

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-524710

(P2006-524710A)

(43) 公表日 平成18年11月2日(2006.11.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/662 (2006.01)	A 6 1 K 31/662	4 C O 7 6
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 356 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-513386 (P2006-513386)	(71) 出願人	500029420
(86) (22) 出願日	平成16年4月26日 (2004. 4. 26)		ギリアード サイエンシズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年10月19日 (2005. 10. 19)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/013062	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02004/096234		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成16年11月11日 (2004. 11. 11)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	60/465, 465		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成15年4月25日 (2003. 4. 25)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	60/465, 594		
(32) 優先日	平成15年4月25日 (2003. 4. 25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/465, 569		
(32) 優先日	平成15年4月25日 (2003. 4. 25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 キナーゼインヒビターホスホネート抱合体

(57) 【要約】

本発明は、リン置換キナーゼ阻害性化合物、このような化合物を含有する組成物、および治療方法（これは、このような化合物を投与する工程を包含する）だけでなく、このような化合物を調製するのに有用なプロセスおよび中間体に関する。本発明は、一般に、細胞内部における治療化合物の蓄積または保持に関する。本発明は、さらに詳細には、標的細胞において高濃度のホスホネート含有分子を達成することに関する。このような有効な標的化は、種々の治療処方および処置に適用可能であり得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 個またはそれ以上のホスホネート基に連結されたキナーゼ阻害化合物を含有する抱合体、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

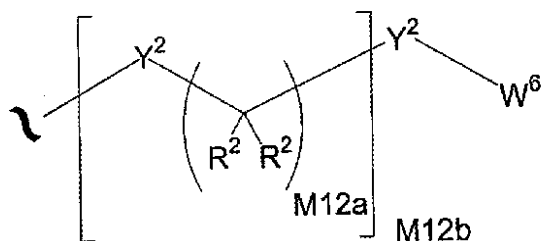
【請求項 2】

1 個またはそれ以上の A^0 基で置換された式 500～511 のいずれか 1 つの化合物である、請求項 1 に記載の抱合体、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：
ここで：

A^0 は、 A^1 、 A^2 または W^3 であるが、但し、該抱合体は、少なくとも 1 個の A^1 を含む；

A^1 は、以下である：

【化 1】

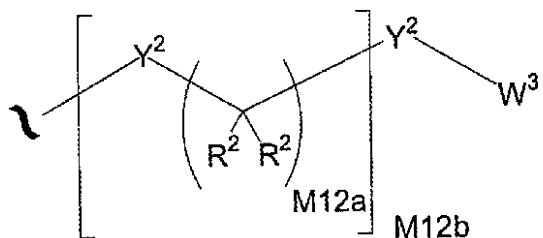


10

20

A^2 は、以下である：

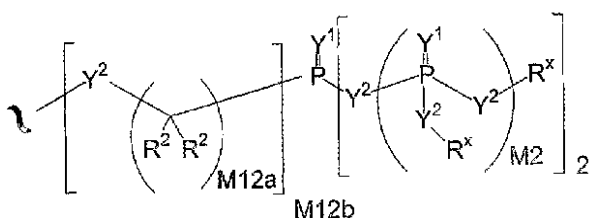
【化 2】



30

A^3 は、以下である：

【化 3】



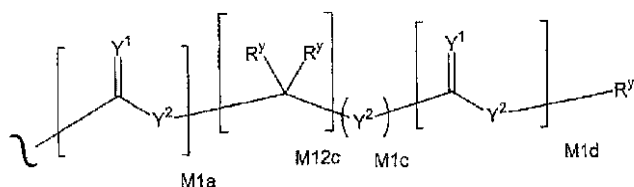
40

Y^1 は、別個に、O、S、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR ^{x})、N(O)(OR ^{x}) または N(N(R^x))(R^x) である；

Y^2 は、別個に、結合、O、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR ^{x})、N(O)(OR ^{x})、N(N(R^x))(R^x)、 $-S(O)_{M2}-$ または $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ である；そして Y^2 が 2 個のリン原子と結合する場合、 Y^2 はまた、C(R^2)(R^2) であり得る；

