当量）で処理し、この混合物を40℃で撹拌した。1時間後、メタンスルホン酸（2×0.2 mL、6 mmol、2当量）を加え、温度を50℃に上昇させた。5時間後、この混合物を室温に冷却した。固体を濾去し、IPACで洗浄し、真空下で乾燥させて、305（2.0 g、83%）を得た。融点＝146℃；MS:m/z 702.2 [M+H]⁺.

40

【1170】

実施例183

三リン酸塩

無水ヌクレオシド（0.05 mmol）を、PO（OMe）₃（0.7 mL）およびピ

50

リジン（0.3 mL）の混合物中に溶解させた。この混合物を浴槽温度（42℃）で15分間、真空中で蒸発させ、その後室温に冷却した。N-メチルイミダゾール（0.009 mL、0.11 mmol）、次いでPOCl₃（9 μL、0.11 mmol）を加え、この混合物を室温で20～40分間維持した。反応物をLCMSで制御し、対応するヌクレオシド5'-モノホスフェートの出現によりモニターした。完了後、ピロリン酸のテトラブチルアンモニウム塩（150 mg）を加え、次いでDMF（0.5 mL）を加えて、均一溶液を得た。周囲温度で1.5時間後、反応物を水（10 mL）で希釈し、Q Sepharose High Performanceを有するカラムHi Load 16/10上に充填した。50 mM TRIS緩衝液（pH 7.5）中の0～1 NのNaClの直線勾配において分離を行った。三リン酸塩は75～80% Bにおいて溶出した。対応する画分を濃縮した。Synergy 4 micron Hydro-RPカラム（フェノメネクス社）上のRP HPLCにより脱塩を達成した。50 mM酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液（pH 7.5）中の0～30%のメタノールの直線勾配を溶出に使用した。対応する画分を合わせ、濃縮し、3回凍結乾燥して、過剰な緩衝液を除去した。この手順に従って作製される化合物の例が、表2に提供される。

【表 7 - 1】

表 2

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
3		540.4	-10.90 -11.03(d)	-23.38(t)	-11.91 -12.03(d)
19		556.2	-10.92 -11.03(d)	-23.18(t)	-11.86 -11.98(d)
29		516.1	-7.49 -7.61(d)	-22.42(t)	-12.17 -12.30(d)
34		568.2	-5.60 -5.72(d)	-21.13 (bs)	-10.93 -11.05(d)
37		539.3	-10.02 -10.36(d)	-20.72(t)	-11.27 -11.40(d)
58		510.8	-10.87 -10.99(d)	-23.35(t)	-11.76 -11.89(d)
59		543.8	-10.53 -10.66(d)	-23.23(t)	-11.63 -11.75(d)
61		538.9	-10.61 -10.73(d)	-23.20(t)	-11.74 -11.86(d)
62		538.9	-10.92 -11.04 (d)	-23.33(t)	-11.81 -11.93(d)

10

20

30

40

【表 7 - 2】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
72		529.3	-5.25 -5.37 (d)	-20.53(t)	-11.42 -11.53(d)
73		551.4	-10.90 -11.02 (d)	-23.27(t)	-11.87 -11.99(d)
74		535.0	-5.41 -5.53 (d)	-23.27(t)	-11.39 -11.51(d)
79		529.2	-10.86 -10.98(d)	-23.23(t)	-11.85 -11.9(d)
80		535.0	-10.86 -10.98(d)	-23.21(t)	-11.81 -11.94(d)
81		529.2	-10.64 -10.73(d)	-20.78(t)	-11.42 -11.56(d)
82		534.3	-10.75 -10.89(d)	-23.19(t)	-11.46 -11.58(d)
91		528.0	-10.13 (bs)	-23.16(t)	-11.64 -11.81(d)

10

20

30

40

【表 7 - 3】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
92		528.9	-11.05 -11.08(d)	-23.46(t)	-11.79 -11.91(d)
93		561.7	-10.73 -10.85(d)	-23.23(t)	-11.63 -11.75(d)
94		534.0	-10.92 -10.64(d)	-23.38(t)	-11.61 -11.73(d)
95		512.8	-10.98 -11.11(d)	-23.46(t)	-11.70 -11.8 (d)
101		556.2	-10.92 -10.07(d)	-23.34(t)	-11.70 -11.82(d)
103		566.0	-6.26 -6.39(d)	-22.45(t)	-11.66 -11.84 (d)
107		539.3	-5.36(d)	-20.72(t)	-11.40(d)
111		564.0	-10.94 -11.06(d)	-23.25(t)	-11.85 -11.97(d)

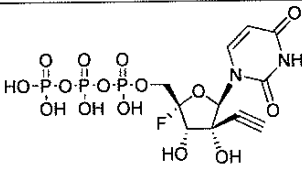
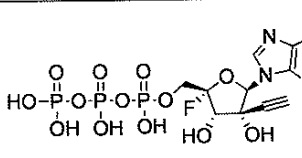
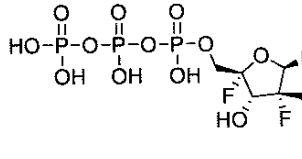
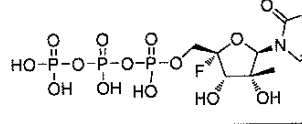
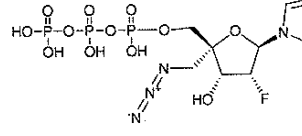
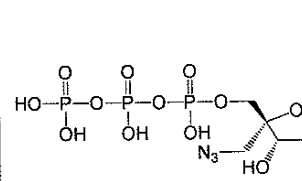
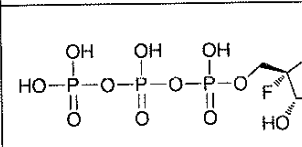
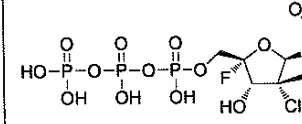
10

20

30

40

【表 7 - 4】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
114		546.9	-8.53(bs)	-22.61 (bs)	-12.17 -12.29(d)
115		564.4	-11.05(bs)	-23.25 (bs)	-11.96 -12.08(d)
123		566.0	-10.92 -11.04(d)	-23.18(t)	-11.93 -1(d)
124		513.8	-8.66(bs)	-22.80(t)	-12.17 -12.29(d)
132		579.4	-10.31 -10.44 (d)	-23.08(t)	-11.81 -11.92(d)
133		563.0	-10.79 -10.91(d)	-23.24(t)	-11.80 -11.92(d)
147		517.1	-13.60 -13.72(d)	-25.98(t)	-15.05 -15.17(d)
149		533.3	-10.89 -11.01(d)	-23.31(t)	-12.49 -1(d)

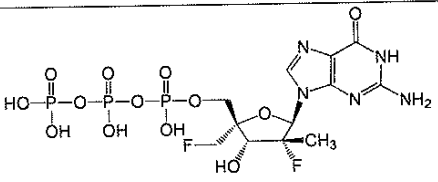
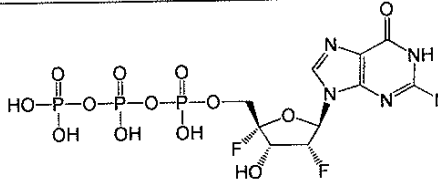
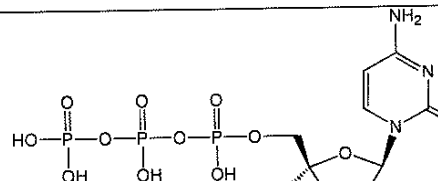
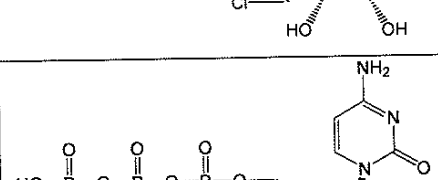
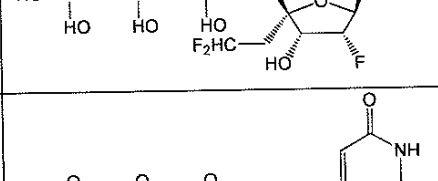
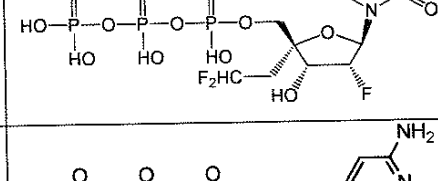
10

20

30

40

【表 7 - 5】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
162		570.4	-9.25 -9.28(d)	-22.82(t)	-11.29 -11.42(d)
163		542.2	-5.39 -5.40(d)	-20.71(t)	-11.52 -11.63(d)
164		529.8	-10.72 (bs)	-23.20(t)	-11.73 -11.84(d)
166		548.2	-10.93 -11.05(d)	-23.35(t)	-12.00 -12.13(d)
167		535.3	-12.86 -12.98(d)	-25.60(t)	-14.24 -14.36(d)
168		534.3	-7.78 (bs)	-22.30(t)	-11.70 (bs)

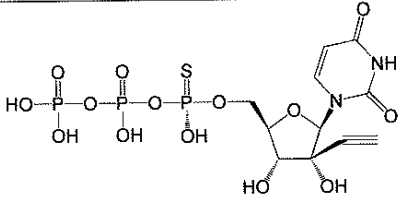
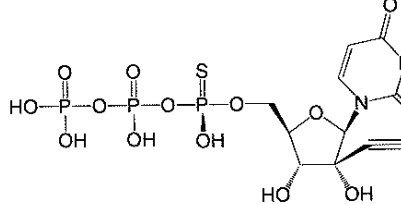
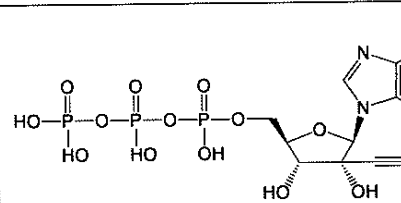
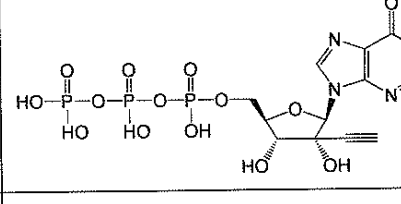
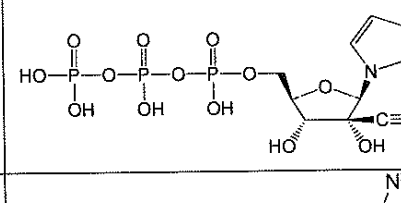
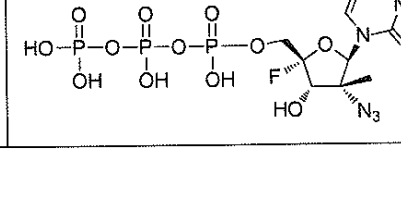
10

20

30

40

【表 7 - 6】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
184	 P(S)	523.1	42.93	-23.28	-7.94
185	 P(R)	523.3	42.69	-22.93	-6.22
202		529.8	-6.53 (m)	-22.27 (m)	-11.27
203		545.9	-8.6 (br)	-22.80 (t)	-11.35 (d)
205		--	-4.97 (m)	-20.04 (m)	-10.72 (m)
208		539.5	-7.42 (bs)	-22.57(t)	-12.23 -12.34(d)

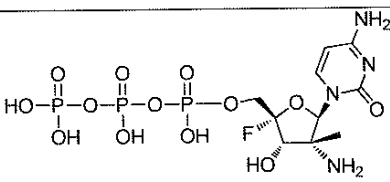
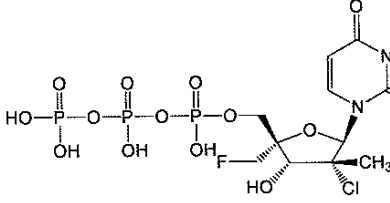
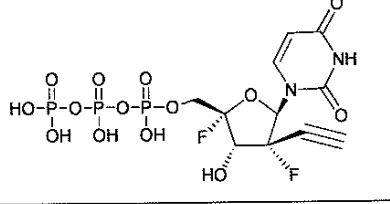
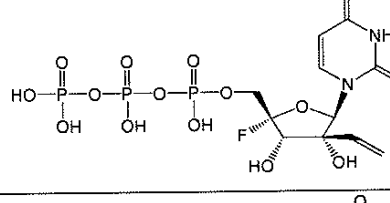
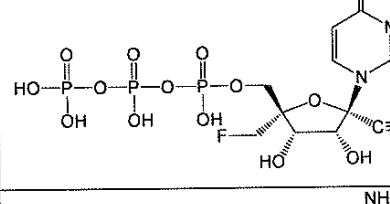
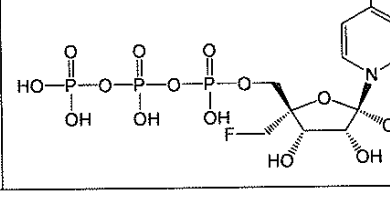
10

20

30

40

【表 7-7】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
209		513.1	-6.36 -6.49(d)	-22.49(t)	-12.20 -12.33(d)
210		547.3	-10.95 -11.07(d)	-23.32(t)	-11.91 -12.03(d)
215		526.8	-10.96 -11.08(d)	-23.33(t)	-12.41 -12.53(d)
236		527	-10.68 -10.80(d)	-23.35(t)	-12.30 -12.42(d)
237		540.5	-10.91 -11.03(d)	-23.38(t)	-12.24 -12.37(d)
238		539	-10.88 -10.99(d)	-23.41(t)	-12.15 -12.27(d)

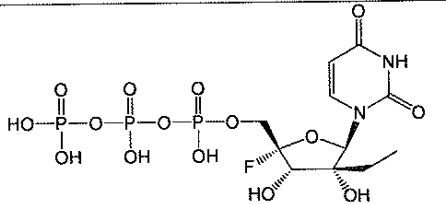
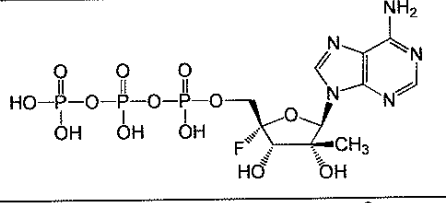
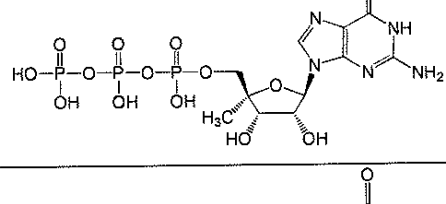
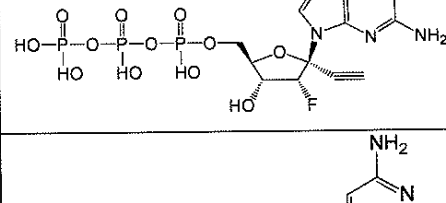
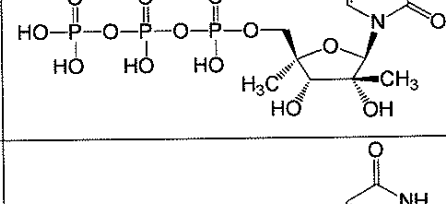
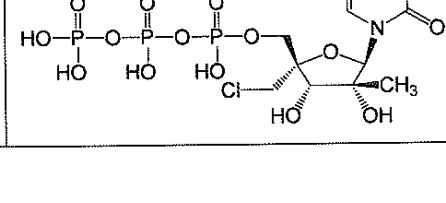
10

20

30

40

【表 7 - 8】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
239		529	-10.83 -10.95(d)	-23.27(t)	-12.25 -12.37(d)
240		538.4	-9.19 (bs)	-22.50(t)	-12.04 (bs)
241		536.0	-10.69 -10.81(d)	-23.27(t)	-11.72 -12.85(d)
242		548.2	-10.85 -10.97(d)	-23.27(t)	-11.62 -11.74(d)
243		510.1	-10.55 -10.67(d)	-23.27(t)	-11.72 -12.85(d)
244		544.9	-10.97 -11.05(d)	-23.28(t)	-11.77 -12.89(d)

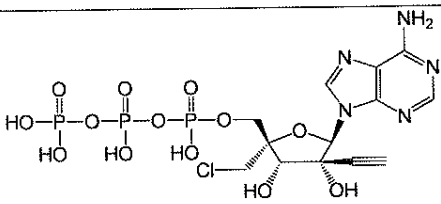
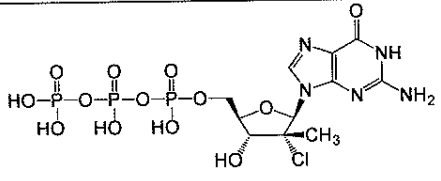
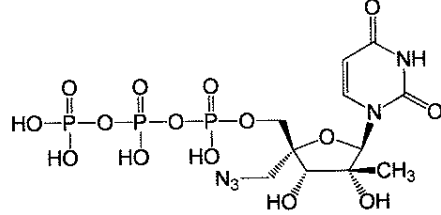
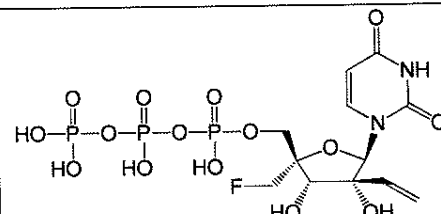
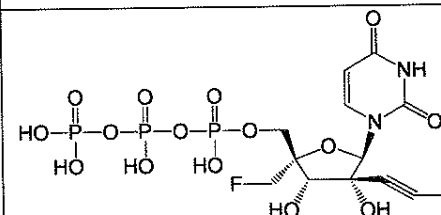
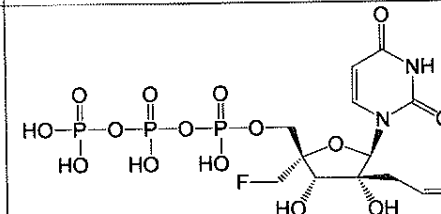
10

20

30

40

【表 7 - 9】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
245		577.6	-10.42 -10.54(d)	-23.06(t)	-11.61 -12.73(d)
246		554.0	-10.85 -10.96(d)	-23.24(t)	-11.52 -11.64(d)
249		552.4	-6.17 (bs)	-21.02(t)	-10.09 (bs)
251		541.4	-10.87 -11.99(d)	-23.21(t)	-11.72 -11.84(d)
252		553.4	-10.91 -11.03(d)	-23.31(t)	-11.74 -11.87(d)
253		555.6	-8.63 -8.76(d)	-24.61(t)	-13.90 -14.03(d)

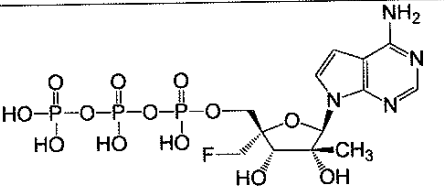
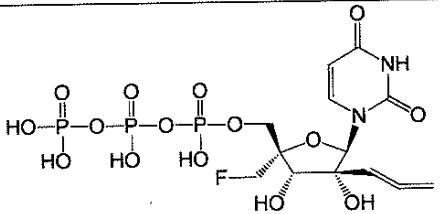
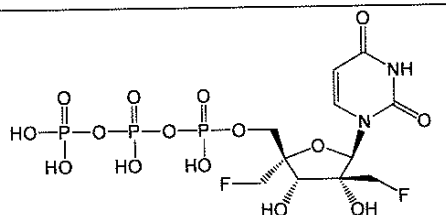
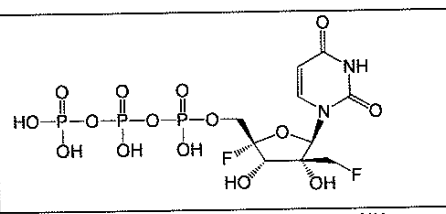
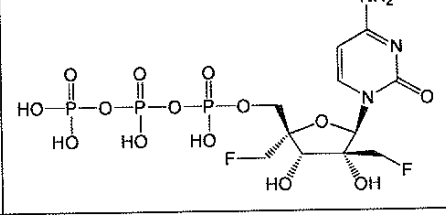
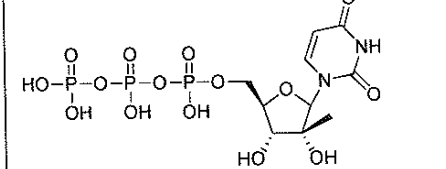
10

20

30

40

【表 7 - 1 0】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
254		551.4	-9.74 -9.86(d)	-22.89(t)	-11.46 -11.58(d)
255		553.4	-10.98 -11.10(d)	-23.38(t)	-11.86 -11.98(d)
256		547.2	-10.91 -11.03(d)	-23.33(t)	-11.79 -11.91(d)
257		533.4	-10.78 (br.s)	-23.22(t)	-12.24 -12.36(d)
258		546.3	-10.52(bs)	-23.05(t)	-11.64 -11.76(d)
261		496.9	-8.24 -8.36(d)	-21.66(t)	-11.14 -11.26(d)

10

20

30

40

【表 7 - 1 1】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
262		520.4	-10.87 -10.97(d)	-23.34(t)	-11.86 -11.97(d)
263		513.8	-8.20 (bs)	-22.74(t)	-11.52 -11.64(d)
264		514.9	-9.95 -10.08(d)	-23.14(t)	-11.64 -11.76(d)
273		547.0	-10.78 -10.91(d)	-23.31(t)	-11.84 -11.96(d)
274		557.4	-10.96 -11.09(d)	-23.35(t)	-11.93 -12.05(d)
275		537.4	-10.90 -11.03(d)	-23.35(t)	-11.84 -11.96(d)
276		514.0	-10.27 -11.39(d)	-23.18(t)	-11.39 -11.51(d)
277		516.2	-9.52(br.s)	-22.74 (br.s)	-11.75 (br.s)

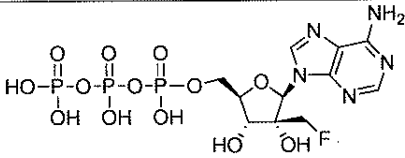
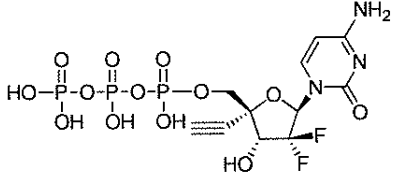
10

20

30

40

【表 7 - 1 2】

	構造	MS [M-1]	31P NMR		
			P(α)	P(β)	P(γ)
278		538.0	-10.15 (br.s)	-22.86(t)	-11.28 -11.40(d)
279		526.2	-9.97(br.s)	-22.81(t)	-12.12 -12.23(d)

10

【 1 1 7 1】

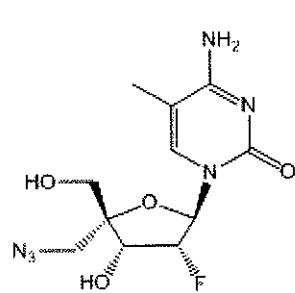
実施例 1 8 4

20

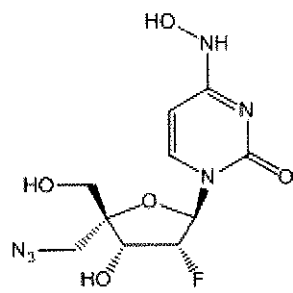
式 (I) および (I I) の化合物

上記の合成は例であり、追加の式 (I) および (I I) の化合物を調製するための起点として使用することができる。追加の式 (I) および (I I) の化合物の例が以下に示される。これらの化合物は、本明細書に示され記載される合成スキームを含む、種々の方法で調製することができる。当業者は、開示された合成の変更形態を認識し、本明細書の開示に基づく経路を考案することができ；全てのそのような変更形態および代替経路は特許請求の範囲に含まれる。

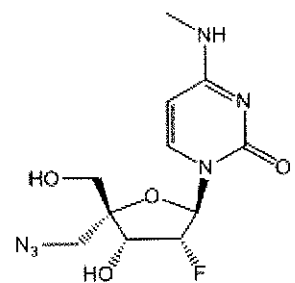
【化 5 7 7】



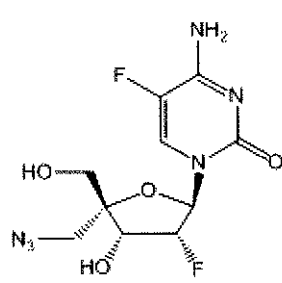
1 2 7



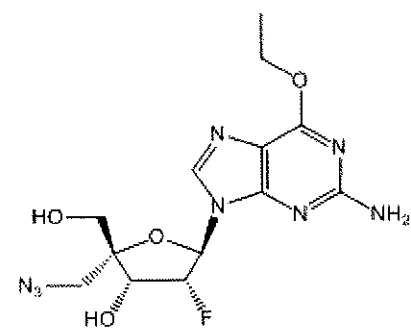
1 2 8



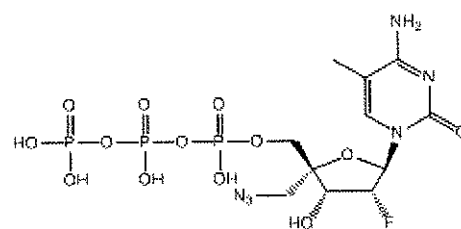
1 2 9



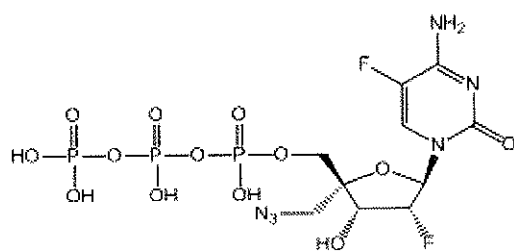
1 3 0



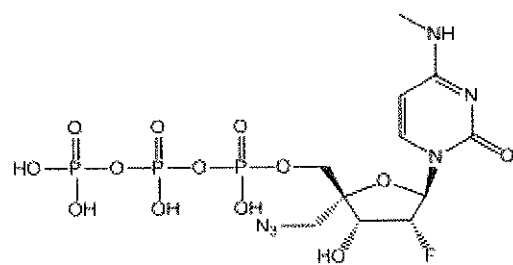
1 3 1



1 3 4



1 3 5



1 3 6

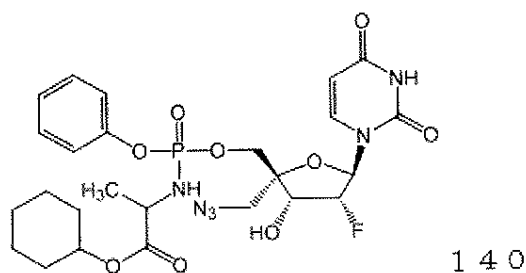
10

20

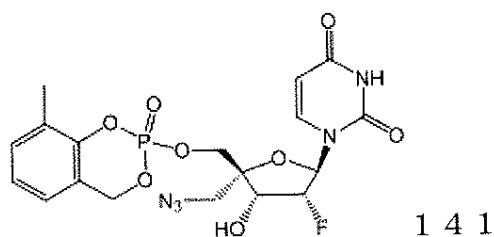
30

40

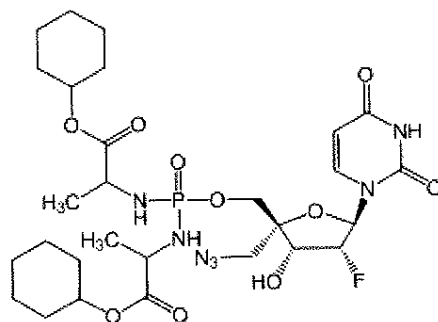
【化 5 7 8】



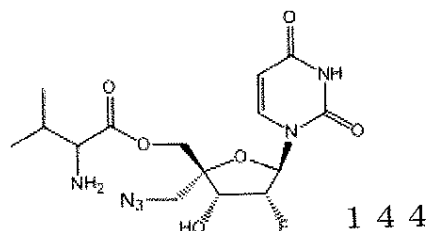
140



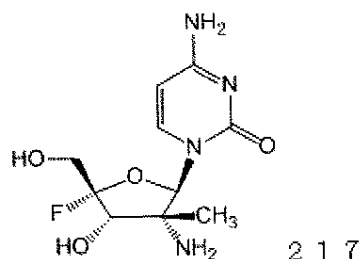
141



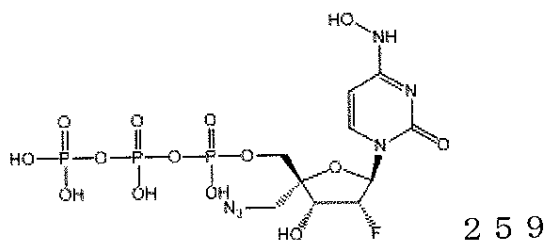
142



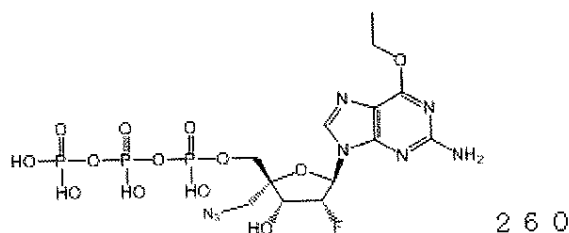
144



217



259



260

【1172】

実施例185

ピコルナウイルスアッセイ

HeLa-OH10細胞（シグマアルドリッチ社、ミズーリ州セントルイス）を、アッセイ培地（1% FBS、1% ペニシリン／ストレプトマイシン、2mM GlutaGro、および1×MEM可欠アミノ酸を添加した、フェノールレッドもL-グルタミンも含有しないMEM、全てセルグロ社（Cellgro）（バージニア州マナッサス）製）中で、 1.5×10^5 細胞／ウェルの密度で、96ウェルプレート内に播種した。細胞を24時間接着させた後にアッセイの組立を行った。DMSO中に溶解させた化合物を、2×最終濃度までアッセイ培地中で連続希釈した。培地を細胞から吸引し、化合物を含有する100μlの培地を3連で加えた。ヒトライノウイルス1B（ATCC、バージニア州マナッサス）をアッセイ培地中で希釈し、100μLを細胞および化合物に添加した。ウイルス接種材料は、4日のうちに80～90%の細胞変性効果を引き起こすように選択した。感染細胞を33℃、5% CO₂で4日間インキュベートした。アッセイを展開するため、100μLの培地を、100μLのCellTiter-Glo（登録商標）試薬（プロメ

10

20

30

40

50

ガ社、ウィスコンシン州マディソン）と置換し、室温で10分間インキュベートした。Victor X3多標識プレートリーダー上で発光を測定した。

【1173】

式(I)および(II)の化合物は本アッセイにおいて活性である。例示的な化合物の抗ウイルス活性が表3に示され、「A」は1 μ M未満のEC₅₀を示し、「B」は1 μ M以上10 μ M未満のEC₅₀を示し、「C」は10 μ M以上100 μ M未満のEC₅₀を示す。

【表8】

表3

化合物番号	EC ₅₀
1	B
5	C
7	B
8	B
9	A
10	A
13	A
14	C
16	B
17	C
18	C
21	A
22	B
25	A
26	B
27	A
28	A
31	B
33	A
36	A
40	C
43	C
44	A
46	A
52	A
53	A
55	A

化合物番号	EC ₅₀
57	A
63	A
64	B
65	C
66	C
68	A
69	B
70	B
71	B
75	B
76	A
83	A
84	A
85	B
86	C
87	B
88	C
89	C
99	B
106	B
150	B
151	A
152	B
153	B
158	C
159	C
160	A

化合物番号	EC ₅₀
161	B
280	C
281	A
282	A
283	C
284	B
286	B
287	A
288	C
289	A
295	C
296	B
297	C
298	B
300	A
301	C
303	C

【1174】

HeLa-OHIO細胞を、透明底黒色96ウェルプレート内に、アッセイ培地（1% FBS、1% ペニシリン／ストレプトマイシン（メディアテック社（Mediatech）カタログ番号30-002-CI）、および1% Glutamax（ギブコ社カタログ番号35050）を添加した、フェノールレッドもL-グルタミン（ギブコ社カタログ番号51200）も含有しないMEM 中で、 1.5×10^5 細胞/mL（ 1.5×10^4 細胞/ウェル）の密度で、播種した。24時間後、培地を除去し、アッセイ培地中の連続希釈した化合物と置換した。EC₅₀ 測定において、細胞に、100 μLのアッセイ培地中の、70 TCID₅₀ のHRV-1bまたは等価な他のウイルス株の接種材料を感染させた。ウイルス接種材料を異なるウイルス株の間で正規化し、10シグナル/バックグラウンド比を達成させた。4～6日後、Cell Titer Glo Luminescent Cell Viability Assay（プロメガ社カタログ番号G7572）を用いて細胞生存率を測定した。100 μLの培地を各ウェルから取り出し、100 μLのCell Titer Glo試薬を加えた。プレートを室温で5分間インキュベートし、その後、パーキンエルマー社製マルチラベルカウンターVictor 3 Vを用いて発光を測定した。XLFitを用いてEC₅₀ 値を決定した。

10

【1175】

化合物44および化合物160が、HRV-25、HRV-56、HRV-21、HRV-02、HRV-19、HRV-16、HRV-53、HRV-68、HRV-45、HRV-84、HRV-70、HRV-79およびHRV-14を含むいくつかのヒトライノウイルス株に対して活性であり、1 μM未満のEC₅₀ を有することが分かった。両化合物は、HRV-89に対しても活性があり、化合物44および化合物160はそれぞれ、1 μM～2 μMの範囲のEC₅₀ を有した。対照的に、BTA-798（Vapendavir）は、15種中2種の試験株に対して不活性であることが分かった。さらに、化合物44および化合物160は、HeLa-OHIO宿主細胞系において細胞毒性を有さなかった（CC₅₀ > 100 μM（n > 5））。

20

【1176】

実施例186

ピコルナウイルスポリメラーゼ阻害アッセイ

ヒトライノウイルス16ポリメラーゼ（HRV16 pol）の酵素活性を、酸不溶性RNA産物内へのトリチウム標識したNMPの取り込みとして測定した。HRV16 pol アッセイ反応物は、30 Nm組換え酵素、50 Nmヘテロ多量体RNA、約0.5 μCiトリチウム標識NTP、0.1 Mmの競合性非放射性（cold）NTP、40 Mmトリス塩酸（Ph 7.0）、3 Mmジチオスレイトール、および0.5 Mm MgCl₂ を含有した。標準的な反応物を、漸増濃度の阻害剤の存在下で30℃で2.5時間インキュベートした。反応の終わりに、RNAを10% TCAで沈殿させ、酸不溶性RNA産物をサイズ排除96ウェルプレート上で濾過した。プレートを洗浄した後、シンチレーション液を加え、Trilux Microbetaシンチレーションカウンターを用いる標準手順に従って、放射性標識されたRNA産物を検出した。酵素触媒性速度が50%減少した化合物濃度（IC₅₀）を、データを非線形回帰（S字形）に適合することにより算出した。

30

40

【1177】

IC₅₀ 値がいくつかの独立した実験の平均値から得られ、これらは表4に示される。式（I）および（II）の化合物は、このアッセイにおいて活性を示した。下記の表中の「A」の値はIC₅₀ が1 μM未満であることを示し、「B」の値はIC₅₀ が10 μM未満であることを示し、「C」の値はIC₅₀ 値が100 μM未満であることを示す。

【表 9】

表 4

化合物番号	IC ₅₀
3	B
19	A
29	A
34	A
37	A
58	B
59	C
61	A
62	A
72	C
73	B
74	B
79	B
80	B
81	B
82	A
91	B
92	A
93	A
97	B
101	A
107	A
103	A
110	B
111	A
114	A
115	A

化合物番号	IC ₅₀
116	B
117	C
123	A
124	A
132	B
162	A
168	B
202	A
205	A
208	B
215	B
236	B
237	A
238	B
239	B
240	A
242	B
243	B
244	B
245	A
246	A
249	C
251	B
252	B
253	B
254	A
255	B

化合物番号	IC ₅₀
256	B
257	B
258	A
273	B
274	B
275	B
276	B
277	B
278	C
279	B

【1178】

実施例 187

エンテロウイルスアッセイ
細胞

HeLa OHI O細胞をシグマ・アルドリッチ社（ミズーリ州セントルイス）から購入し、37℃、5%CO₂で、10%FBS（メディアテック社カタログ番号35-011-CV）および1%ペニシリン／ストレプトマイシン（メディアテック社カタログ番号

10

20

30

40

50

30-002-CI)を添加した、Glutamax (ギブコ社カタログ番号41090)を含有する、MEM中で培養した。RD細胞を、ATCC (バージニア州マナッサス)から購入し、37℃、5%CO₂で、10%FBS (メディアテック社カタログ番号35-011-CV)および1%ペニシリン/ストレプトマイシン (メディアテック社カタログ番号30-002-CI)を添加した、DMEM中で培養した。

【1179】

抗エンテロウイルス活性の判定

HRV16、EV68、およびCVB3については、HeLa-OHIO細胞を、透明底黒色96ウェルプレート内に、アッセイ培地 (1%FBS、1%ペニシリン/ストレプトマイシン (メディアテック社カタログ番号30-002-CI)、および1%Glutamax (ギブコ社カタログ番号35050)を添加した、フェノールレッドもL-グルタミン (ギブコ社カタログ番号51200)も含有しないMEM) 中で、 1.5×10^5 細胞/mL (1.5×10^4 細胞/ウェル) の密度で、播種した。EV71については、RD細胞を、アッセイ培地 (2%FBSおよび1%ペニシリン/ストレプトマイシンを添加したDMEM) 中で、 5×10^4 細胞/mL (5000細胞/ウェル) の密度で、播種した。24時間後、培地を除去し、アッセイ培地中の連続希釈した化合物と置換した。EC₅₀測定において、細胞に、100μLアッセイ培地中で、非感染対照細胞と比較して感染対照において10倍の細胞生存率減少を得るのに十分なウイルス接種材料を感染させた。2~6日後、Cell Titer Glo Luminescent Cell Viability Assay (プロメガ社カタログ番号G7572)を用いて細胞生存率を測定した。EV-71およびCVB3に感染した細胞は37℃で培養し、一方、HRV-16またはEV-68に感染した細胞は33℃で培養した。100μLの培地を各ウェルから取り出し、100μLのCell Titer Glo試薬を加えた。プレートを室温で5分間インキュベートし、その後、パーキンエルマー社製マルチラベルカウンターVictor 3Vを用いて発光を測定した。XLFitを用いてEC₅₀値を決定した。

【1180】

化合物44は、試験された4種全てのウイルス (ヒトライノウイルス16 (HRV-16)、コクサッキーB3 (CVB3)、エンテロウイルス-68 (EV-68)およびエンテロウイルス-71 (EV-71)) の複製を、0.38~2.52μMの範囲 (平均 1.39 ± 1.14 μM) のEC₅₀で阻害した。比較すると、BTA-798は全ての試験ウイルスに対して活性を有さず、CVB3に対して不活性であることが分かった。本明細書に記載されるように、化合物44は、本明細書に記載の化合物 (例えば、式(I)および/もしくは(II)の化合物、または上記の薬剤的に許容できる塩) のリンに結合した基を除去した後で得ることができ;従って、化合物44のプロドラッグも、本明細書に記載のピコルナウイルスに対して活性を有する。

【1181】

実施例188

HCVレプリコンアッセイ

細胞

適切なルシフェラーゼ (LUC) レポーターを有する自己複製能を有するサブゲノムHCVレプリコンを含有するHu h-7細胞を、2mM L-グルタミンを含有し、10%非働化ウシ胎児血清 (FBS)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、1%可欠アミノ酸、および0.5mg/mL G418を添加された、ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中で培養した。

【1182】

抗HCV活性の判定

HCVレプリコン細胞における化合物の50%阻害濃度 (EC₅₀) の決定を、以下の手順により行った。最初の日、5,000個のHCVレプリコン細胞を96ウェルプレート内のウェル毎に播種した。次の日、試験化合物を、所望の最終試験濃度の100倍になるように、100%DMSO中に可溶化した。次に、各化合物を9つの異なる濃度まで

連続希釈（１：３）した。１００％ＤＭＳＯ中の化合物は、細胞培養液で１：１０希釈することにより、１０％ＤＭＳＯまで減少される。前記化合物を細胞培地で１０％ＤＭＳＯまで希釈し、これらを９６ウェルフォーマット内のＨＣＶレプリコン細胞への投薬に使用した。最終的なＤＭＳＯ濃度は１％であった。ＨＣＶレプリコン細胞を３７℃で７２時間インキュベートした。７２時間の時点で、細胞がまだサブコンフルエントであるときに、細胞に処理を行った。ＬＵＣシグナルを減少させる化合物は、Ｂｒｉｇｈｔ－Ｇｌｏ－Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ Ａｓｓａｙ（プロメガ社、ウィスコンシン州マディソン）によって決定される。対照細胞（未処理ＨＣＶレプリコン）に対する各化合物濃度における阻害率を決定して、ＥＣ₅₀を算出した。

【１１８３】

10

式（Ｉ）および（ＩＩ）の化合物は、ＨＣＶレプリコンアッセイにおいて活性を有する。例示的な化合物の抗ウイルス活性が表５に示され、表中、「Ａ」はＥＣ₅₀が１μＭ未満であることを示し、「Ｂ」はＥＣ₅₀が１μＭ以上１０μＭ未満であることを示し、「Ｃ」はＥＣ₅₀が１０μＭ以上１００μＭ未満であることを示す。

【表 10】

表 5

化合物番号	EC ₅₀
14	C
16	B
21	B
22	B
36	A
43	A
44	A
52	A
54	C
57	A
63	B
64	C
65	C
67	C
70	B
71	B
75	C
76	B
84	B
85	B
99	B
104	C
106	C
280	C
281	A
282	A
283	B

化合物番号	EC ₅₀
284	B
286	A
287	A
288	C
289	A
295	B
298	C
300	C
301	A
303	B

10

20

30

40

【1184】

実施例 189

NS5B阻害アッセイ

NS5B570-Con1 (デルター21) の酵素活性を、酸不溶性RNA産物内へのトリチウム標識したNMPの取り込みとして測定した。塩基含量が21%Ade、23%Ura、28%Cyt、および28%Guaである、Con-1株のHCV(-)鎖RN

50

Aの3'末端からの377個のヌクレオチドに対応する、相補的IRES (Cires) RNA配列を鋳型として使用した。Cires RNAを、T7 transcription kit (アンビオン社 (Ambion, Inc.)) を用いてインビトロにおいて転写し、キアゲン社製 Rneasy maxi kit を用いて精製した。HCVポリメラーゼ反応物は、50Nm NS5B570-Con1、50Nm Cires RNA、約0.5 μ Ci トリチウム標識NTP、1Mmの競合性非放射性 (cold) NTP、20Mm NaCl、40Mmトリス塩酸 (Ph 8.0)、4Mmジチオスレイトール、および4Mm $MgCl_2$ を含有した。標準的な反応物を、漸増濃度の阻害剤の存在下で37℃で2時間インキュベートした。反応の終わりに、RNAを10% TCAで沈殿させ、酸不溶性RNA産物をサイズ排除96ウェルプレート上で濾過した。プレートを洗浄した後、シンチレーション液を加え、Trilux Topcountシンチレーションカウンターを用いる標準手順に従って、放射性標識されたRNA産物を検出した。酵素触媒性速度が50%減少した化合物濃度 (IC_{50}) を、データを非線形回帰 (S字形) に適合することにより算出した。

10

【1185】

IC_{50} 値がいくつかの独立した実験の平均値から得られ、これらは表6に示される。式 (I) および (II) の化合物は、このアッセイにおいて活性を有する。下記の表中の「A」の値は IC_{50} が1 μ M未満であることを示し、「B」の値は IC_{50} が1 μ M以上10 μ M未満であることを示し、「C」の値は IC_{50} 値が10 μ M以上100 μ M未満であることを示す。

20

【表 1 1】

表 6

化合物番号	IC ₅₀
3	C
19	A
29	A
34	A
37	C
59	B
61	A
62	A
72	C
73	C
74	C
79	C
80	C
82	C
91	A
92	A
93	C
98	C
101	A
103	A
110	A
111	A
114	A
115	A
116	A
117	B
123	A

化合物番号	IC ₅₀
124	A
147	A
149	A
162	B
203	A
205	A
208	A
209	A
210	B
215	A
236	B
239	C
240	A
243	B
244	A
245	C
246	A
249	C
252	B
253	C
254	A
255	B
256	C
257	A
258	C
273	C
276	A

化合物番号	IC ₅₀
277	C
278	B
279	C

10

20

30

40

【1186】

実施例 190

デングウイルス細胞機能性試験

デングウイルス 2 型株ニューギニア C (NG-C) およびデングウイルス 4 型株 H 2 4 1 を、ATCC 社 (バージニア州マナッサス; それぞれ、商品番号 VR-1584 および VR-1490) から購入した。投与の 24 時間前に、Hu h-7.5 細胞を、10% ウシ胎児血清、1% HEPES 緩衝液、1% ペニシリン/ストレプトマイシンおよび 1% 可

50

欠アミノ酸を添加したDMEM培地（全てメディアテック社製、バージニア州マナッサス）中、 1.5×10^5 /mLの密度で、96ウェルプレート内に播種した。感染の日に、連続希釈した化合物を細胞に加え、4時間インキュベートした。4時間のプレインキュベーション期間が終わった後、細胞にデングウイルス2型NG-Cまたはデングウイルス4型H241を感染させた。ウイルス接種材料は、5～6日のうちの80～90%の細胞変性効果を引き起こすように選択した。感染細胞を、37℃、5%CO₂で5日間（NG-C）～6日間（H241）インキュベートした。アッセイを展開するため、100μLの培地を、100μLのCell Titer-Glo（登録商標）試薬（プロメガ社、ウィスコンシン州マディソン）と置換し、室温で10分間インキュベートした。Victor X3多標識プレートリーダー上で発光を測定した。の潜在的な化合物細胞毒性を、非感染の比較培養物を用いて決定した。

10

【1187】

式（I）および（II）の化合物は、このアッセイにおいて活性を有する。例示的な化合物の抗ウイルス活性が表7に示され、表中、下記の表中の「A」の値はIC₅₀が1μM未満であることを示し、「B」の値はIC₅₀が10μM未満であることを示し、「C」の値はIC₅₀値が100μM未満であることを示す。

【表12】

表7

20

化合物番号	IC ₅₀
9	B
10	A
13	A
14	B
16	B
25	A
26	A
27	B
28	B
46	C
53	B
55	A
83	A
86	A
88	B
89	B
161	B

30

40

【1188】

実施例191

デングウイルスポリメラーゼ阻害アッセイ

50

デングウイルスNS5ポリメラーゼドメイン（DENV pol、血清型2、ニューギニアC株）の酵素活性を、酸不溶性RNA産物内へのトリチウム標識したNMPの取り込みとして測定した。DENV polアッセイ反応物は、100 nM組換え酵素、50 nMヘテロ多量体RNA、約0.5 μ Ciトリチウム標識NTP、0.33 μ Mの競合性非放射性（cold）NTP、40 mM HEPES（pH7.5）、3 mMジチオスレイトール、および2 mM $MgCl_2$ を含有した。標準的な反応物を、漸増濃度の阻害剤の存在下で30℃で3時間インキュベートした。反応の終わりに、RNAを10% TCAで沈殿させ、酸不溶性RNA産物をサイズ排除96ウェルプレート上で濾過した。プレートを洗浄した後、シンチレーション液を加え、Trilux Topcountシンチレーションカウンターを用いる標準手順に従って、放射性標識されたRNA産物を検出した。酵素触媒性速度が50%減少した化合物濃度（ IC_{50} ）を、データを非線形回帰（S字形）に適合することにより算出した。

10

【1189】

IC_{50} 値がいくつかの独立した実験の平均値から得られ、これらは表8に示される。式（I）の化合物は、このアッセイにおいて活性を示した。下記の表中の「A」の値は IC_{50} が1 μ M未満であることを示し、「B」の値は IC_{50} が10 μ M未満であることを示し、「C」の値は IC_{50} 値が100 μ M未満であることを示す。

【表13】

表8

20

化合物番号	IC_{50}
19	B
29	A
34	A
91	C
92	B
101	B
103	A
110	A
111	B
114	B
115	A
123	B
124	B
147	B
149	B
162	B
163	B
164	C

30

40

【1190】

50

実施例 192

細胞に基づいたフラビウイルス免疫 (CFI) アッセイ

BHK 21 細胞または A 5 4 9 細胞を、トリプシン処理し、計数し、2 % ウシ胎児血清および 1 % ペニシリン/ストレプトマイシンを添加した Hams F-12 培地 (A 5 4 9 細胞用) または RPMI-1640 培地 (BHK 21 細胞用) 中で 2×10^5 細胞/mL に希釈する。 2×10^4 個の細胞を、透明 96 ウェル組織培養プレート内にウェル毎に分注し、37℃、5 % CO₂ で一晩置く。次の日、細胞に、同じ培地中で、37℃、5 % CO₂ で 1 時間、種々の濃度の試験化合物の存在下で、0.3 の感染効率 (MOI) で、ウイルスを感染させる。ウイルスおよび前記化合物を含有する培地を除去し、試験化合物のみを含有する新鮮培地と置換し、37℃、5 % CO₂ でさらに 48 時間インキュベートする。細胞を PBS で 1 回洗浄し、冷メタノールで 10 分間固定する。PBS で 2 回洗浄した後、固定して細胞を 1 % FBS および 0.05 % Tween-20 を含有する PBS で室温で 1 時間ブロッキングする。次に、一次抗体溶液 (4G2) を、1 % FBS および 0.05 % Tween-20 を含有する PBS 中 1:20 ~ 1:100 の濃度で 3 時間加えた。次に、細胞を PBS で 3 回洗浄し、その後、西洋わさびペルオキシダーゼ (HRP) 結合型抗マウス IgG (シグマ社、1:2000 希釈) と一緒に 1 時間インキュベートする。PBS で 3 回洗浄した後、50 μL の 3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン (TMB) 基質溶液 (シグマ社) を各ウェルに 2 分間加える。0.5 M 硫酸を添加して反応を停止させる。ウイルス量定量化のために、450 nm 吸光度でプレートを読む。測定後、細胞を PBS で 3 回洗浄し、次に、ヨウ化プロピジウムと一緒に 5 分間インキュベートする。細胞数定量化のために、Tecan Safire プレートリーダー (励起 537 nm、発光 617 nm) 内でプレートを読む。平均吸光度対試験化合物の濃度の対数から、用量反応曲線をプロットする。非線形回帰分析により EC₅₀ を算出する。例えば、N-ノニルデオキシノジリマイシン等のポジティブコントロールを使用してもよい。