R^x は、別個に、H、 R^1 、 R^2 、 W^3 、保護基または以下の式である：

【化 4】



ここで：

R^y は、別個に、 H 、 W^3 、 R^2 または保護基である；

R^1 は、別個に、 H または1個～18個の炭素原子を有するアルキルである；

R^2 は、別個に、 H 、 R^1 、 R^3 または R^4 であり、ここで、各 R^4 は、別個に、0個～3個の R^3 基で置換されているか、または炭素原子で一緒になって、2個の R^2 基は、3個～8個の炭素を有する環を形成し、そして該環は、0個～3個の R^3 基で置換され得る；

R^3 は、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、 R^3 がヘテロ原子に結合されるとき、 R^3 は、 R^{3c} または R^{3d} である；

R^{3a} は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 N_3 または $-NO_2$ である；

R^{3b} は、 Y^1 である；

R^{3c} は、 $-R^x$ 、 $-N(R^x)(R^x)$ 、 $-SR^x$ 、 $-S(O)R^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-S(O)(OR^x)$ 、 $-S(O)_2(OR^x)$ 、 $-OC(Y^1)R^x$ 、 $-OC(Y^1)OR^x$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-SC(Y^1)R^x$ 、 $-SC(Y^1)OR^x$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)R^x$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ または $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^{3d} は、 $-C(Y^1)R^x$ 、 $-C(Y^1)OR^x$ または $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^4 は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、2個～18個の炭素原子を有するアルケニル、2個～18個の炭素原子を有するアルキニルである；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0個～3個の R^3 基で置換されている；

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_{M2}R^5$ または $-SO_{M2}W^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0個～3個の R^2 基で置換されている；

W^6 は、 W^3 であり、 W^3 は、別個に、1個、2個または3個の A^3 基で置換されている；

$M2$ は、0、1または2である；

$M12a$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

$M12b$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

；

$M1a$ 、 $M1c$ および $M1d$ は、別個に、0または1である；そして

$M12c$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である

、抱合体。

【請求項 3】

以下の式を有する請求項 2 に記載の抱合体、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：



ここで：

$DRUG$ は、式 500～511 のいずれか 1 つの化合物である；そして

10

20

30

40

50

n は、1、2または3である、
抱合体。

【請求項4】

式1～36のいずれか1つを有する請求項2に記載の抱合体であって、ここで：

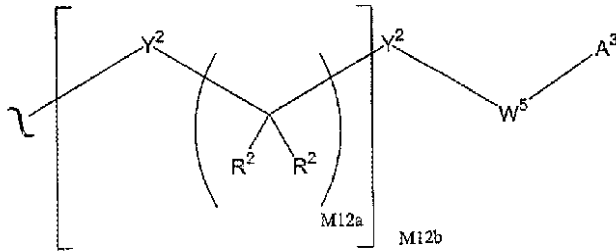
1個の A^0 は、 A^1 であり、 X^{50} は、H、FまたはClである；そして X^{51} は、H
またはClである、
抱合体。