【1191】

実施例 193

細胞に基づいたフラビウイルス細胞変性効果 (CPE) アッセイ

ウェストナイルウイルスまたは日本脳炎ウイルスに対する試験では、BHK 21 細胞を、トリプシン処理し、2 % ウシ胎児血清および 1 % ペニシリン/ストレプトマイシンを添加した RPMI-1640 培地中、 4×10^5 細胞/mL の濃度に希釈する。デングウイルスに対する試験では、Hu h 7 細胞を、トリプシン処理し、5 % ウシ胎児血清および 1 % ペニシリン/ストレプトマイシンを添加した DMEM 培地中、 4×10^5 細胞/mL の濃度に希釈する。50 μL の細胞懸濁液 (2×10^4 個の細胞) を、96 ウェルオプティカルボトム PITT 高分子基材プレート (ヌンク社) 内のウェル毎に分注する。細胞を培地中、37℃、5 % CO₂ で一晩増殖させ、次に、様々な濃度の試験化合物の存在下で、ウェストナイルウイルス (例えば B 9 5 6 株) もしくは日本脳炎ウイルス (例えば Nakayama 株) に MOI = 0.3 で、またはデングウイルス (例えば DEN-2 NGC 株) に MOI = 1 で、感染させる。ウイルスおよび前記化合物を含有するプレートを 37℃、5 % CO₂ で 72 時間さらにインキュベートする。インキュベーションの最後に、100 μL の Cell Titer-Glo (登録商標) 試薬を各ウェルに加える。内容物をオービタルシェーカー上で 2 分間混合して、細胞溶解を誘導する。プレートを室温で 10 分間インキュベートして、発光シグナルを安定化させる。プレートリーダーを用いて発光の読み出しを記録する。例えば、N-ノニルデオキシノジリマイシン等のポジティブコントロールを使用してもよい。

【1192】

上記は明確さおよび理解を目的として説明および例示のためにいくらか詳細に記述されたが、本開示の精神から逸脱することなく多数の様々な変更をなせることは、当業者に理解される。従って、本明細書で開示される形態が、説明のみを目的としており、本開示の範囲を限定することを意図しておらず、むしろ、本発明の真の範囲および精神の範囲内である全ての変更形態および代替形態も包含されることが意図されていることは、明確に理

10

20

30

40

50

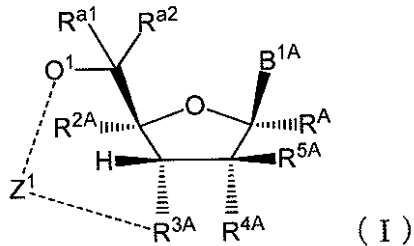
解されるべきである。

本発明は、以下の態様をも包含するものである。

< 1 >

ウイルス感染症を改善または治療するための薬剤の調製における、以下の構造を有する式 (I) の化合物またはその薬剤的に許容できる塩の使用であって、

【化 1】



10

式中、

B^{1A} は、所望により置換されたヘテロ環式塩基または保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基であり；

【化 2】

20

は、不在または単結合であり、ただし、両方の

【化 3】

が不在であるか、または両方の

【化 4】

30

が単結合であり；

【化 5】

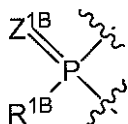
が共に不在である場合、Z¹ は不在であり、O¹ はOR^{1A}であり、R^{3A}はH、ハロ、OH、-OC(=O)R^{''A}および所望により置換されたO結合型アミノ酸からなる群から選択され、R^{4A}はH、OH、ハロ、N₃、-OC(=O)R^{''B}、所望により置換されたO結合型アミノ酸およびNR^{''B1}R^{''B2}からなる群から選択され、あるいは、R^{3A}およびR^{4A}は共にカルボニルを介して連結された酸素原子であることで5員環を形成し；

40

【化 6】

がそれぞれ単結合である場合、Z¹は

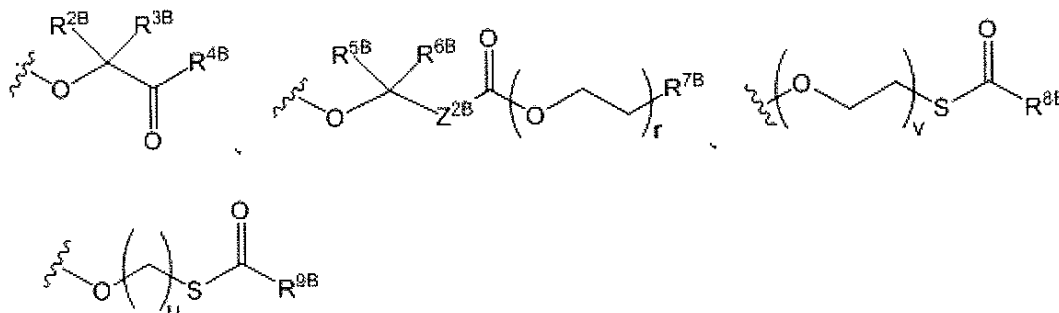
【化 7】



であり、 O^{1B} は O であり、 R^{3A} は O であり； R^{4A} は H、OH、ハロ、 N_3 、 $-OC(=O)R^{''B}$ 、所望により置換された O 結合型アミノ酸および $NR^{''B1}R^{''B2}$ からなる群から選択され； R^{1B} は O^- 、OH、 $-O$ -所望により置換された C_{1-6} アルキル、

【化 8】

10



20

、所望により置換された N 結合型アミノ酸および所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体からなる群から選択され；

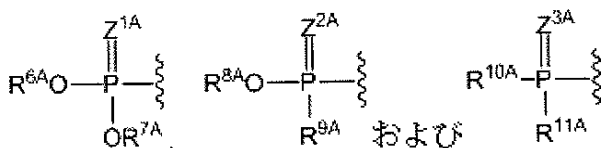
R^{a1} および R^{a2} は独立して水素または重水素であり；

R^A は水素、重水素、非置換 C_{1-3} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-3} アルキニルまたはシアノであり；

R^{1A} は水素、所望により置換されたアシル、所望により置換された O 結合型アミノ酸

【化 9】

30



からなる群から選択され；

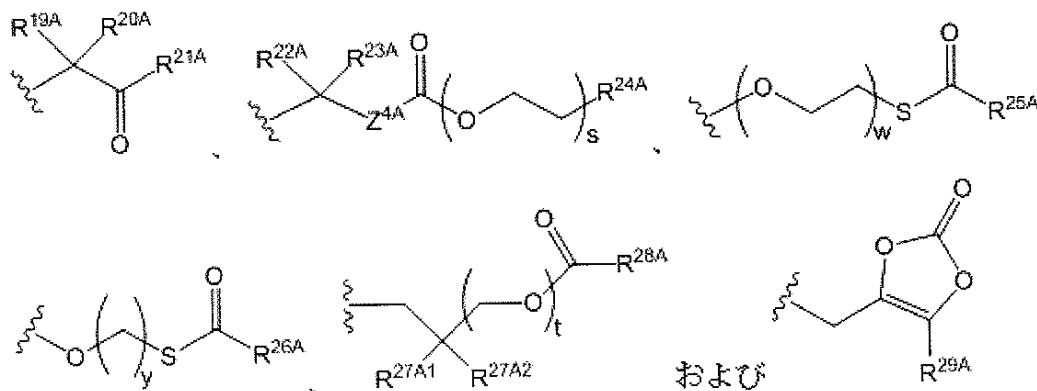
R^{2A} は水素、ハロ、非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 $-CHF_2$ 、 $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲン、 $-(CH_2)_{1-6}N_3$ 、 $-(CH_2)_{1-6}NH_2$ または $-CN$ であり；

R^{5A} は H、ハロ、OH、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され；

40

R^{6A} 、 R^{7A} および R^{8A} は独立して、不在、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル)、所望により置換された $^*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $^*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1-24}$ アルケニル、

【化 1 0】

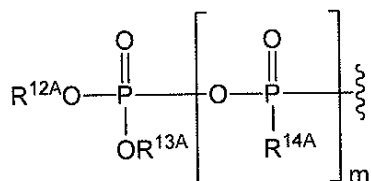


10

からなる群から選択され；あるいは

R^{6A} は

【化 1 1】

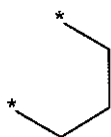


20

であり、 R^{7A} は不在または水素であり；あるいは

R^{6A} および R^{7A} は一緒になって、所望により置換された

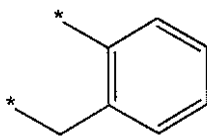
【化 1 2】



30

および所望により置換された

【化 1 3】



40

からなる群から選択される部分を形成し、 R^{6A} および R^{7A} に連結された酸素、リン並びに前記部分は 6 員～10 員の環系を形成し；

R^{9A} は独立して、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、 NR^{30A} 、 R^{31A} 、所望により置換された N 結合型アミノ酸および所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体からなる群から選択され；

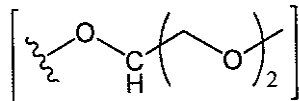
R^{10A} および R^{11A} は独立して、所望により置換された N 結合型アミノ酸または所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体であり；

R^{12A} および R^{13A} は独立して不在または水素であり；

50

R^{14A} は O^- 、 OH またはメチルであり；
 各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} および各 R^{18A} は独立して、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルまたはアルコキシであり；
 R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{5B} および R^{6B} は独立して、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールからなる群から選択され；
 R^{21A} および R^{4B} は独立して、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O$ -アリール、所望により置換された $-O$ -ヘテロアリールおよび所望により置換された $-O$ -単環式ヘテロシクリルからなる群から選択され；
 R^{24A} および R^{7B} は独立して、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された $-O-C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $-O$ -アリール、所望により置換された $-O$ -ヘテロアリール、所望により置換された $-O$ -単環式ヘテロシクリルおよび

【化 1 4】



からなる群から選択され；
 R^{25A} 、 R^{26A} 、 R^{29A} 、 R^{8B} および R^{9B} は独立して、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキルおよび所望により置換されたアリールからなる群から選択され；
 R^{27A1} および R^{27A2} は独立して、

【化 1 5】

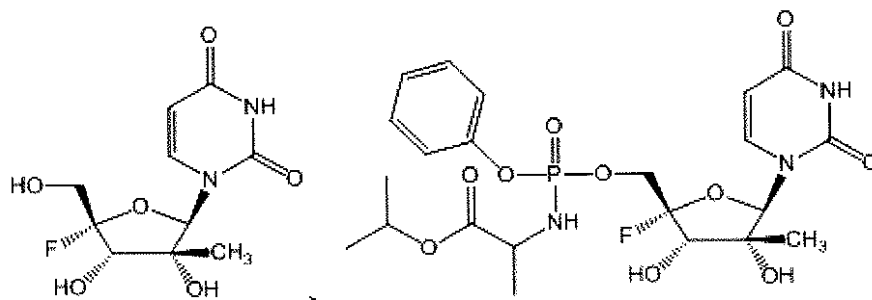


、所望により置換された C_{2-8} オルガニルカルボニル、所望により置換された C_{2-8} アルコシカルボニルおよび所望により置換された C_{2-8} オルガニルアミノカルボニルからなる群から選択され；
 R^{28A} は、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルからなる群から選択され；
 R^{30A} および R^{31A} は独立して、水素、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニルおよび所望により置換されたアリール (C_{1-4} アルキル) からなる群から選択され；
 $R^{''A}$ および各 $R^{''B}$ は独立して、所望により置換された C_{1-24} アルキルであり；
 各 $R^{''B1}$ および各 $R^{''B2}$ は独立して、水素および所望により置換された C_{1-6} アルキルであり；
 m 、 v および w は 0 または 1 であり；
 p および q は独立して 1、2 または 3 であり；
 r および s は独立して 0、1、2 または 3 であり；
 t は 1 または 2 であり；
 u および y は独立して 3、4 または 5 であり得；

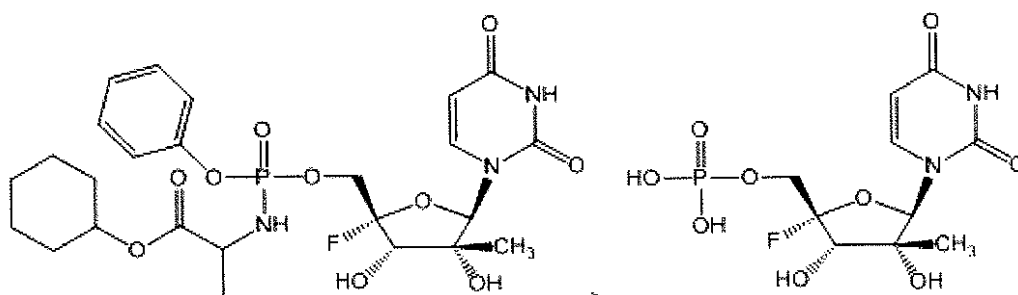
Z^1A 、 Z^2A 、 Z^3A 、 Z^4A 、 Z^1B および Z^2B は独立して O または S であり；
ウイルス感染症がピコルナウイルス科ウイルスおよびフラビウイルス科ウイルスからなる群から選択されるウイルスにより引き起こされ；

ただし、フラビウイルス科ウイルスが C 型肝炎ウイルスである場合、式 (I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、

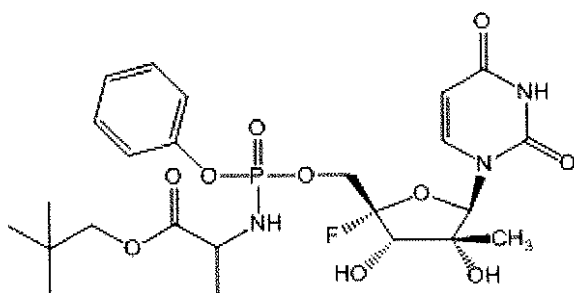
【化 16】



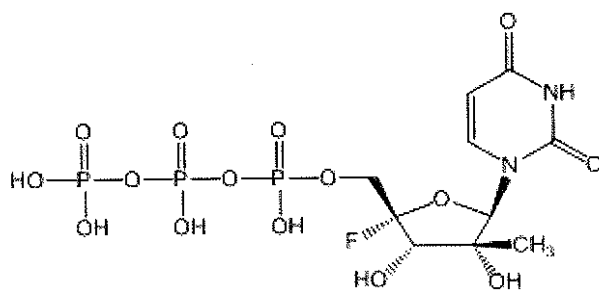
10



20

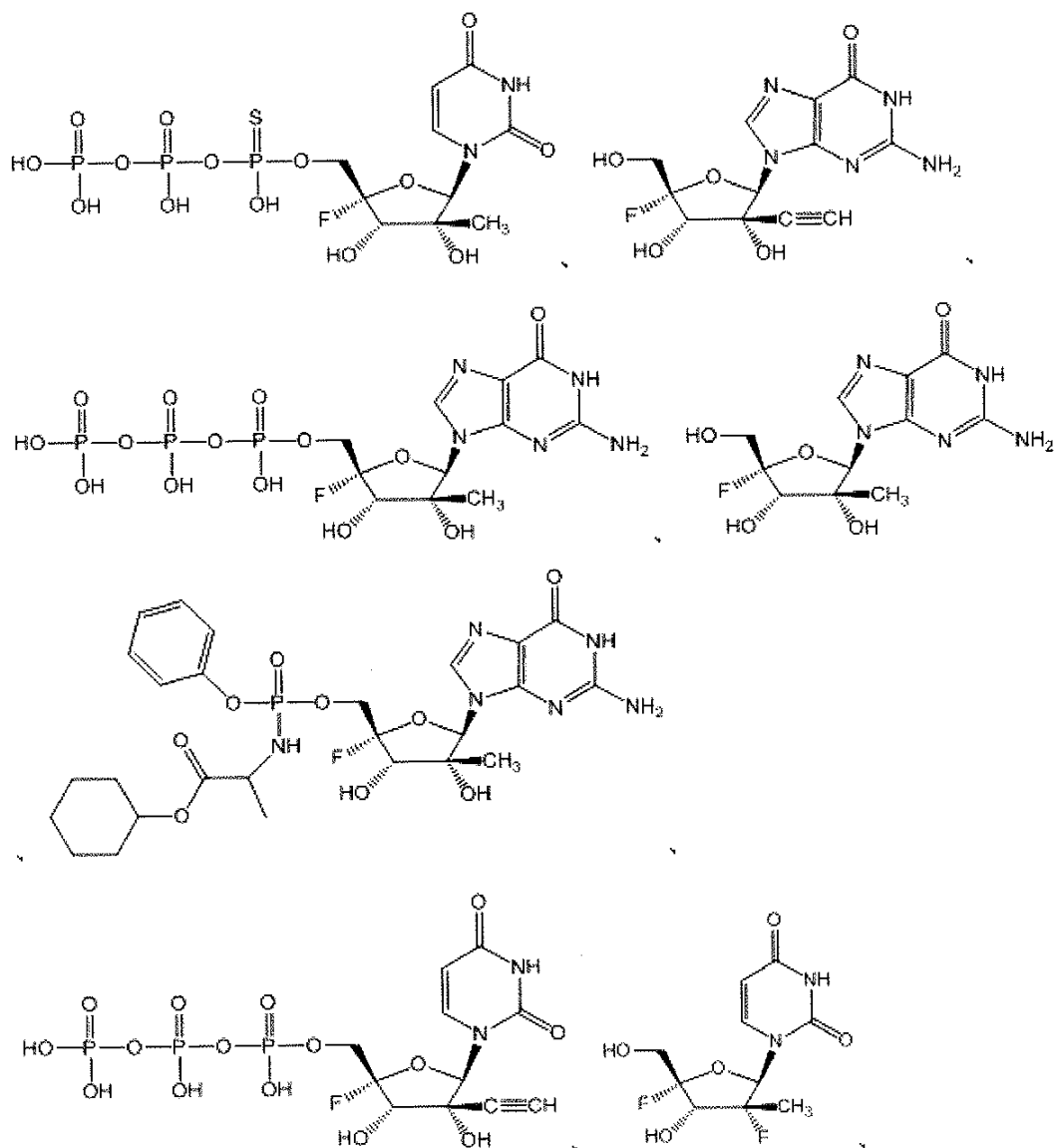


30



40

【化 1 7】

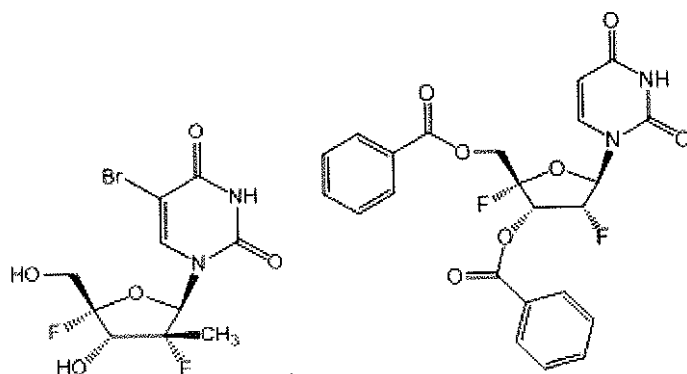


10

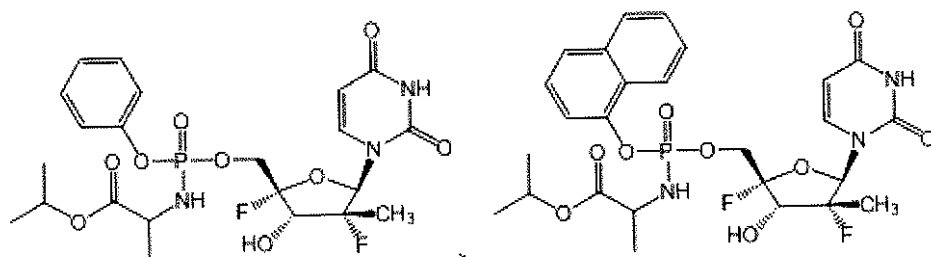
20

30

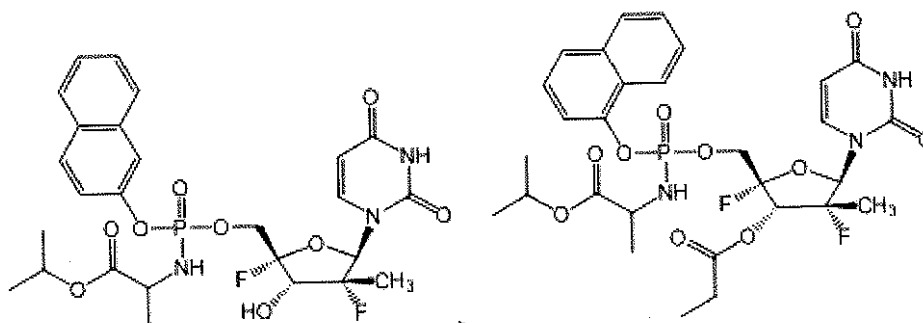
【化 1 8】



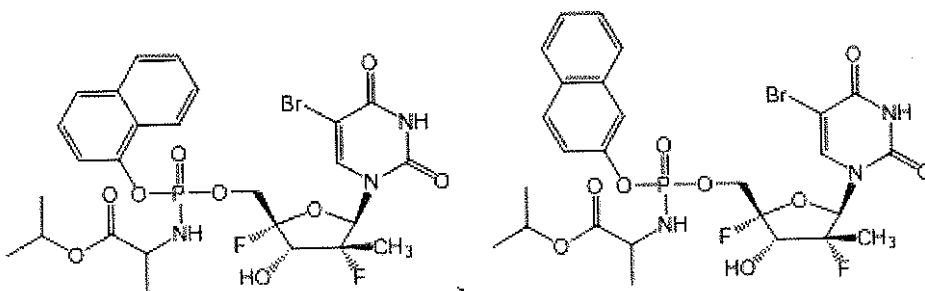
10



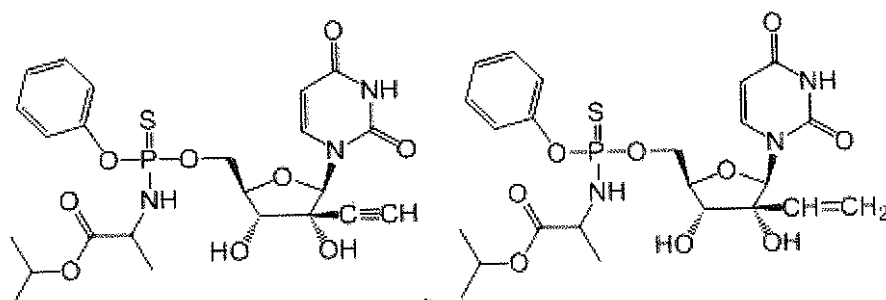
20



30

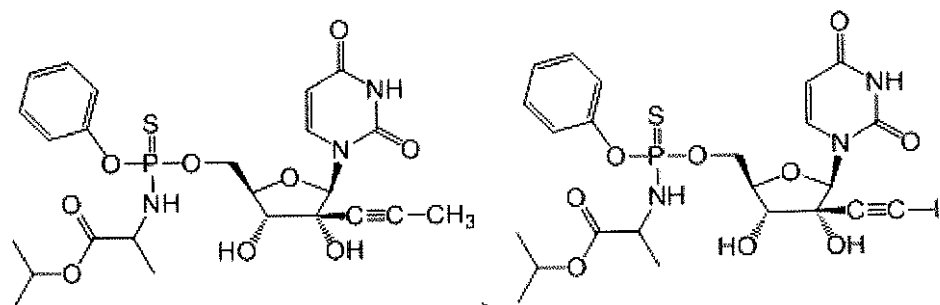


40

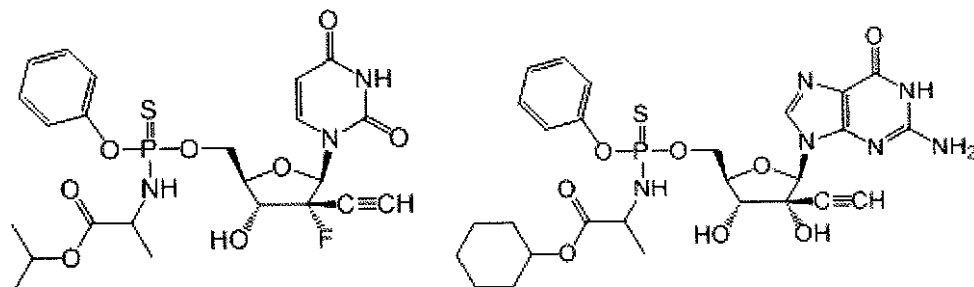


Chemical structures of two nucleoside analogs. The left structure features a 4-fluorophenyl phosphonate group and an isobutyrate ester. The right structure features a 4-chlorophenyl phosphonate group and an isobutyrate ester. Both structures include a pyrimidine base and a terminal alkyne group.

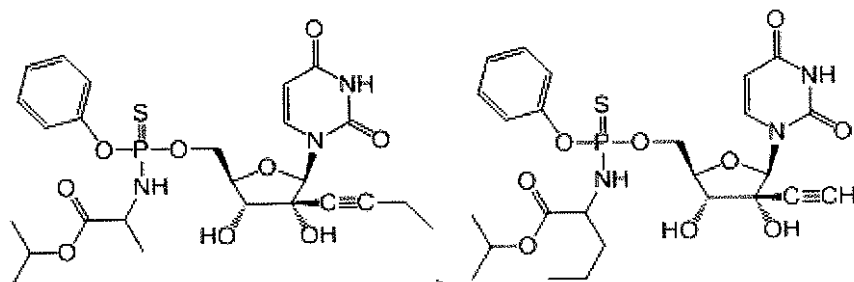
【化 20】



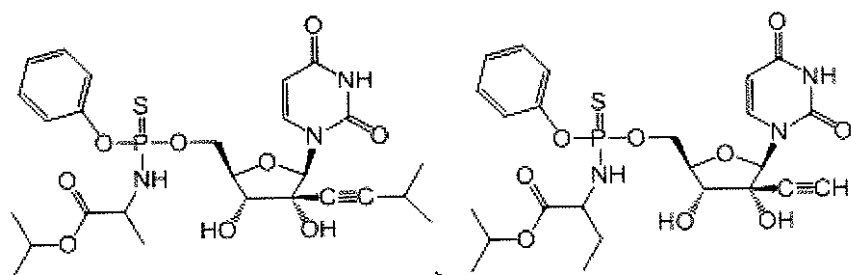
10



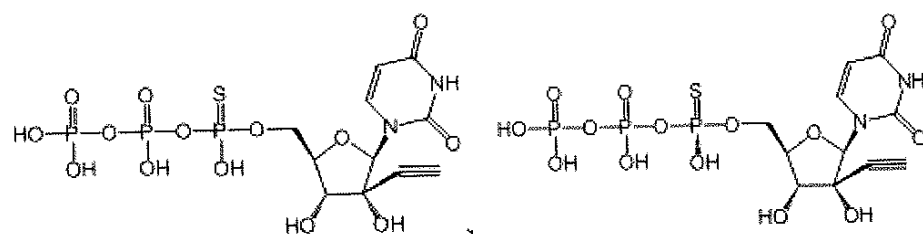
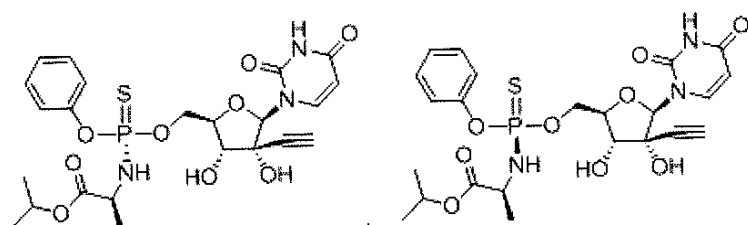
20



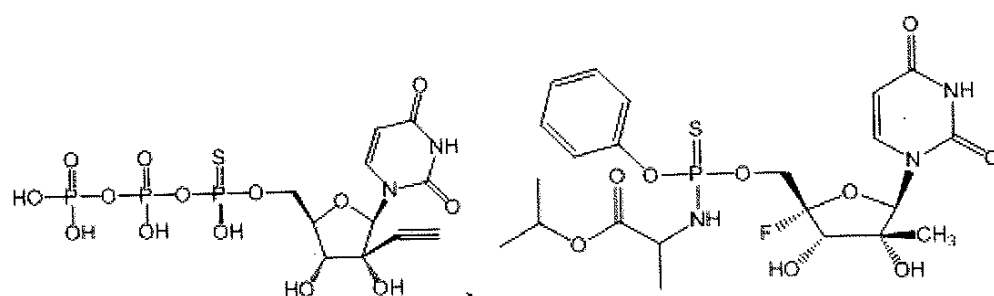
30



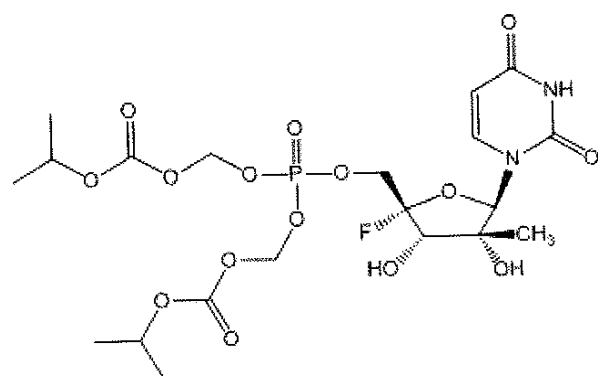
【化 2 1】



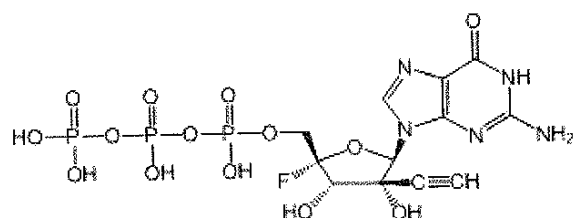
10



20

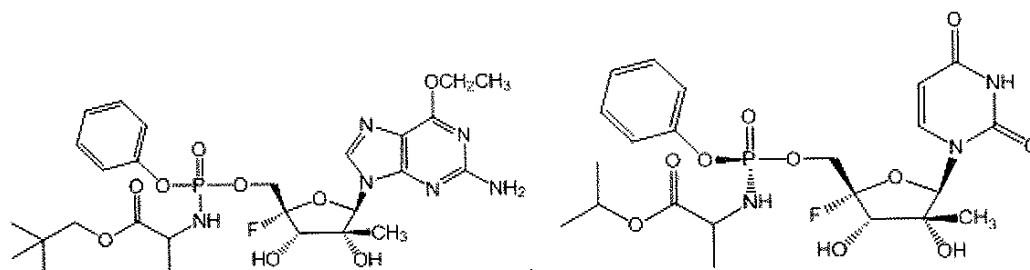
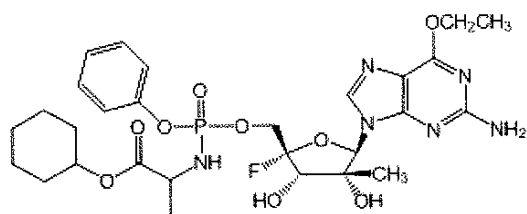


30

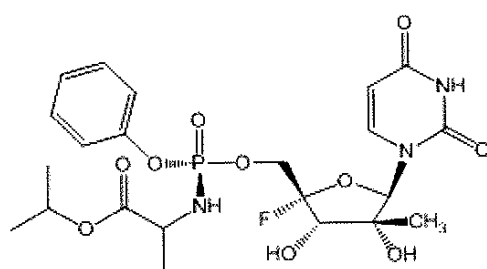


40

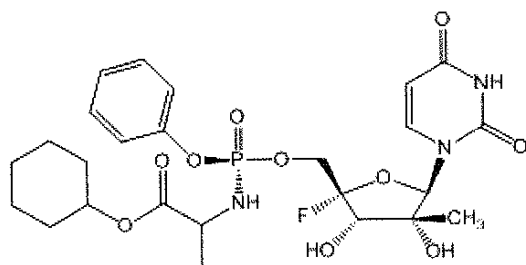
【化 2 2】



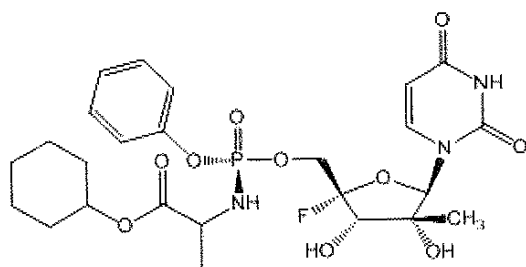
10



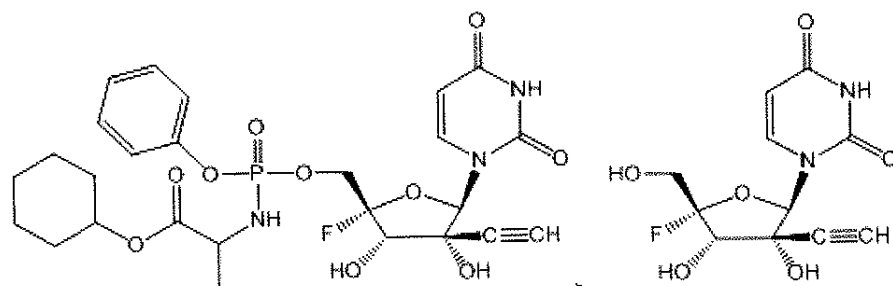
20



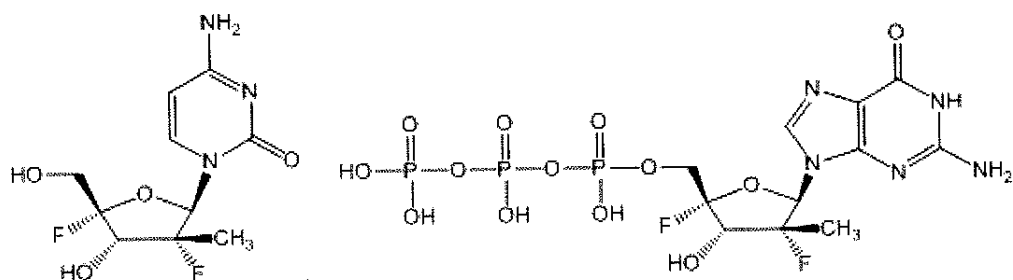
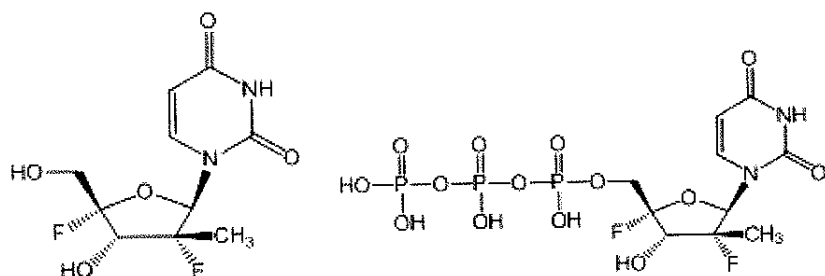
30



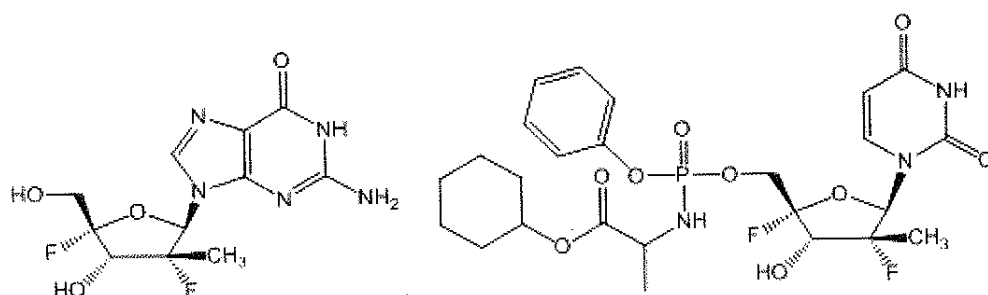
【化 2 3】



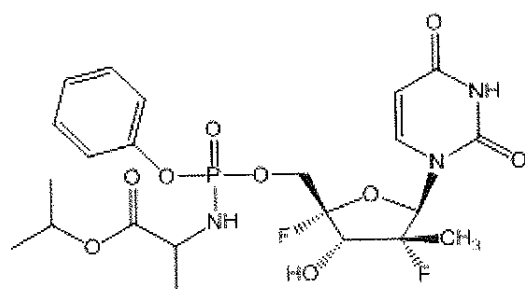
10



20

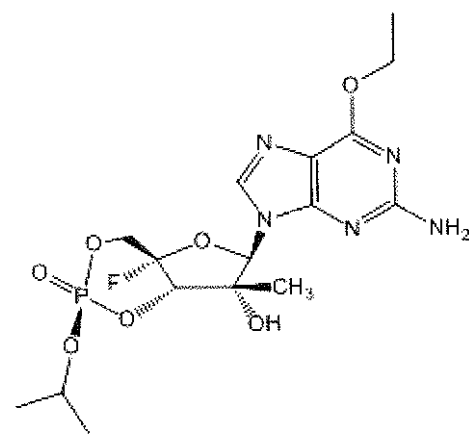
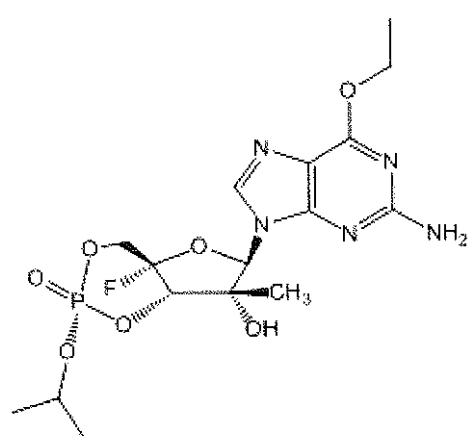
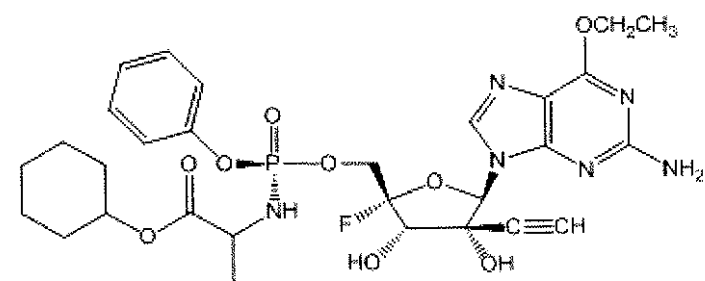
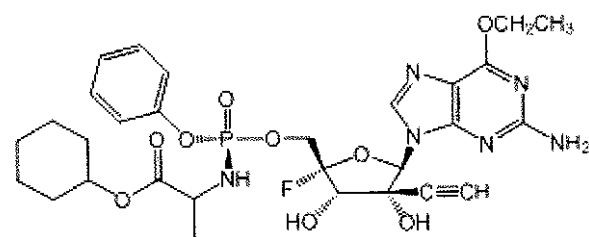
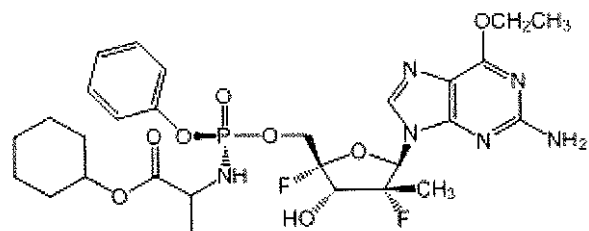
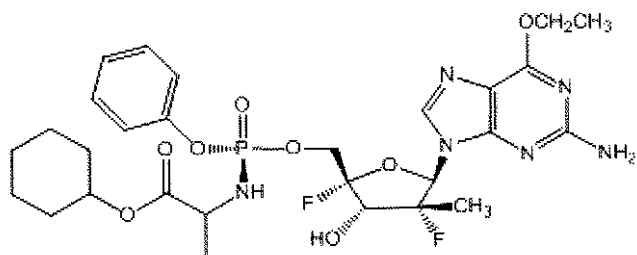


30

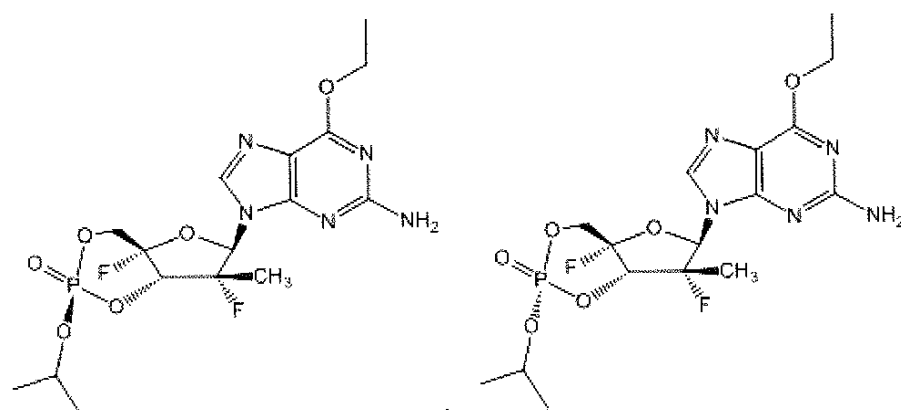
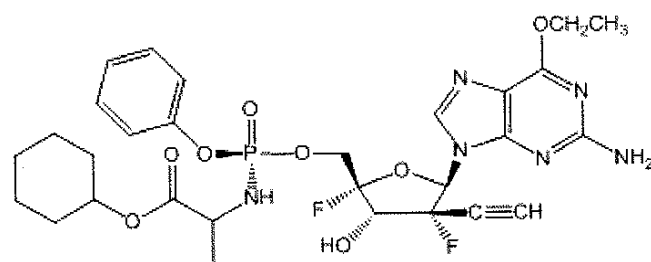
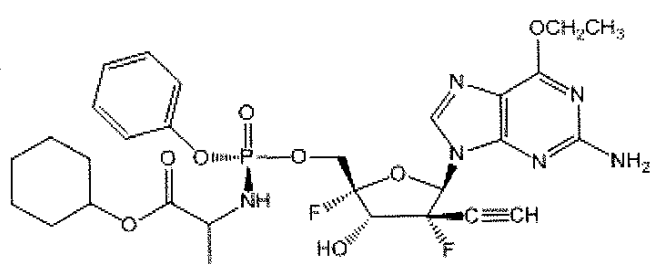
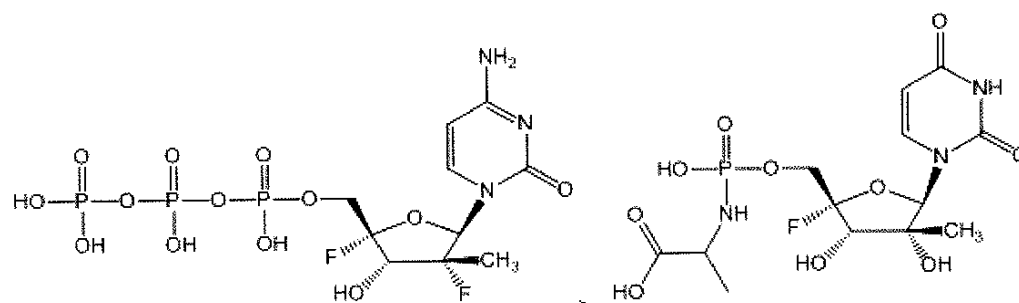


40

【化 2 4】



【化 2 5】

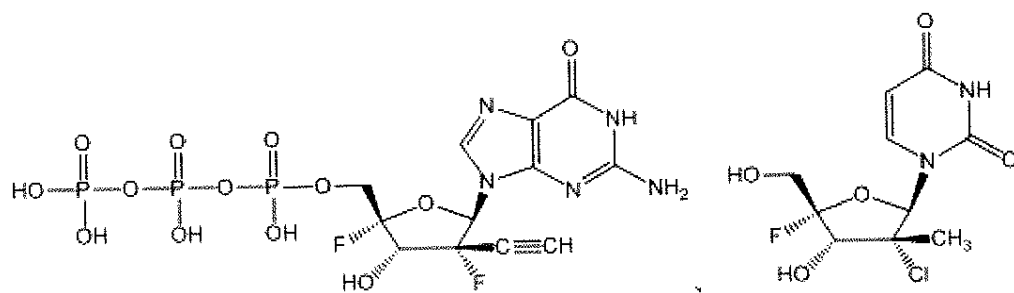


10

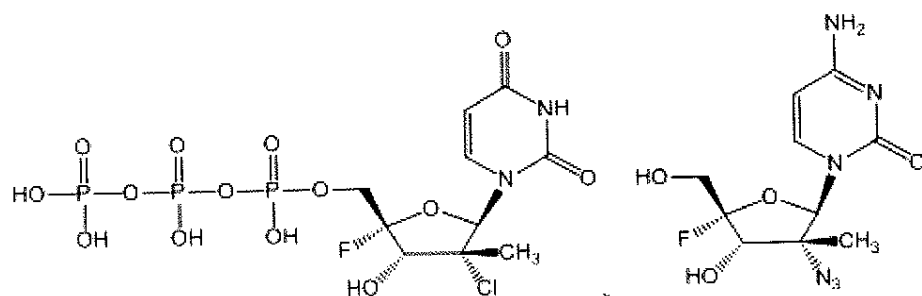
20

30

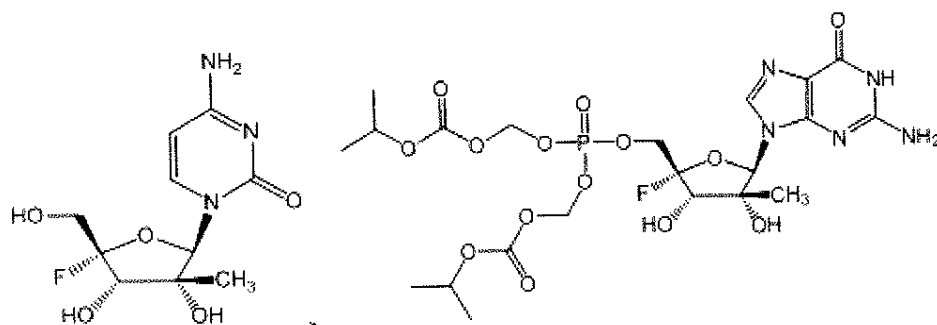
【化 2 6】



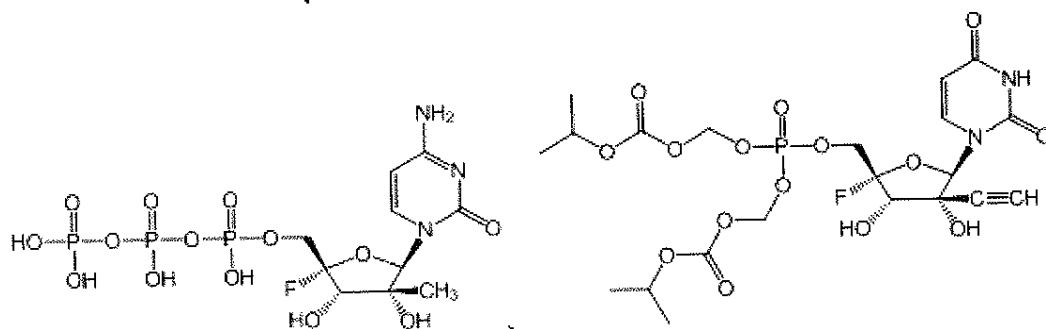
10



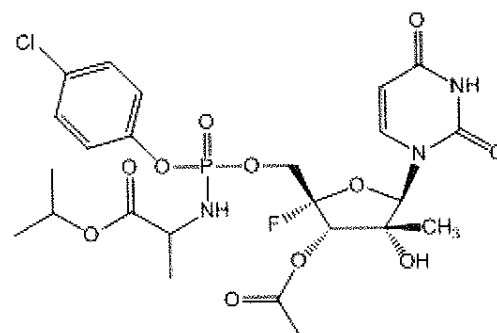
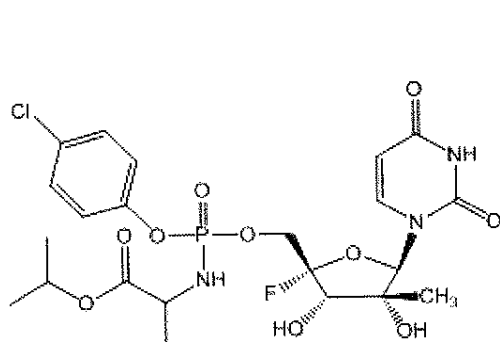
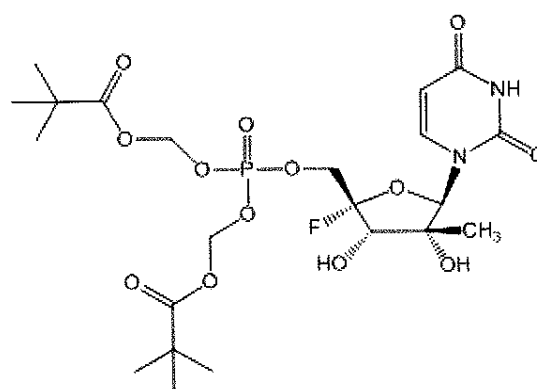
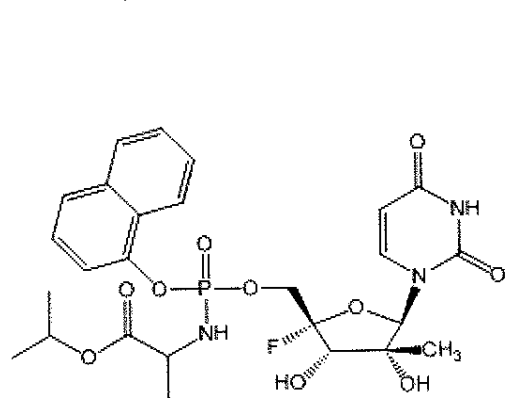
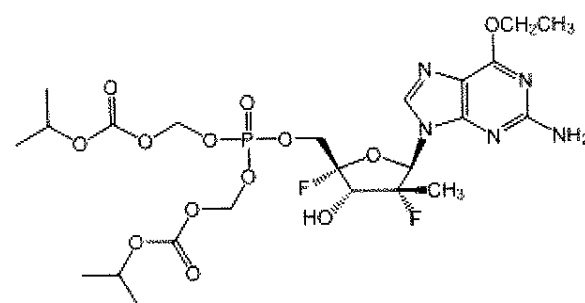
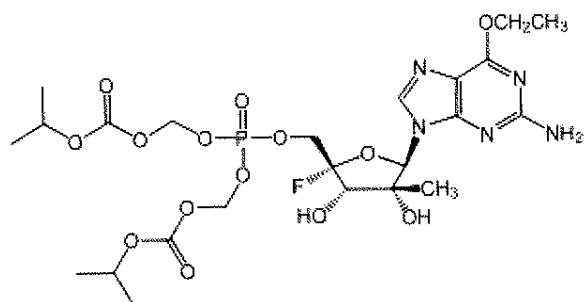
20