【請求項5】

各 A^1 が、以下の式である、請求項2～4のいずれか1項に記載の抱合体：

【化5】

10



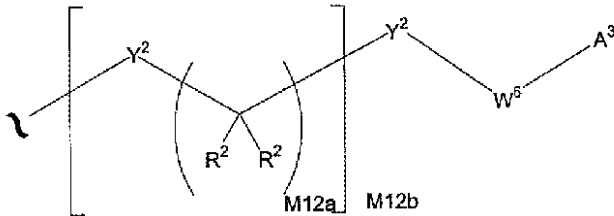
。

20

【請求項6】

各 A^1 が、以下の式である、請求項2～4のいずれか1項に記載の抱合体：

【化6】



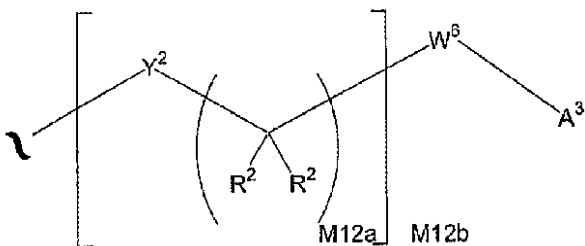
30

。

【請求項7】

各 A^1 が、以下の式である、請求項2～4のいずれか1項に記載の抱合体：

【化7】



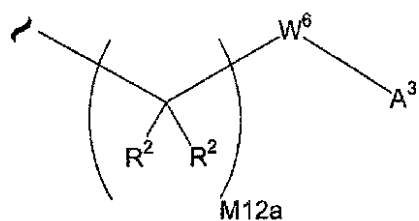
40

。

【請求項8】

各 A^1 が、以下の式である、請求項2～4のいずれか1項に記載の抱合体：

【化 8】

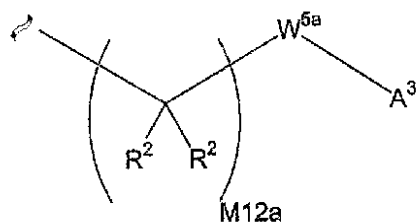


10

【請求項 9】

各 A^1 が、以下の式である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 9】



20

ここで、 W^{5a} は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^{5a} は、別個に、0 個または 1 個の R^2 基で置換されている、抱合体。

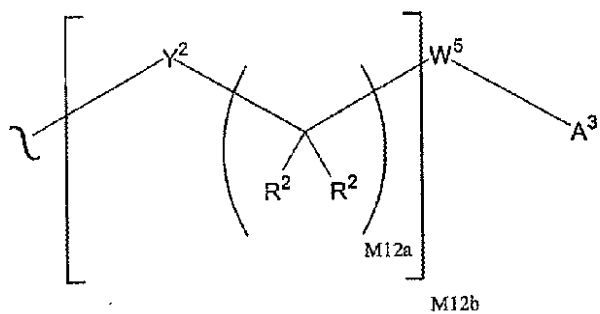
【請求項 10】

M12a が、1 である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 11】

各 A^1 が、以下の式である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 10】



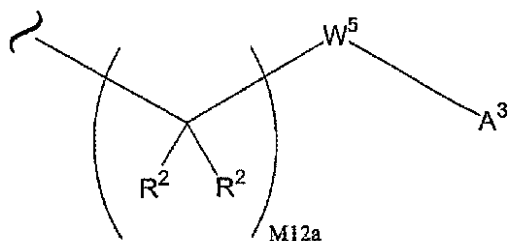
30

40

【請求項 12】

各 A^1 が、以下の式である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 1 1】



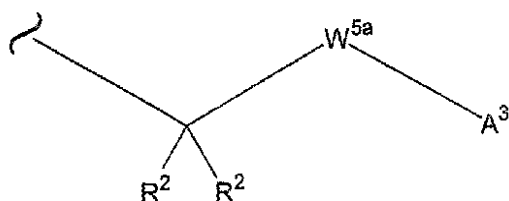
10

。

【請求項 1 3】

各 A¹ が、以下の式である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 1 2】



20

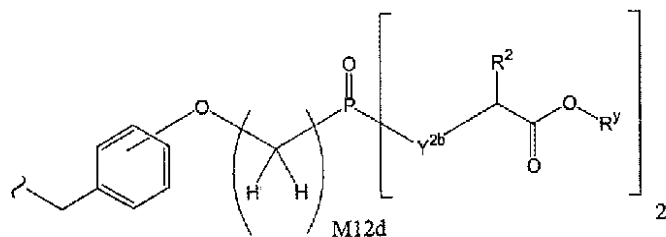
ここで：W^{5 a} は、炭素環であり、該炭素環は、別個に、0 個または 1 個の R² 基で置換されている、

抱合体。

【請求項 1 4】

各 A¹ が、以下の式である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 1 3】



30

ここで：

Y^{2 b} は、O または N (R²) である；そして

M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、

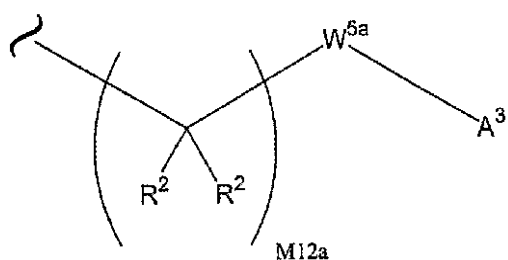
抱合体。

40

【請求項 1 5】

各 A¹ が、以下の式である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 1 4】



10

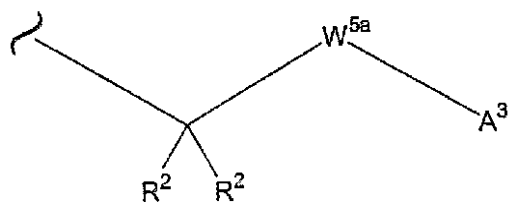
ここで： W^{5a} は、炭素環であり、該炭素環は、別個に、0 個または 1 個の R^2 基で置換されている、

抱合体。

【請求項 1 6】

各 A^1 が、以下の式である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 1 5】



20

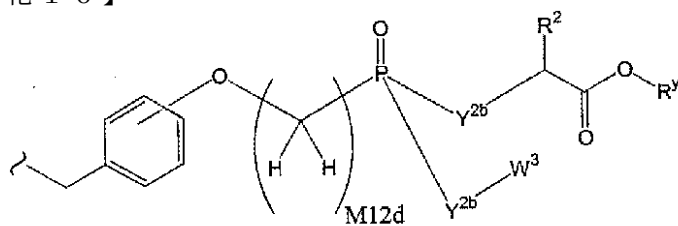
ここで： W^{5a} は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^{5a} は、別個に、0 個または 1 個の R^2 基で置換されている、

抱合体。

【請求項 1 7】

各 A^1 が、以下の式である、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 1 6】



30

ここで：

Y^{2b} は、O または N (R^2) である；そして

M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、

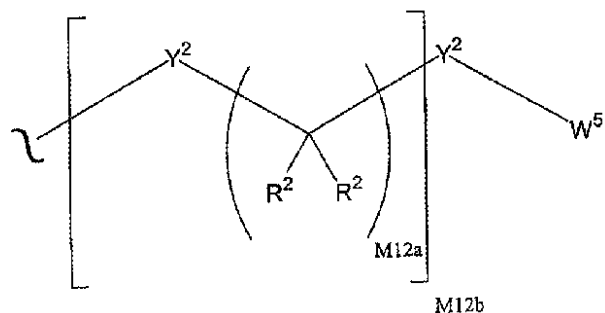
40

抱合体。

【請求項 1 8】

各 A^2 が、以下の式である、請求項 2～17 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 1 7】



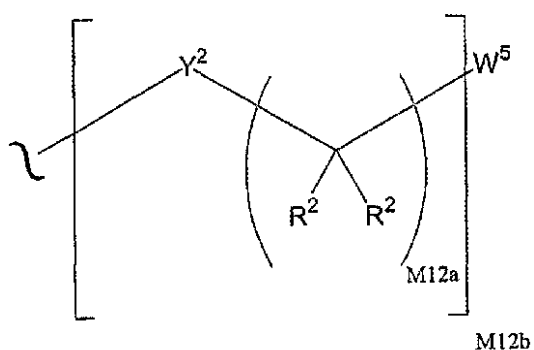
10

。

【請求項 1 9】

各 A^2 が、以下の式である、請求項 2 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 1 8】



20

。

【請求項 2 0】

各 M 1 2 b が、1 である、請求項 2 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 2 1】