30



【化 2 7】

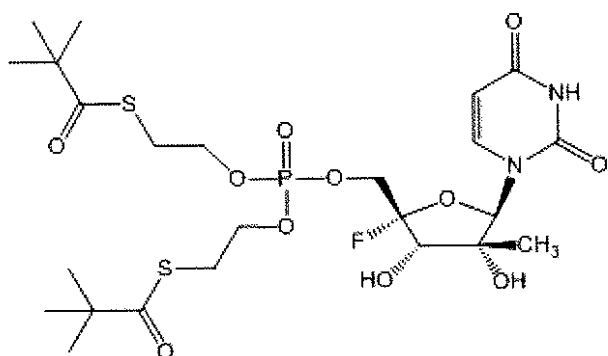


10

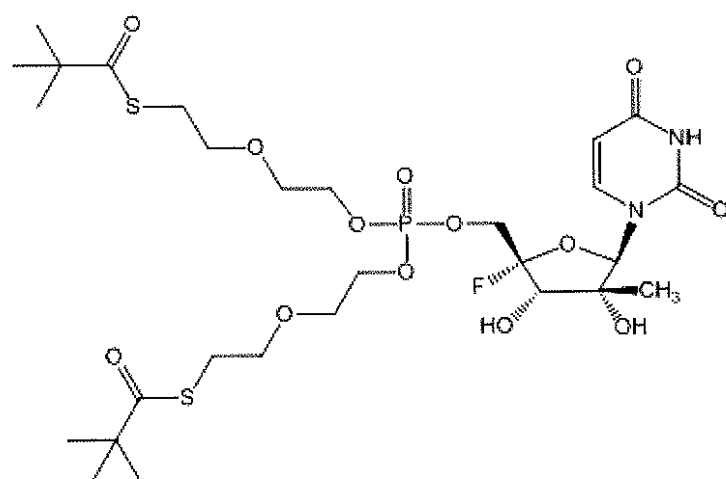
20

30

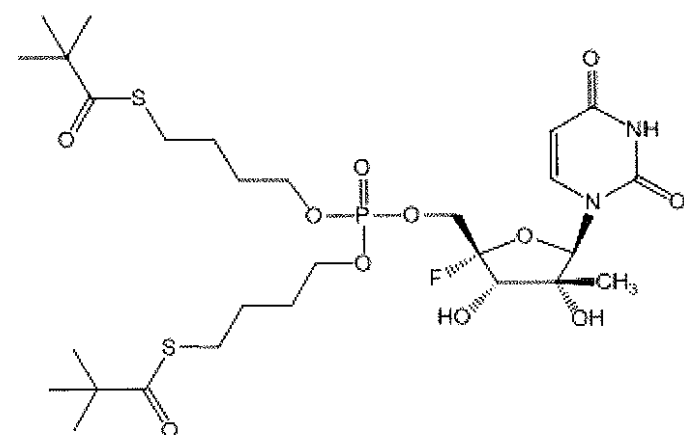
【化 2 8】



10

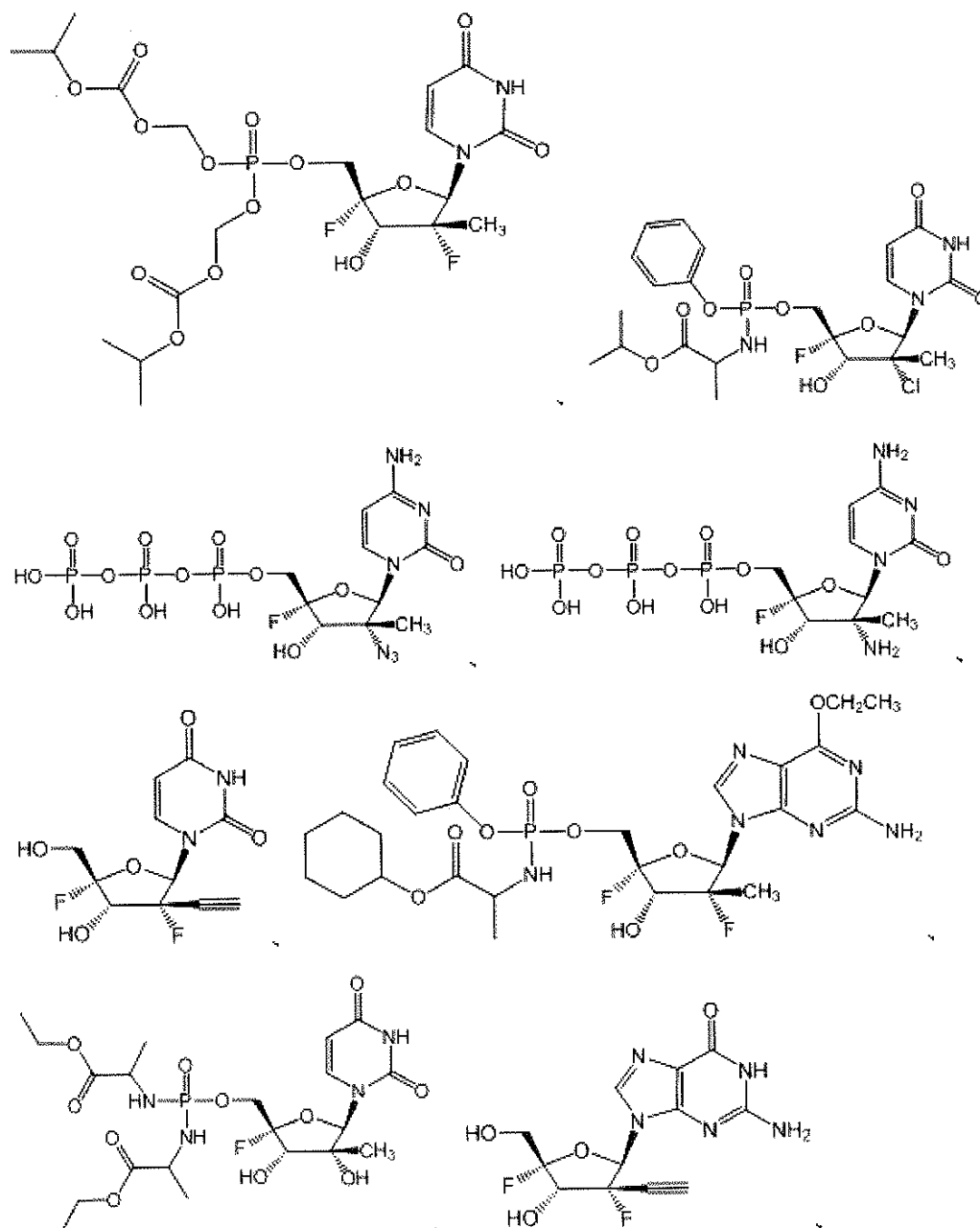


20

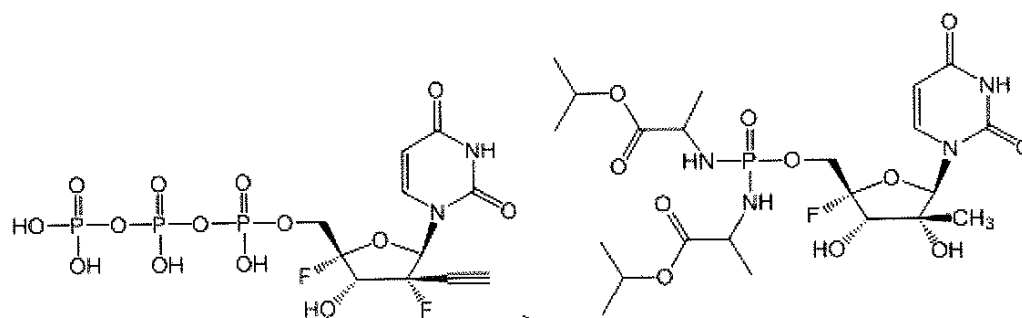


30

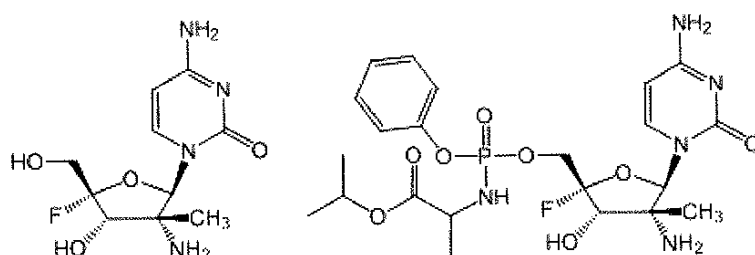
【化 2 9】



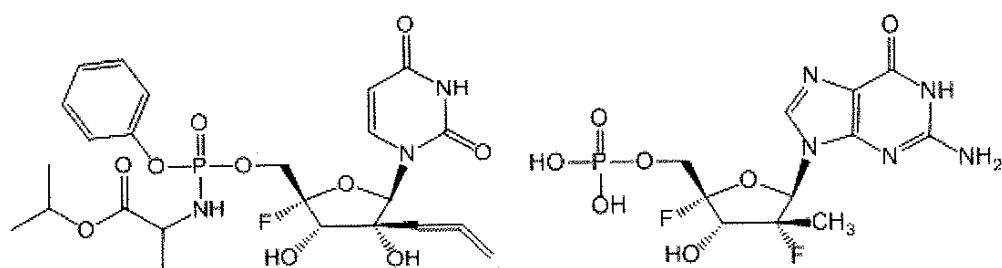
【化 3 0】



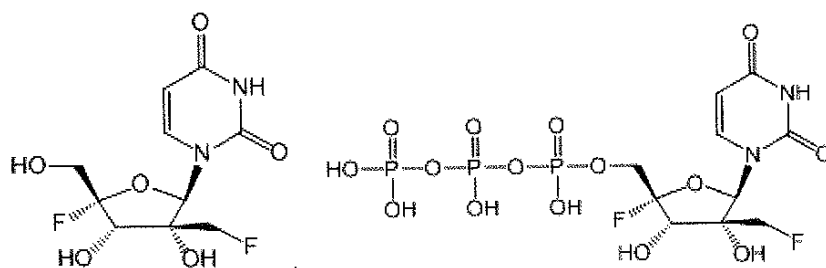
10



20

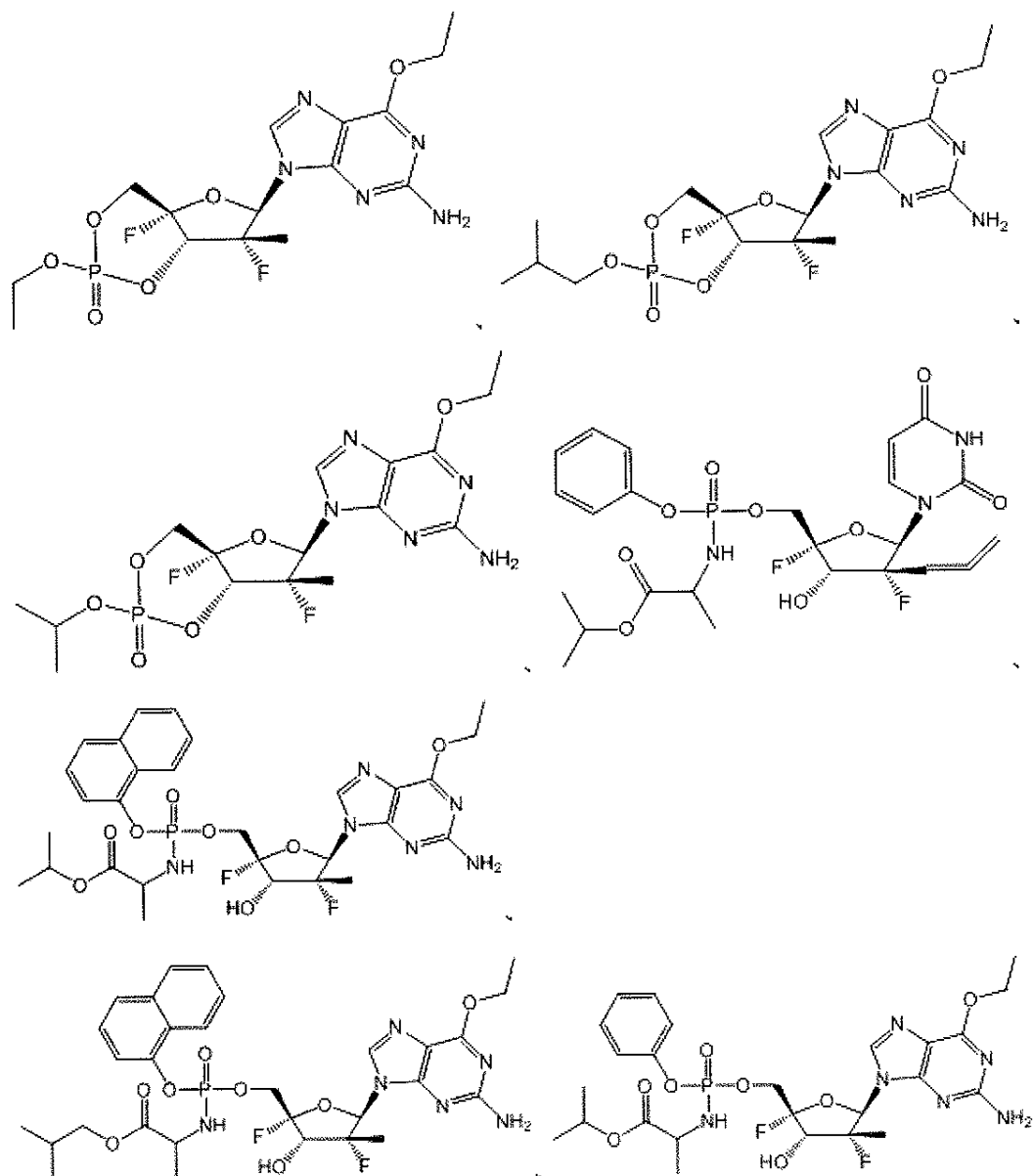


30

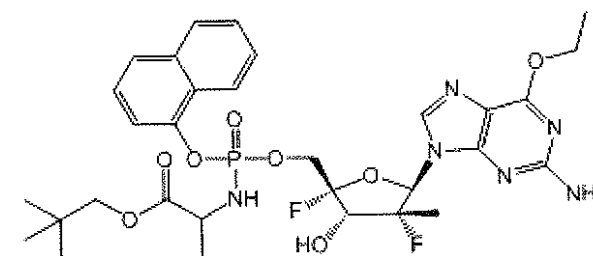
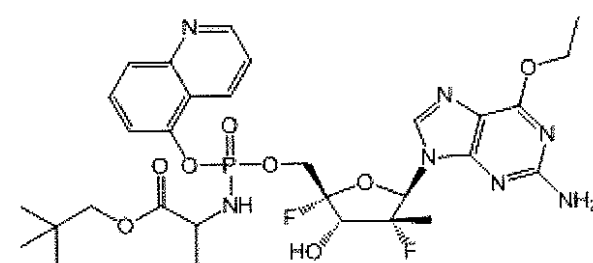
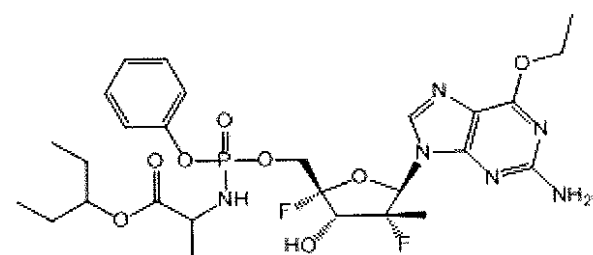
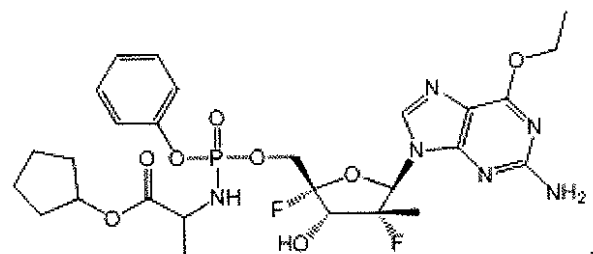
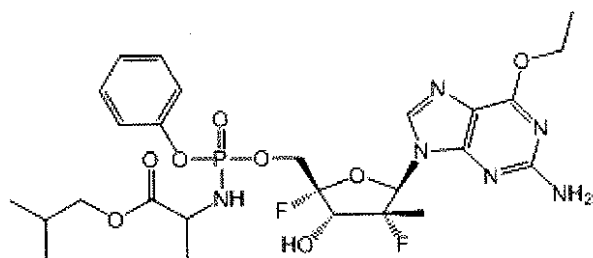


40

【化 3 1】



【化 3 2】



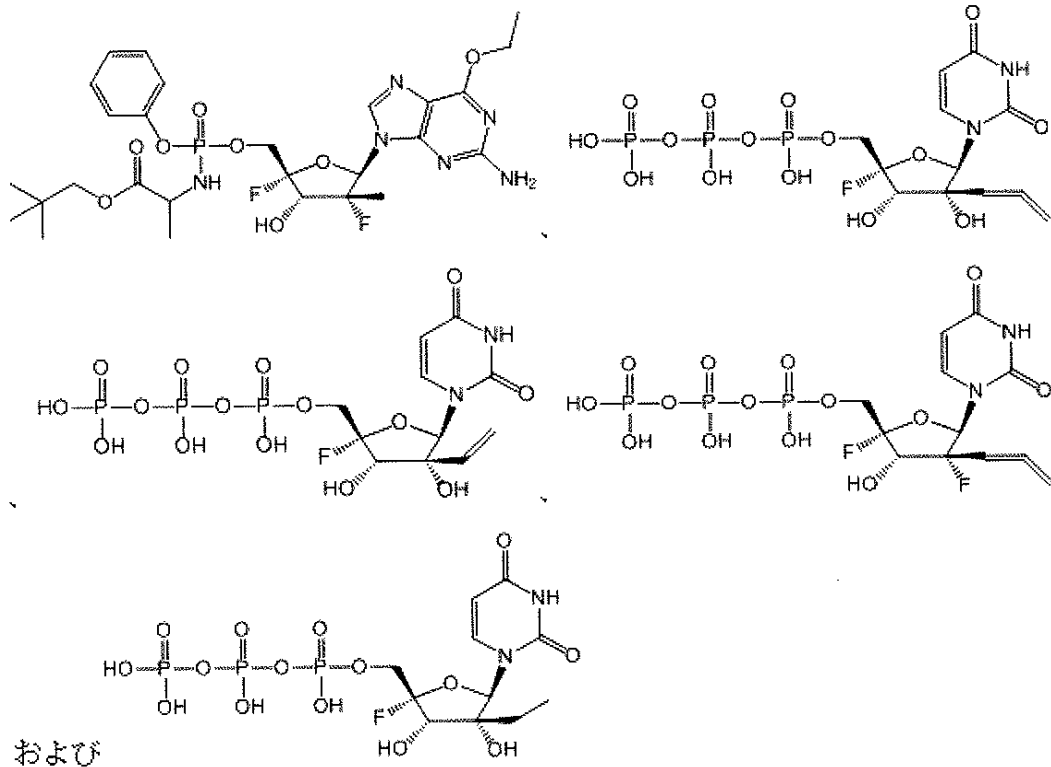
10

20

30

40

【化 3 3】



10

20

、または上記の薬剂的に許容できる塩からなる群から選択され得ない、前記式（I）の化合物またはその薬剂的に許容できる塩の使用。

< 2 >

ウイルスがピコルナウイルス科のメンバーである、上記 1 に記載の使用。

< 3 >

ピコルナウイルス科ウイルスがアフトウイルス属、エンテロウイルス属、ライノウイルス属、ヘパトウイルス属およびパレコウイルス属からなる群から選択される、上記 2 に記載の使用。

30

< 4 >

エンテロウイルス属がエンテロウイルス A 型、エンテロウイルス B 型、エンテロウイルス C 型、エンテロウイルス D 型、エンテロウイルス E 型、エンテロウイルス F 型、エンテロウイルス G 型、エンテロウイルス H 型およびエンテロウイルス J 型からなる群から選択される、上記 3 に記載の使用。

< 5 >

エンテロウイルス属が、ポリオウイルス 1 型、ポリオウイルス 2 型、ポリオウイルス 3 型、CV-A 1、CV-A 2、CV-A 3、CV-A 4、CV-A 5、CV-A 6、CV-A 7、CV-A 8、CV-A 9、CV-A 10、CV-A 11、CV-A 12、CV-A 13、CV-A 14、CV-A 15、CV-A 16、CV-A 17、CV-A 18、CV-A 19、CV-A 20、CV-A 21、CV-A 22、CV-A 23、CV-B 1、CV-B 2、CV-B 3、CV-B 4、CV-B 5、CV-B 6、エコーウイルス 1 型、エコーウイルス 2 型、エコーウイルス 3 型、エコーウイルス 4 型、エコーウイルス 5 型、エコーウイルス 6 型、エコーウイルス 7 型、エコーウイルス 9 型、エコーウイルス 11 型、エコーウイルス 12 型、エコーウイルス 13 型、エコーウイルス 14 型、エコーウイルス 15 型、エコーウイルス 16 型、エコーウイルス 17 型、エコーウイルス 18 型、エコーウイルス 19 型、エコーウイルス 20 型、エコーウイルス 21 型、エコーウイルス 24 型、エコーウイルス 25 型、エコーウイルス 26 型、エコーウイルス 27 型、エコーウイルス 29 型、エコーウイルス 30 型、エコーウイルス 31 型、エコーウイルス 32 型、エ

40

50

コーウイルス 33 型、エンテロウイルス 68 型、エンテロウイルス 69 型、エンテロウイルス 70 型、エンテロウイルス 71 型およびピリュイスク (viluisk) ヒト脳脊髄炎ウイルスからなる群から選択される、上記 3 に記載の使用。

< 6 >

エンテロウイルス属がライノウイルス A 型、ライノウイルス B 型およびライノウイルス C 型からなる群から選択される、上記 3 に記載の使用。

< 7 >

ヘパトウイルス属が A 型肝炎である、上記 3 に記載の使用。

< 8 >

パレコウイルス属がヒトパレコウイルス 1 型、ヒトパレコウイルス 2 型、ヒトパレコウイルス 3 型、ヒトパレコウイルス 4 型、ヒトパレコウイルス 5 型およびヒトパレコウイルス 6 型からなる群から選択される、上記 3 に記載の使用。

< 9 >

ピコルナウイルス科ウイルスがアクアマウイルス属、アビヘパトウイルス属、カルジオウイルス属、コサウイルス属、ディシピウイルス属、エルボウイルス属、コブウイルス属、メグリウイルス属 (Megrivirus)、サリウイルス属、サペロウイルス属、セネカウイルス属、テッシュウウイルス属およびトゥレモウイルス属からなる群から選択される、上記 2 に記載の使用。

< 10 >

ウイルスがフラビウイルス科ウイルスである、上記 1 に記載の使用。

< 11 >

フラビウイルス科ウイルスがフラビウイルス属、ヘパシウイルス属 (Hepacivirus) およびベスチウイルス属からなる群から選択される、上記 10 に記載の使用。

< 12 >

フラビウイルス科ウイルスが C 型肝炎ウイルス (HCV)、黄熱病ウイルス (YFV)、西ナイルウイルス (WNV)、デング熱ウイルス、フラビウイルス科に属する脳炎ウイルス、ブタコレラウイルスおよびウシ下痢症ウイルスからなる群から選択される、上記 10 に記載の使用。

< 13 >

フラビウイルス科に属する脳炎ウイルスが日本脳炎ウイルス (JEV) およびダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV) からなる群から選択される、上記 12 に記載の使用。

< 14 >

R^{2A} が水素である、上記 1 ~ 13 のいずれかに記載の使用。

< 15 >

R^{2A} がハロである、上記 1 ~ 13 のいずれかに記載の使用。

< 16 >

ハロがフルオロである、上記 15 に記載の使用。

< 17 >

R^{2A} が非置換 C_{1-4} アルキルである、上記 1 ~ 13 のいずれかに記載の使用。

< 18 >

R^{2A} が非置換 C_{2-4} アルケニルである、上記 1 ~ 13 のいずれかに記載の使用。

< 19 >

R^{2A} が非置換 C_{2-4} アルキニルである、上記 1 ~ 13 のいずれかに記載の使用。

< 20 >

R^{2A} が $-CHF_2$ である、上記 1 ~ 13 のいずれかに記載の使用。

< 21 >

R^{2A} が $-(CH_2)_{1-6}$ ハロゲンである、上記 1 ~ 13 のいずれかに記載の使用。

< 22 >

R^{2A} が $-(CH_2)_{1-6}F$ である、上記 1 ~ 13 のいずれかに記載の使用。

< 23 >

10

20

30

40

50

<u>R^{2A}が-(CH₂)₁₋₆Clである、上記1～13のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><24></u>	
<u>R^{2A}が-(CH₂)₁₋₆N₃である、上記1～13のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><25></u>	
<u>R^{2A}が-(CH₂)₁₋₆NH₂である、上記1～13のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><26></u>	
<u>R^{2A}が-CNである、上記1～13のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><27></u>	
<u>R^{4A}がHである、上記1～25のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><28></u>	10
<u>R^{4A}がOHである、上記1～25のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><29></u>	
<u>R^{4A}がハロである、上記1～25のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><30></u>	
<u>ハロがFである、上記29に記載の使用。</u>	
<u><31></u>	
<u>ハロがClである、上記29に記載の使用。</u>	
<u><32></u>	
<u>R^{4A}が-O-C(=O)-R^Bまたは所望により置換されたO結合型アミノ酸である、 上記1～25のいずれかに記載の使用。</u>	20
<u><33></u>	
<u>R^{4A}がN₃またはNR^{B1}R^{B2}である、上記1～25のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><34></u>	
<u>R^{5A}がHである、上記1～33のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><35></u>	
<u>R^{5A}がハロである、上記1～33のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><36></u>	
<u>R^{5A}がOHである、上記1～33のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><37></u>	30
<u>R^{5A}が所望により置換されたC₁₋₆アルキルである、上記1～33のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><38></u>	
<u>R^{5A}が所望により置換されたC₂₋₆アルケニルである、上記1～33のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><39></u>	
<u>R^{5A}が所望により置換されたC₂₋₆アルキニルである、上記1～33のいずれかに記載の使用。</u>	
<u><40></u>	
【化34】	40

が共に不在である、上記1～39のいずれかに記載の使用。

<41>

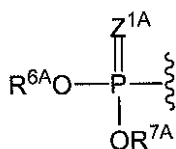
R^{1A}が水素である、上記1～40のいずれかに記載の使用。

<42>

R^{1A}が所望により置換されたアシルまたは所望により置換されたO結合型アミノ酸である、上記1～40のいずれかに記載の使用。

<43>

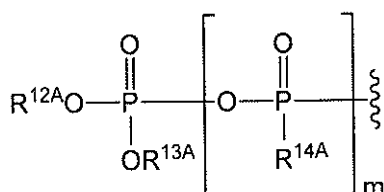
R^{1A} が
【化 3 5】



である、上記 1 ～ 4 0 のいずれかに記載の使用。

< 4 4 >

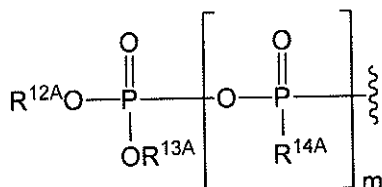
R^{6A} が
【化 3 6】



であり、 R^{7A} が不在または水素であり、 m が 0 である、上記 4 3 に記載の使用。

< 4 5 >

R^{6A} が
【化 3 7】



であり、 R^{7A} が不在または水素であり、 m が 1 である、上記 4 3 に記載の使用。

< 4 6 >

R^{6A} および R^{7A} が独立して不在または水素である、上記 4 3 に記載の使用。

< 4 7 >

R^{6A} および R^{7A} が独立して、所望により置換された C_{1-24} アルキル、所望により置換された C_{2-24} アルケニル、所望により置換された C_{2-24} アルキニル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) である、上記 4 3 に記載の使用。

< 4 8 >

R^{6A} および R^{7A} が独立して、所望により置換された $^*-(\text{CR}^{15A}\text{R}^{16A})_p-\text{O}-\text{C}_{1-24}$ アルキルまたは所望により置換された $^*-(\text{CR}^{17A}\text{R}^{18A})_q-\text{O}-\text{C}_{1-24}$ アルケニルである、上記 4 3 に記載の使用。

< 4 9 >

R^{6A} および R^{7A} が独立して

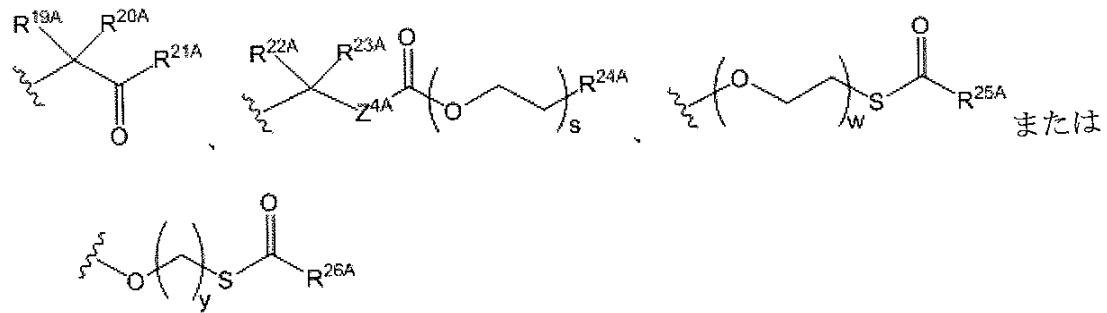
10

20

30

40

【化 3 8】



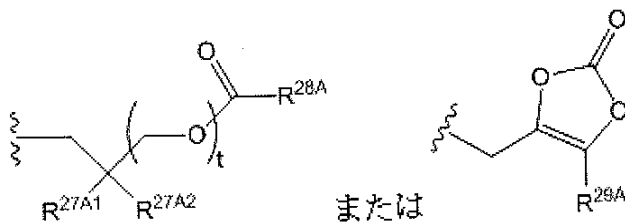
10

である、上記 4 3 に記載の使用。

< 5 0 >

R^{6A} および R^{7A} が独立して

【化 3 9】



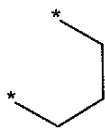
20

である、上記 4 3 に記載の使用。

< 5 1 >

R^{6A} および R^{7A} が一緒になって所望により置換された

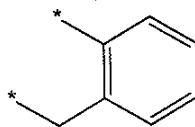
【化 4 0】



30

および所望により置換された

【化 4 1】



からなる群から選択される部分を形成し、 R^{6A} および R^{7A} に連結された酸素、リンおよび前記部分が 6 員～10 員の環系を形成する、上記 4 3 に記載の使用。

40

< 5 2 >

Z^{1A} が O である、上記 4 3～5 1 のいずれかに記載の使用。

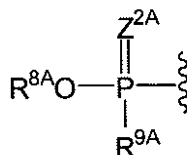
< 5 3 >

Z^{1A} が S である、上記 4 3～5 1 のいずれかに記載の使用。

< 5 4 >

R^{1A} が

【化 4 2】



である、上記 1 ～ 4 3 のいずれかに記載の使用。

< 5 5 >

R^{8A} が所望により置換されたアリールである、上記 5 4 に記載の使用。

10

< 5 6 >

R^{8A} が所望により置換されたヘテロアリールである、上記 5 4 に記載の使用。

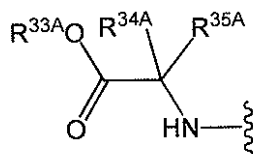
< 5 7 >

R^{9A} が所望により置換された N 結合型アミノ酸または所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体である、上記 5 4 ～ 5 6 のいずれかに記載の使用。

< 5 8 >

R^{9A} が

【化 4 3】



20

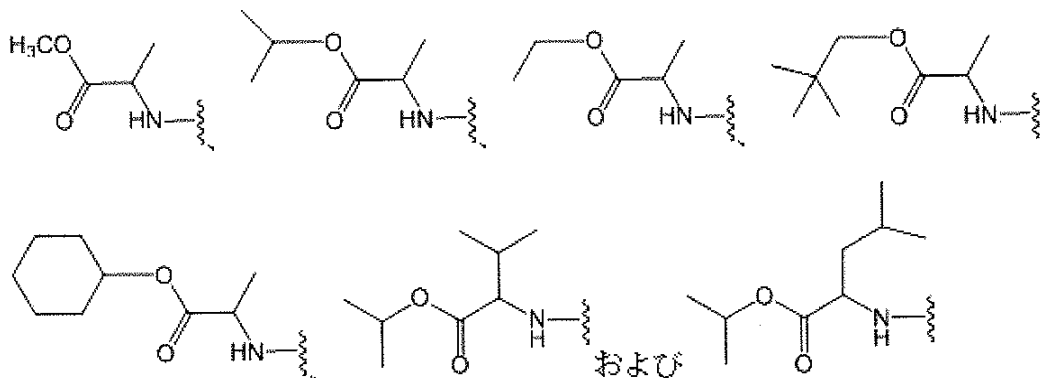
であり、式中、R^{33A} が水素、所望により置換された C₁₋₆ アルキル、所望により置換された C₃₋₆ シクロアルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたアリール (C₁₋₆ アルキル) および所望により置換されたハロアルキルからなる群から選択され；R^{34A} が水素、所望により置換された C₁₋₆ アルキル、所望により置換された C₁₋₆ ハロアルキル、所望により置換された C₃₋₆ シクロアルキル、所望により置換された C₆ アリール、所望により置換された C₁₀ アリールおよび所望により置換されたアリール (C₁₋₆ アルキル) からなる群から選択され；R^{35A} が水素または所望により置換された C₁₋₄ アルキルであり；あるいは、R^{34A} および R^{35A} が一緒になって所望により置換された C₃₋₆ シクロアルキルを形成している、上記 5 7 に記載の使用。

30

< 5 9 >

R^{9A} が

【化 4 4】



40

からなる群から選択される、上記 5 7 に記載の使用。

50

< 6 0 >

Z^{2A} が O である、上記 5 4 ~ 5 9 のいずれかに記載の使用。

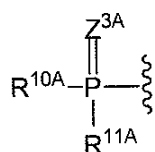
< 6 1 >

Z^{2A} が S である、上記 5 4 ~ 5 9 のいずれかに記載の使用。

< 6 2 >

R^{1A} が

【化 4 5】



10

である、上記 1 ~ 4 0 のいずれかに記載の使用。

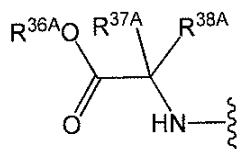
< 6 3 >

R^{10A} および R^{11A} が独立して所望により置換された N 結合型アミノ酸または所望により置換された N 結合型アミノ酸エステル誘導体である、上記 6 2 に記載の使用。

< 6 4 >

R^{10A} および R^{11A} が独立して

【化 4 6】



20

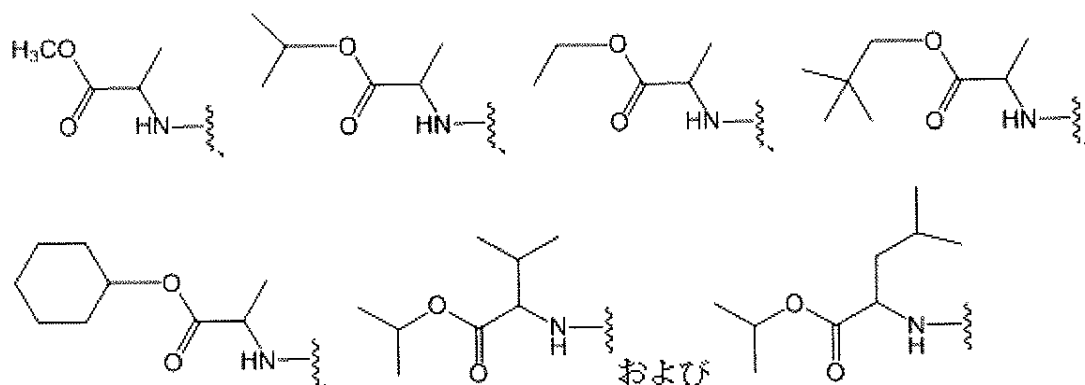
であり、式中、 R^{36A} が水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) および所望により置換されたハロアルキルからなる群から選択され； R^{37A} が水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{1-6} ハロアルキル、所望により置換された C_{3-6} シクロアルキル、所望により置換された C_6 アリール、所望により置換された C_{10} アリールおよび所望により置換されたアリール (C_{1-6} アルキル) からなる群から選択され； R^{38A} が水素または所望により置換された C_{1-4} アルキルであり；あるいは、 R^{37A} および R^{38A} が一緒になって所望により置換された C_{3-6} シクロアルキルを形成している、上記 6 2 に記載の化合物。

30

< 6 5 >

R^{10A} および R^{11A} が独立して

【化 4 7】



10

からなる群から選択される、上記 6 4 に記載の使用。

< 6 6 >

Z^{3A} が O である、上記 6 2 ~ 6 5 のいずれかに記載の使用。

< 6 7 >

Z^{3A} が S である、上記 6 2 ~ 6 5 のいずれかに記載の使用。

< 6 8 > R^{3A} が H である、上記 4 0 ~ 6 7 のいずれかに記載の使用。

20

< 6 9 >

R^{3A} がハロである、上記 4 0 ~ 6 7 のいずれかに記載の使用。

< 7 0 >

ハロがフルオロである、上記 6 9 に記載の使用。

< 7 1 >

ハロがクロロである、上記 6 9 に記載の使用。

< 7 2 > R^{3A} が OH である、上記 4 0 ~ 6 7 のいずれかに記載の使用。

< 7 3 >

R^{3A} が $-OC(=O)R^{3A}$ または所望により置換された O 結合型アミノ酸である、
上記 4 0 ~ 6 7 のいずれかに記載の使用。

30

< 7 4 >

R^{3A} および R^{4A} が共にカルボニルを介して連結された酸素原子であり 5 員環を形成
している、上記 4 0 ~ 6 7 のいずれかに記載の使用。

< 7 5 >

【化 4 8】

がそれぞれ単結合である、上記 1 ~ 3 9 のいずれかに記載の使用。

< 7 6 >

R^{1B} が O⁻ または OH である、上記 7 5 に記載の使用。

40

< 7 7 >

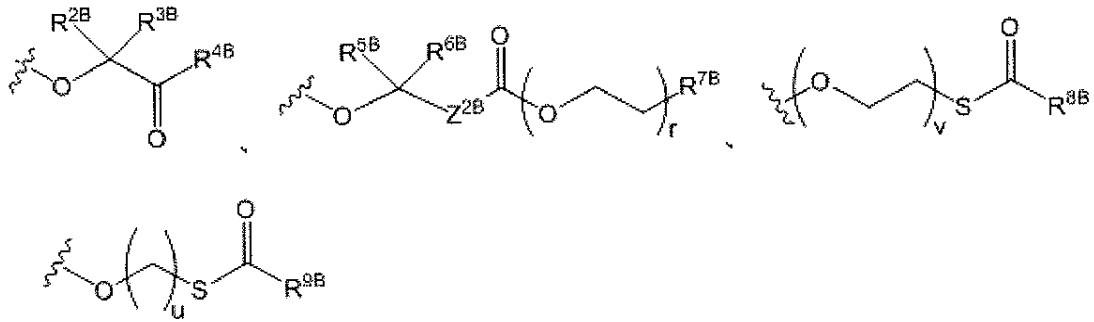
R^{1B} が $-O-$ 所望により置換された C_{1-6} アルキルである、上記 7 5 に記載の使用

o

< 7 8 >

R^{1B} が

【化 4 9】



10

、所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体である、上記 7 5 に記載の使用。

< 7 9 >

R^A が水素である、上記 1 ~ 7 8 のいずれかに記載の使用。

< 8 0 >

R^A が重水素である、上記 1 ~ 7 8 のいずれかに記載の使用。

< 8 1 >

R^A が非置換 C₁₋₃ アルキルである、上記 1 ~ 7 8 のいずれかに記載の使用。

20

< 8 2 >

R^A が非置換 C₂₋₄ アルケニルである、上記 1 ~ 7 8 のいずれかに記載の使用。

< 8 3 >

R^A が非置換 C₂₋₃ アルキニルである、上記 1 ~ 7 8 のいずれかに記載の使用。

< 8 4 >

R^A がシアノである、上記 1 ~ 7 8 のいずれかに記載の使用。

< 8 5 >

R^{a1} および R^{a2} が共に水素である、上記 1 ~ 8 4 のいずれかに記載の使用。

< 8 6 >

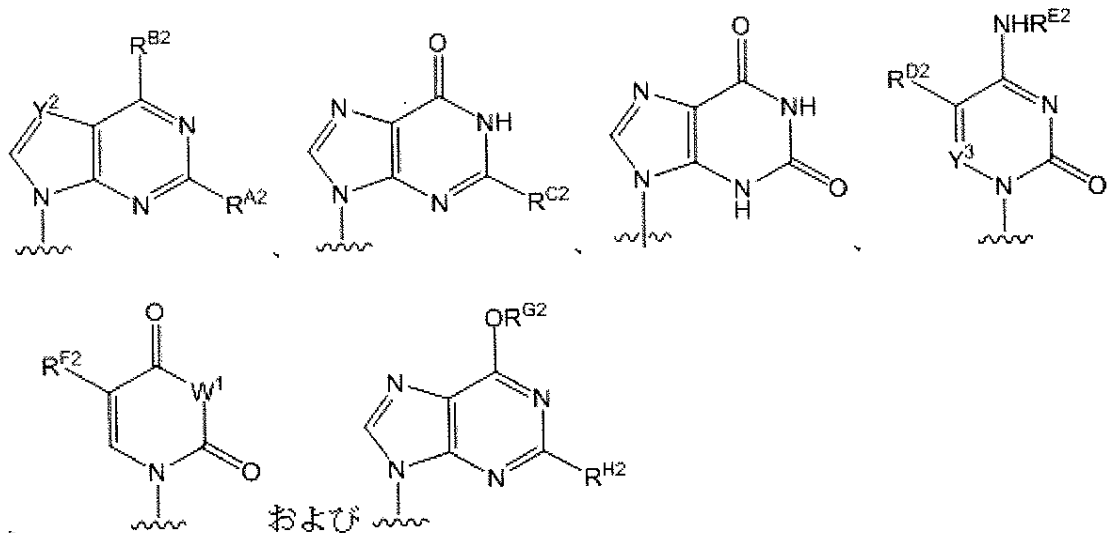
R^{a1} および R^{a2} が共に重水素である、上記 1 ~ 8 4 のいずれかに記載の使用。

30

< 8 7 >

B^{1A} が

【化 5 0】



40

からなる群から選択され；

50

式中、

R^{A2} が水素、ハロゲンおよび NHR^{J2} からなる群から選択され、式中、 R^{J2} は水素、 $-C(=O)R^{K2}$ および $-C(=O)OR^{L2}$ からなる群から選択され；

R^{B2} がハロゲンまたは NHR^{W2} であり、式中、 R^{W2} は水素、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニル、所望により置換された C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{M2}$ および $-C(=O)OR^{N2}$ からなる群から選択され；

R^{C2} が水素または NHR^{O2} であり、式中、 R^{O2} は水素、 $-C(=O)R^{P2}$ および $-C(=O)OR^{Q2}$ からなる群から選択され；

R^{D2} が水素、重水素、ハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され；

R^{E2} が水素、ヒドロキシ、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{R2}$ および $-C(=O)OR^{S2}$ からなる群から選択され；

R^{F2} が水素、ハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され；

Y^2 および Y^3 が独立して N または CR^{I2} であり、式中、 R^{I2} は水素、ハロゲン、所望により置換された C_{1-6} アルキル、所望により置換された C_{2-6} アルケニルおよび所望により置換された C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され；

W^1 が NH 、 $-NCH_2-OC(=O)CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$ または $-(CH_2)_{1-2}-O-P(=O)(OW^{1A})_2$ であり、式中、 W^{1A} は不在、水素および所望により置換された C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

R^{G2} が所望により置換された C_{1-6} アルキルであり；

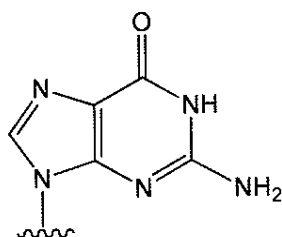
R^{H2} が水素または NHR^{T2} であり、式中、 R^{T2} は独立して水素、 $-C(=O)R^{U2}$ および $-C(=O)OR^{V2}$ からなる群から選択され；

R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} および R^{V2} が独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール (C_{1-6} アルキル)、ヘテロアリール (C_{1-6} アルキル) およびヘテロシクリル (C_{1-6} アルキル) からなる群から選択される、上記 1～86 のいずれかに記載の使用。