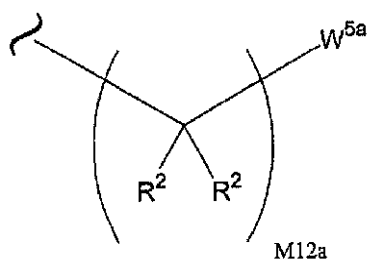
M 1 2 b が、0 であり、 Y^2 が、結合であり、そして W^5 が、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 が、必要に応じて、別個に、1 個、2 個または 3 個の R^2 基で置換されている、請求項 2 0 に記載の抱合体。

30

【請求項 2 2】

各 A^2 が、以下の式である、請求項 2 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 1 9】



40

ここで： W^{5a} は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^{5a} は、必要に応じて、別個に、1 個、2 個または 3 個の R^2 基で置換されている、抱合体。

【請求項 2 3】

M 1 2 a が、1 である、請求項 2 2 に記載の抱合体。

50

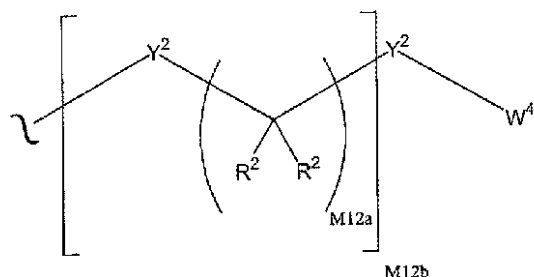
【請求項 24】

各 A^2 が、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ピリジルおよび置換ピリジルから選択される、請求項 2～17 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 25】

各 A^2 が、以下の式である、請求項 2～17 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 20】



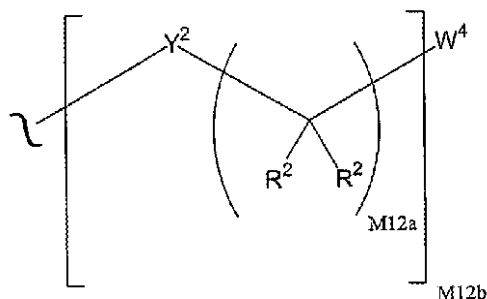
10

。

【請求項 26】

各 A^2 が、以下の式である、請求項 2～17 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 21】



20

。

【請求項 27】

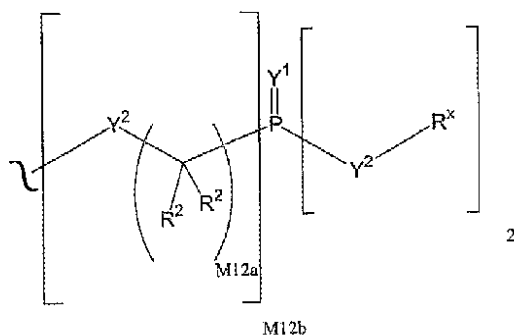
M12b が、1 である、請求項 26 に記載の抱合体。

30

【請求項 28】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2～27 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 22】



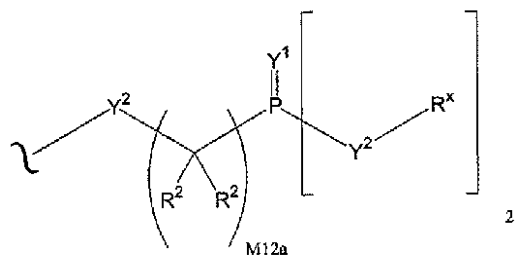
40

。

【請求項 29】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2～27 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 2 3】

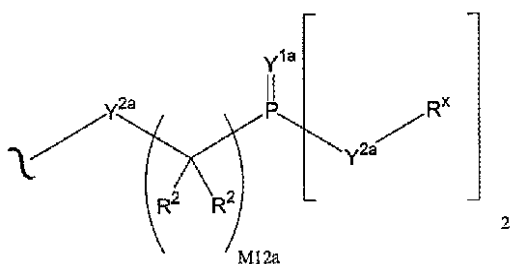


10

【請求項 3 0】

各 A³ が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 2 4】



20

ここで：

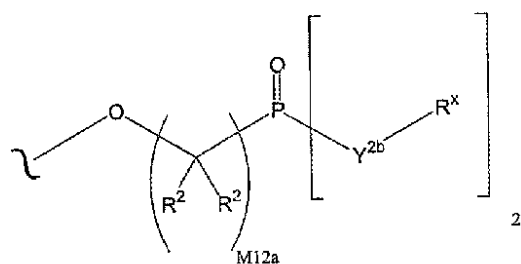
Y^{1 a} は、O または S である；そしてY^{2 a} は、O、N (R^x) または S である、