< 88 >

B^{1A} が

【化 51】



である、上記 87 に記載の使用。

< 89 >

B^{1A} が

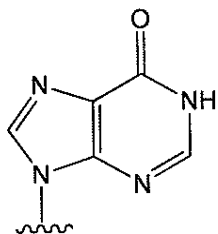
10

20

30

40

【化 5 2】



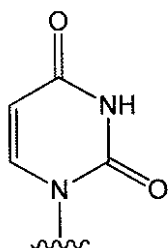
である、上記 8 7 に記載の使用。

10

< 9 0 >

B¹ A が

【化 5 3】



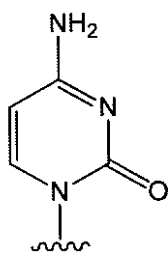
20

である、上記 8 7 に記載の使用。

< 9 1 >

B¹ A が

【化 5 4】



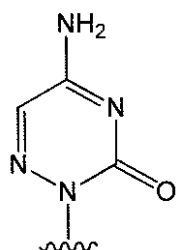
30

である、上記 8 7 に記載の使用。

< 9 2 >

B¹ A が

【化 5 5】



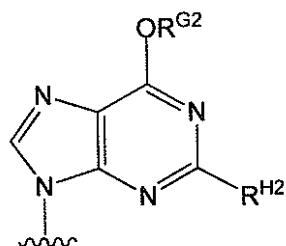
40

である、上記 8 7 に記載の使用。

< 9 3 >

B¹ A が

【化 5 6】



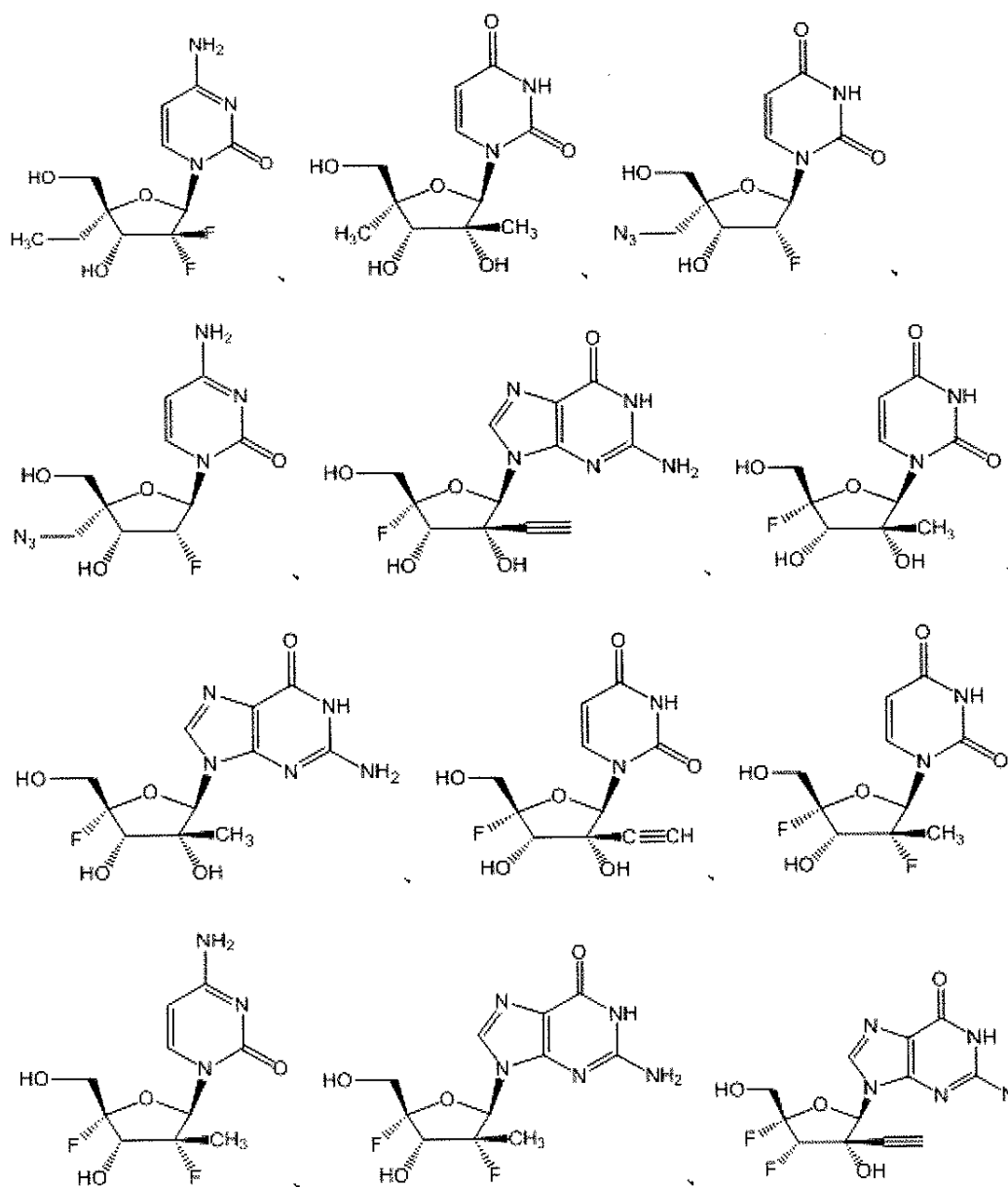
である、上記 8 7 に記載の使用。

10

< 9 4 >

化合物が

【化 5 7】

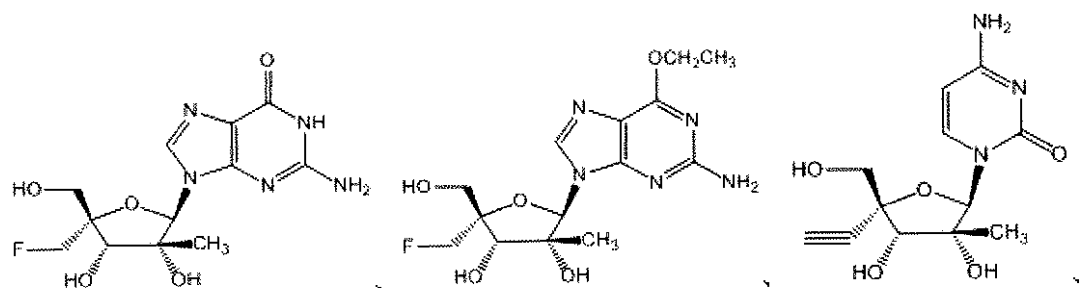


20

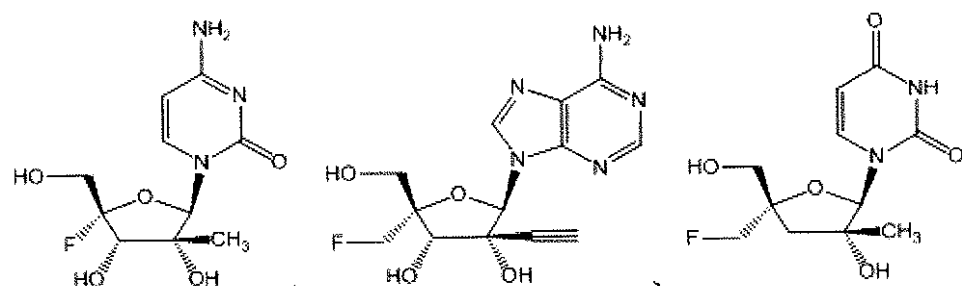
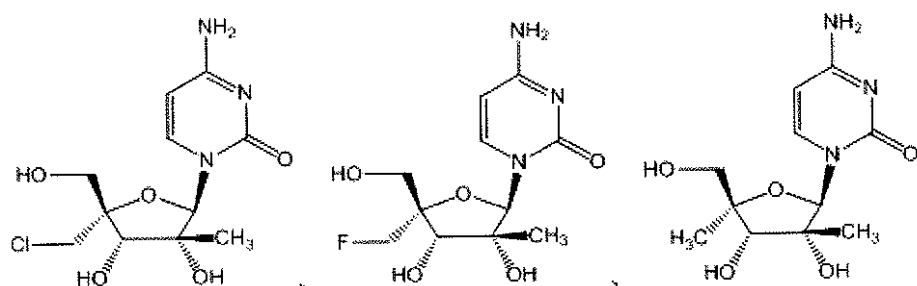
30

40

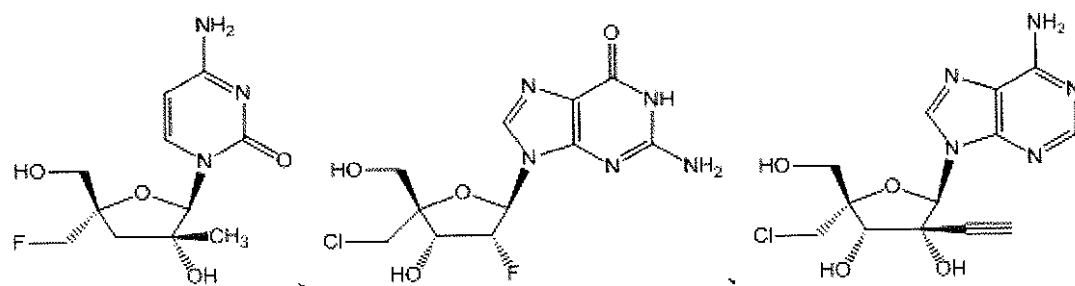
【化 5 8】



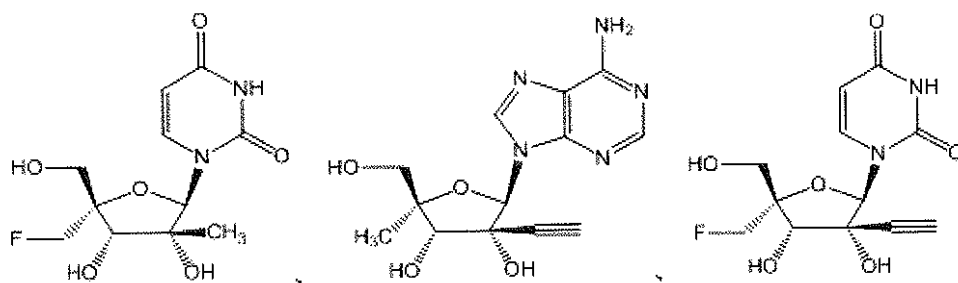
10



20

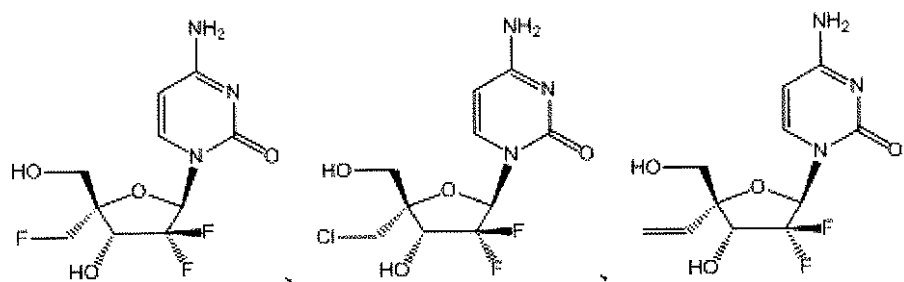


30

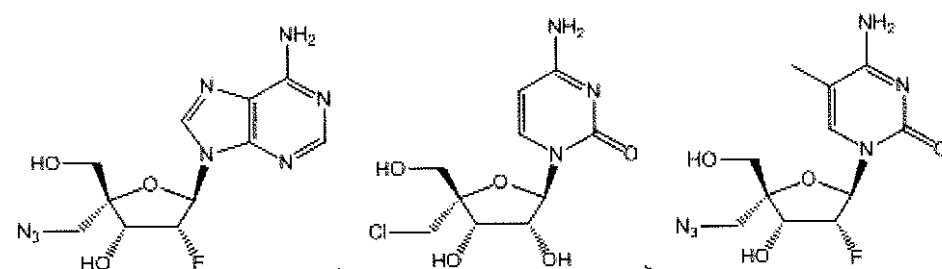
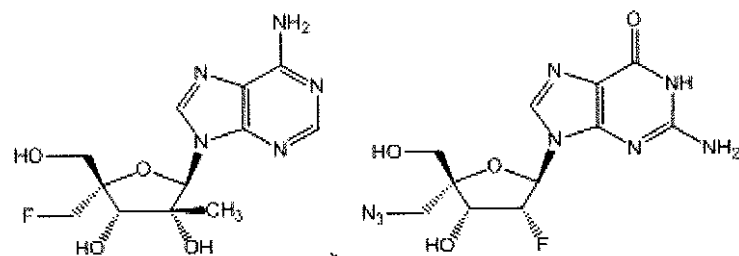


40

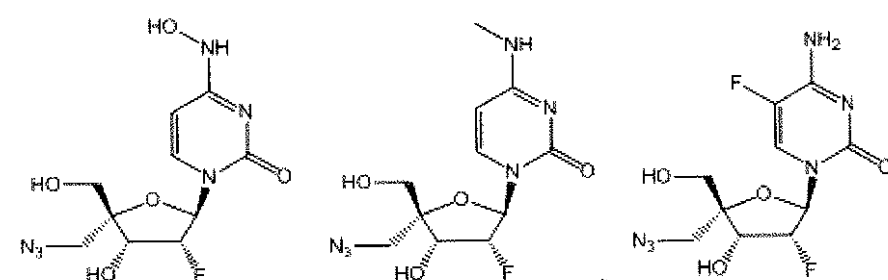
【化 5 9】



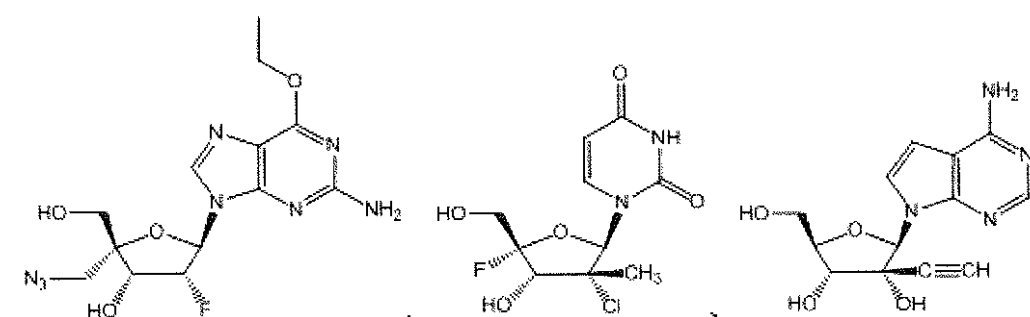
10



20

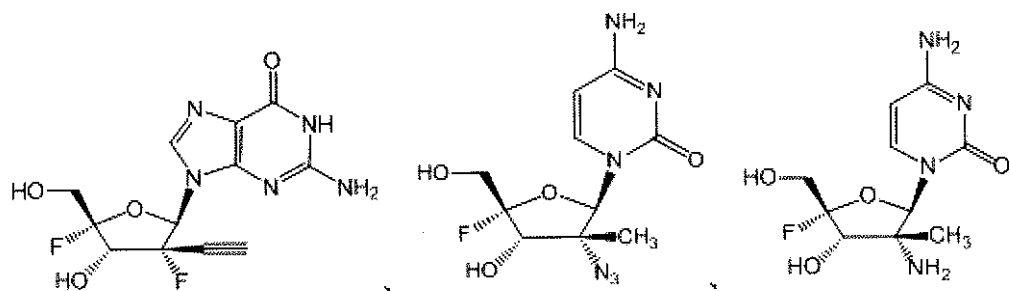


30

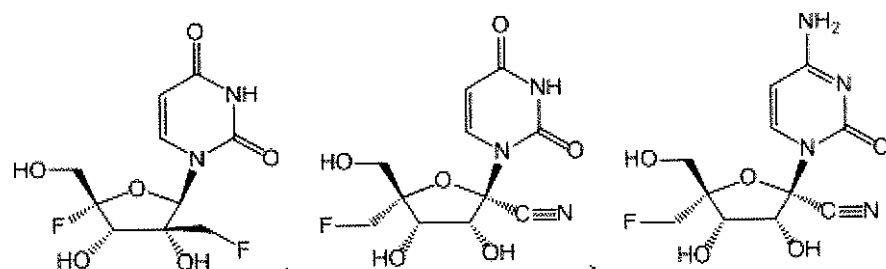
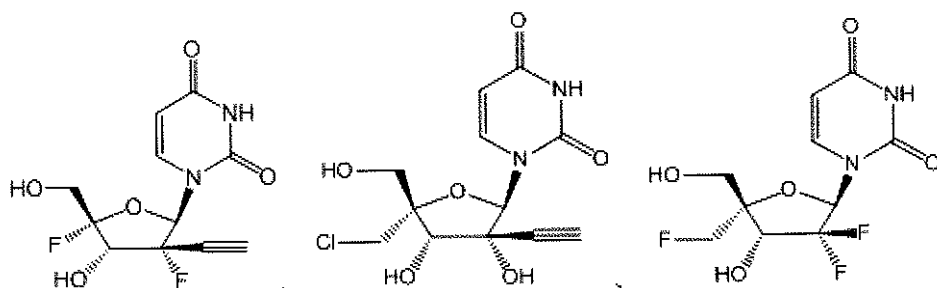


40

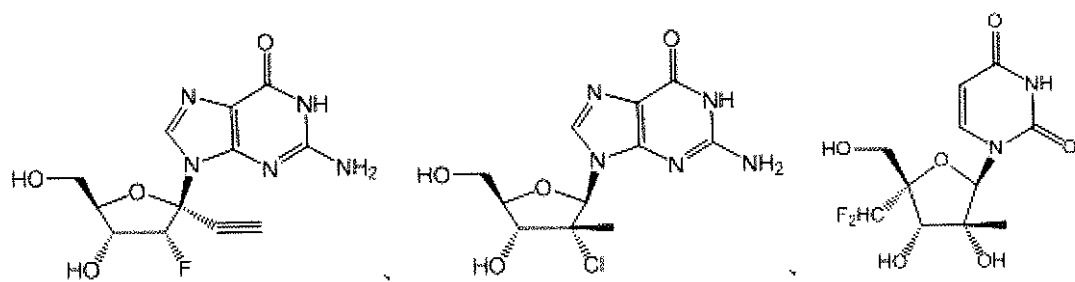
【化 60】



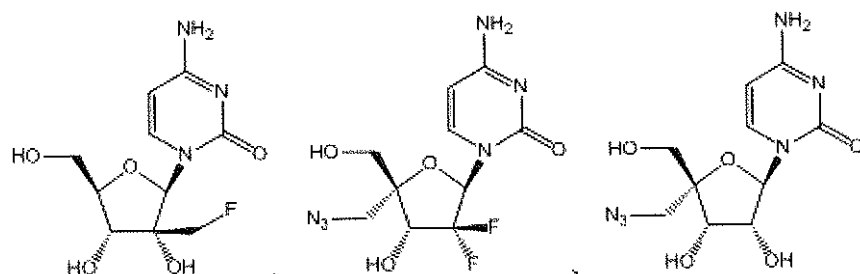
10



20

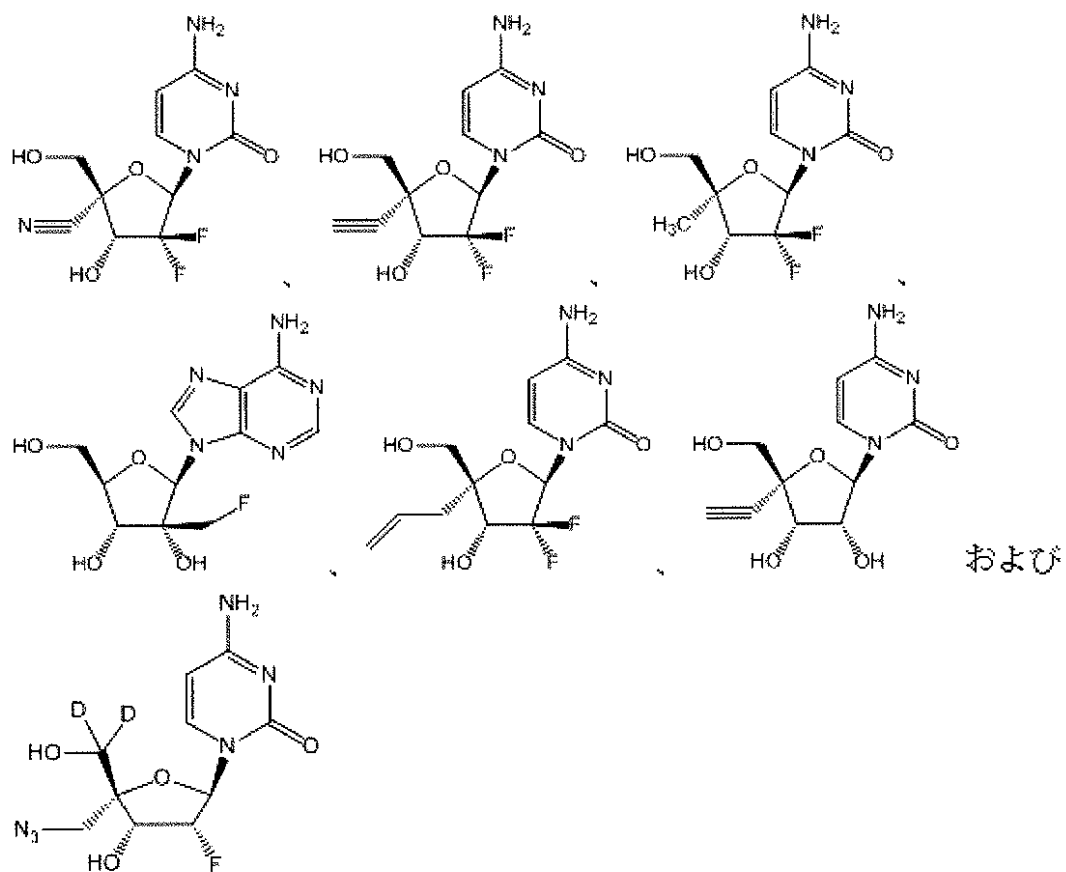


30



40

【化 6 1】

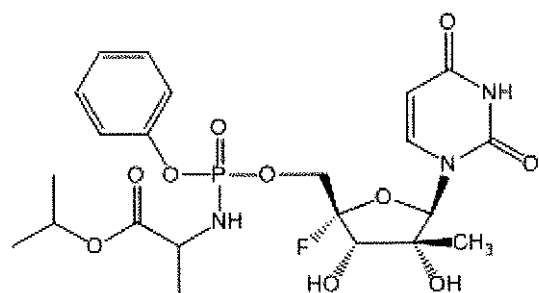


、または上記の薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される、上記 1 に記載の使用。

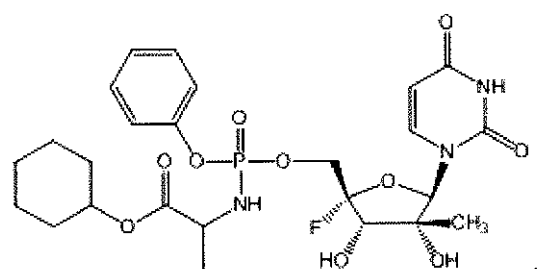
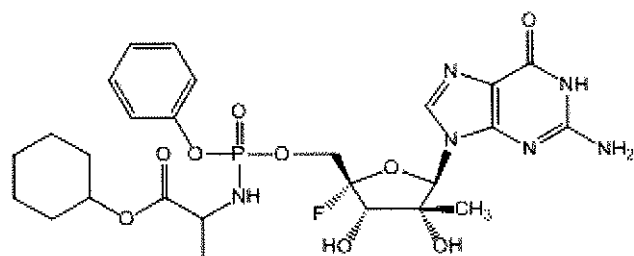
< 9 5 >

化合物が

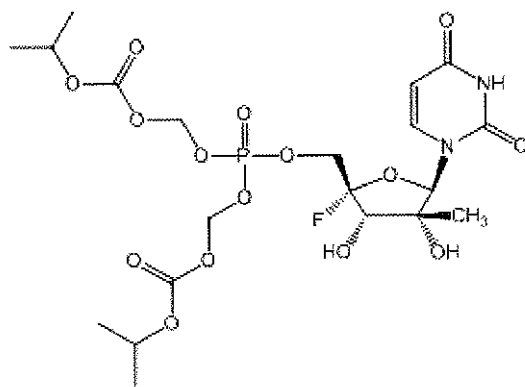
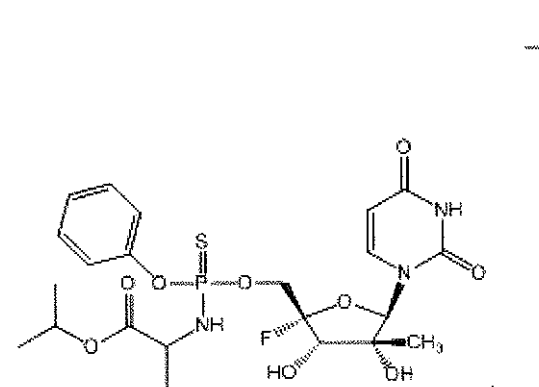
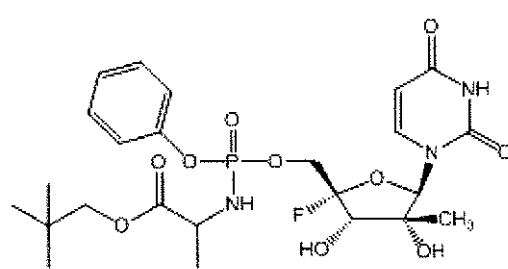
【化 6 2】



10

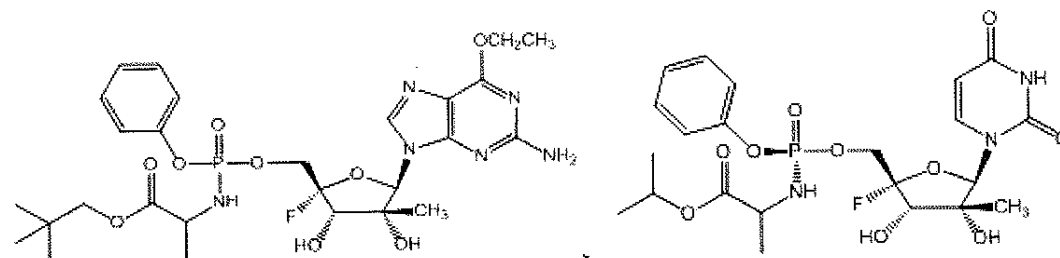
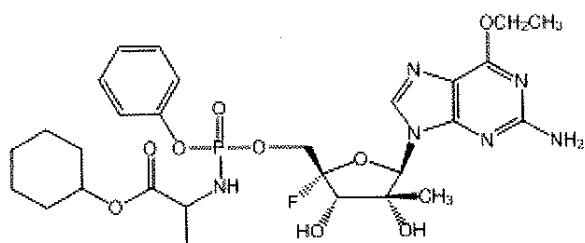


20

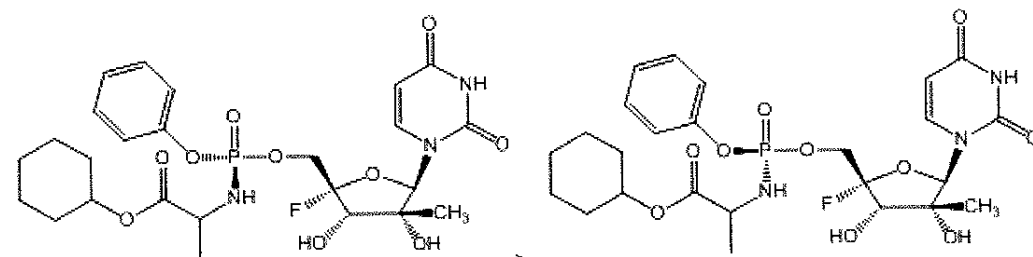


30

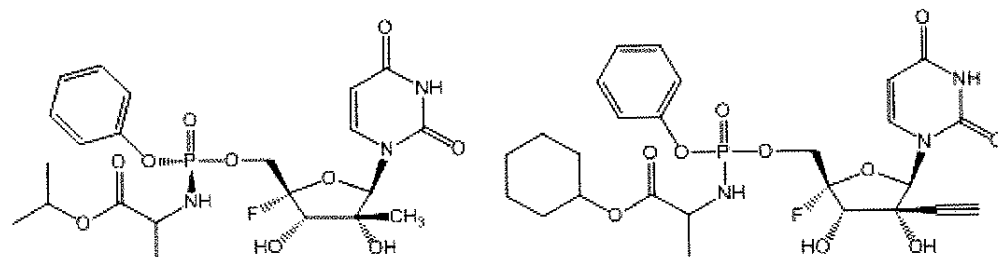
【化 6 3】



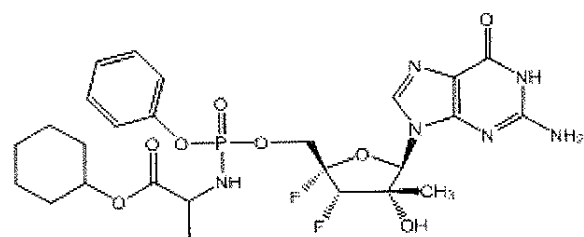
10



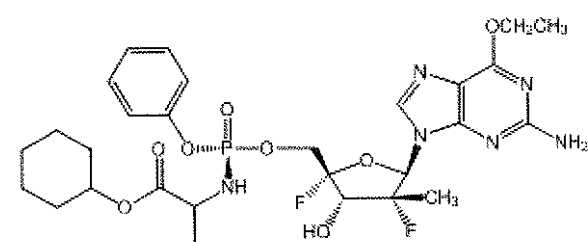
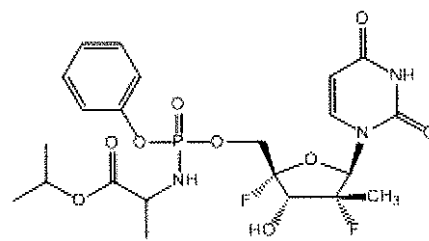
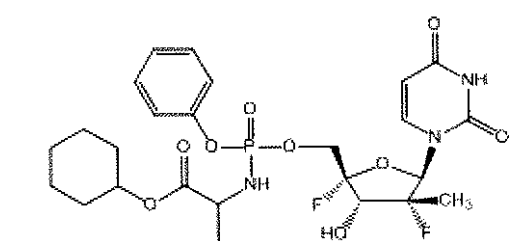
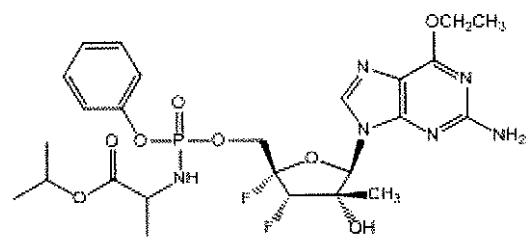
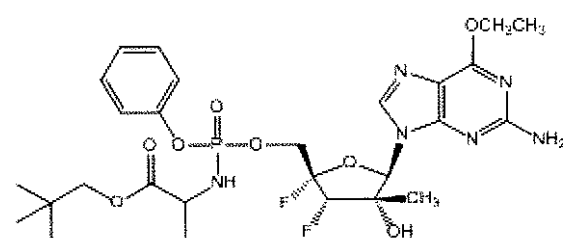
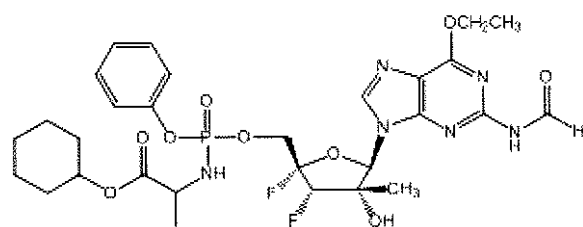
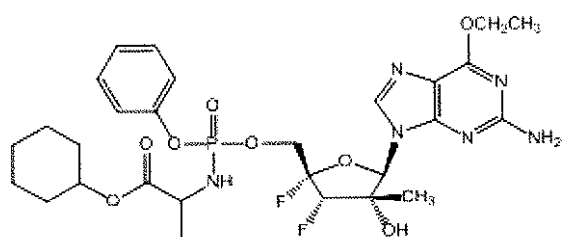
20



30



【化 6 4】

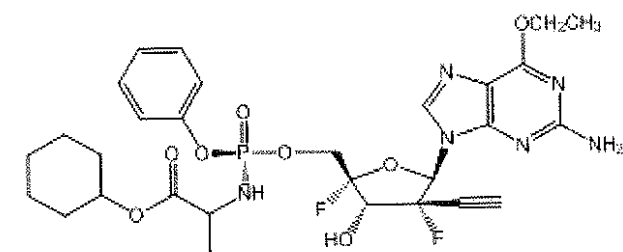
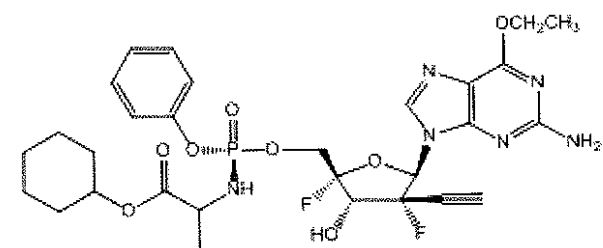
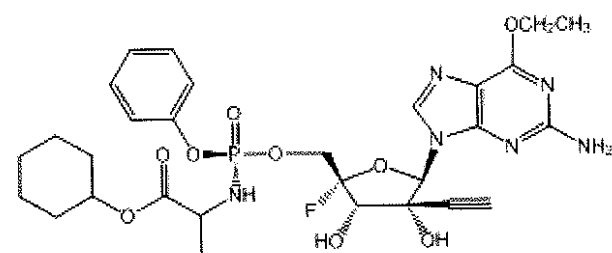
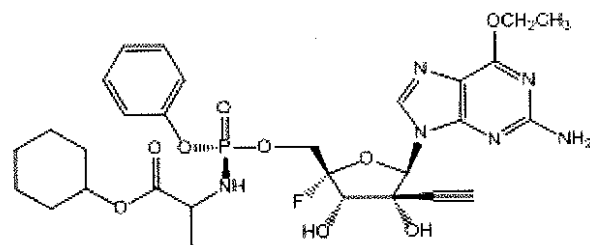
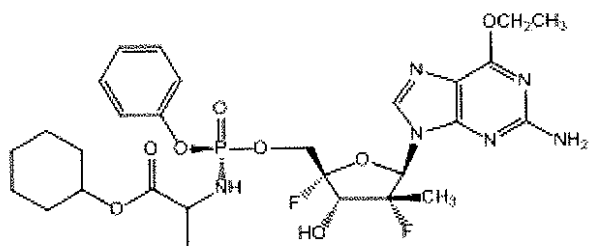


10

20

30

【化 6 5】

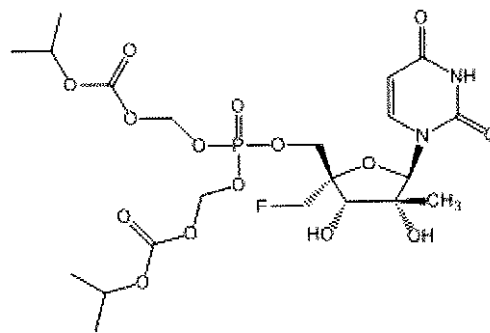
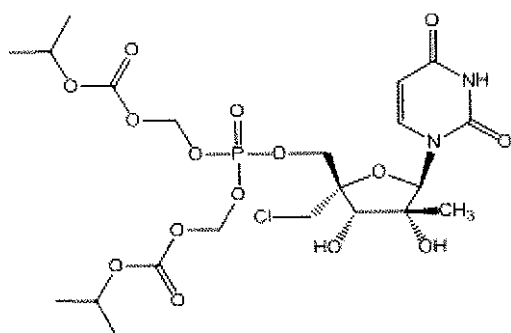
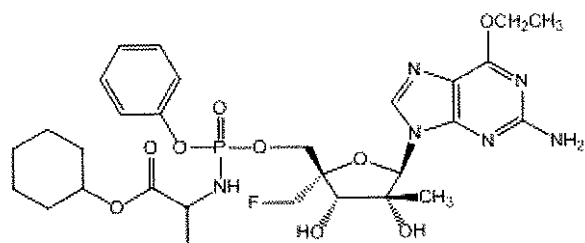


10

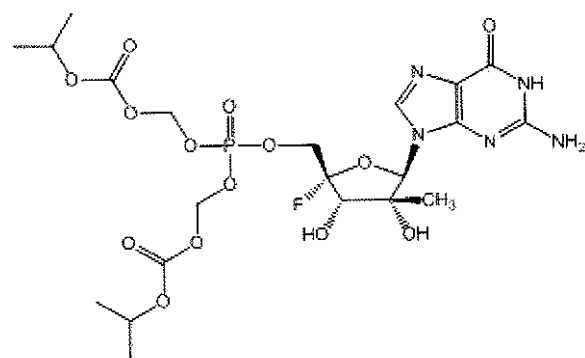
20

30

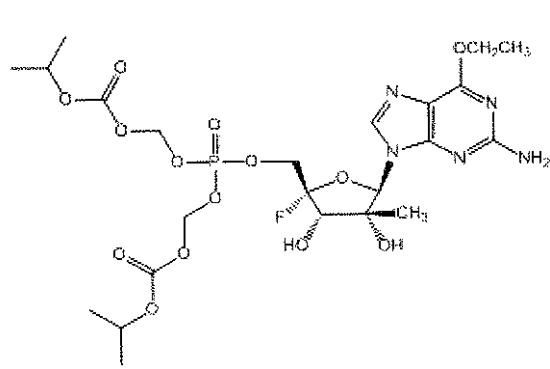
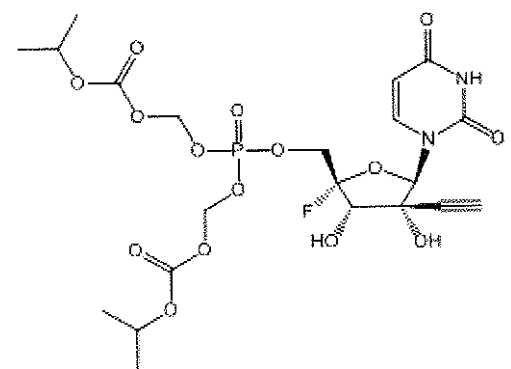
【化 6 6】



10

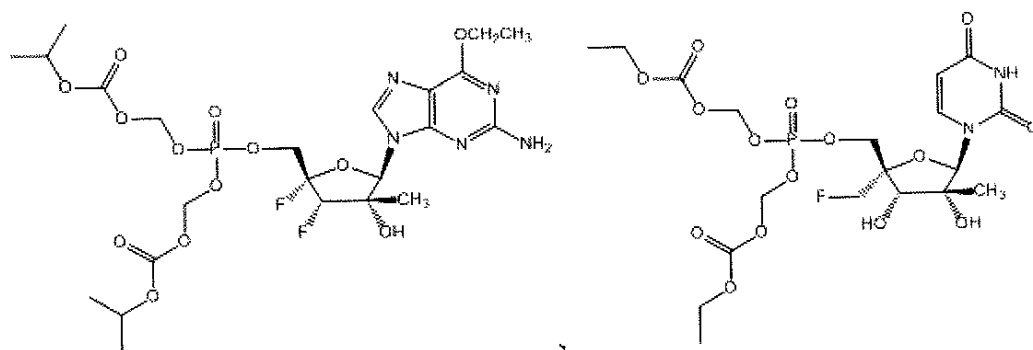


20

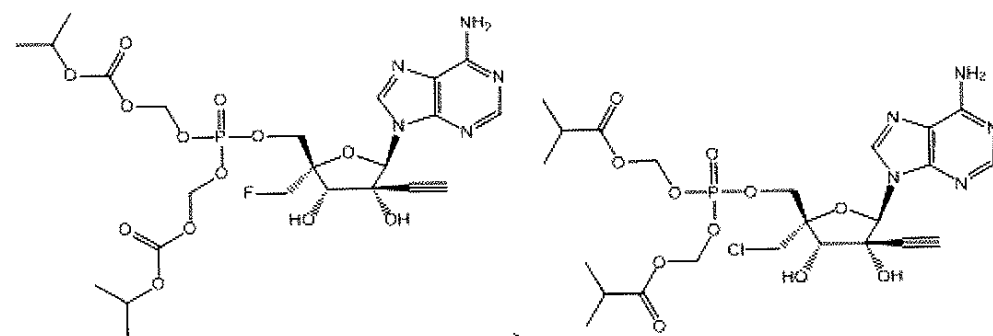


30

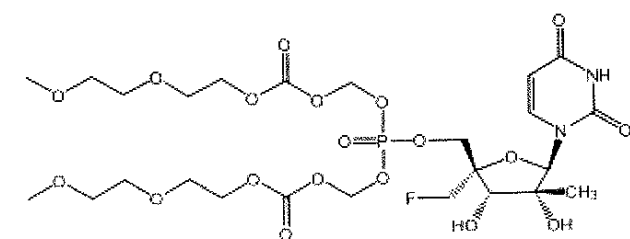
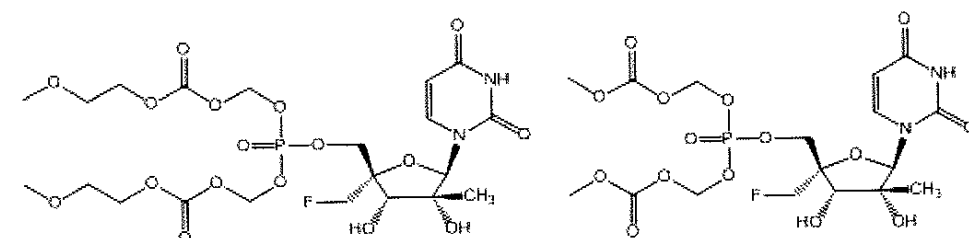
【化 6 7】



10

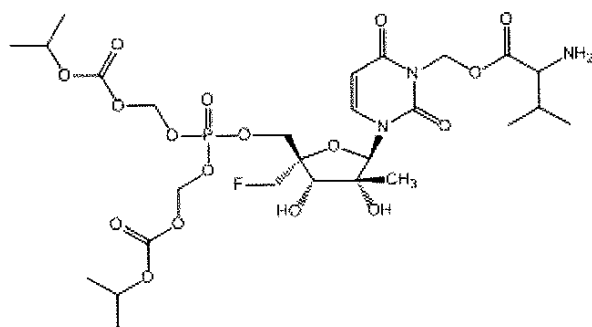


20

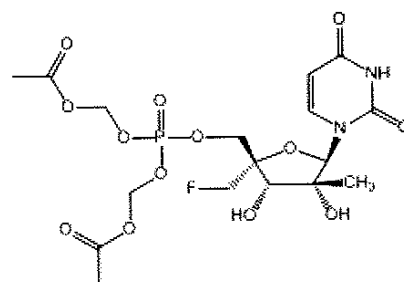
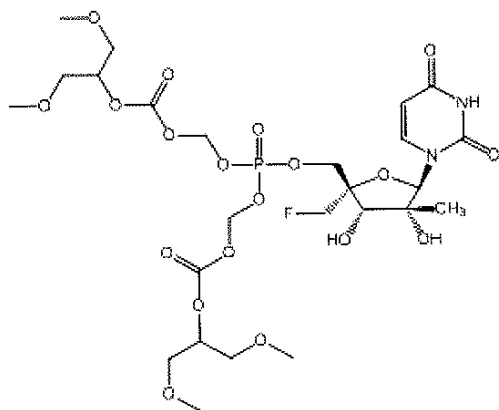


30

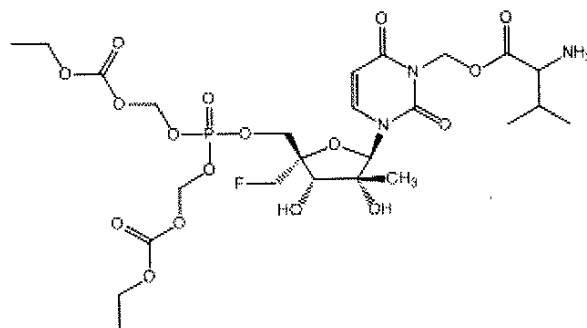
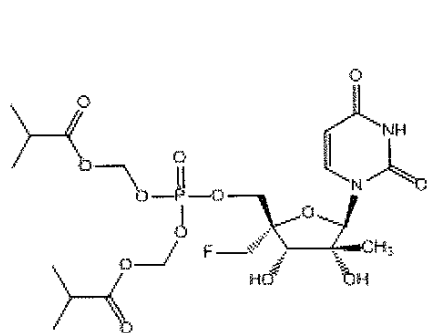
【化 6 8】



10

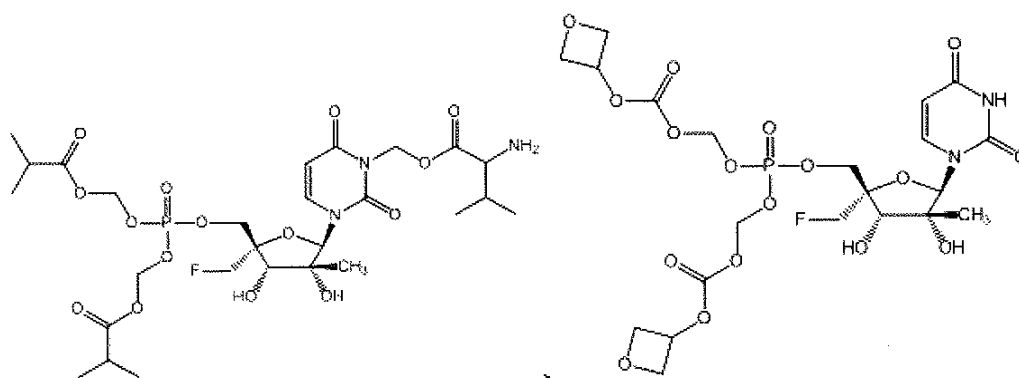


20

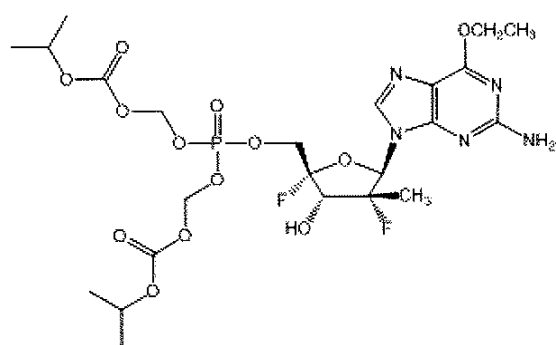


30

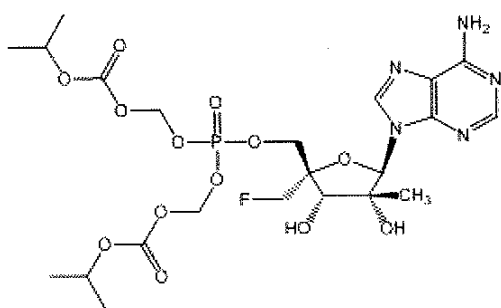
【化 6 9】



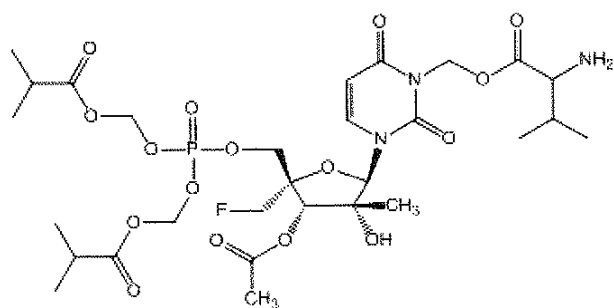
10



20

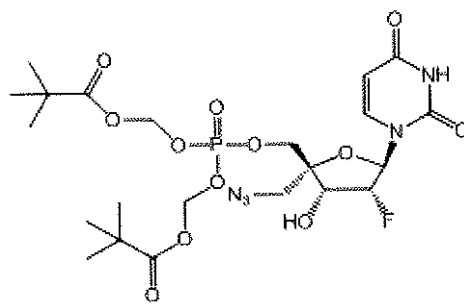
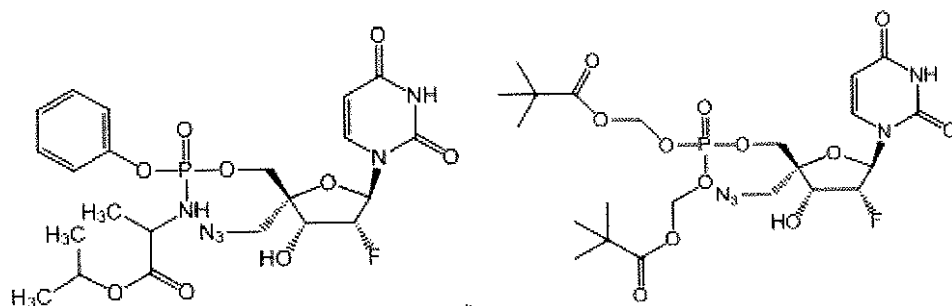


30

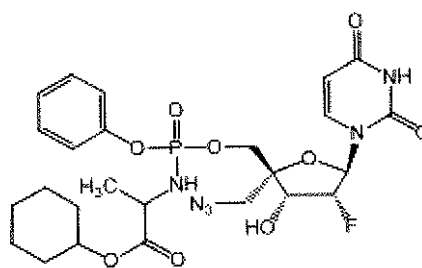
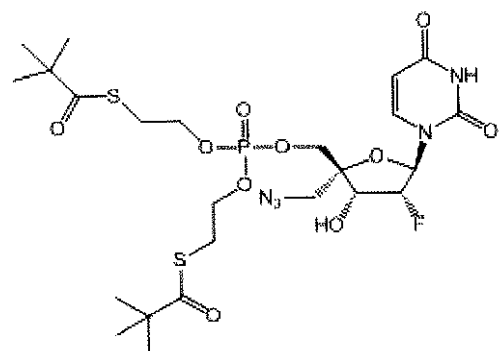


40

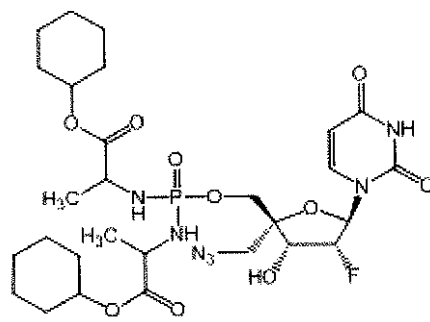
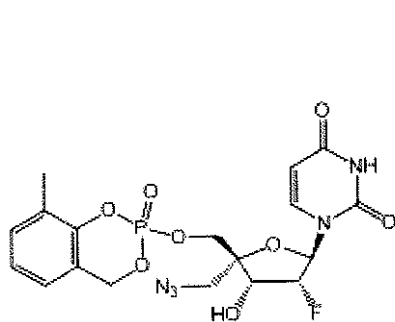
【化 7 0】



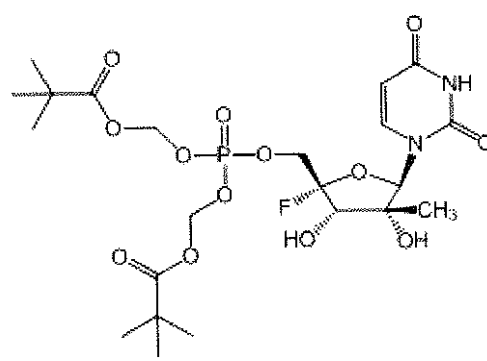
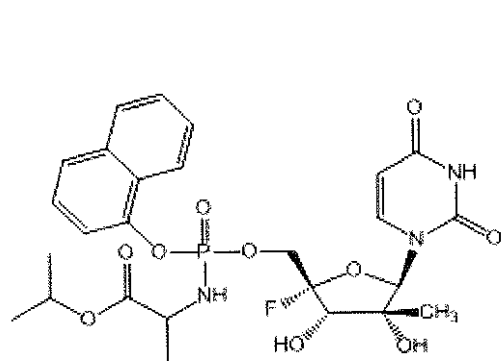
10



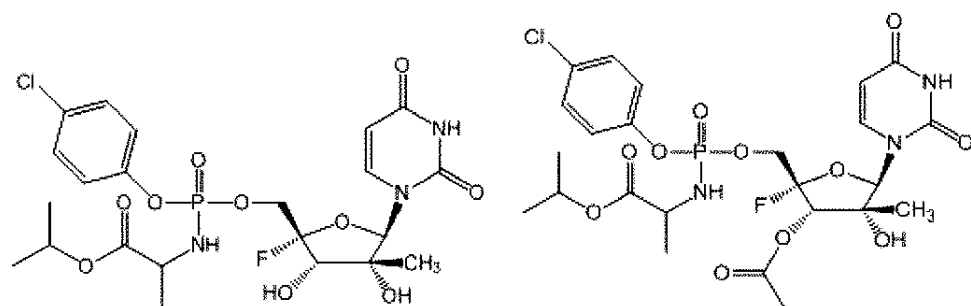
20



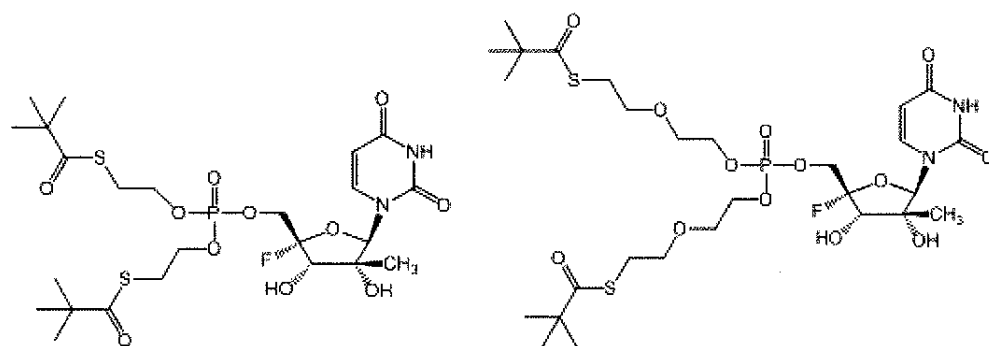
30



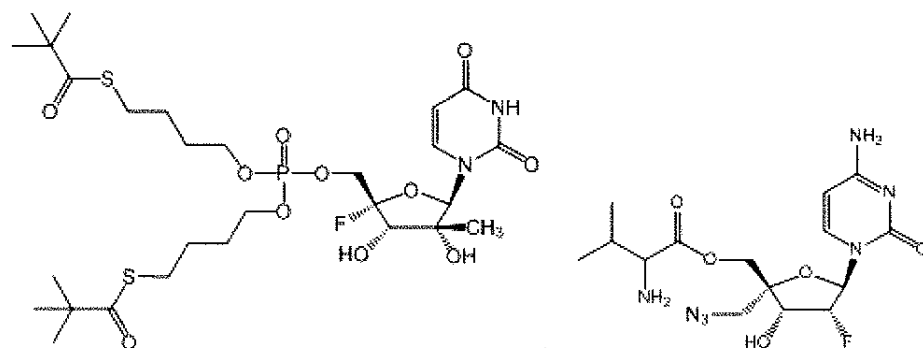
【化 7 1】



10

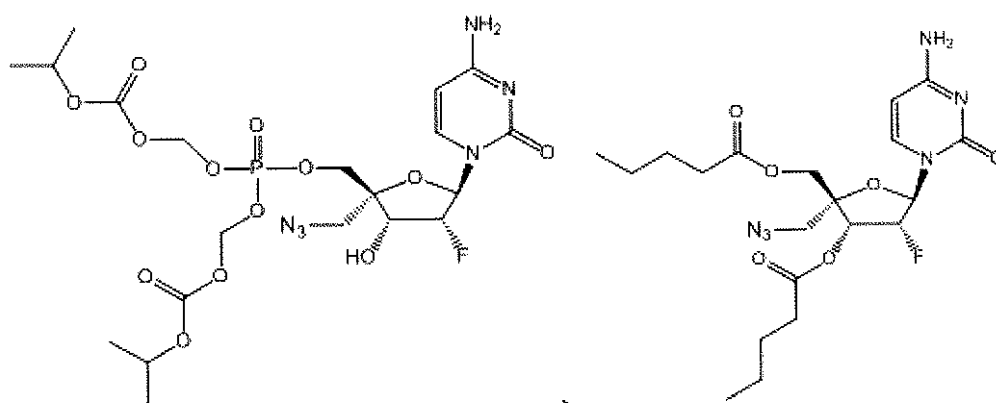


20

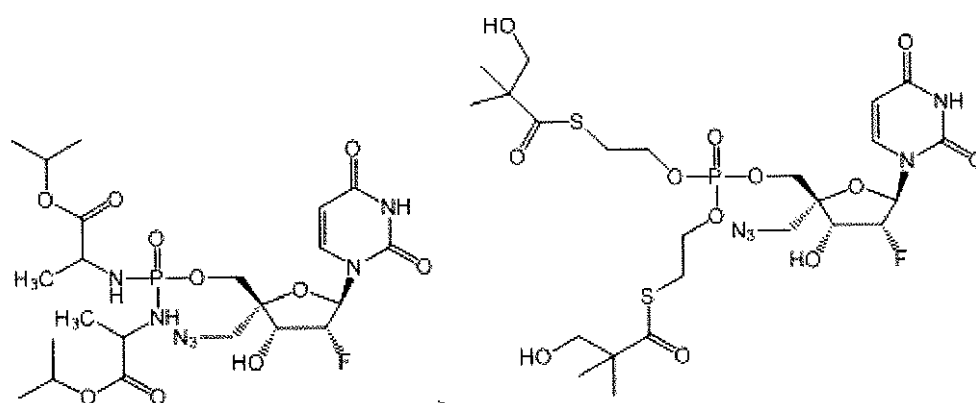


30

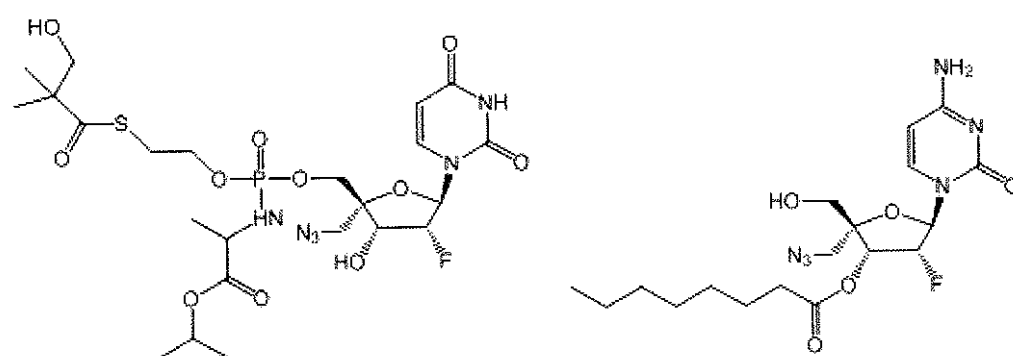
【化 7 2】



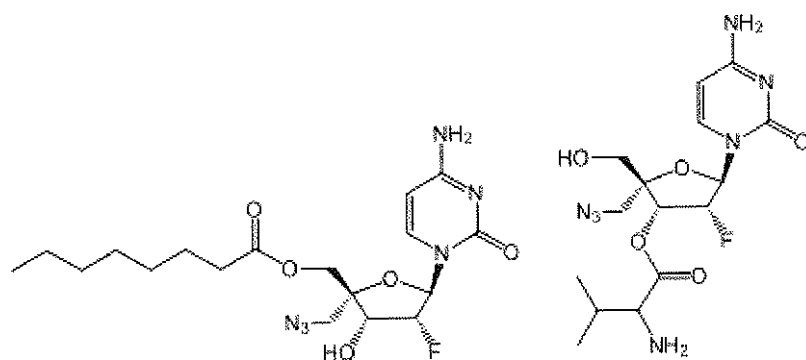
10



20

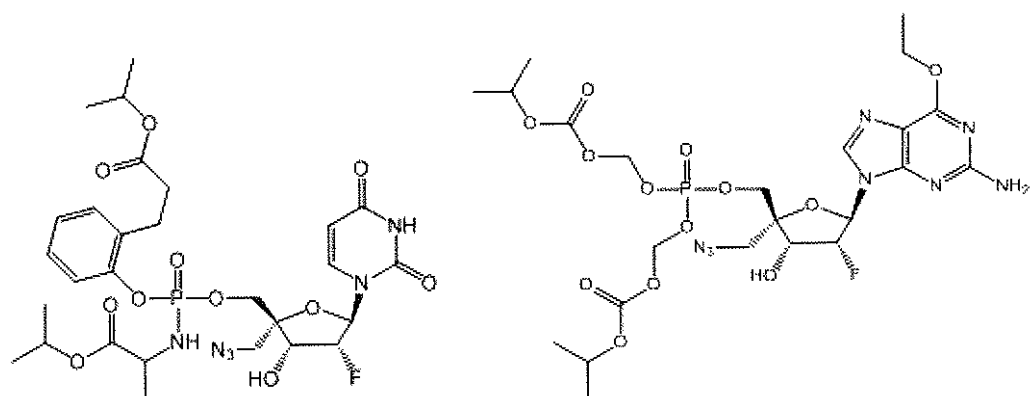


30

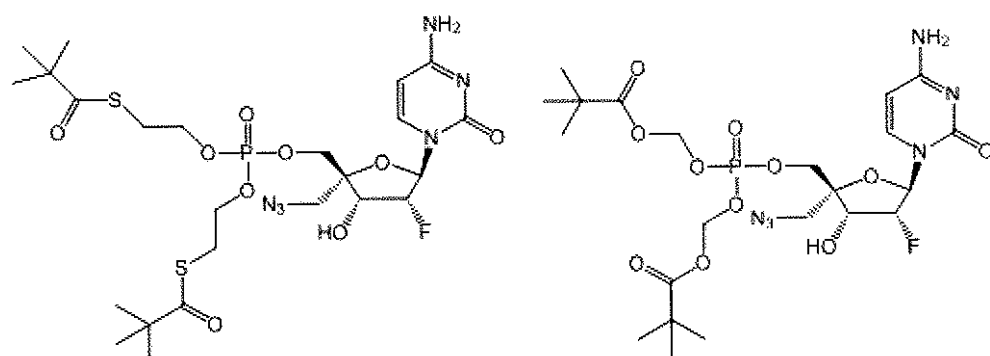


40

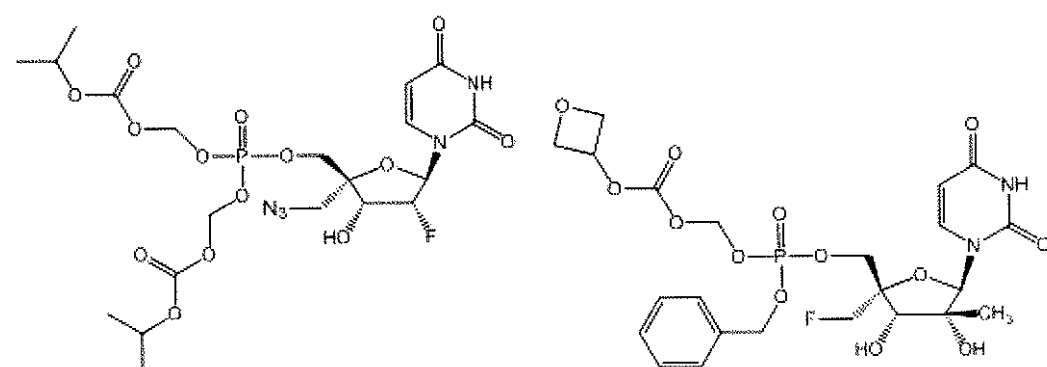
【化 7 3】



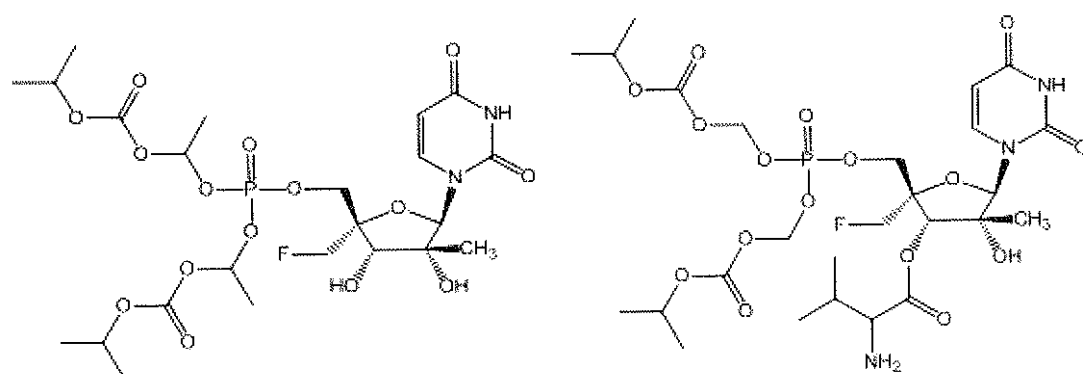
10



20

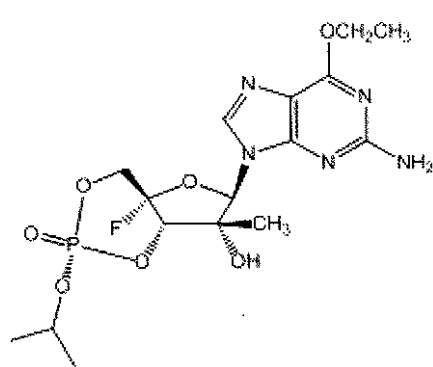
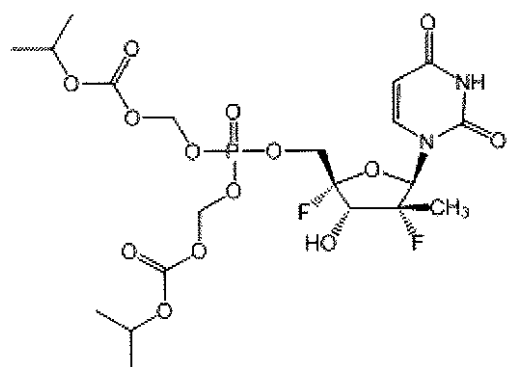


30

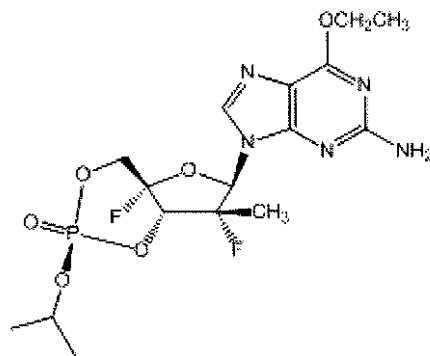
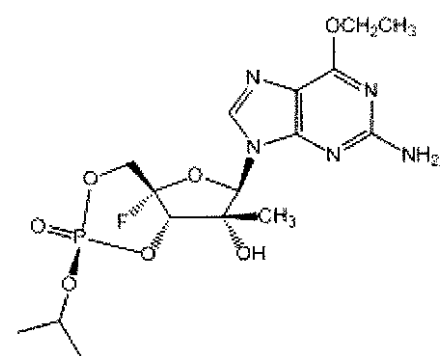


40

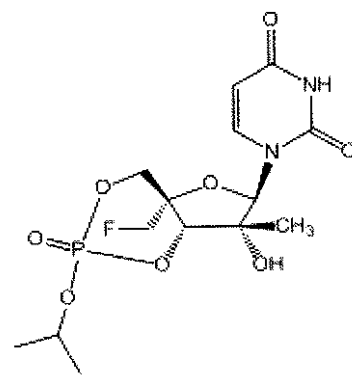
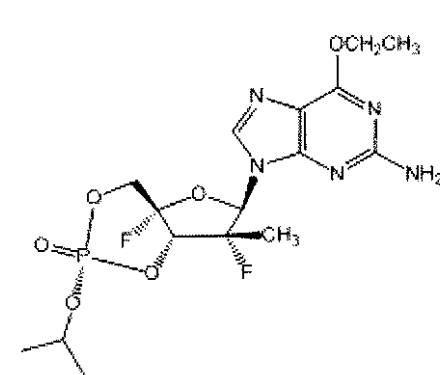
【化 7 4】



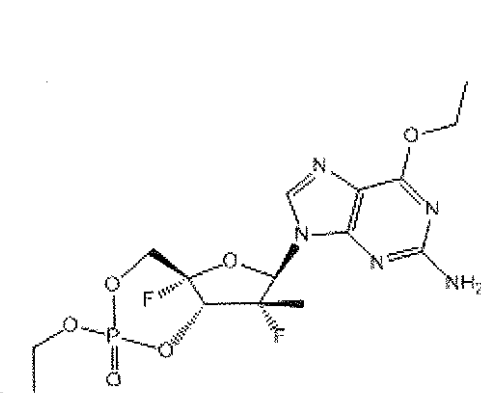
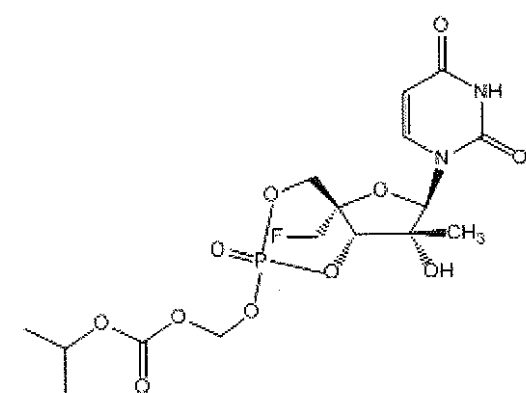
10



20

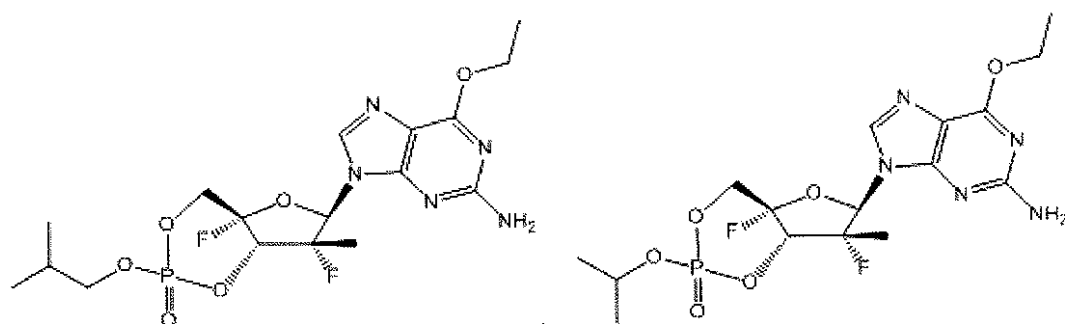


30

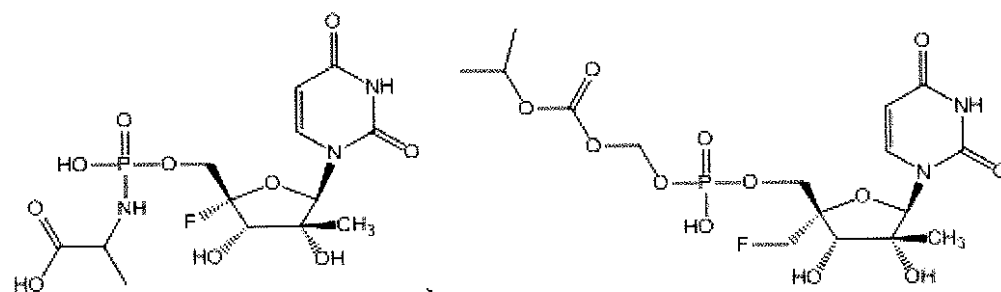


40

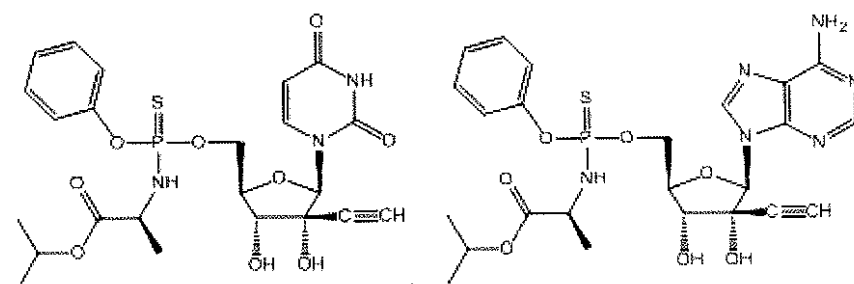
【化 7 5】



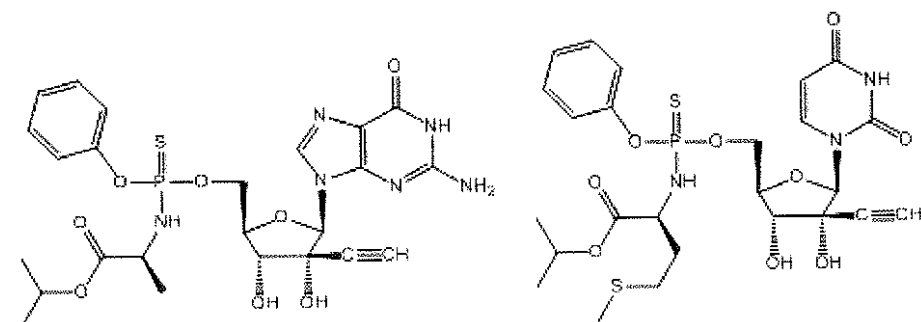
10



20

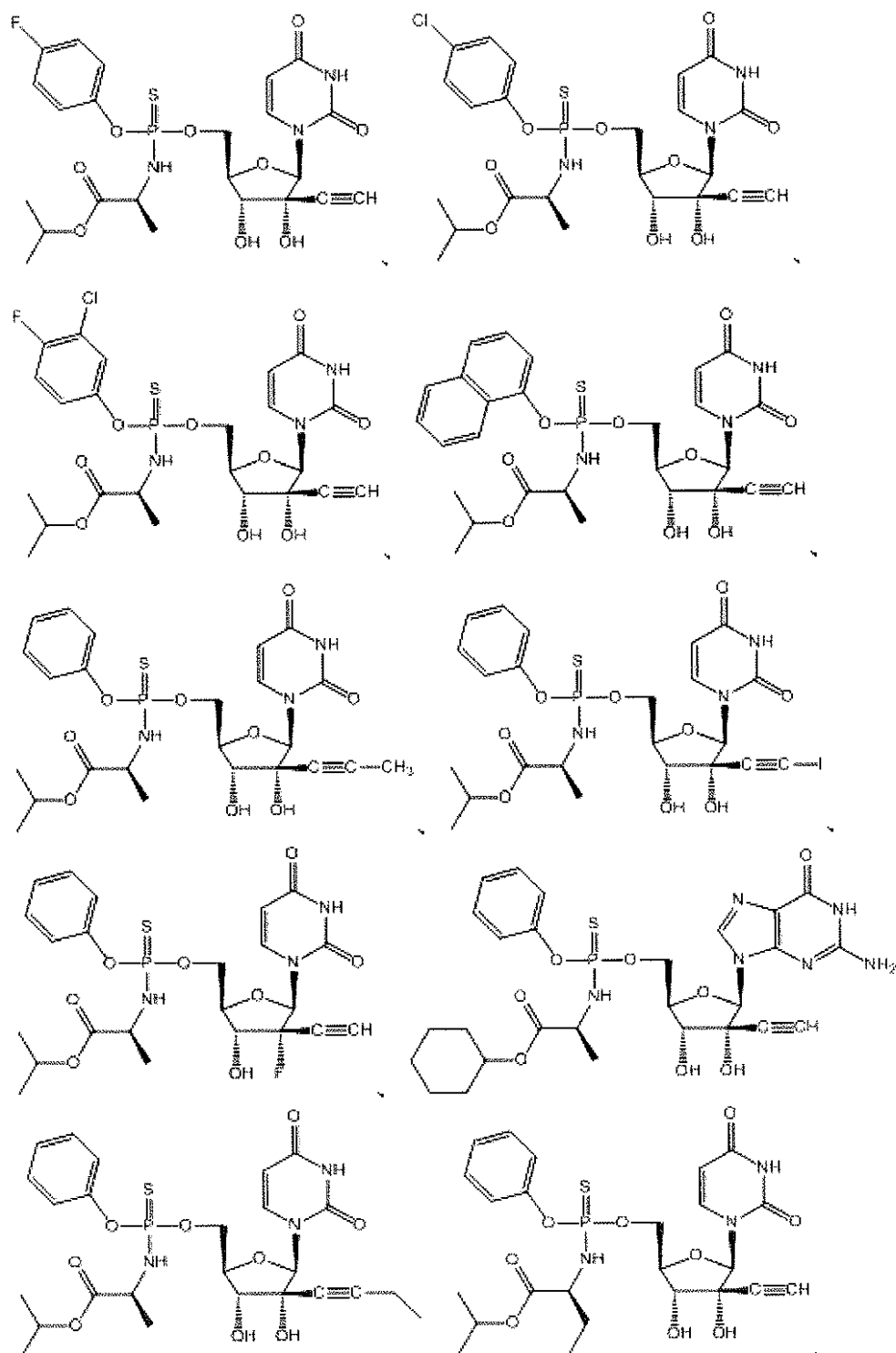


30



40

【化 7 6】



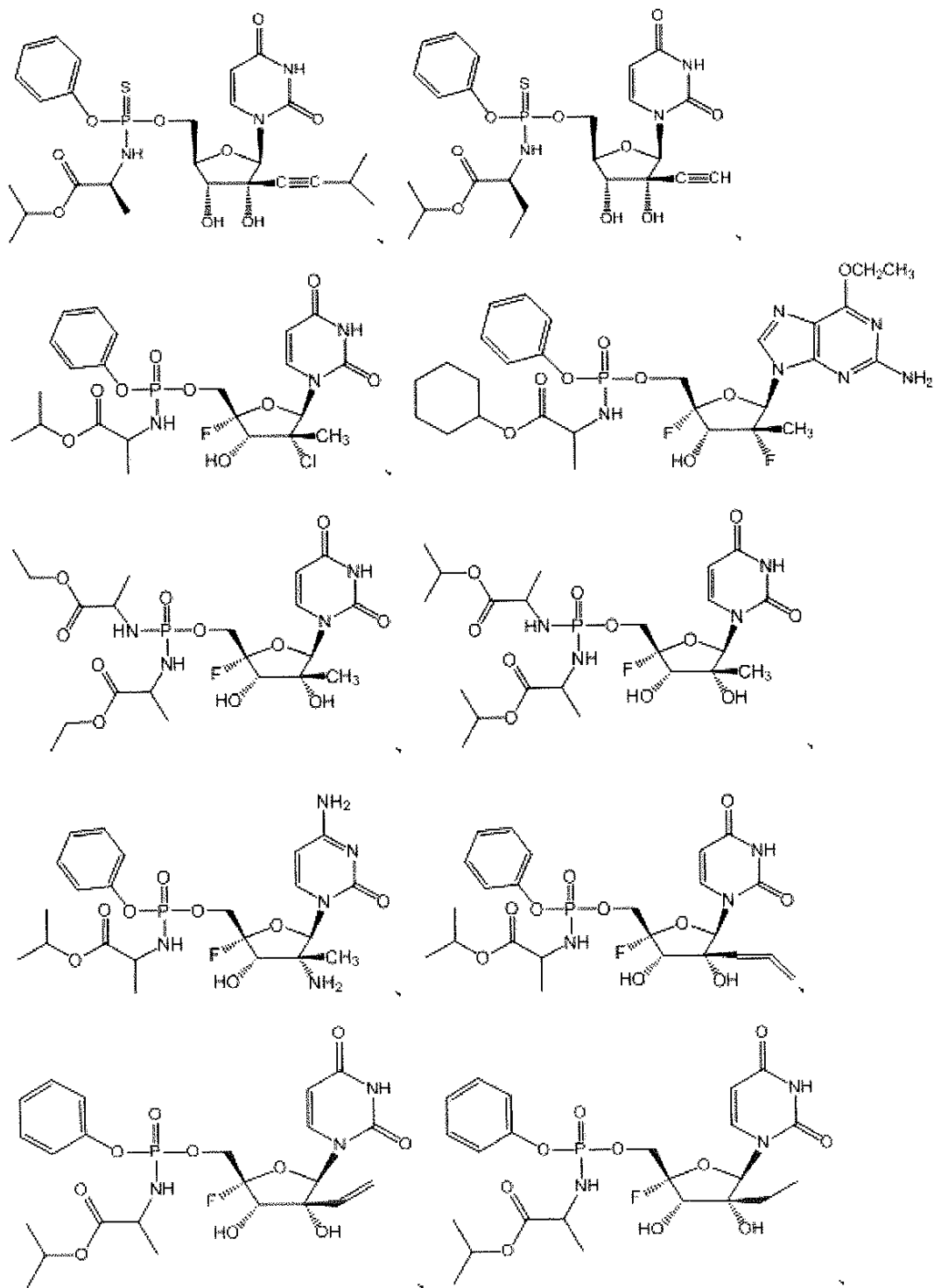
10

20

30

40

【化 77】



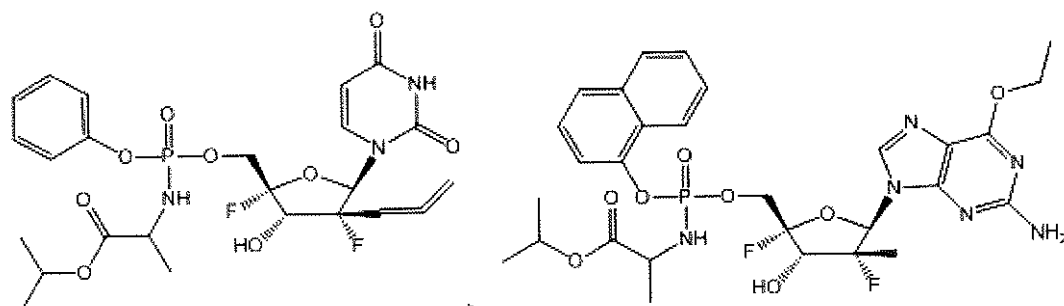
10

20

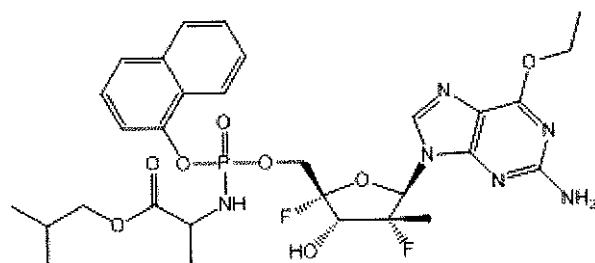
30

40

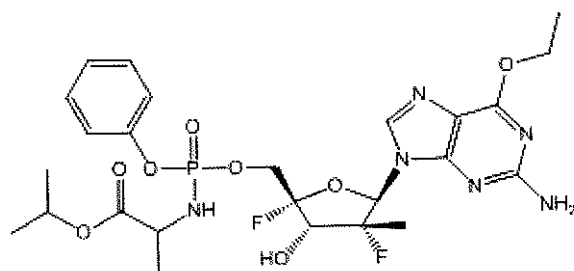
【化 7 8】



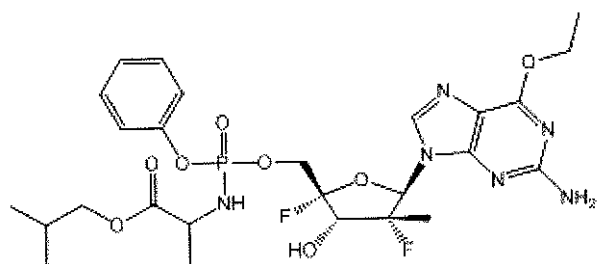
10



20

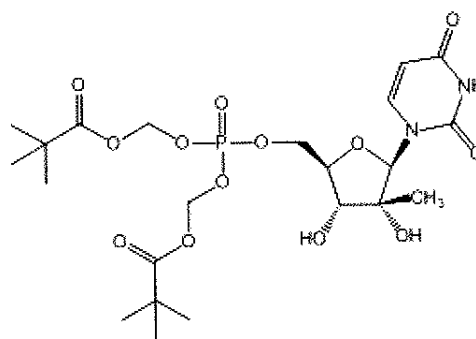
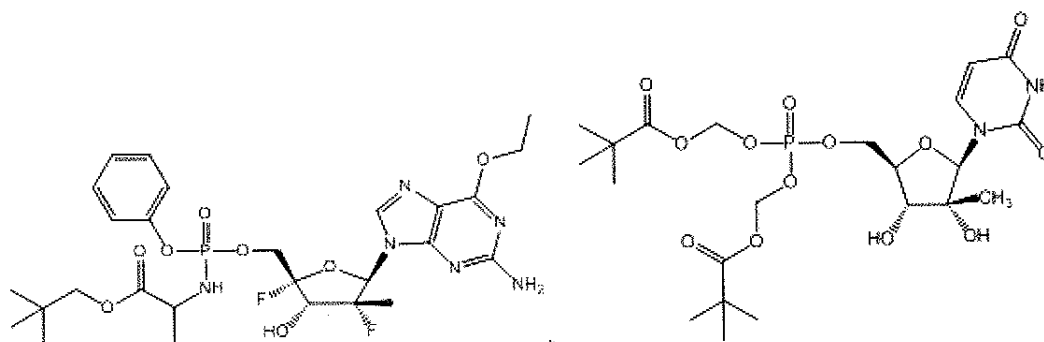
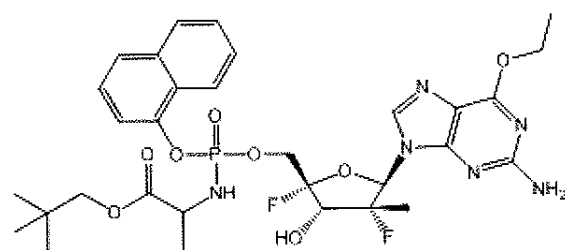
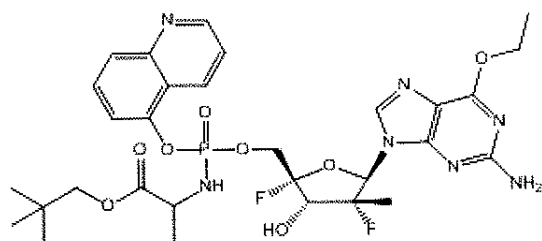
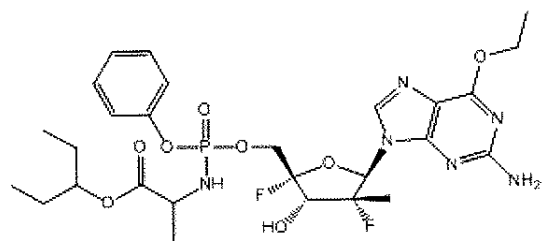


30



40

【化 7 9】

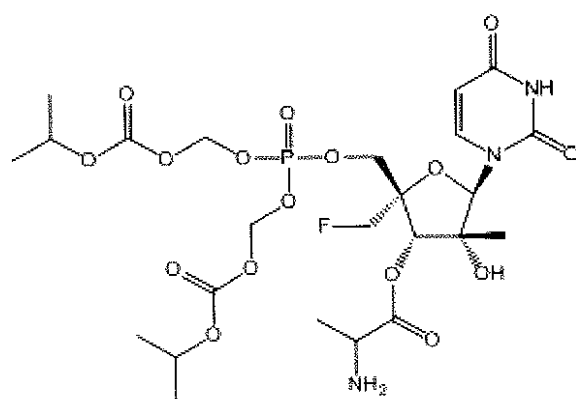
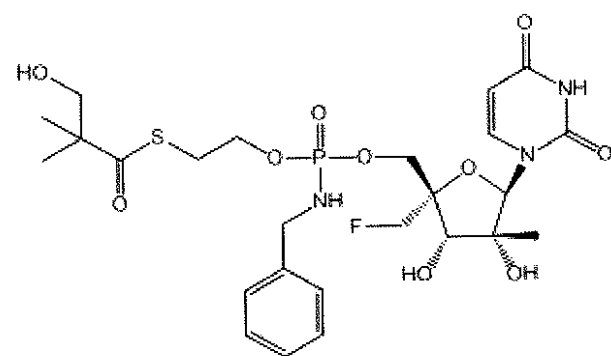
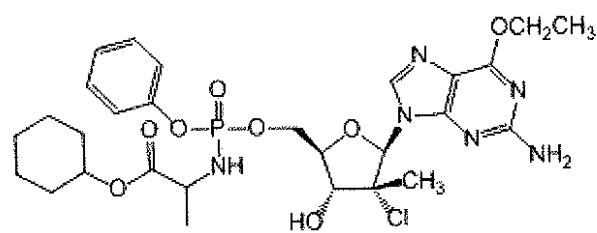
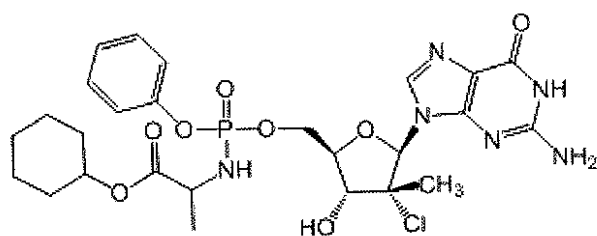


10

20

30

【化 8 0】

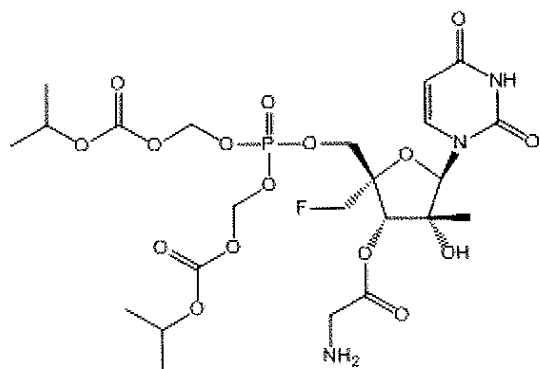


10

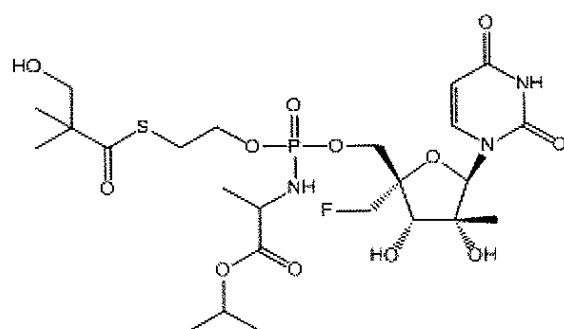
20

30

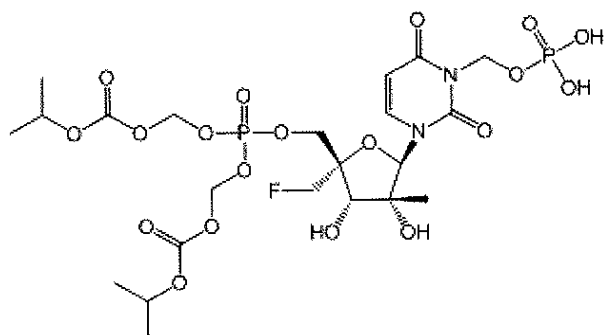
【化 8 1】



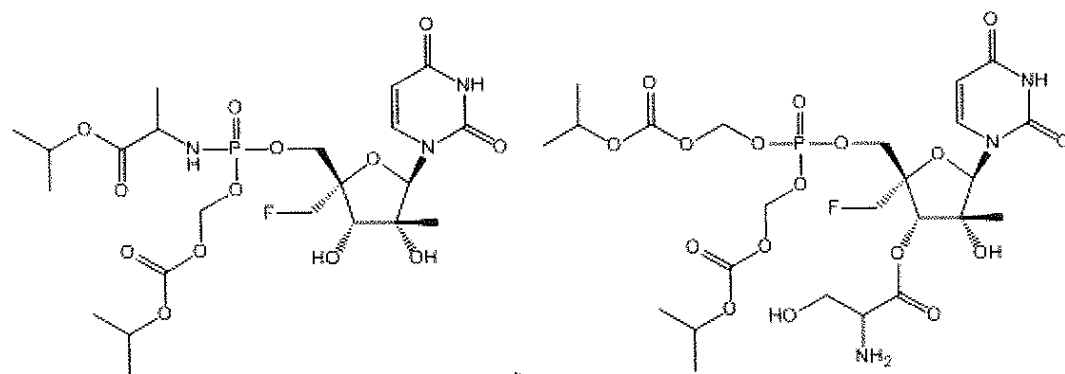
10



20

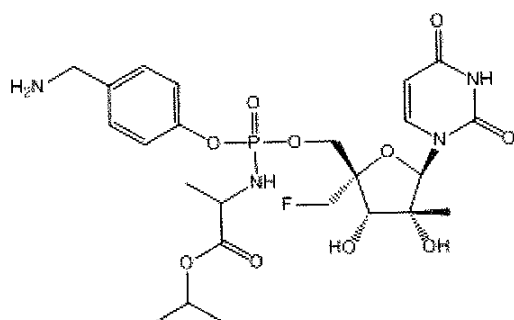
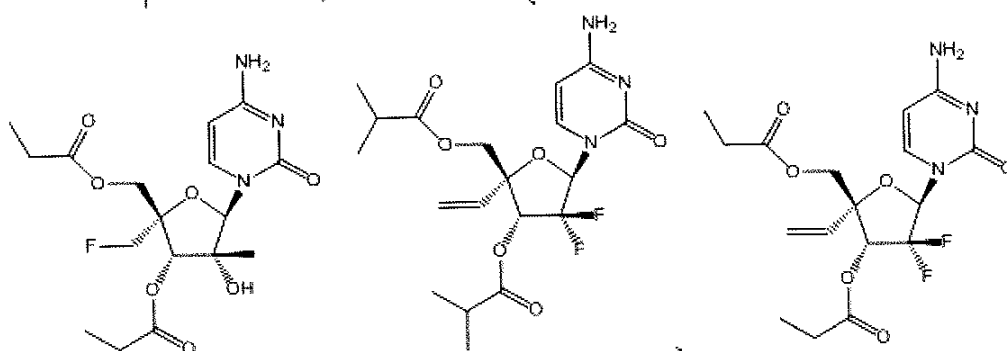
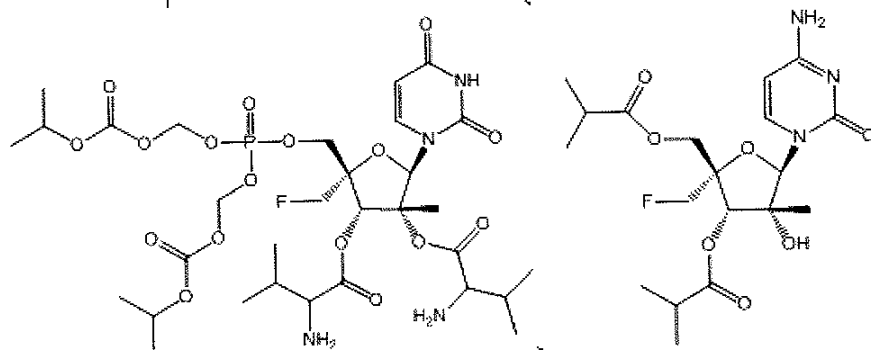
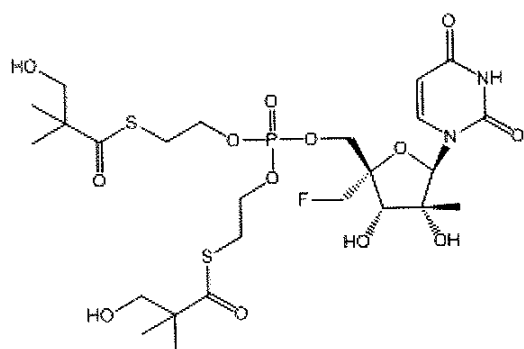


30



40

【化 8 2】



および

、または上記の薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される、上記 1 に記載の使用

< 9 6 >

化合物が

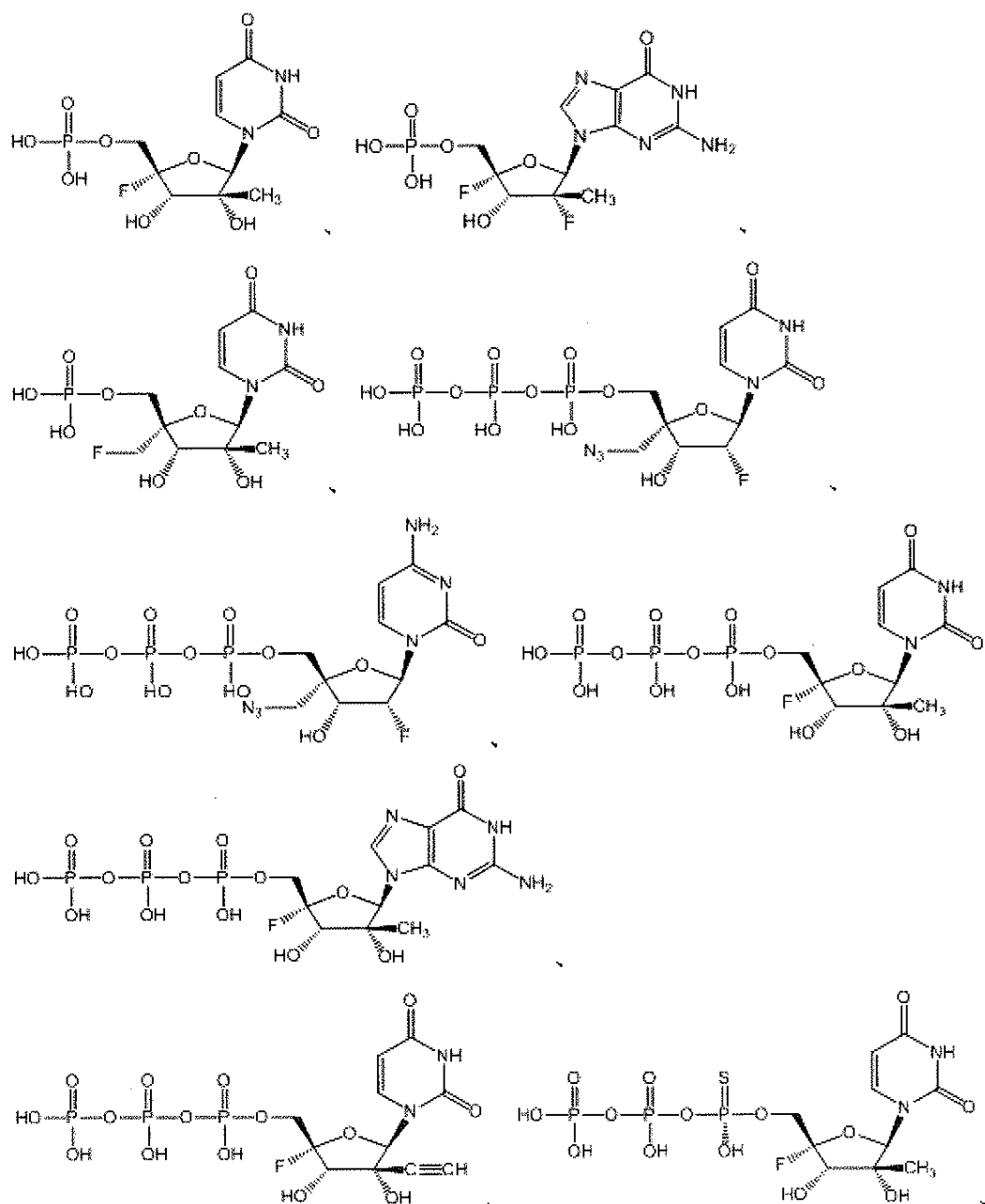
10

20

30

40

【化 8 3】

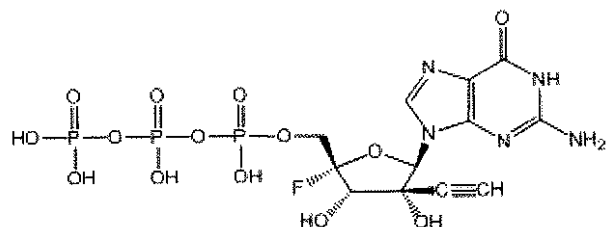
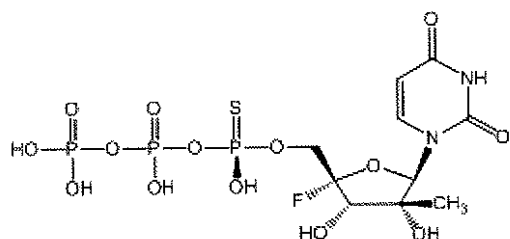


10

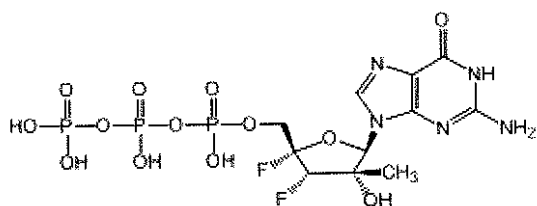
20

30

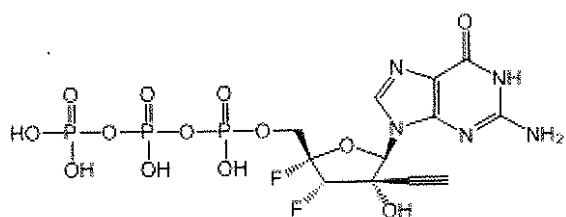
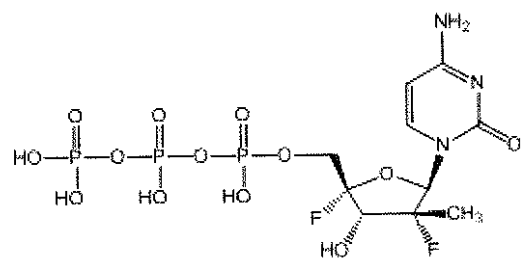
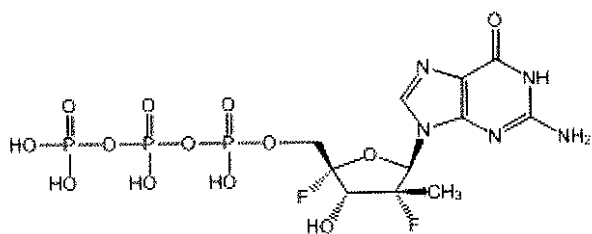
【化 8 4】



10

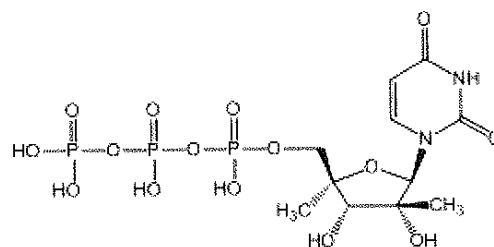
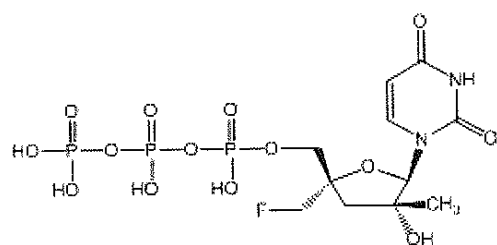
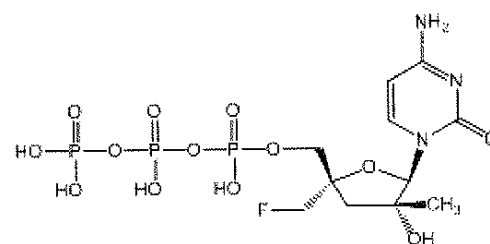
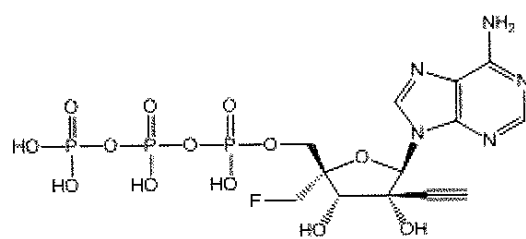
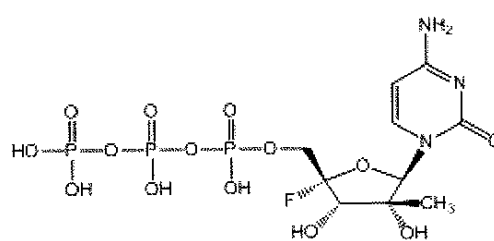
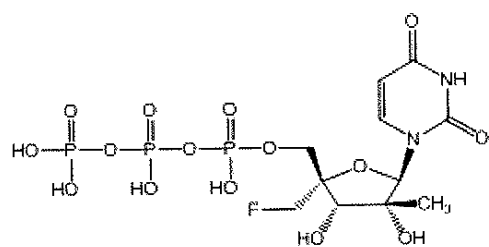
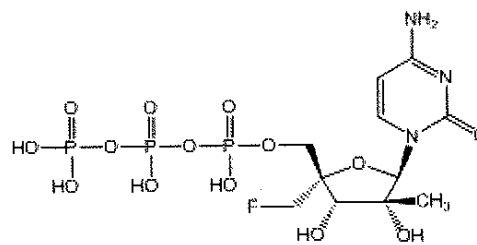
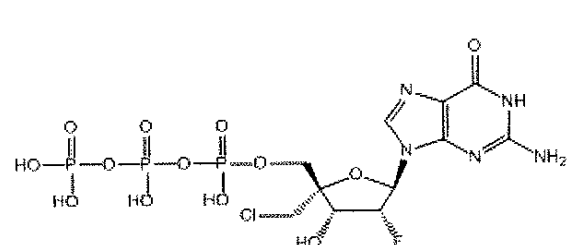
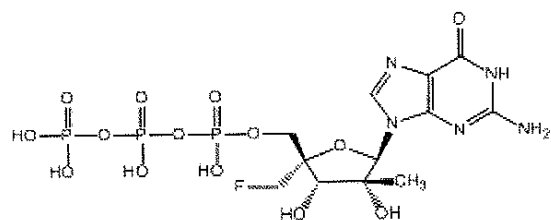
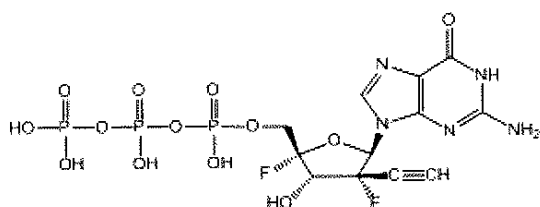


20



30

【化 8 5】



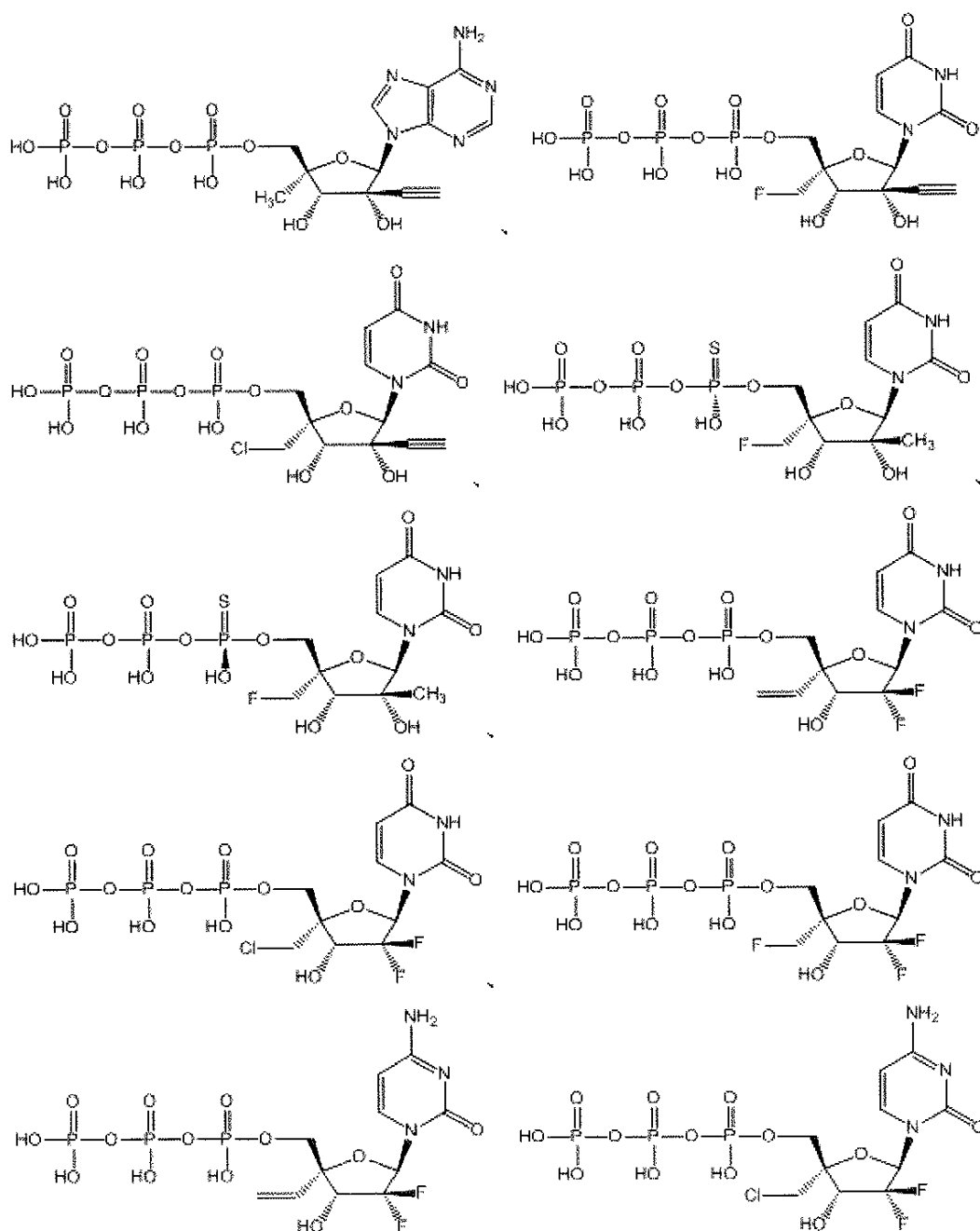
10

20

30

40

【化 8 6】

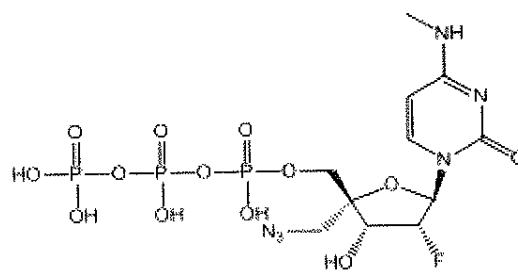
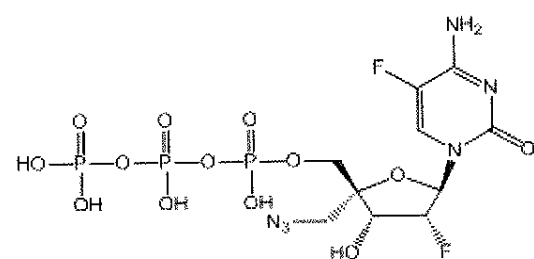
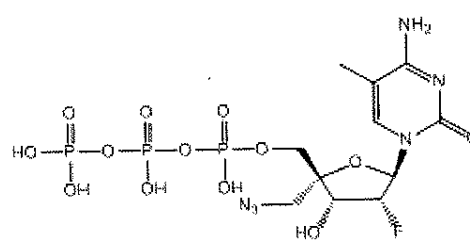
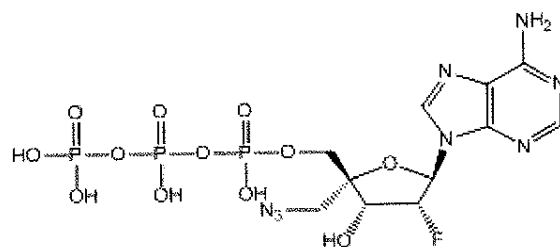
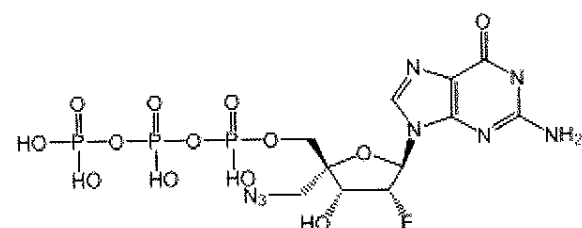
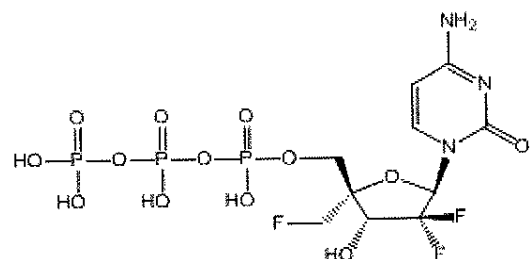
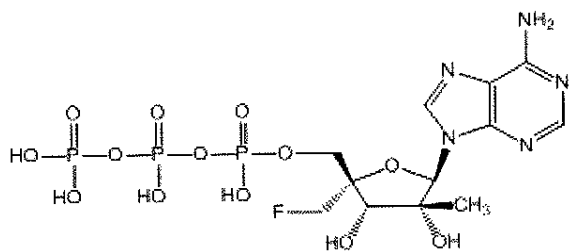


10

20

30

【化 8 7】

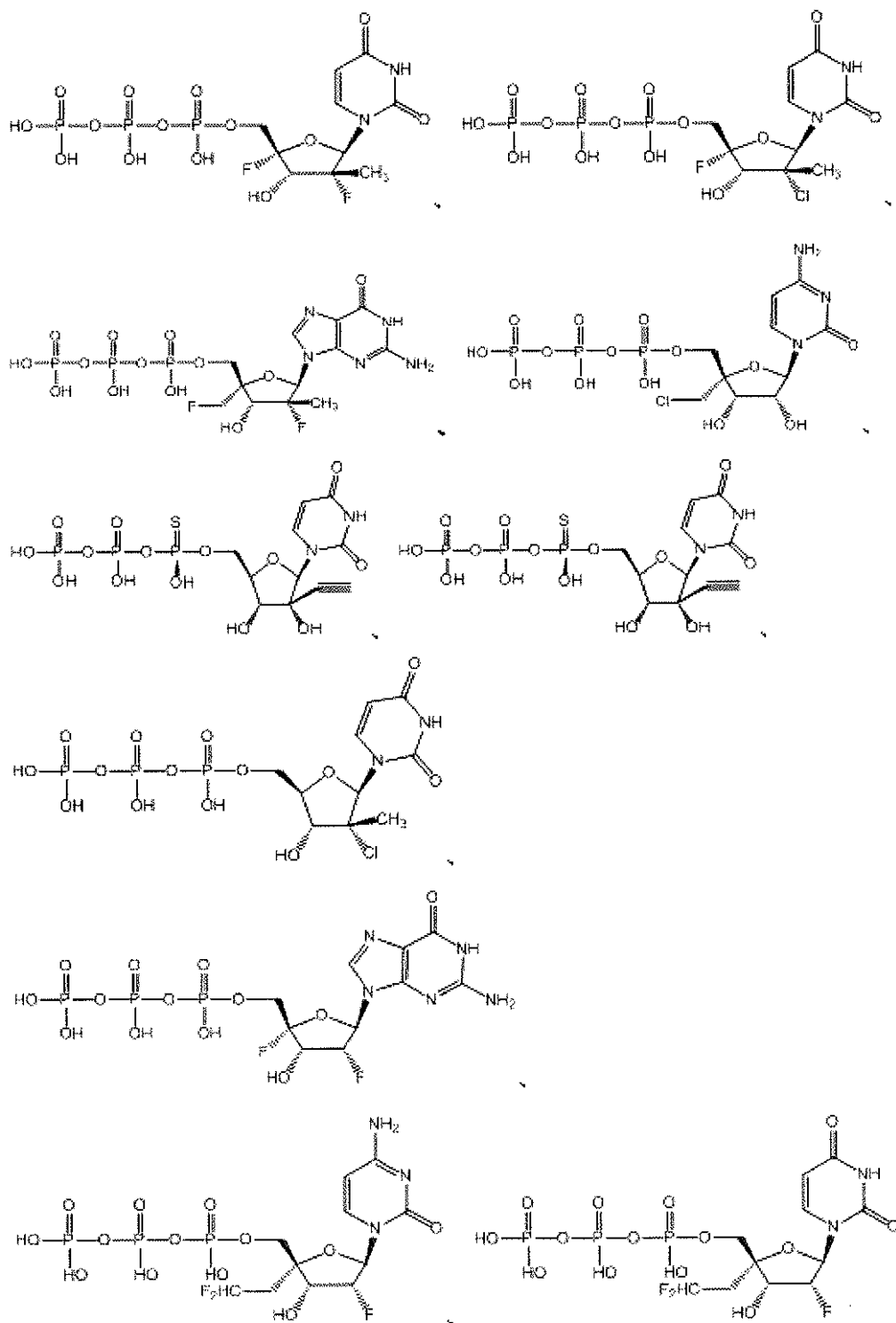


10

20

30

【化 8 8】



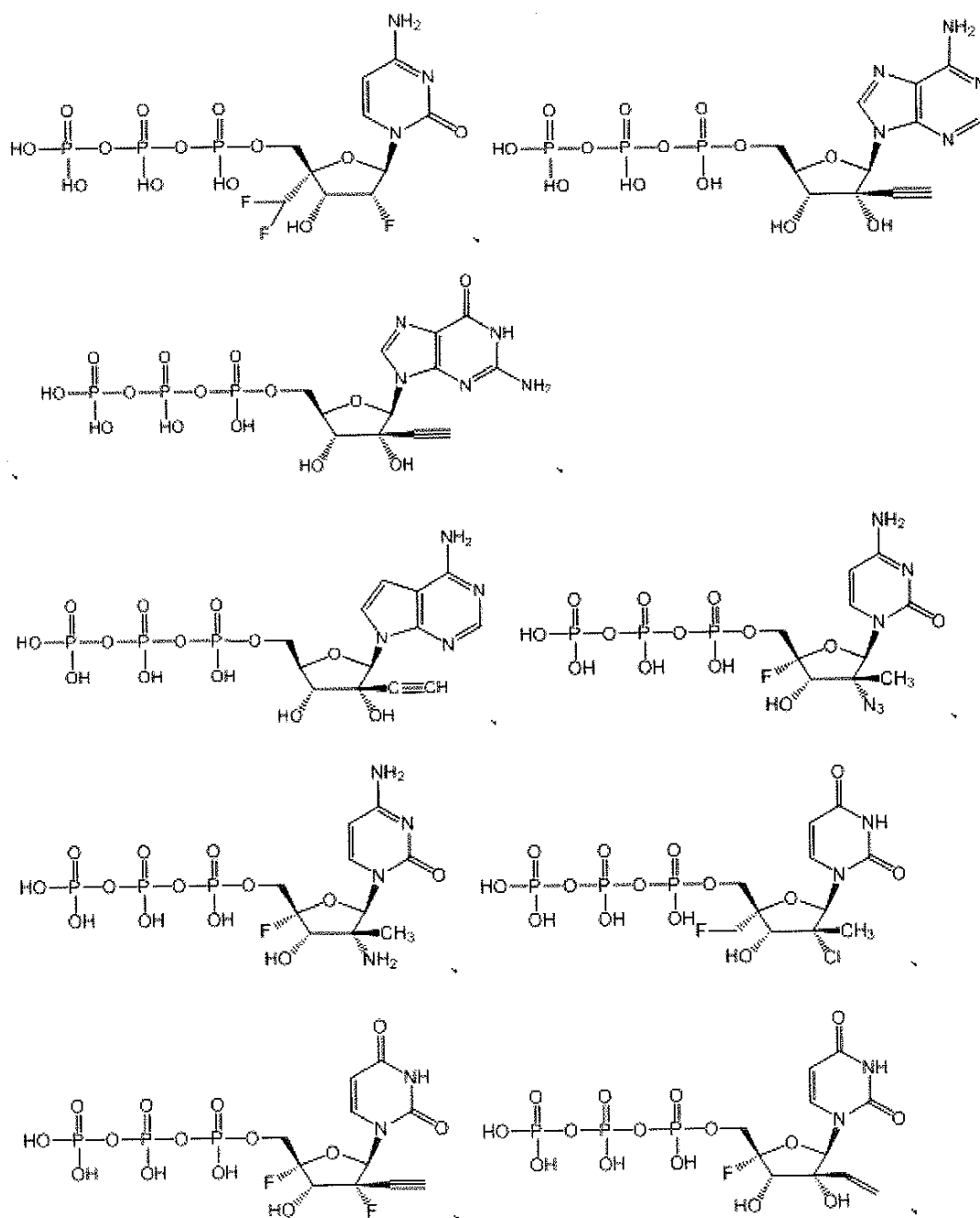
10

20

30

40

【化 8 9】

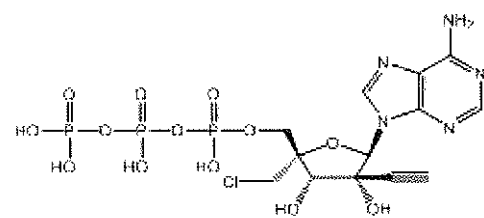
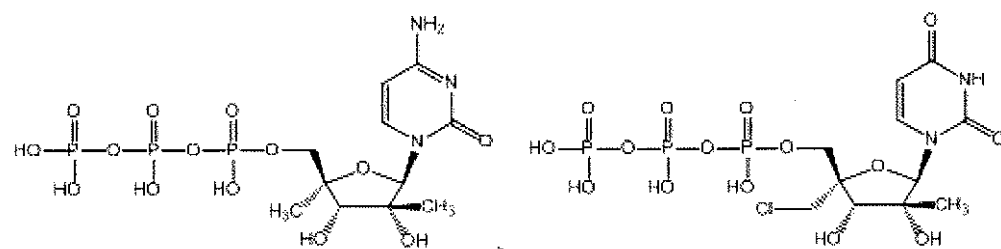
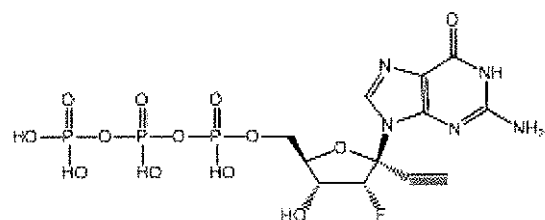
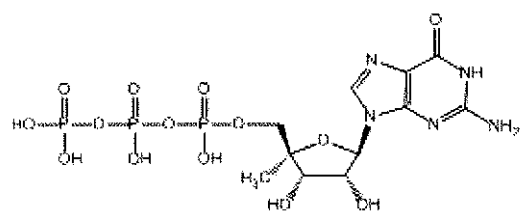
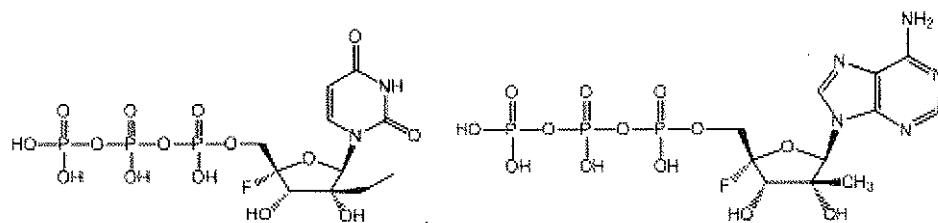
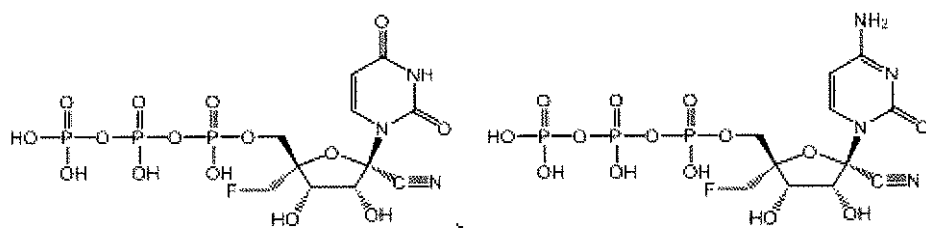


10

20

30

【化 9 0】



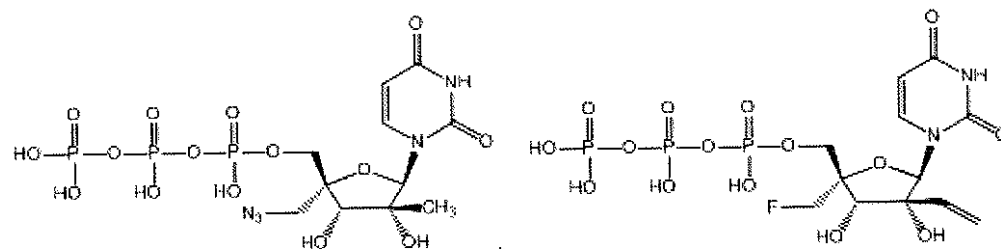
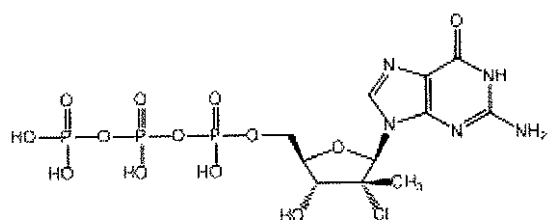
10

20

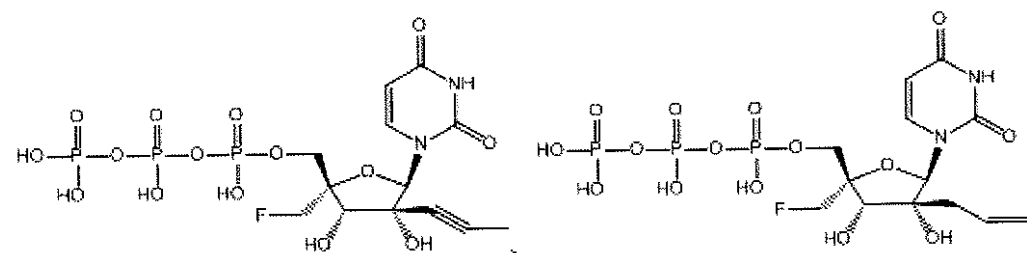
30

40

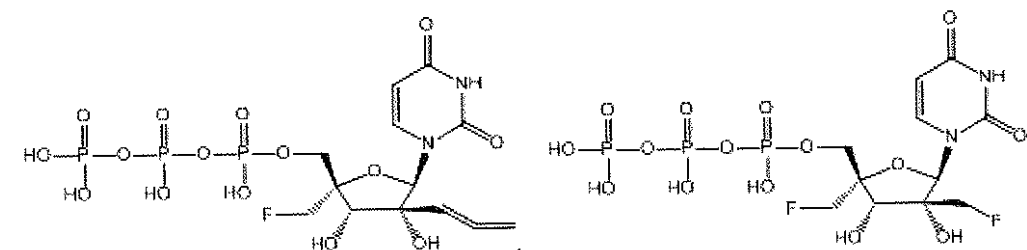
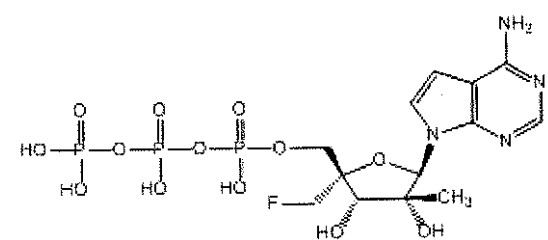
【化 9 1】



10

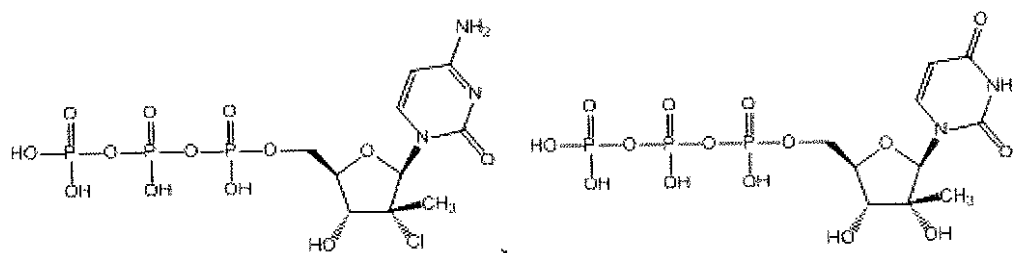
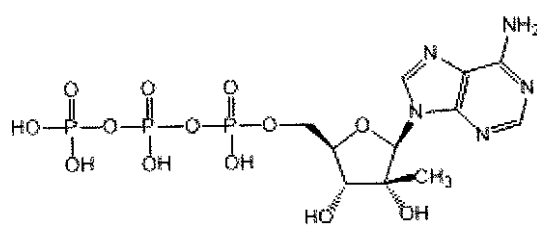
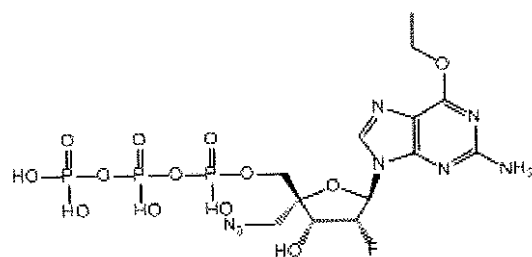
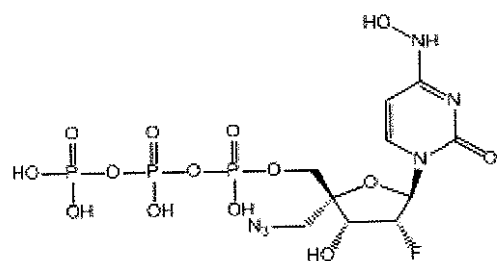
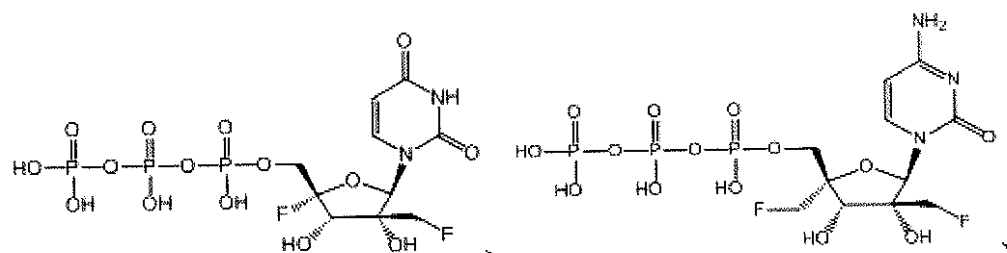


20



30

【化 9 2】

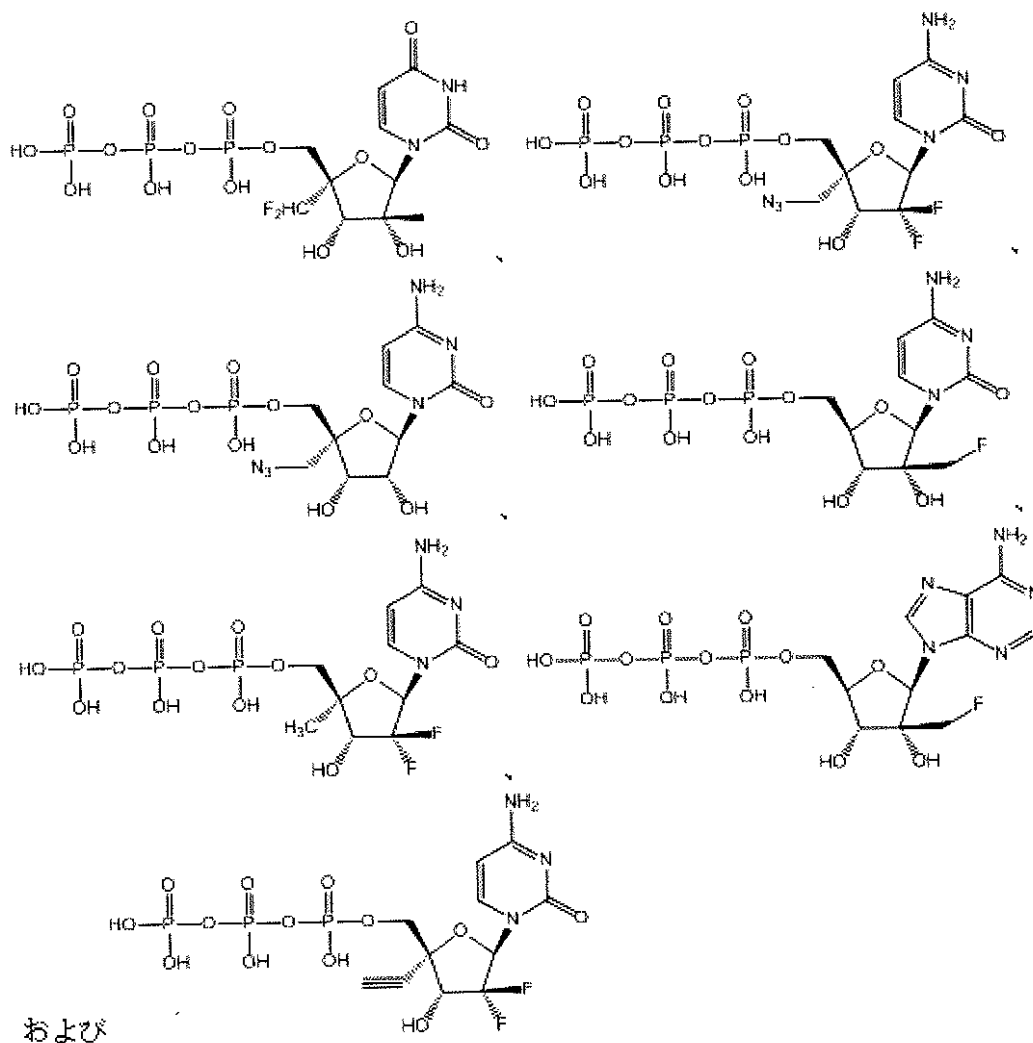


10

20

30

【化 9 3】

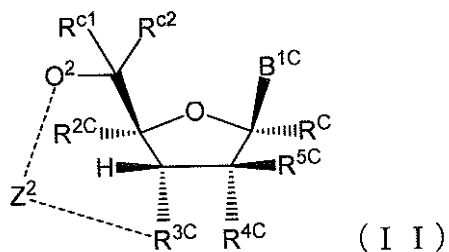


および

、または上記の薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される、上記 1 に記載の使用

°
< 9 7 >

以下の構造を有する式 (I I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩であって、
【化 9 4】



式中、

B^{1C} は所望により置換されたヘテロ環式塩基または保護アミノ基を有する所望により置換されたヘテロ環式塩基であり；

【化 9 5】

~~~~~

は不在または単結合であり、ただし、両方の

【化 9 6】

~~~~~

10

が不在であるか、または両方の

【化 9 7】

~~~~~

が単結合であり；

【化 9 8】

~~~~~

20

が共に不在である場合、 Z^2 は不在であり、 O^2 は OR^{1C} であり、 R^{3C} は H、ハロ、OH、 $-OC(=O)R^{nC}$ および所望により置換された O 結合型アミノ酸からなる群から選択され、 R^{4C} は H、OH、ハロ、 N_3 、 $-OC(=O)R^{nD}$ 、所望により置換された O 結合型アミノ酸および $NR^{nD1}R^{nD2}$ からなる群から選択され、あるいは、 R^{3C} および R^{4C} は共にカルボニルを介して連結された酸素原子であることで 5 員環を形成し；

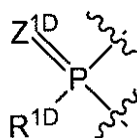
【化 9 9】

30

~~~~~

がそれぞれ単結合である場合、 $Z^2$  は

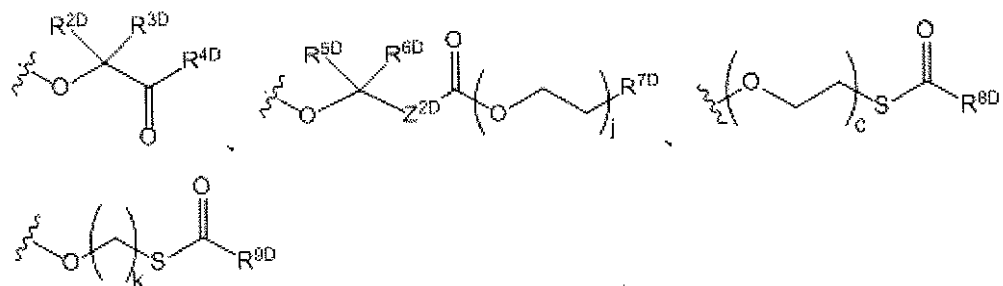
【化 100】



40

であり、 $O^2$  は O であり、 $R^{3C}$  は O であり； $R^{4C}$  は OH、ハロ、 $N_3$ 、 $-OC(=O)R^{nD}$ 、所望により置換された O 結合型アミノ酸および  $NR^{nD1}R^{nD2}$  からなる群から選択され； $R^{1D}$  は  $O^-$ 、OH、 $-O-$  所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、

## 【化101】



10

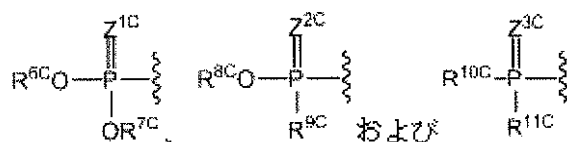
、所望により置換されたN結合型アミノ酸および所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体からなる群から選択され；

$R^{C1}$  および  $R^{C2}$  は独立して水素または重水素であり；

$R^C$  は水素、重水素、非置換  $C_{1-3}$  アルキル、非置換  $C_{2-4}$  アルケニル、非置換  $C_{2-3}$  アルキニルまたはシアノであり；

$R^{1C}$  は水素、所望により置換されたアシル、所望により置換されたO結合型アミノ酸

## 【化102】



20

からなる群から選択され；

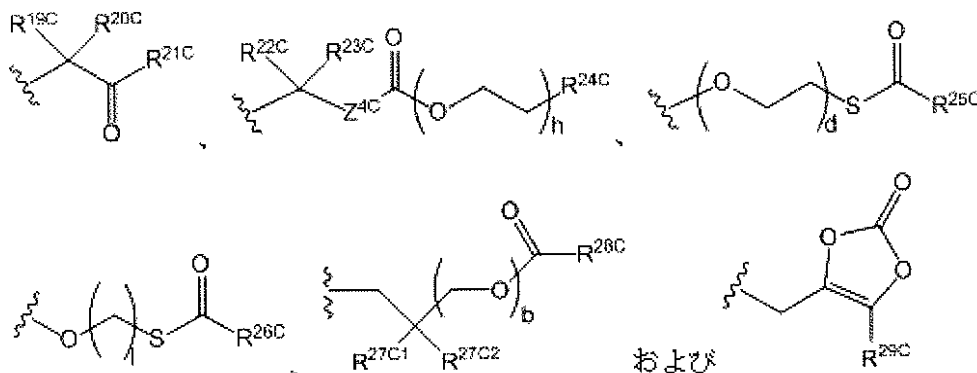
$R^{2C}$  は水素、ハロ、非置換  $C_{1-4}$  アルキル、非置換  $C_{2-4}$  アルケニル、非置換  $C_{2-4}$  アルキニル、 $-CHF_2$ 、 $-(CH_2)_{1-6}$  ハロゲン、 $-(CH_2)_{1-6}N_3$ 、 $-(CH_2)_{1-6}NH_2$  または  $-CN$  であり；

$R^{5C}$  はH、ハロ、OH、所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $C_{2-6}$  アルケニルおよび所望により置換された  $C_{2-6}$  アルキニルからなる群から選択され；

30

$R^{6C}$ 、 $R^{7C}$  および  $R^{8C}$  は独立して、不在、水素、所望により置換された  $C_{1-2}$  アルキル、所望により置換された  $C_{2-2}$  アルケニル、所望により置換された  $C_{2-2}$  アルキニル、所望により置換された  $C_{3-6}$  シクロアルキル、所望により置換された  $C_{3-6}$  シクロアルケニル、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたアリール ( $C_{1-6}$  アルキル)、所望により置換された  $^*-(CR^{15C}R^{16C})_f-O-C_{1-24}$  アルキル、所望により置換された  $^*-(CR^{17C}R^{18C})_g-O-C_{1-24}$  アルケニル、

## 【化103】

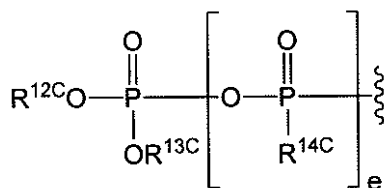


10

からなる群から選択され；あるいは、

$R^{6C}$  は

## 【化104】

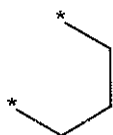


20

であり、 $R^{7C}$  は不在または水素であり；あるいは、

$R^{6C}$  および  $R^{7C}$  は一緒になって、所望により置換された

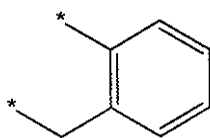
## 【化105】



30

および所望により置換された

## 【化106】



からなる群から選択される部分を形成し、 $R^{6C}$  および  $R^{7C}$  に連結された酸素、リンおよび前記部分は6員～10員の環系を形成し；

40

$R^{9C}$  は独立して、所望により置換された $C_{1-24}$ アルキル、所望により置換された $C_{2-24}$ アルケニル、所望により置換された $C_{2-24}$ アルキニル、所望により置換された $C_{3-6}$ シクロアルキル、所望により置換された $C_{3-6}$ シクロアルケニル、 $NR^{30C}$ 、 $R^{31C}$ 、所望により置換されたN結合型アミノ酸および所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体からなる群から選択され；

$R^{10C}$  および  $R^{11C}$  は独立して、所望により置換されたN結合型アミノ酸または所望により置換されたN結合型アミノ酸エステル誘導体であり；

$R^{12C}$  および  $R^{13C}$  は独立して不在または水素であり；

$R^{14C}$  は $O^-$ 、 $OH$ またはメチルであり；

各 $R^{15D}$ 、各 $R^{16C}$ 、各 $R^{17C}$  および各 $R^{18C}$  は独立して、水素、所望により

50

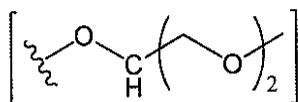
置換された  $C_{1-24}$  アルキルまたはアルコキシであり；

$R^{19C}$ 、 $R^{20C}$ 、 $R^{22C}$ 、 $R^{23C}$ 、 $R^{2D}$ 、 $R^{3D}$ 、 $R^{5D}$  および  $R^{6D}$  は独立して、水素、所望により置換された  $C_{1-24}$  アルキルおよび所望により置換されたアリールからなる群から選択され；

$R^{21C}$  および  $R^{4D}$  は独立して、水素、所望により置換された  $C_{1-24}$  アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された  $-O-C_{1-24}$  アルキル、所望により置換された  $-O$ -アリール、所望により置換された  $-O$ -ヘテロアリールおよび所望により置換された  $-O$ -単環式ヘテロシクリルからなる群から選択され；

$R^{24C}$  および  $R^{7D}$  は独立して、水素、所望により置換された  $C_{1-24}$  アルキル、所望により置換されたアリール、所望により置換された  $-O-C_{1-24}$  アルキル、所望により置換された  $-O$ -アリール、所望により置換された  $-O$ -ヘテロアリール、所望により置換された  $-O$ -単環式ヘテロシクリルおよび

【化107】



からなる群から選択され；

$R^{25C}$ 、 $R^{26C}$ 、 $R^{29C}$ 、 $R^{8D}$  および  $R^{9D}$  は独立して、水素、所望により置換された  $C_{1-24}$  アルキルおよび所望により置換されたアリールからなる群から選択され；

$R^{27C1}$  および  $R^{27C2}$  は独立して、

【化108】



、所望により置換された  $C_{2-8}$  オルガニルカルボニル、所望により置換された  $C_{2-8}$  アルコシカルボニルおよび所望により置換された  $C_{2-8}$  オルガニルアミノカルボニルからなる群から選択され；

$R^{28C}$  は水素、所望により置換された  $C_{1-24}$  アルキル、所望により置換された  $C_{2-24}$  アルケニル、所望により置換された  $C_{2-24}$  アルキニル、所望により置換された  $C_{3-6}$  シクロアルキルおよび所望により置換された  $C_{3-6}$  シクロアルケニルからなる群から選択され；

$R^{30C}$  および  $R^{31C}$  は独立して、水素、所望により置換された  $C_{1-24}$  アルキル、所望により置換された  $C_{2-24}$  アルケニル、所望により置換された  $C_{2-24}$  アルキニル、所望により置換された  $C_{3-6}$  シクロアルキル、所望により置換された  $C_{3-6}$  シクロアルケニルおよび所望により置換されたアリール ( $C_{1-4}$  アルキル) からなる群から選択され；

$R^{''C}$  および各  $R^{''D}$  は独立して所望により置換された  $C_{1-24}$  アルキルであり；

各  $R^{''D1}$  および各  $R^{''D2}$  は独立して水素または所望により置換された  $C_{1-24}$  アルキルであり；

c、d および e は独立して 0 または 1 であり；

f および g は独立して 1、2 または 3 であり；

h および j は独立して 0、1、2 または 3 であり；

b は 1 または 2 であり；

k および l は独立して 3、4 または 5 であり；

$Z^{1C}$ 、 $Z^{2C}$ 、 $Z^{3C}$ 、 $Z^{4C}$ 、 $Z^{1D}$  および  $Z^{2D}$  は独立して O または S であり；

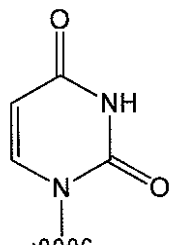
ただし、 $R^{2C}$  がハロであり；

【化 1 0 9】

\*\*\*\*\*

が共に不在であり； $Z^2$  が不在であり； $O^2$  が  $OR^{1C}$  であり； $B^{1C}$  が所望により置換された

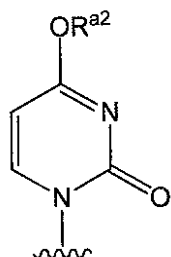
【化 1 1 0】



10

、所望により置換された

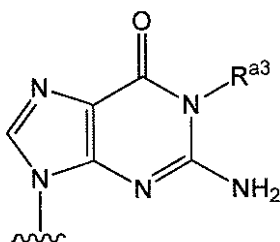
【化 1 1 1】



20

、所望により置換された

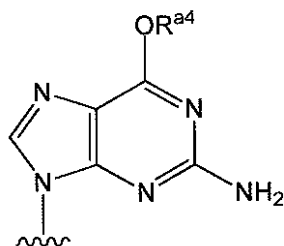
【化 1 1 2】



30

、所望により置換された

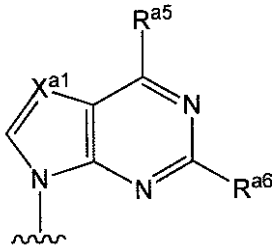
【化 1 1 3】



40

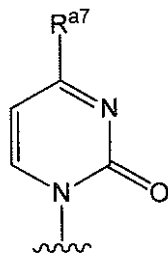
、所望により置換された

【化 1 1 4】



および所望により置換された

【化 1 1 5】



からなる群から選択され、式中、 $R^{a2}$  が所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキルまたは所望により置換された  $C_{3-6}$  シクロアルキルであり、 $R^{a3}$  および  $R^{a4}$  が独立して水素、非置換  $C_{1-6}$  アルキル、非置換  $C_{3-6}$  アルケニル、非置換  $C_{3-6}$  アルキニルおよび非置換  $C_{3-6}$  シクロアルキルからなる群から選択され、 $R^{a5}$  が  $NHR^{a8}$  であり、 $R^{a6}$  が水素、ハロゲンまたは  $NHR^{a9}$  であり； $R^{a7}$  が  $NHR^{a10}$  であり； $R^{a8}$  が水素、所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $C_{3-6}$  アルケニル、所望により置換された  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-C(=O)R^{a11}$  および  $-C(=O)OR^{a12}$  からなる群から選択され； $R^{a9}$  が水素、所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $C_{3-6}$  アルケニル、所望により置換された  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-C(=O)R^{a13}$  および  $-C(=O)OR^{a14}$  からなる群から選択され； $R^{a10}$  が水素、所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $C_{3-6}$  アルケニル、所望により置換された  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-C(=O)R^{a15}$  および  $-C(=O)OR^{a16}$  からなる群から選択され； $X^{a1}$  が N または  $-CR^{a17}$  であり； $R^{a17}$  が水素、ハロゲン、所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $C_{2-6}$  アルケニルおよび所望により置換された  $C_{2-6}$  アルキニルからなる群から選択され； $R^{a11}$ 、 $R^{a12}$ 、 $R^{a13}$ 、 $R^{a14}$ 、 $R^{a15}$  および  $R^{a16}$  が独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール ( $C_{1-6}$  アルキル)、ヘテロアリール ( $C_{1-6}$  アルキル) およびヘテロシクリル ( $C_{1-6}$  アルキル) からなる群から選択される場合； $R^{3C}$  は H、ハロおよび所望により置換された O 結合型アミノ酸からなる群から選択され； $R^{4C}$  は OH、ハロ、 $N_3$ 、 $-OC(=O)R^{D}$ 、所望により置換された O 結合型アミノ酸および  $NR^{D1}R^{D2}$  からなる群から選択され；あるいは、 $R^{3C}$  は H、ハロ、OH、 $-OC(=O)R^{C}$  および所望により置換された O 結合型アミノ酸からなる群から選択され、 $R^{4C}$  は所望により置換された O 結合型アミノ酸であり；あるいは、 $R^{1C}$  は

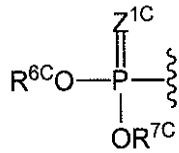
10

20

30

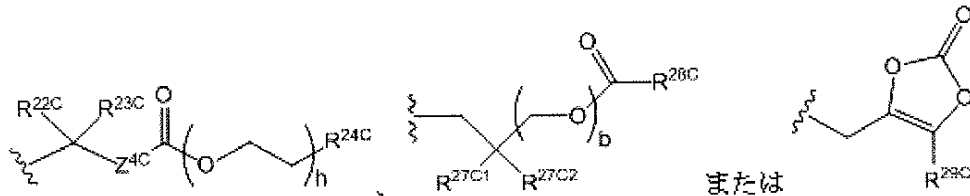
40

【化 1 1 6】



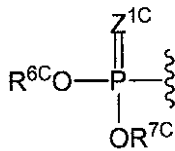
であり、式中、 $R^6C$  および  $R^7C$  は独立して、 $h$  が 1、2 または 3 である

【化 1 1 7】



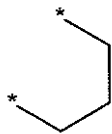
であり；あるいは、 $R^1C$  は

【化 1 1 8】



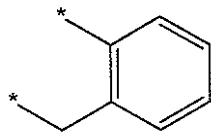
であり、式中、 $R^6C$  および  $R^7C$  は一緒になって、所望により置換された

【化 1 1 9】



および所望により置換された

【化 1 2 0】



からなる群から選択される部分を形成し、 $R^6C$  および  $R^7C$  に連結された酸素、リンおよび前記部分は 6 員～10 員の環系を形成し；

ただし、 $R^2C$  がハロゲンであり；

【化 1 2 1】

がそれぞれ単結合である場合； $R^4C$  は  $-OC(=O)R^D$  または所望により置換された O 結合型アミノ酸であり；

ただし、 $R^2C$  が非置換  $C_{1-4}$  アルキル、非置換  $C_{2-4}$  アルケニル、非置換  $C_{2-4}$  アルキニル、 $-(CH_2)_{1-6}$  ハロゲン、 $-(CH_2)_{1-6}N_3$  または  $-(CH_2)_{1-6}$

50



)  $_{1-6} \text{NH}_2$  であり；  
【化 1 2 2】

\*\*\*\*\*

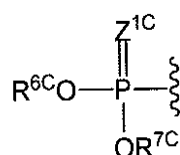
が共に不在であり； $Z^2$  が不在であり； $O^2$  が  $OR^{1C}$  であり； $R^{3C}$  が  $\text{OH}$ 、 $-\text{OC}$   
( $=\text{O}$ )  $R^{nC}$  または所望により置換された  $\text{O}$  結合型アミノ酸であり； $R^{4C}$  がハロである  
場合； $R^{5C}$  は所望により置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $\text{C}_{2-6}$   
 $_{6}$  アルケニルおよび所望により置換された  $\text{C}_{2-6}$  アルキニルからなる群から選択され；  
ただし、 $R^{2C}$  が非置換  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、非置換  $\text{C}_{2-4}$  アルケニル、非置換  $\text{C}_{2-4}$   
 $_{4}$  アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_{1-6}$  ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_{1-6} \text{N}_3$  または  $-(\text{CH}_2)_{1-6} \text{NH}_2$  であり；  
【化 1 2 3】

\*\*\*\*\*

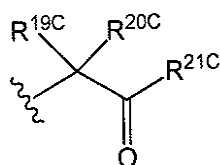
が共に不在であり； $Z^2$  が不在であり； $O^2$  が  $OR^{1C}$  であり； $R^{4C}$  がハロであり；  
 $R^{5C}$  が  $\text{H}$  またはハロである場合； $R^{3C}$  は  $\text{H}$  またはハロであり；  
ただし、 $R^{2C}$  が非置換  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、非置換  $\text{C}_{2-4}$  アルケニル、非置換  $\text{C}_{2-4}$   
 $_{4}$  アルキニルまたは  $-(\text{CH}_2)_{1-6}$  ハロゲンであり；  
【化 1 2 4】

\*\*\*\*\*

が共に不在であり； $Z^2$  が不在であり； $O^2$  が  $OR^{1C}$  であり； $R^{3C}$  が  $\text{OH}$ 、 $-\text{OC}$   
( $=\text{O}$ )  $R^{nC}$  または所望により置換された  $\text{O}$  結合型アミノ酸であり； $R^{4C}$  がハロであ  
り； $R^{5C}$  が  $\text{H}$  またはハロであり； $R^{1C}$  が  
【化 1 2 5】



である場合、 $R^{6C}$  および  $R^{7C}$  のうち少なくとも一方は、 $R^{21C}$  が独立して所望に  
より置換された  $-\text{O}-$  ヘテロアリールおよび所望により置換された  $-\text{O}-$  単環式ヘテロシ  
クリルからなる群から選択される  
【化 1 2 6】



であり；あるいは、 $R^{6C}$  および  $R^{7C}$  のうち少なくとも一方は、 $s$  が 1、2 または 3  
である

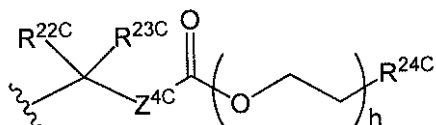
10

20

30

40

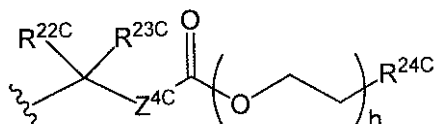
【化 1 2 7】



であり；あるいは、 $R^{6C}$  および  $R^{7C}$  のうち少なくとも一方は、 $s$  が 0 であり、 $R^{24C}$  が所望により置換された  $-O-$  ヘテロアリールまたは所望により置換された  $-O-$  単環式ヘテロシクリルである

10

【化 1 2 8】



であり；

ただし、 $R^{2C}$  が非置換  $C_{1-4}$  アルキル、非置換  $C_{2-4}$  アルケニル、非置換  $C_{2-4}$  アルキニルまたは  $-(CH_2)_{1-6}$  ハロゲンであり；

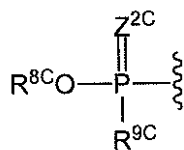
20

【化 1 2 9】

\*\*\*\*\*

が共に不在であり； $Z^{2C}$  が不在であり； $O^{2C}$  が  $OR^{1C}$  であり； $R^{3C}$  が  $OH$ 、 $-OC(=O)R^{''C}$  または所望により置換された  $O$  結合型アミノ酸であり； $R^{4C}$  がハロゲンであり； $R^{5C}$  が  $H$  またはハロゲンであり； $R^{1C}$  が

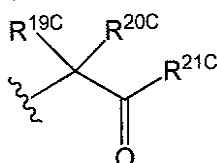
【化 1 3 0】



30

である場合； $R^{8C}$  は、 $R^{21C}$  が独立して所望により置換された  $-O-$  ヘテロアリールおよび所望により置換された  $-O-$  単環式ヘテロシクリルからなる群から選択される

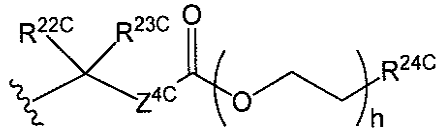
【化 1 3 1】



40

であり；あるいは、 $R^{8C}$  は、 $s$  が 1、2 または 3 である

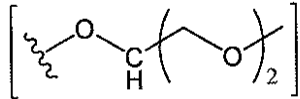
【化 1 3 2】



であり；あるいは、 $R^{8C}$ は、 $s$ が0であり、 $R^{24C}$ が所望により置換された—O—ヘテロアリール、所望により置換された—O—単環式ヘテロシクリルまたは

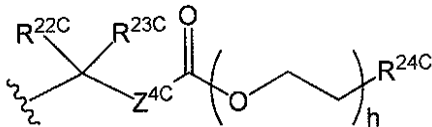
【化 1 3 3】

10



である

【化 1 3 4】



20

であり；

ただし、

【化 1 3 5】

-----

30

が共に不在であり； $Z^2$ が不在であり； $O^2$ がOHであり； $R^{2C}$ がメチルであり； $R^{3C}$ がOHである場合； $R^{4C}$ はハロ、 $-OC(=O)R^{nD}$ または所望により置換されたO結合型アミノ酸であり；

ただし、

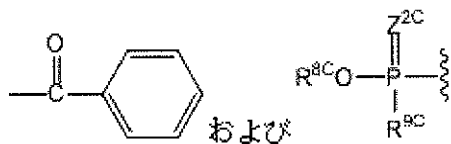
【化 1 3 6】

-----

が共に不在であり； $Z^2$ が不在であり； $O^2$ が $OR^{1C}$ であり； $R^{2C}$ がフルオロであり； $R^{3C}$ がOHまたは $-OC(=O)R^{nC}$ であり； $R^{4C}$ がフルオロであり； $R^{5C}$ がメチル、エチルまたはエテニルである場合； $R^{1C}$ はH、

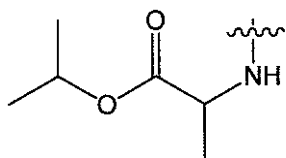
【化 1 3 7】

40



からなる群から選択され得ず、式中、 $R^{8C}$ は非置換アリールであり； $R^{9C}$ は

## 【化 1 3 8】



であり、 $Z^{2C}$  は酸素である、

前記式 (I I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩。

10

< 9 8 >

$R^{2C}$  が水素である、上記 9 7 に記載の化合物。

< 9 9 >

$R^{2C}$  がハロである、上記 9 7 に記載の化合物。

< 1 0 0 >

ハロがフルオロである、上記 9 9 に記載の化合物。

< 1 0 1 >

$R^{2C}$  が非置換  $C_{1-4}$  アルキルである、上記 9 7 に記載の化合物。

< 1 0 2 >

$R^{2C}$  が非置換  $C_{2-4}$  アルケニルである、上記 9 7 に記載の化合物。

20

< 1 0 3 >

$R^{2C}$  が非置換  $C_{2-4}$  アルキニルである、上記 9 7 に記載の化合物。

< 1 0 4 >

$R^{2D}$  が  $-CHF_2$  である、上記 9 7 に記載の化合物。

< 1 0 5 >

$R^{2C}$  が  $-(CH_2)_{1-6}$  ハロゲンである、上記 9 7 に記載の化合物。

< 1 0 6 >

$R^{2C}$  が  $-(CH_2)_{1-6}F$  である、上記 9 7 に記載の化合物。

< 1 0 7 >

$R^{2C}$  が  $-(CH_2)_{1-6}Cl$  である、上記 9 7 に記載の化合物。

30

< 1 0 8 >

$R^{2C}$  が  $-(CH_2)_{1-6}N_3$  である、上記 9 7 に記載の化合物。

< 1 0 9 >

$R^{2C}$  が  $-(CH_2)_{1-6}NH_2$  である、上記 9 7 に記載の化合物。

< 1 1 0 >

$R^{2C}$  が  $-CN$  である、上記 9 7 に記載の化合物。

< 1 1 1 >

$R^{4C}$  が H である、上記 9 7 に記載の化合物。

< 1 1 2 >

## 【化 1 3 9】

40

が共に不在である、上記 9 7 ~ 1 1 1 のいずれかに記載の化合物。

< 1 1 3 >

$R^{3C}$  がハロである、1 1 2 の化合物。

< 1 1 4 >

ハロが F である、上記 1 1 3 に記載の化合物。

< 1 1 5 >

ハロが Cl である、上記 1 1 3 に記載の化合物。

50

< 1 1 6 >  $R^3C$  が H である、上記 1 1 2 に記載の化合物。

< 1 1 7 >

$R^4C$  が H である、上記 1 1 2 ～ 1 1 6 のいずれかに記載の化合物。

< 1 1 8 >

$R^4C$  がハロである、上記 1 1 2 ～ 1 1 6 のいずれかに記載の化合物。

< 1 1 9 >

ハロがフルオロである、上記 1 1 8 に記載の化合物。

< 1 2 0 >

$R^4C$  が OH である、上記 1 1 2 ～ 1 1 6 のいずれかに記載の化合物。

< 1 2 1 >

$R^4C$  が  $-OC(=O)R''^D$  または所望により置換された O 結合型アミノ酸である、  
上記 1 1 2 ～ 1 1 6 のいずれかに記載の化合物。

< 1 2 2 >

$R^4C$  が  $N_3$ 、または  $NR''^D{}^1R''^D{}^2$  である、上記 1 1 2 ～ 1 1 6 のいずれかに記載の化合物。

< 1 2 3 >

$NH_2$ 、上記 1 2 2 に記載の化合物。

< 1 2 4 >

**【化 1 4 0】**

10

20

がそれぞれ単結合である、上記 9 7 ～ 1 1 1 のいずれかに記載の化合物。

< 1 2 5 >

$R^1D$  が  $-O-$  所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキルである、上記 1 2 4 に記載の化合物。

< 1 2 6 >

$R^5C$  が H である、上記 9 7 ～ 1 2 5 のいずれかに記載の化合物。

< 1 2 7 >

$R^5C$  がハロである、上記 9 7 ～ 1 2 5 のいずれかに記載の化合物。

< 1 2 8 >

$R^5C$  が OH である、上記 9 7 ～ 1 2 5 のいずれかに記載の化合物。

< 1 2 9 >

$R^5C$  が所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキルである、上記 9 7 ～ 1 2 5 のいずれかに記載の化合物。

< 1 3 0 >

$R^5C$  が所望により置換された  $C_{2-6}$  アルケニルである、上記 9 7 ～ 1 2 5 のいずれかに記載の化合物。

< 1 3 1 >

$R^5C$  が所望により置換された  $C_{2-6}$  アルキニルである、上記 9 7 ～ 1 2 5 のいずれかに記載の化合物。

< 1 3 2 >

$R^C$  が水素である、上記 9 7 ～ 1 3 1 のいずれかに記載の化合物。

< 1 3 3 >

$R^C$  が重水素である、上記 9 7 ～ 1 3 1 のいずれかに記載の化合物。

< 1 3 4 >

$R^C$  が非置換  $C_{1-3}$  アルキルである、上記 9 7 ～ 1 3 1 のいずれかに記載の化合物。

< 1 3 5 >

$R^C$  が非置換  $C_{2-4}$  アルケニルである、上記 9 7 ～ 1 3 1 のいずれかに記載の化合物。

。

30

40

50

< 1 3 6 >

$R^C$  が非置換  $C_{2-3}$  アルキニルである、上記 97 ~ 131 のいずれかに記載の化合物

。

< 1 3 7 >

$R^C$  がシアノである、上記 97 ~ 131 のいずれかに記載の化合物。

< 1 3 8 >

$R^{C1}$  および  $R^{C2}$  が共に水素である、上記 97 ~ 137 のいずれかに記載の化合物。

< 1 3 9 >

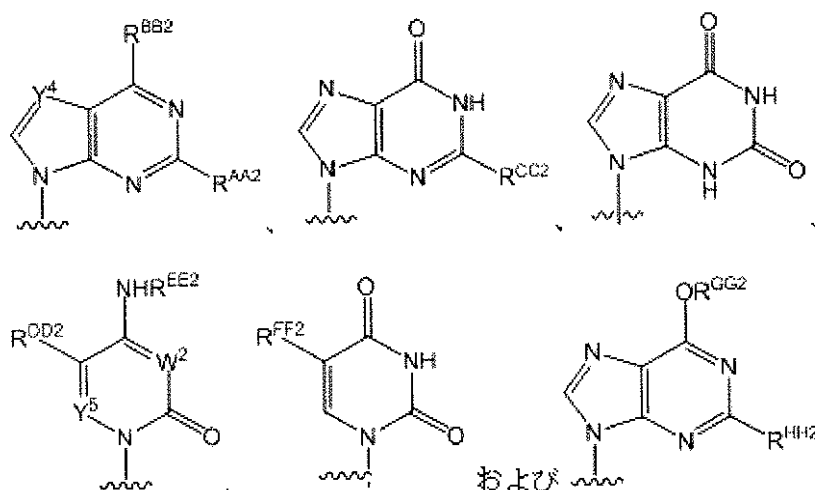
$R^{C1}$  および  $R^{C2}$  が共に重水素である、上記 97 ~ 137 のいずれかに記載の化合物

。

< 1 4 0 >

$B^{1C}$  が、

【化 1 4 1】



からなる群から選択され；

式中、

$R^{AA2}$  が水素、ハロゲンおよび  $NHR^{JJ2}$  からなる群から選択され、式中、 $R^{JJ2}$  は水素、 $-C(=O)R^{KK2}$  および  $-C(=O)OR^{LL2}$  からなる群から選択され；

$R^{BB2}$  がハロゲンまたは  $NHR^{WW2}$  であり、式中、 $R^{WW2}$  は水素、所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、所望により置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $-C(=O)R^{MM2}$  および  $-C(=O)OR^{NN2}$  からなる群から選択され；

$R^{CC2}$  が水素または  $NHR^{OO2}$  であり、式中、 $R^{OO2}$  は水素、 $-C(=O)R^{PP2}$  および  $-C(=O)OR^{QQ2}$  からなる群から選択され；

$R^{DD2}$  が水素、重水素、ハロゲン、所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $C_{2-6}$  アルケニルおよび所望により置換された  $C_{2-6}$  アルキニルからなる群から選択され；

$R^{EE2}$  が水素、ヒドロキシ、所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $-C(=O)R^{RR2}$  および  $-C(=O)OR^{SS2}$  からなる群から選択され；

$R^{FF2}$  が水素、ハロゲン、所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $C_{2-6}$  アルケニルおよび所望により置換された  $C_{2-6}$  アルキニルからなる群から選択され；

$Y^4$  および  $Y^5$  が独立して N または  $CR^{II2}$  であり、式中、 $R^{II2}$  は水素、ハロゲン、所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキル、所望により置換された  $C_{2-6}$  アルケニル

10

20

30

40

50

ルおよび所望により置換された  $C_{2-6}$ -アルキニルからなる群から選択され；

$W^2$  が  $NH$ 、 $-NCH_2-OC(=O)CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$  または  $-(CH_2)_{1-2}-O-P(=O)(OW^2C)_2$  であり、式中、 $W^2C$  は不在、水素および所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^{GG2}$  が所望により置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり；

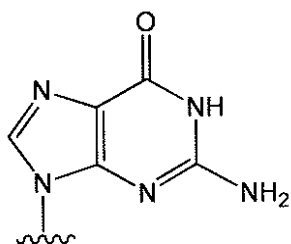
$R^{HH2}$  が水素または  $NHR^{TT2}$  であり、式中、 $R^{TT2}$  は独立して水素、 $-C(=O)R^{UU2}$  および  $-C(=O)OR^{VV2}$  からなる群から選択され；

$R^{KK2}$ 、 $R^{LL2}$ 、 $R^{MM2}$ 、 $R^{NN2}$ 、 $R^{PP2}$ 、 $R^{QQ2}$ 、 $R^{RR2}$ 、 $R^{SS2}$ 、 $R^{UU2}$  および  $R^{VV2}$  が独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール ( $C_{1-6}$  アルキル)、ヘテロアリール ( $C_{1-6}$  アルキル) およびヘテロシクリル ( $C_{1-6}$  アルキル) からなる群から選択される、上記 97～139 のいずれかに記載の化合物。

<141>

$B^{1C}$  が

【化142】

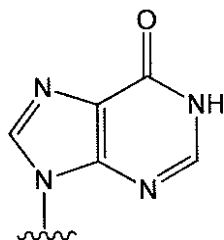


である、上記 140 に記載の化合物。

<142>

$B^{1C}$  が

【化143】

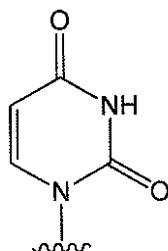


である、上記 140 に記載の化合物。

<143>

$B^{1C}$  が

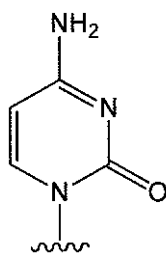
【化144】



である、上記 140 に記載の化合物。

<144>

B<sup>1</sup>C が  
【化 1 4 5】

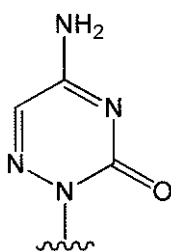


10

である、上記 1 4 0 に記載の化合物。

< 1 4 5 >

B<sup>1</sup>C が  
【化 1 4 6】

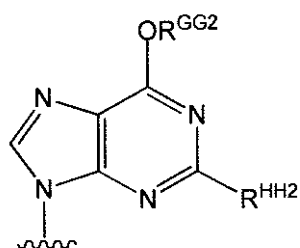


20

である、上記 1 4 0 に記載の化合物。

< 1 4 6 >

B<sup>1</sup>C が  
【化 1 4 7】



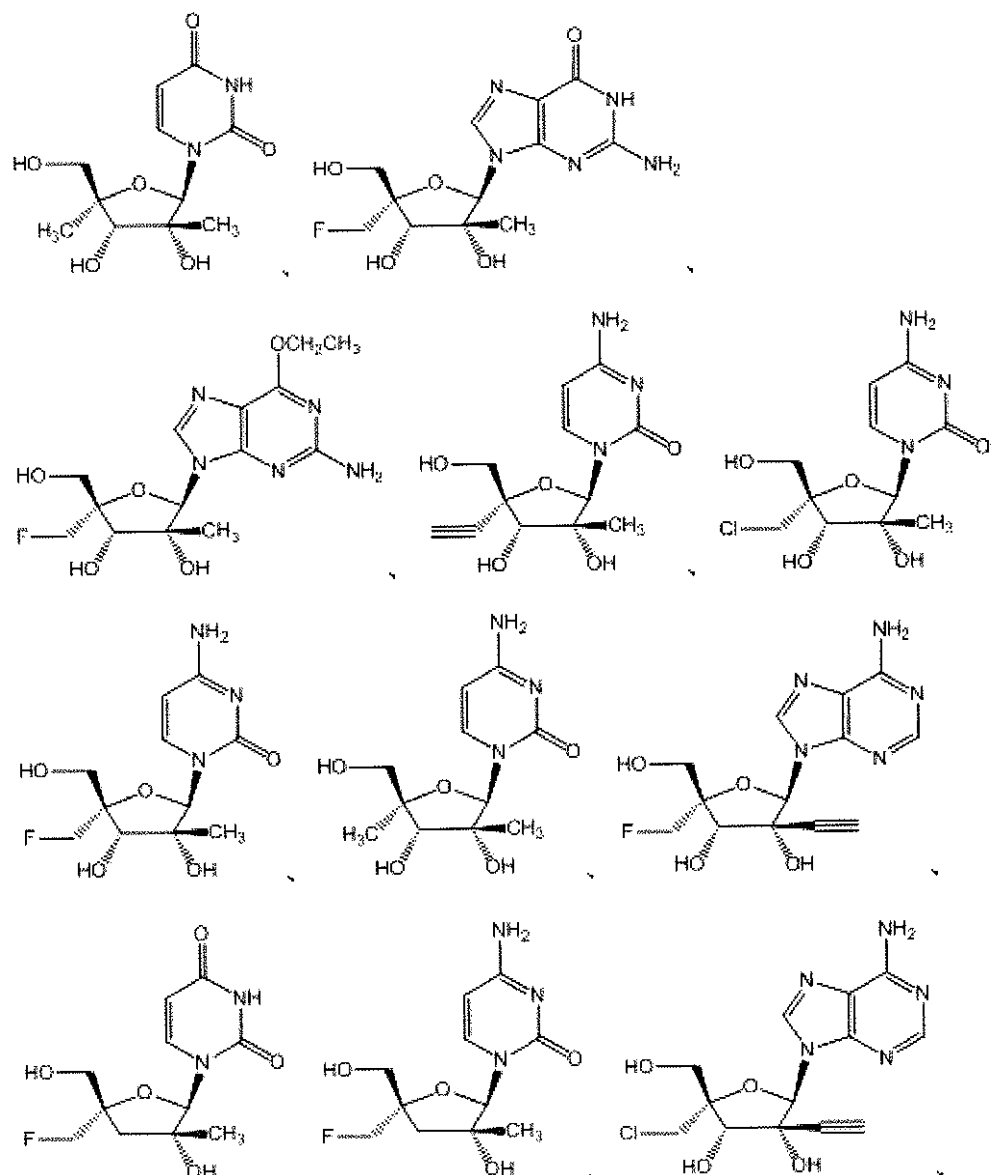
30

である、上記 1 4 0 に記載の化合物。

< 1 4 7 >



【化 1 4 8】

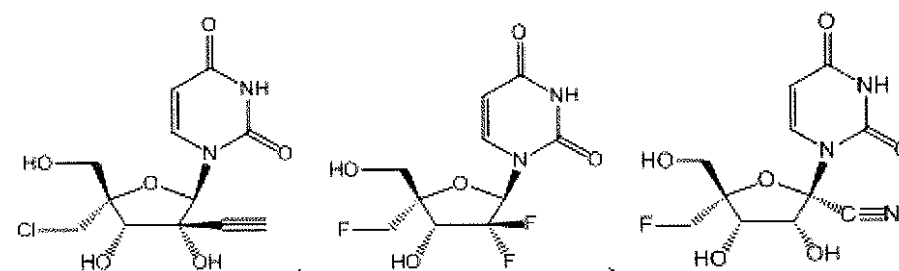
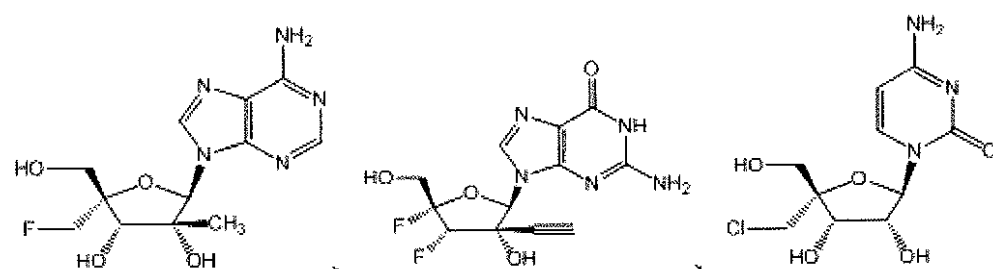
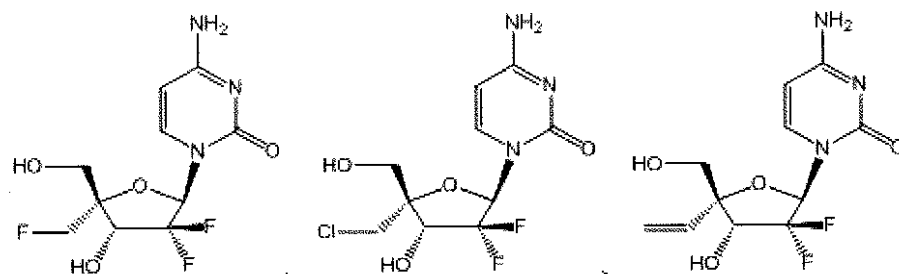
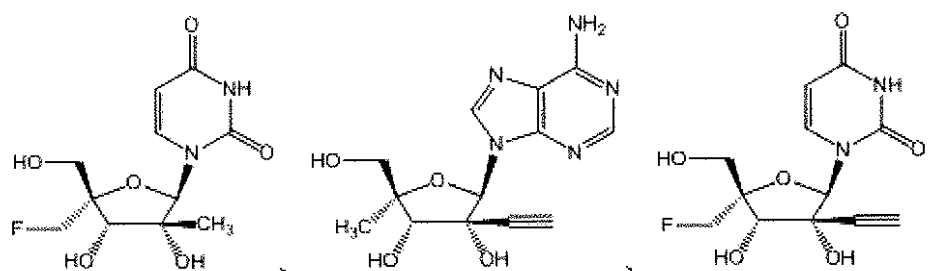


10

20

30

【化 1 4 9】

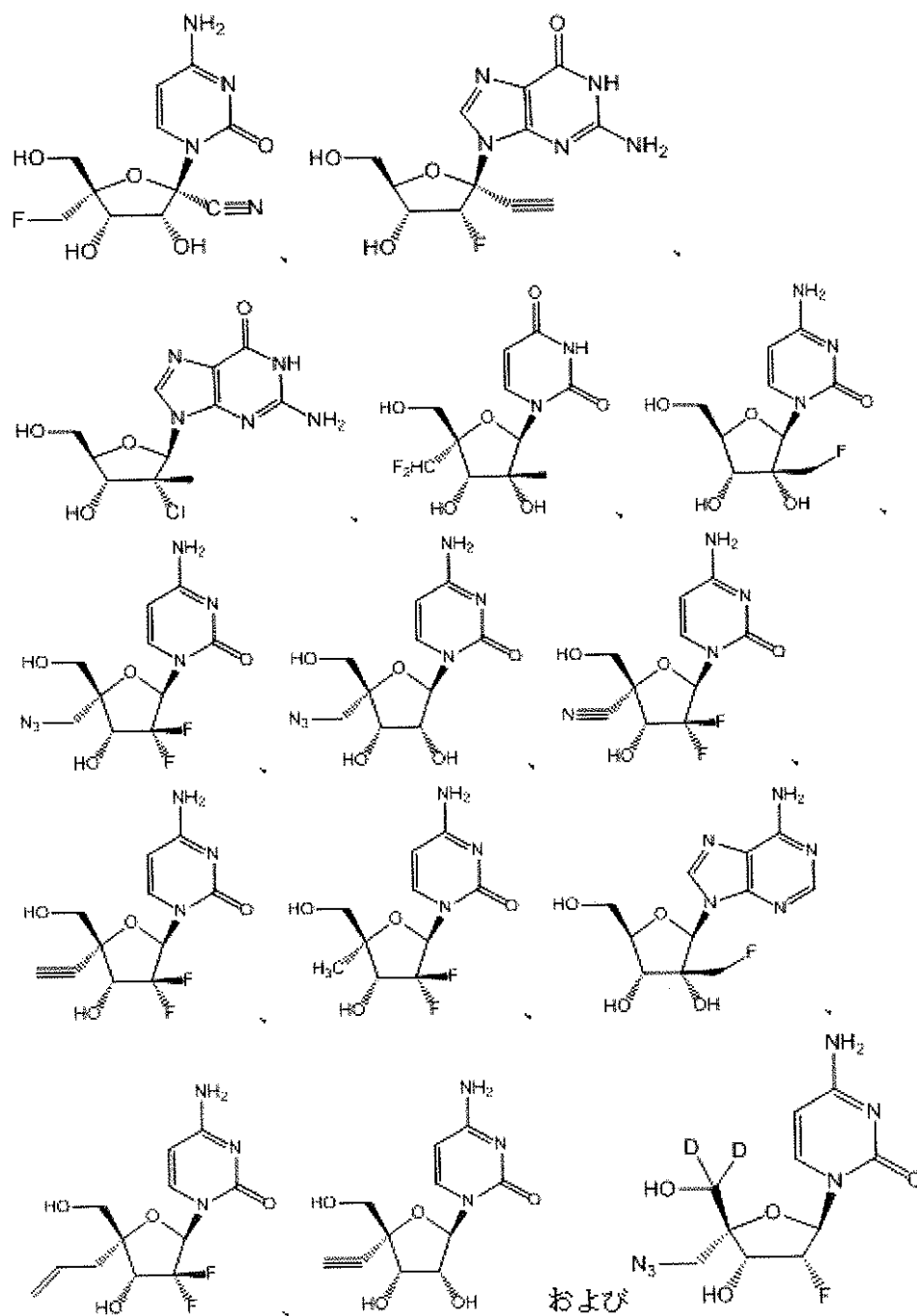


10

20

30

【化 1 5 0】



または上記の薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される化合物。

< 1 4 8 >

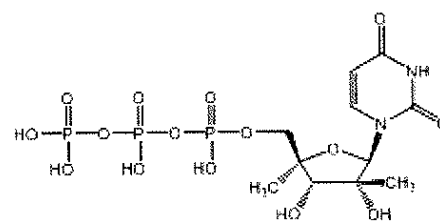
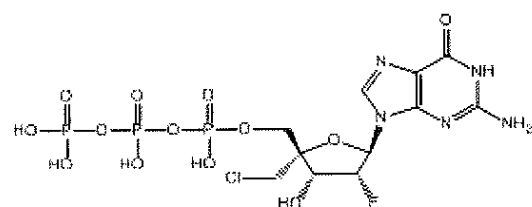
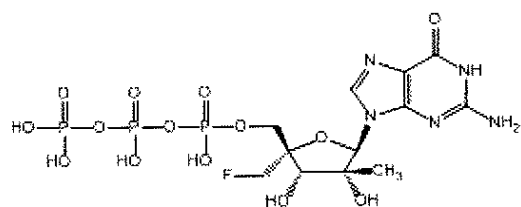
10

20

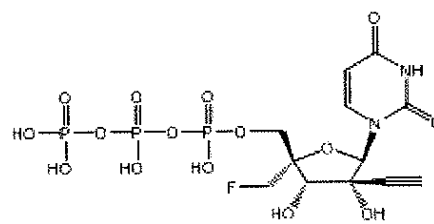
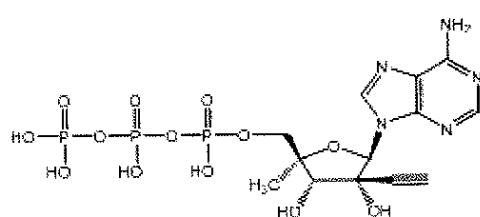
30

40

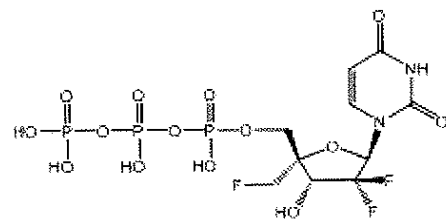
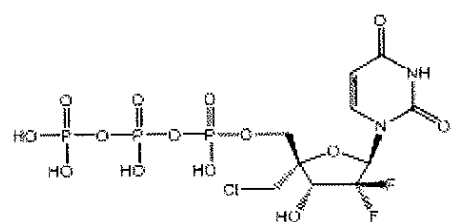
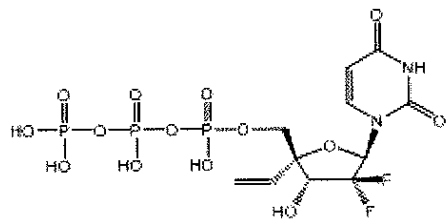
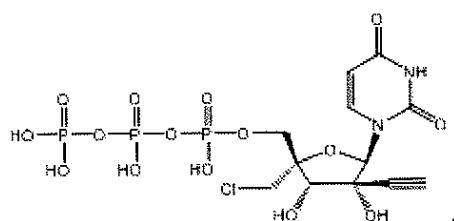
【化 1 5 1】



10

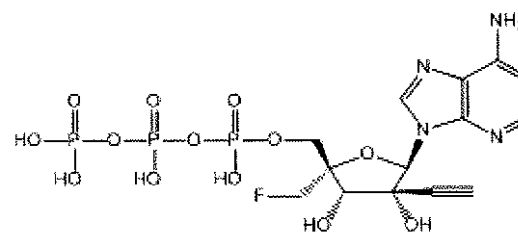
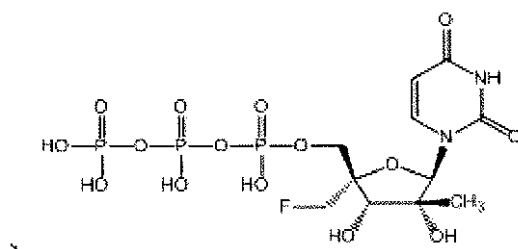
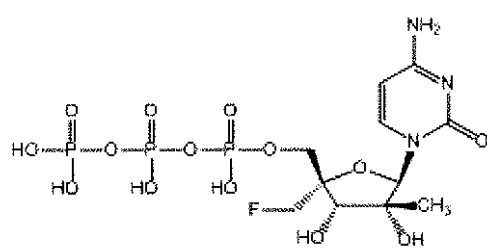
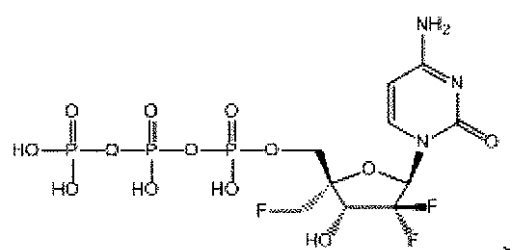
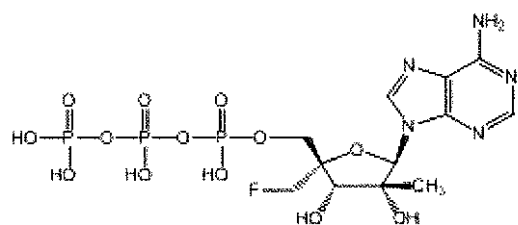
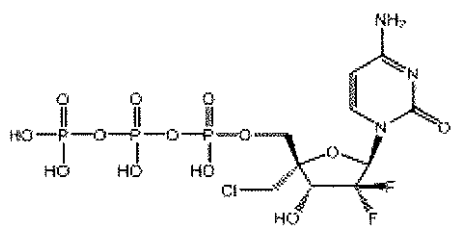
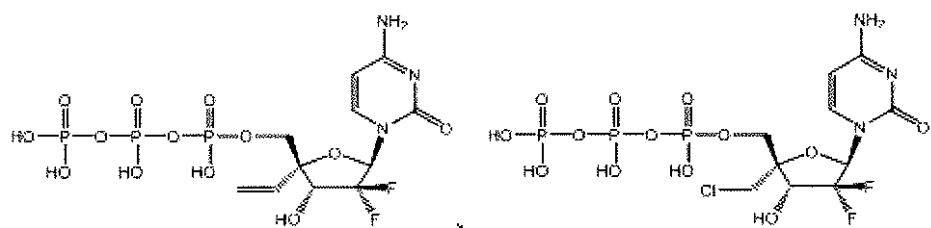


20



30

【化 1 5 2】

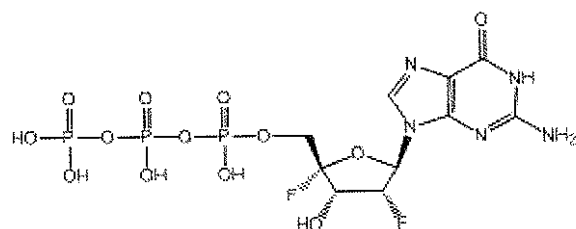
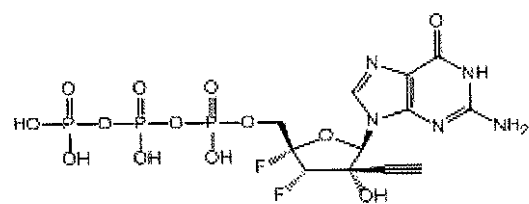
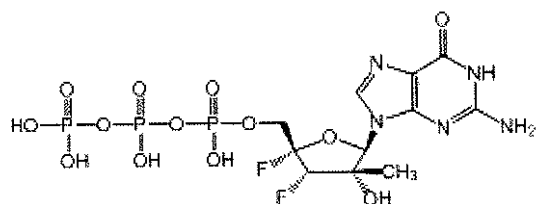
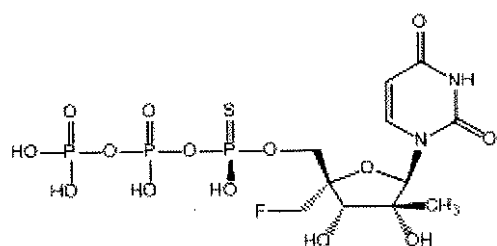
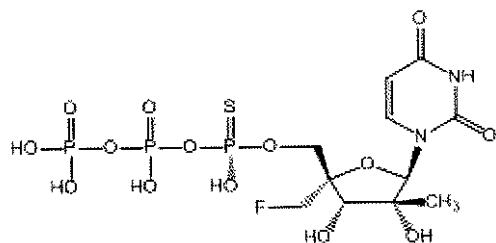
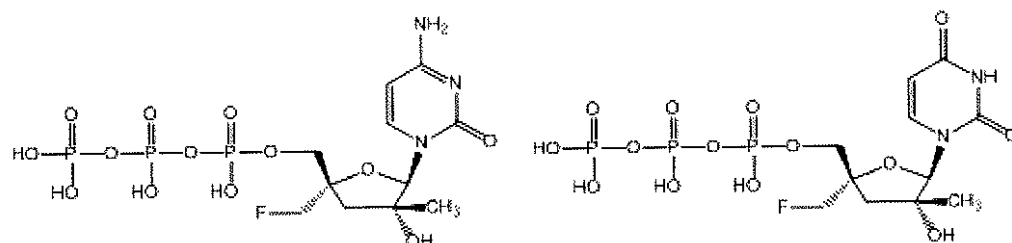


10

20

30

【化 1 5 3】



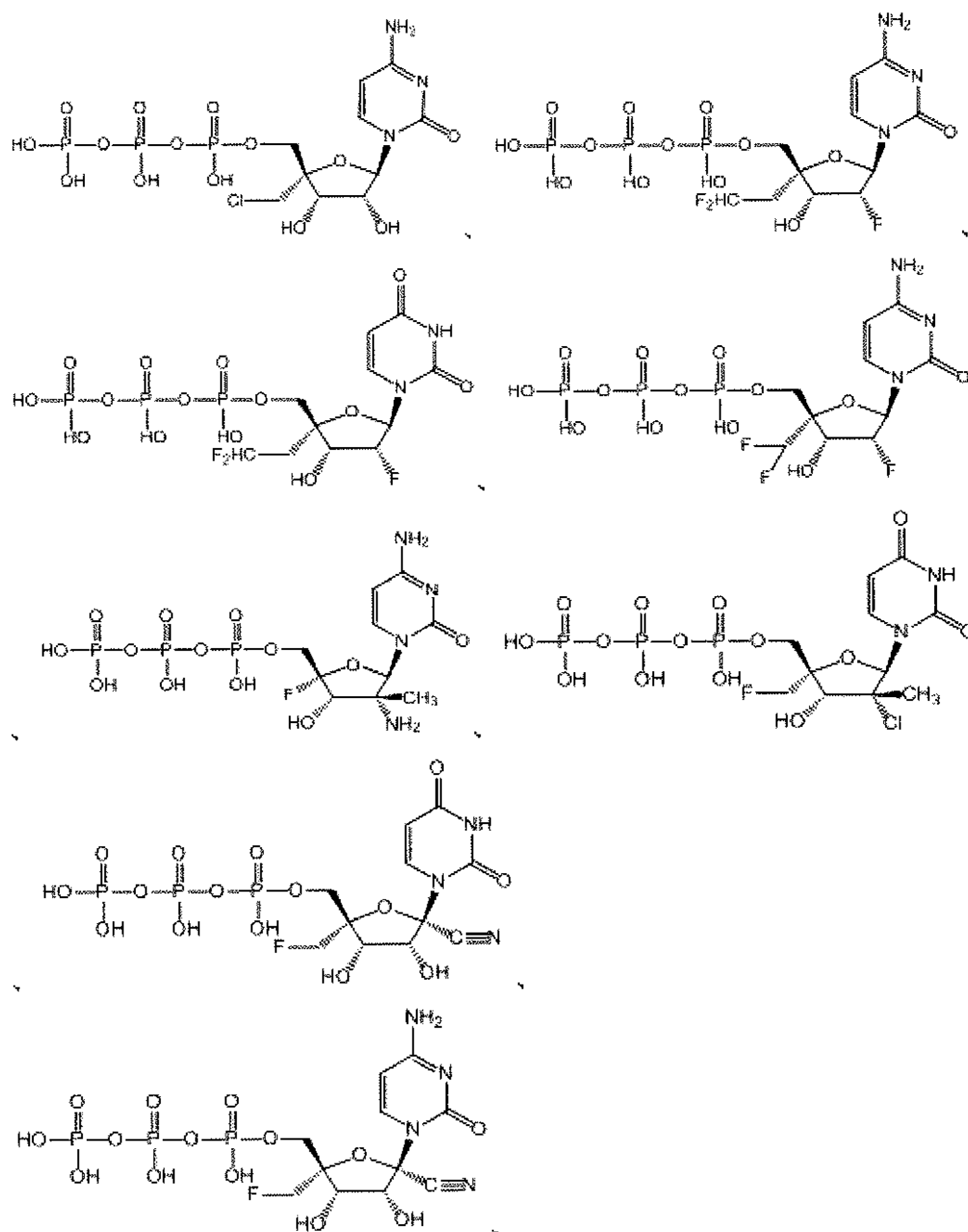
10

20

30

40

【化 1 5 4】

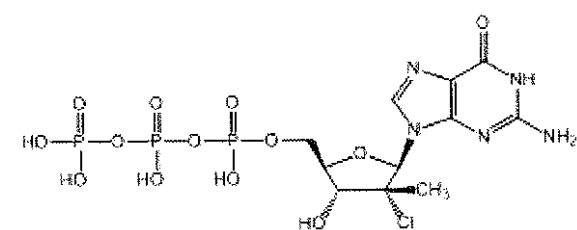
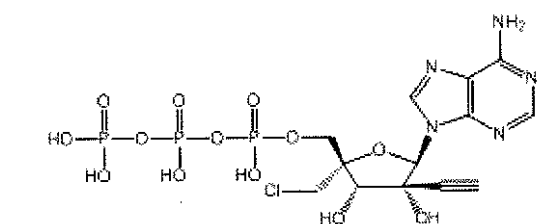
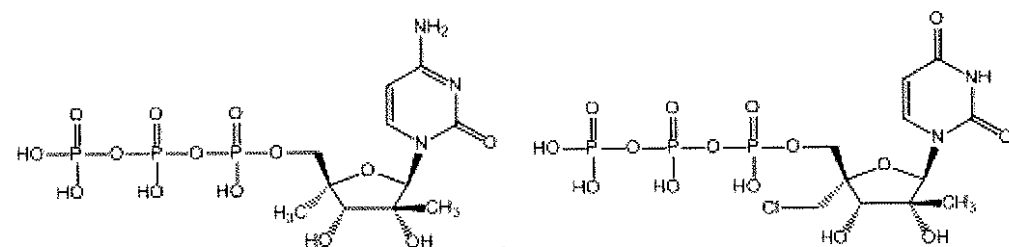
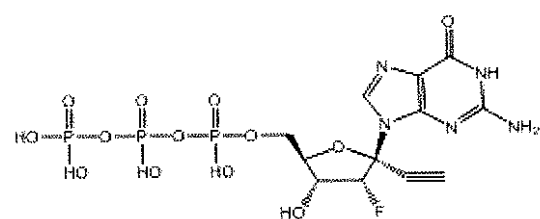
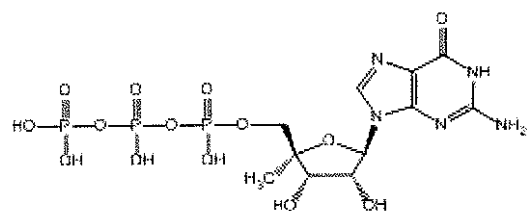
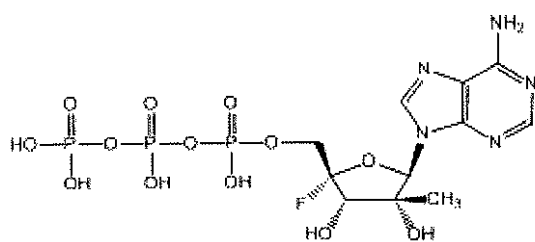


10

20

30

【化 1 5 5】



10

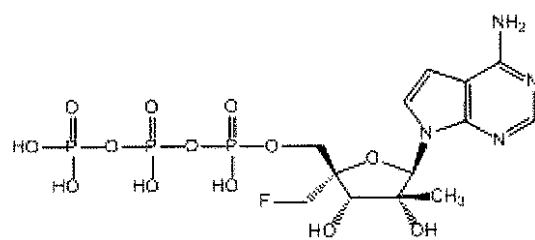
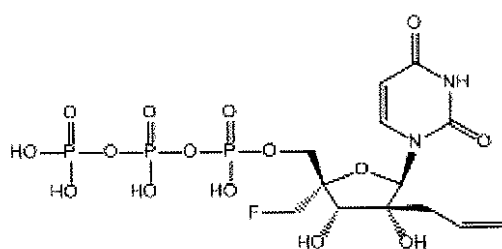
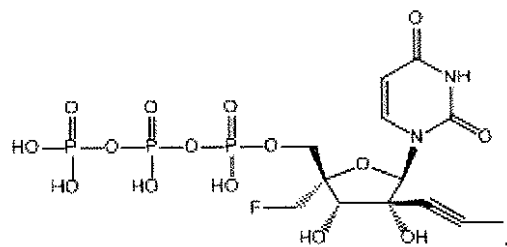
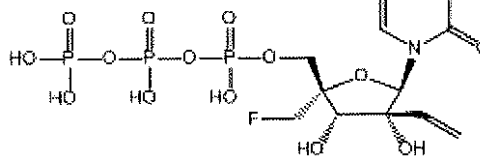
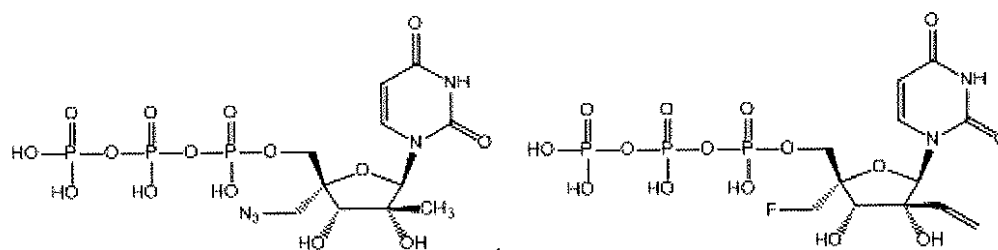
20

30

40



【化 1 5 6】

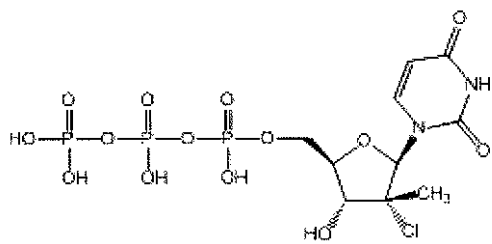
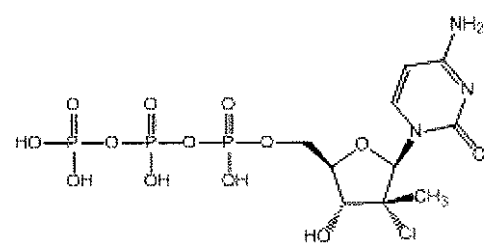
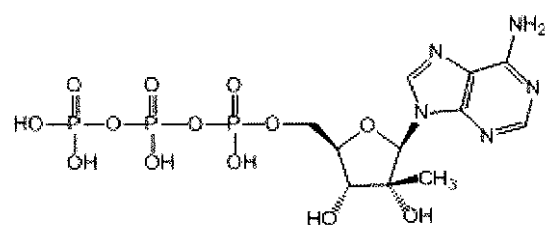
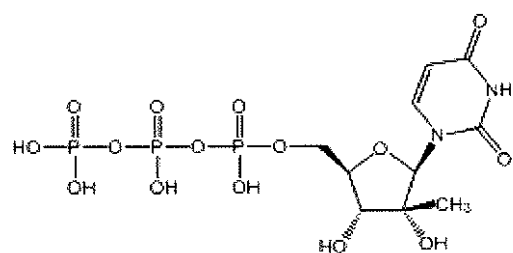
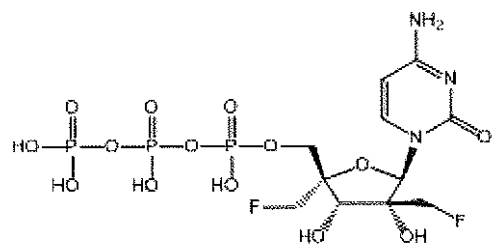
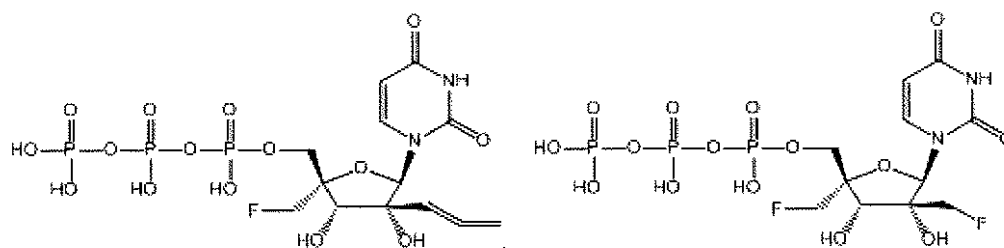


10

20

30

【化 1 5 7】

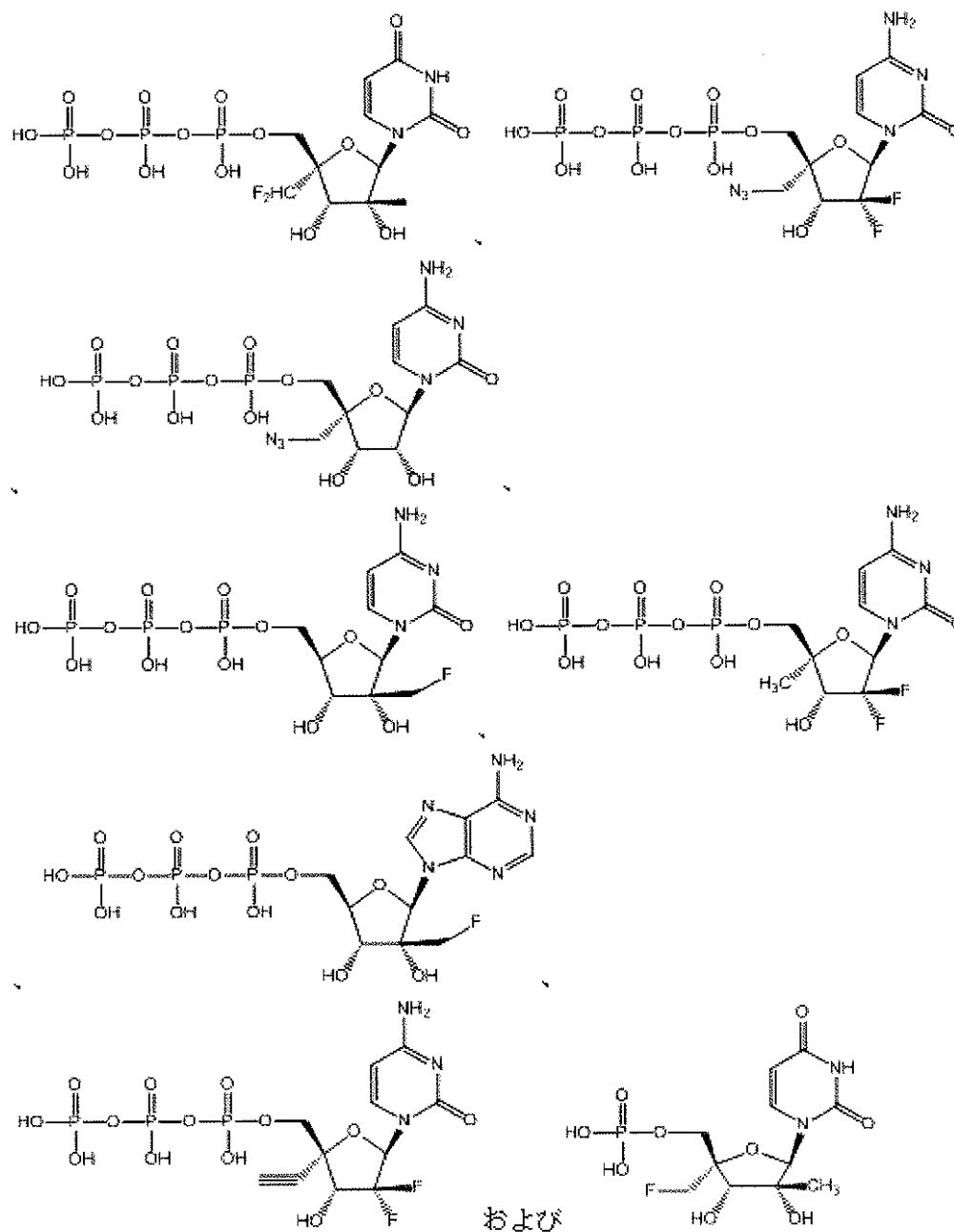


10

20

30

【化 1 5 8】



10

20

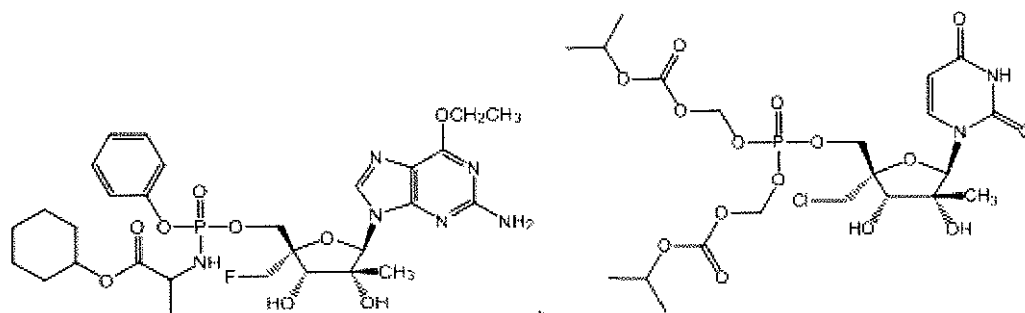
30

、または上記の薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される化合物。

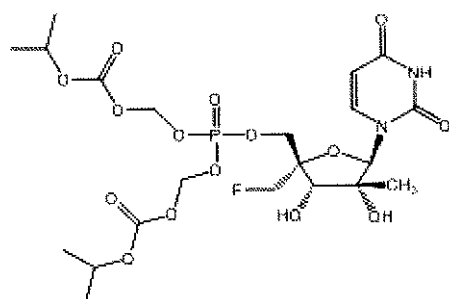
< 1 4 9 >

20

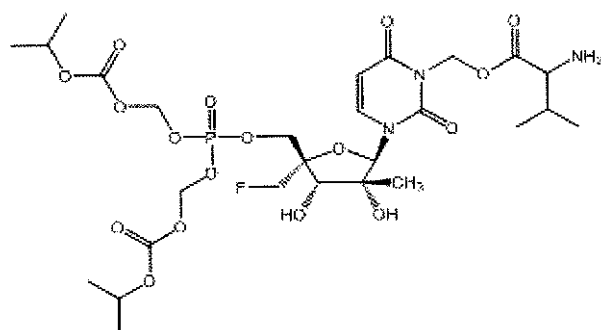
【化 1 6 0】



10

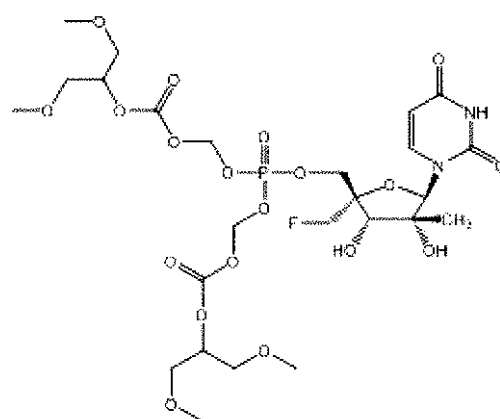
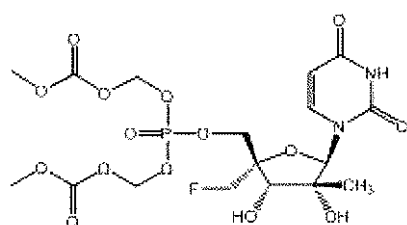
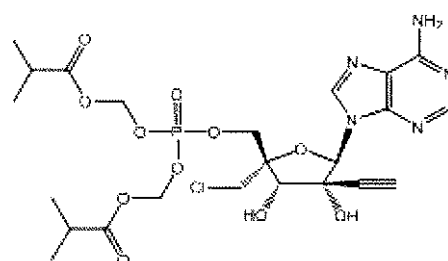
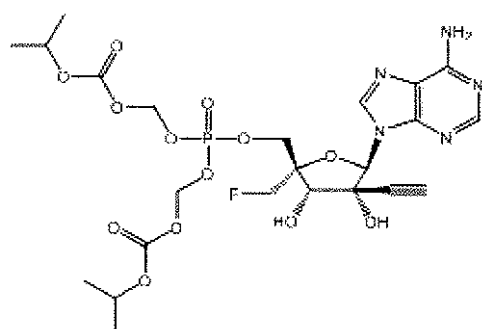
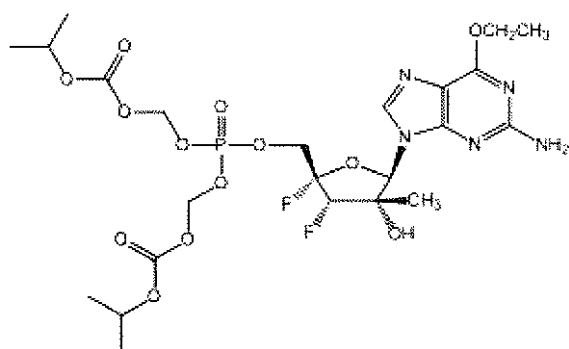
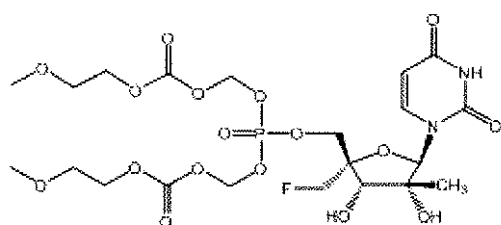


20



30

【化 1 6 1】



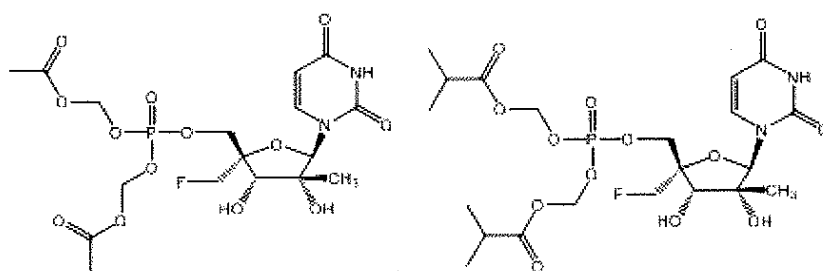
10

20

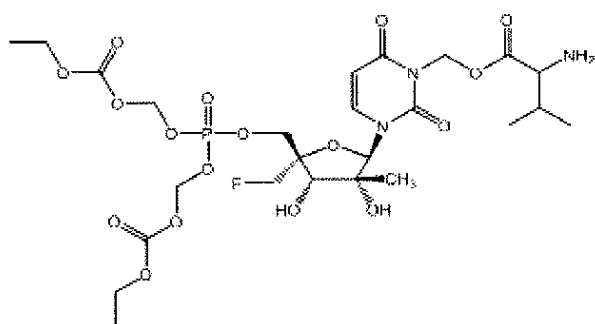
30

40

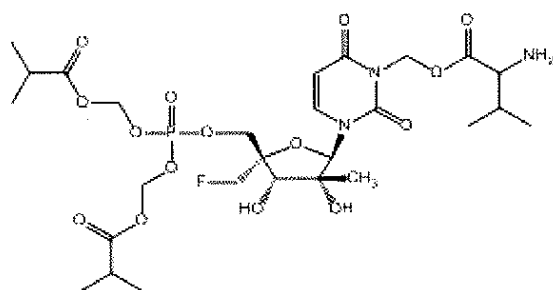
【化 1 6 2】



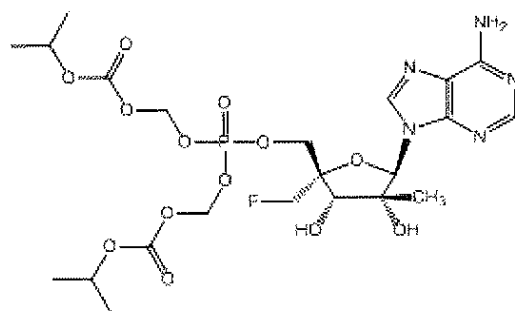
10



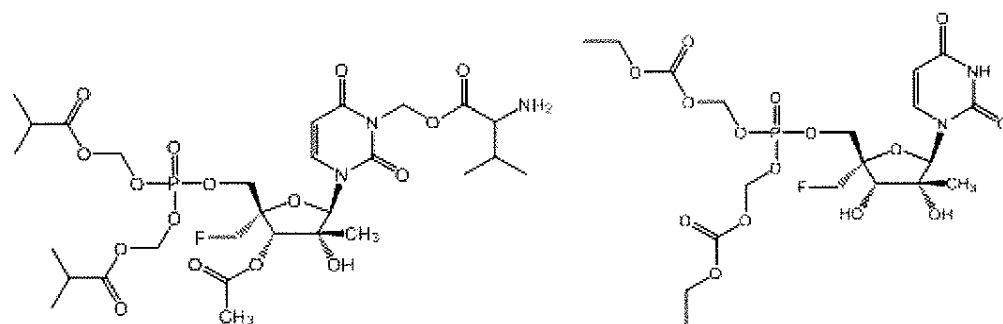
20



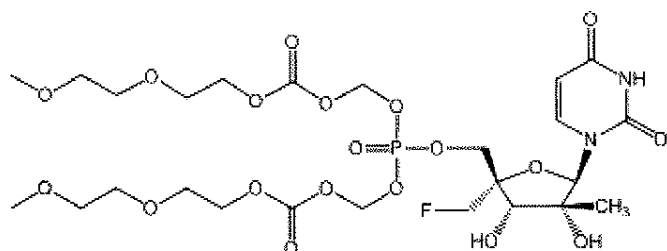
30



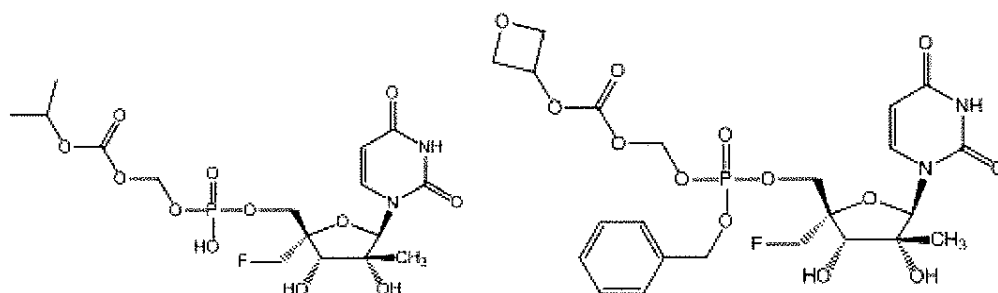
【化 1 6 3】



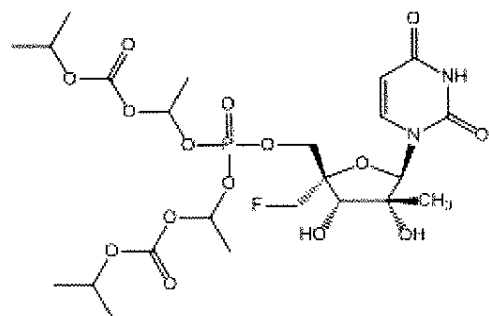
10



20

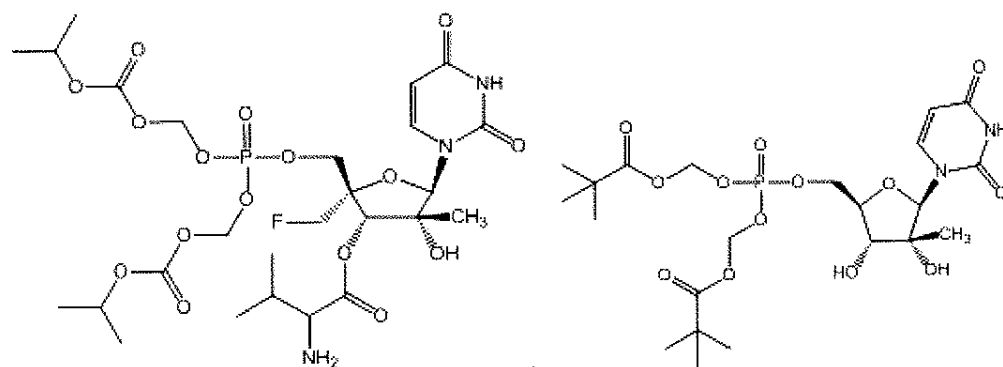


30

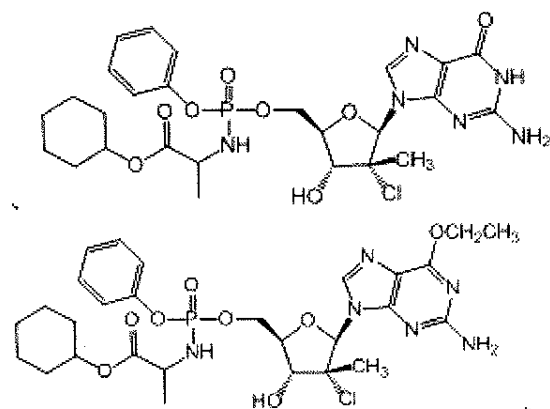




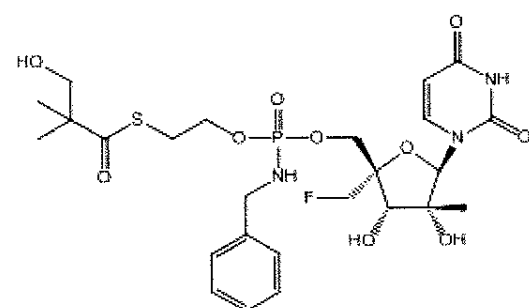
【化 1 6 4】



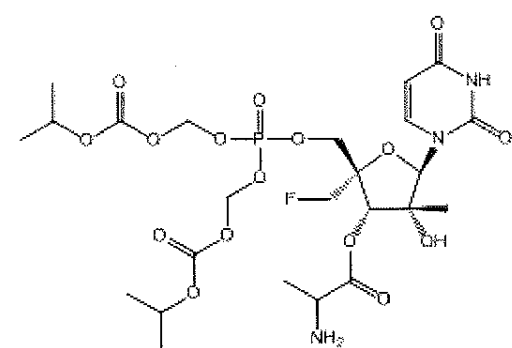
10



20

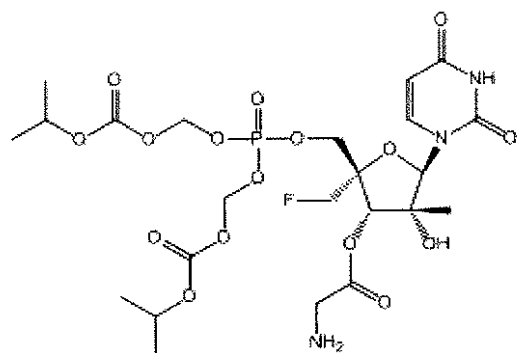


30

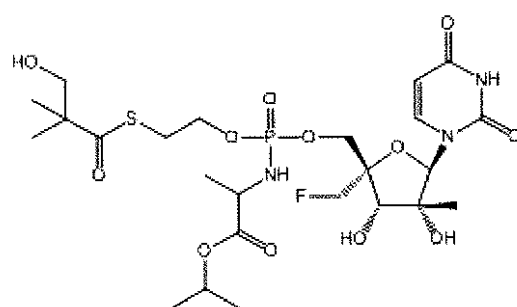


40

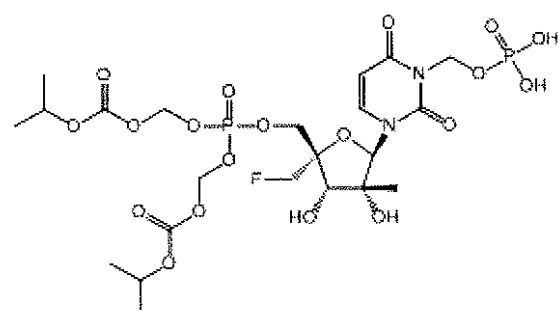
【化 1 6 5】



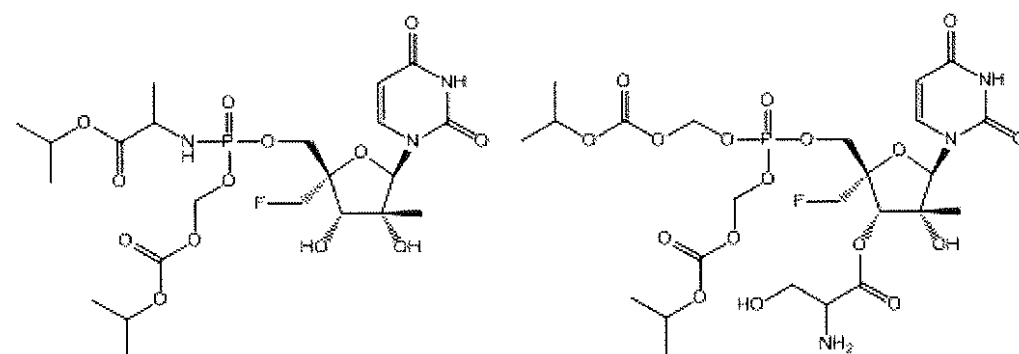
10



20

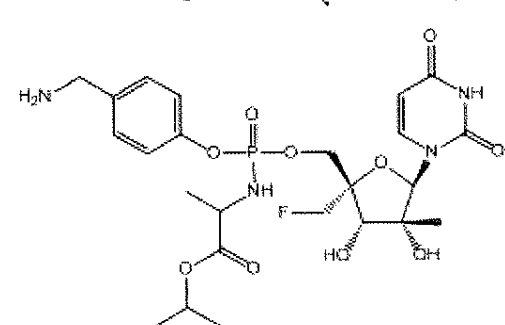
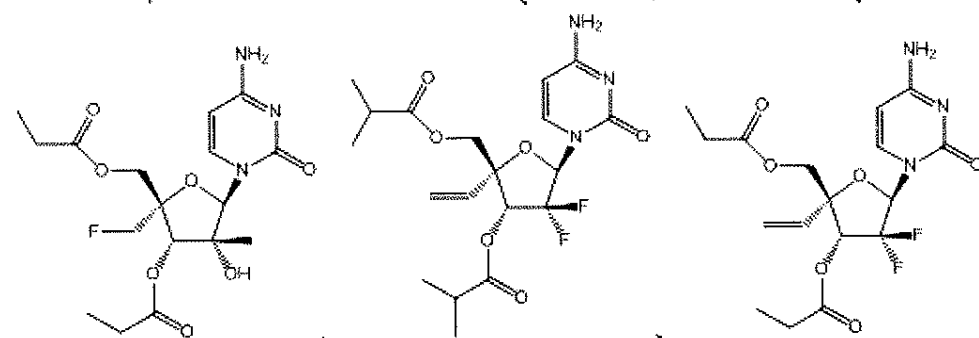
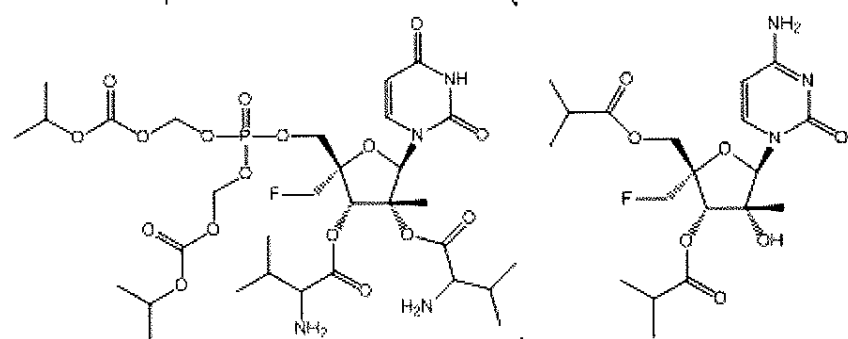
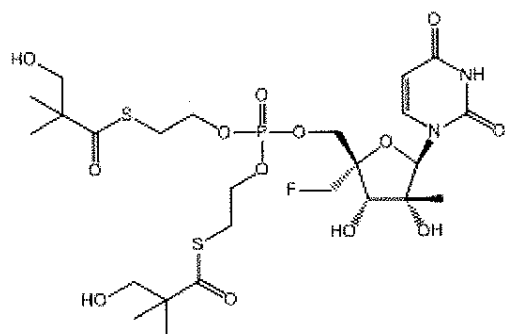


30



40

【化 1 6 6】

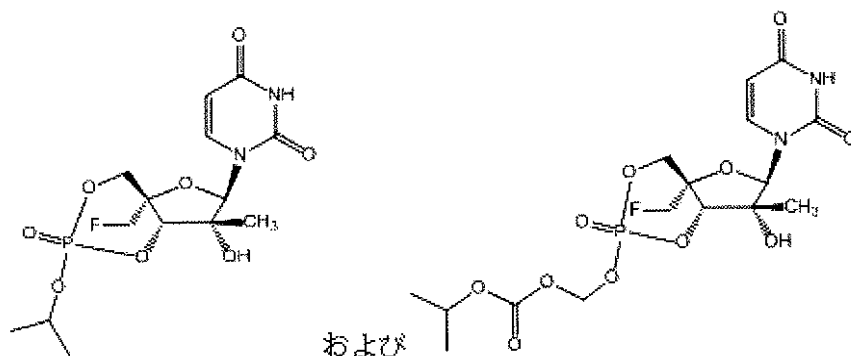


10

20

30

【化 1 6 7】



10

、または上記の薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される化合物。

< 1 5 0 >

有効量の上記 9 7 ~ 1 4 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬剂的に許容できる塩、および薬剂的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤またはこれらの組合せを含む、医薬組成物。

< 1 5 1 >

H C V 感染症を改善または治療するための薬剤の調製における、上記 9 7 ~ 1 4 9 のいずれかに記載の化合物の使用であって、前記薬剤が、インターフェロン、リバビリン、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、N S 5 A 阻害剤、抗ウイルス化合物、式 ( A A ) の化合物、式 ( B B ) の化合物および式 ( C C ) の化合物、または前記化合物のいずれかの薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される一つまたは複数の作用剤と組み合わせた使用のために製造される、前記使用。

20

< 1 5 2 >

C 型肝炎ウイルスに感染した細胞を接触させるための薬剤の調製における、上記 9 7 ~ 1 4 9 のいずれかに記載の化合物の使用であって、前記薬剤が、インターフェロン、リバビリン、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、N S 5 A 阻害剤、抗ウイルス化合物、式 ( A A ) の化合物、式 ( B B ) の化合物および式 ( C C ) の化合物、または前記化合物のいずれかの薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される一つまたは複数の作用剤と組み合わせた使用のために製造される、前記使用。

30

< 1 5 3 >

一つまたは複数の作用剤が、化合物 1 0 0 1 ~ 1 0 1 6、2 0 0 1 ~ 2 0 1 2、3 0 0 1 ~ 3 0 1 4、4 0 0 1 ~ 4 0 1 2、5 0 0 1 ~ 5 0 1 1、6 0 0 1 ~ 6 0 7 8、7 0 0 0 ~ 7 0 2 7 および 8 0 0 0 ~ 8 0 1 6、または前記化合物のいずれかの薬剂的に許容できる塩からなる群から選択される、上記 1 5 1 ~ 1 5 2 のいずれかに記載の使用。

【図 1 - 1】

図 1： HCVプロテアーゼ阻害剤

| 番号   | 名称                  | 構造 |
|------|---------------------|----|
| 1001 | テラプレビル<br>VX-950    |    |
| 1002 | MK-5172             |    |
| 1003 | ABT-450             |    |
| 1004 | BILN-2061           |    |
| 1005 | BD-201335<br>BD-555 |    |

【図 1 - 2】

図 1 (続き) HCVプロテアーゼ阻害剤

| 番号   | 名称                             | 構造 |
|------|--------------------------------|----|
| 1006 | NS5A-66003<br>BM032<br>アスカプレビル |    |
| 1007 | ボセプレビル<br>SCH 503034           |    |
| 1008 | GS-5756                        |    |
| 1009 | GS-5451                        |    |
| 1010 | IDX-320                        |    |
| 1011 | ACH-1625                       |    |
| 1012 | ACH-2684                       |    |

【図 1 - 3】

図 1 (続き) HCVプロテアーゼ阻害剤

| 番号   | 名称                | 構造 |
|------|-------------------|----|
| 1015 | MK-7009<br>ベニプレビル |    |
| 1016 | PHX1766           |    |

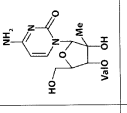
【図 2 - 1】

図 2： HCV ポリメラーゼ阻害剤－ヌクレオシド及びそれらの類似体

| 番号   | 名称                                | 構造 |
|------|-----------------------------------|----|
| 2001 | RG7128<br>メリシタビル                  |    |
| 2002 | PSI-7851                          |    |
| 2003 | PSI-2977<br>GS-7977<br>ソフォスブビル    |    |
| 2004 | PSI-NS2018<br>GS-935              |    |
| 2005 | 4-アジンドウ<br>リッド及び<br>そのアジド<br>ラジカル |    |
| 2006 | PSI-661                           |    |
| 2007 | GS-6630                           |    |
| 2008 | TMC649123                         |    |

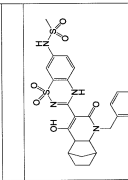
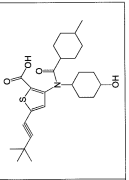
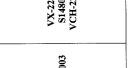
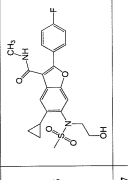
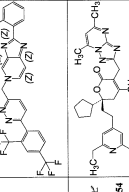
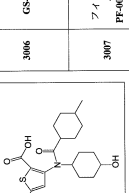
【図 2 - 2】

図 2 (続き): HCV ポリメラーゼ阻害剤-スクレオナンド、スクレオナンド及びそれらの類似体

| #    | 名称      | 構造                                                                                |
|------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2009 | NM283   |  |
| 2010 | BCX5191 |                                                                                   |
| 2011 | IDU9368 |                                                                                   |
| 2012 | IDU9370 |                                                                                   |

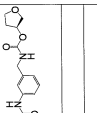
【図 3 - 1】

図 3: HCV ポリメラーゼ阻害剤-非スクレオナンド

| #    | 名称                         | 構造                                                                                  |
|------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 3001 | ABT-333                    |   |
| 3002 | AN-699<br>ゼトロアビル           |  |
| 3003 | VX-222<br>S1468<br>VCH-222 |  |
| 3004 | HCV-796                    |   |
| 3005 | BI-207127                  |                                                                                     |
| 3006 | GS-9190                    |  |
| 3007 | フマリルビ<br>PF-0086854        |  |

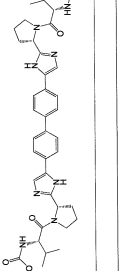
【図 3 - 2】

図 3 (続き): HCV ポリメラーゼ阻害剤-非スクレオナンド

| #    | 名称         | 構造                                                                                  |
|------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 3008 | VX-497     |  |
| 3009 | ABT-072    |                                                                                     |
| 3010 | NK-3281    |                                                                                     |
| 3011 | TMC647085  |                                                                                     |
| 3012 | BMS-791325 |                                                                                     |
| 3013 | PFI-383    |                                                                                     |
| 3014 | GS9669     |                                                                                     |

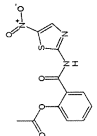
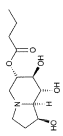
【図 4】

図 4: NSSA 阻害剤

| #    | 名称                              | 構造                                                                                   |
|------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 4001 | BMS-79082<br>S1462<br>ダラズ<br>ビル |  |
| 4002 | PFI-461                         |                                                                                      |
| 4003 | ACH-2928                        |                                                                                      |
| 4004 | GS-8885                         |                                                                                      |
| 4005 | BMS-824093                      |                                                                                      |
| 4006 | ABT 267                         |                                                                                      |
| 4007 | ACH-3102                        |                                                                                      |
| 4008 | AZD-7295                        |                                                                                      |
| 4009 | IDU719                          |                                                                                      |
| 4010 | PFI-688                         |                                                                                      |
| 4011 | MKS742                          |                                                                                      |
| 4012 | GS8085                          |                                                                                      |

【図 5】

図 5: 他の抗ウイルス剤

| #    | 名称                    | 構造                                                                                    |
|------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5001 | Dabrafenib<br>アリスボリビル |                                                                                       |
| 5002 | MIR-122 阻害剤           |                                                                                       |
| 5003 | クレミゾール                |                                                                                       |
| 5004 | ITX 5061              |                                                                                       |
| 5005 | BIT225                |                                                                                       |
| 5006 | NIT8811               |                                                                                       |
| 5007 | SCT-635               |                                                                                       |
| 5008 | ニタゾビル<br>ニタゾビル        |  |
| 5009 | ミラビセン                 |                                                                                       |
| 5010 | セルゴシビル                |  |
| 5011 | GS9620                |                                                                                       |

【図 6－1】

図 6：式 (CC) の化合物及びその α-チオ三リン酸

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6002 |    |    |
| 6003 |    |    |

【図 6－2】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその α-チオ三リン酸

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6007 |    |    |
| 6008 |    |    |

【図 6－3】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその α-チオ三リン酸

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6009 |    |    |
| 6010 |    |    |

【図 6－4】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその α-チオ三リン酸

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6014 |    |    |
| 6015 |    |    |

【図 6－5】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその α-チオ三リン酸

| №    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6021 |    |    |
| 6022 |    |    |
| 6023 |    |    |

【図 6－6】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその α-チオ三リン酸

| №    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6027 |    |    |
| 6028 |    |    |
| 6029 |    |    |
| 6030 |    |    |

【図 6－7】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその α-チオ三リン酸

| №    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6034 |    |    |
| 6035 |    |    |
| 6036 |    |    |

【図 6－8】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその α-チオ三リン酸

| №    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6037 |    |    |
| 6038 |    |    |
| 6039 |    |    |



【図 6－9】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその  $\alpha$ -チオ三リン酸

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6046 |    |    |
| 6047 |    |    |
| 6048 |    |    |

【図 6－10】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその  $\alpha$ -チオ三リン酸

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6051 |    |    |
| 6052 |    |    |

【図 6－11】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその  $\alpha$ -チオ三リン酸

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6055 |    |    |
| 6056 |    |    |
| 6057 |    |    |

【図 6－12】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその  $\alpha$ -チオ三リン酸

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 6058 |    |    |
| 6059 |    |    |

【図 6－1 3】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその  $\alpha$ -チオ三リン酸

| 番号   | 構造 |
|------|----|
| 6065 |    |
| 6066 |    |

【図 6－1 4】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその  $\alpha$ -チオ三リン酸

| 番号   | 構造 |
|------|----|
| 6070 |    |
| 6071 |    |
| 6072 |    |

【図 6－1 5】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその  $\alpha$ -チオ三リン酸

| 番号   | 構造 |
|------|----|
| 6073 |    |
| 6074 |    |
| 6075 |    |

【図 6－1 6】

図 6 (続き): 式 (CC) の化合物及びその  $\alpha$ -チオ三リン酸

| 番号   | 構造 |
|------|----|
| 6078 |    |

【図 7-1】

図7: 式(AA)の化合物

| 編號   | 結構 |
|------|----|
| 7102 |    |
| 7103 |    |

【图 7-2】

図7 (続き): 式(AA)の化合物

| 編號   | 結構 |
|------|----|
| 7006 |    |
| 7007 |    |
| 7008 |    |
| 7009 |    |

【图 7-3】

図7 (続き): 式(AA)の化合物

| 編號   | 結構 |
|------|----|
| 7010 |    |
| 7011 |    |

【图 7-4】

図7 (続き): 式(AA)の化合物

| 名    | 類 |
|------|---|
| 7014 | 糖 |
| 7015 | 糖 |
| 7012 | 糖 |
| 7013 | 糖 |

【図 7－5】

図 7 (続き): 式(AA)の化合物

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 7016 |    |    |
| 7018 |    |    |

【図 7－6】

図 7 (続き): 式(AA)の化合物

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 7020 |    |    |
| 7022 |    |    |

【図 7－7】

図 7 (続き): 式(AA)の化合物

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 7024 |    |    |
| 7026 |    |    |

【図 8－1】

図 8: 式(BB)の化合物

| #    | 構造 | 構造 | 構造 |
|------|----|----|----|
| 8000 |    |    |    |
| 8003 |    |    |    |

【図 8 - 2】

図 8 (続き): 式 (IB) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 8009 |    |
| 8010 |    |
| 8011 |    |

【図 8 - 3】

図 8 (続き): 式 (IB) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 8015 |    |
| 8016 |    |

【図 9 - 1】

図 9 : 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9003 |    |
| 9004 |    |
| 9005 |    |

【図 9 - 2】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9006 |    |
| 9007 |    |

【图 9-3】

|    |  |      |
|----|--|------|
| 藥名 |  | 9013 |
| 正  |  | 9014 |

【図 9 - 4】

| 編號   | 結構 |
|------|----|
| 9015 |    |
| 9016 |    |
| 9017 |    |
| 9018 |    |

【図 9-5】

|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| 9022 |  | 9022 |  |
| 9023 |  | 9023 |  |
| 9024 |  | 9024 |  |

【図 9 - 6】

| 編號   | 結構式 |
|------|-----|
| 9028 |     |
| 9029 |     |
| 9030 |     |
| 9025 |     |
| 9026 |     |
| 9027 |     |

【図 9－7】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9034 |    |    |
| 9035 |    |    |
| 9036 |    |    |

【図 9－8】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9040 |    |    |
| 9041 |    |    |
| 9042 |    |    |

【図 9－9】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9043 |    |    |
| 9044 |    |    |

【図 9－10】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9047 |    |    |
| 9048 |    |    |

## 【図 9 - 1 1】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9053 |    |    |
| 9055 |    |    |

## 【図 9 - 1 2】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9057 |    |    |
| 9059 |    |    |

## 【図 9 - 1 3】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9061 |    |    |
| 9063 |    |    |

## 【図 9 - 1 4】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9065 |    |    |
| 9067 |    |    |



【図 9 - 1 5】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9669 |    |
| 9670 |    |

【図 9 - 1 6】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9673 |    |
| 9674 |    |

【図 9 - 1 7】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9677 |    |
| 9678 |    |

【図 9 - 1 8】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9681 |    |
| 9682 |    |

【図 9 - 1 9】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9985 |    |
| 9986 |    |

【図 9 - 2 0】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9989 |    |
| 9990 |    |

【図 9 - 2 1】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9991 |    |
| 9992 |    |

【図 9 - 2 2】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9997 |    |
| 9998 |    |

## 【図 9 - 2 3】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9101 |    |
| 9102 |    |

## 【図 9 - 2 4】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9105 |    |
| 9106 |    |
| 9107 |    |

## 【図 9 - 2 5】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9110 |    |
| 9111 |    |

## 【図 9 - 2 6】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 |
|------|----|
| 9112 |    |
| 9113 |    |
| 9114 |    |
| 9115 |    |
| 9116 |    |

【図 9-27】

図9 (続き): 式(I)の化合物

| II   | 構造 |
|------|----|
| 9120 |    |
| 9121 |    |

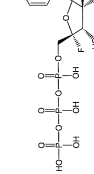
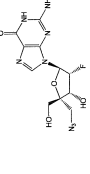
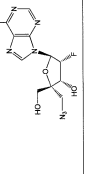
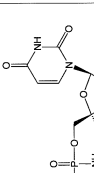
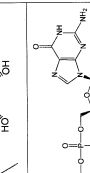
【図 9-28】

図9 (続き): 式(I)の化合物

| 編號   | 結構 |
|------|----|
| 9124 |    |
| 9125 |    |

【図 9-29】

図9 (続き): 式(I)の化合物

|    |                                                                                     |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 糖基 |  | 9125 |
| 糖基 |  | 9129 |
| 糖基 |  | 9130 |
| 糖基 |  | 9126 |
| 糖基 |  | 9127 |

【図 9-30】

図9 (続き): 式(I)の化合物

| 構造 |      | 異 |
|----|------|---|
|    | 9134 | 異 |
|    | 9135 | 異 |
|    | 9136 | 異 |

【図 9－3 1】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9140 |    |    |
| 9142 |    |    |

【図 9－3 2】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9145 |    |    |
| 9147 |    |    |

【図 9－3 3】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9148 |    |    |
| 9150 |    |    |

【図 9－3 4】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9152 |    |    |
| 9154 |    |    |

【図 9－35】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9158 |    |    |
| 9156 |    |    |

【図 9－36】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9162 |    |    |
| 9160 |    |    |

【図 9－37】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9166 |    |    |
| 9164 |    |    |
| 9168 |    |    |

【図 9－38】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9172 |    |    |
| 9169 |    |    |
| 9171 |    |    |

【図 9－3 9】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9176 |    |    |
| 9174 |    |    |

【図 9－4 0】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9180 |    |    |
| 9178 |    |    |

【図 9－4 1】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9182 |    |    |
| 9183 |    |    |

【図 9－4 2】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 式    | 構造 | 構造 | 構造 |
|------|----|----|----|
| 9186 |    |    |    |
| 9187 |    |    |    |
| 9188 |    |    |    |

【図 9 - 4 3】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9194 |    |    |
| 9195 |    |    |
| 9196 |    |    |

【図 9 - 4 4】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9200 |    |    |
| 9201 |    |    |
| 9202 |    |    |

【図 9 - 4 5】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9203 |    |    |
| 9206 |    |    |
| 9207 |    |    |

【図 9 - 4 6】

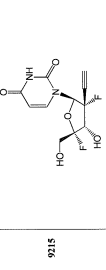
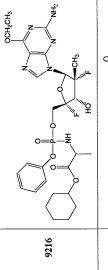
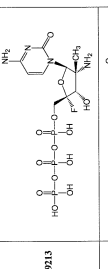
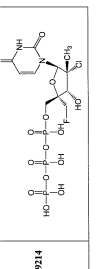
図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| #    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9210 |    |    |
| 9211 |    |    |



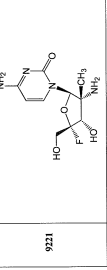
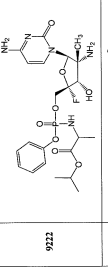
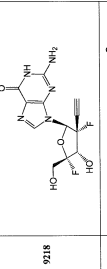
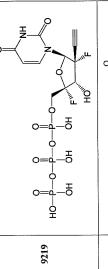
【図 9 - 4 7】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| #    | 構造                                                                                | 構造                                                                                |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 9215 |  |  |
| 9216 |  |  |

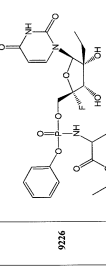
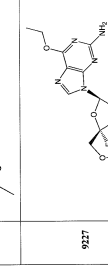
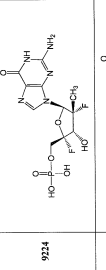
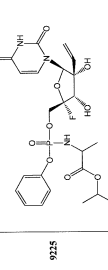
【図 9 - 4 8】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| #    | 構造                                                                                 | 構造                                                                                  |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 9221 |  |  |
| 9222 |  |  |

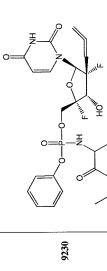
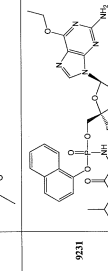
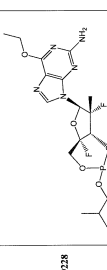
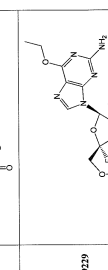
【図 9 - 4 9】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| #    | 構造                                                                                  | 構造                                                                                  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 9224 |  |  |
| 9225 |  |  |

【図 9 - 5 0】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| #    | 構造                                                                                   | 構造                                                                                    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 9228 |  |  |
| 9229 |  |  |

【図 9 - 5 1】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9232 |    |    |
| 9233 |    |    |
| 9234 |    |    |

【図 9 - 5 2】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9238 |    |    |
| 9239 |    |    |
| 9240 |    |    |

【図 9 - 5 3】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9244 |    |    |
| 9245 |    |    |
| 9246 |    |    |

【図 9 - 5 4】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 番号   | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9249 |    |    |
| 9250 |    |    |
| 9251 |    |    |

【図 9－55】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| №    | 構造 | 構造   |
|------|----|------|
| 9254 |    |      |
| 9255 |    | 9257 |
|      |    | 9258 |

【図 9－56】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| №    | 構造 | 構造   |
|------|----|------|
| 9259 |    | 9261 |
| 9260 |    | 9262 |
|      |    | 9263 |

【図 9－57】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| №    | 構造 | 構造   |
|------|----|------|
| 9264 |    | 9267 |
| 9265 |    | 9268 |
| 9266 |    |      |

【図 9－58】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| №    | 構造 | 構造   |
|------|----|------|
| 9269 |    | 9271 |
| 9270 |    | 9272 |
|      |    | 9273 |

【図 9－59】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 構造   |  |
|------|--|
| #    |  |
| 9277 |  |
| 9278 |  |
| 9274 |  |
| 9275 |  |
| 9276 |  |

【図 9－60】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 構造   |  |
|------|--|
| #    |  |
| 9281 |  |
| 9282 |  |
| 9279 |  |
| 9280 |  |

【図 9－61】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 構造   |  |
|------|--|
| #    |  |
| 9285 |  |
| 9286 |  |
| 9283 |  |
| 9284 |  |

【図 9－62】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| 構造   |  |
|------|--|
| #    |  |
| 9289 |  |
| 9290 |  |
| 9287 |  |
| 9288 |  |

【図 9 - 6 3】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| №    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9293 |    |    |
| 9294 |    |    |
| 9295 |    |    |

【図 9 - 6 4】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| №    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9299 |    |    |
| 9300 |    |    |
| 9301 |    |    |

【図 9 - 6 5】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| №    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9305 |    |    |
| 9306 |    |    |
| 9307 |    |    |

【図 9 - 6 6】

図 9 (続き): 式 (I) の化合物

| №    | 構造 | 構造 |
|------|----|----|
| 9308 |    |    |
| 9309 |    |    |

フロントページの続き

(74)代理人 100151596

弁理士 下田 俊明

(72)発明者 ベイゲルマン, レオニード

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 サウス サン フランシスコ イースト グラン  
ド アベニュー 260 2ND フロアー

(72)発明者 ワン, グァンイー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 サウス サン フランシスコ イースト グラン  
ド アベニュー 260 2ND フロアー

(72)発明者 スミス, デイビッド, バーナード

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 サウス サン フランシスコ イースト グラン  
ド アベニュー 260 2ND フロアー

(72)発明者 プラビク, マリジャ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 サウス サン フランシスコ イースト グラン  
ド アベニュー 260 2ND フロアー

(72)発明者 ジェクレ, クリスティアン, アンドレアス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 サウス サン フランシスコ イースト グラン  
ド アベニュー 260 2ND フロアー

(72)発明者 デバル, ジェローム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 サウス サン フランシスコ イースト グラン  
ド アベニュー 260 2ND フロアー

審査官 新熊 忠信

(56)参考文献 特表2013-537907 (JP, A)

国際公開第2013/142525 (WO, A1)

米国特許第6110901 (US, A)

Applied Microbiology and Biotechnology, 2005年, Vol.66, p.612-621

ウイルス, 2002年, Vol.52, No.1, p.1-5

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

A61P 31/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)