抱合体。

【請求項 3 1】

各 A³ が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 2 5】



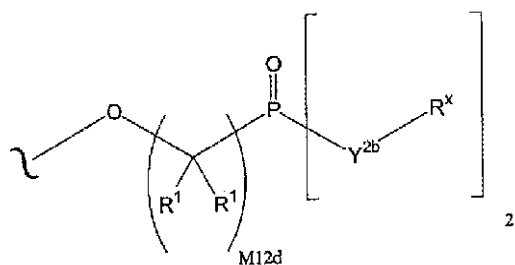
30

ここで、Y^{2 b} は、O または N (R^x) である、
抱合体。

【請求項 3 2】

各 A³ が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 2 6】



40

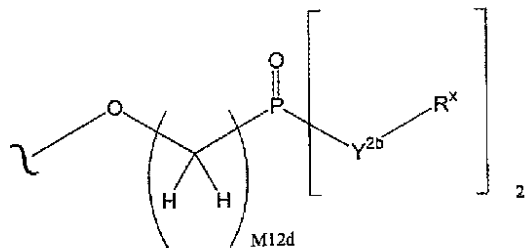
ここで：

50

M 1 2 d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、

【請求項 3 3】

【化 2 7】



10

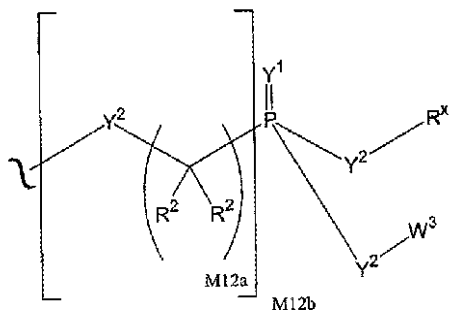
M 1 2 d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、

【請求項 3 4】

20

【請求項 35】

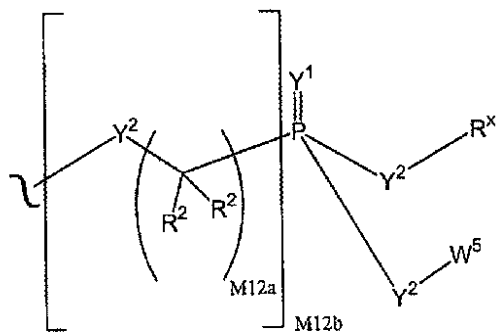
【化 2 8】



30

【請求項 36】

【化 2 9】



40

【請求項 37】

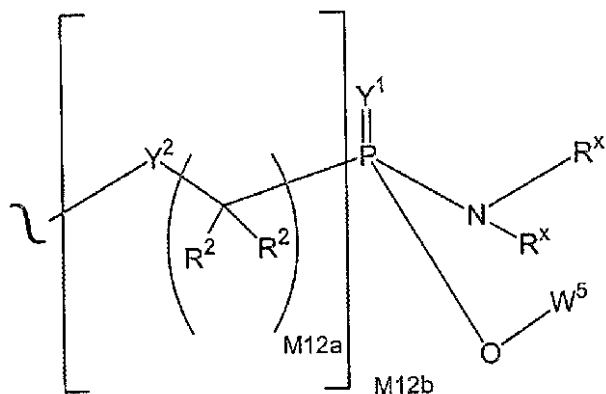
50

W^5 が、炭素環である、請求項 36 に記載の抱合体。

【請求項 38】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 27 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 30】



10

。

【請求項 39】

W^5 が、フェニルである、請求項 38 に記載の抱合体。

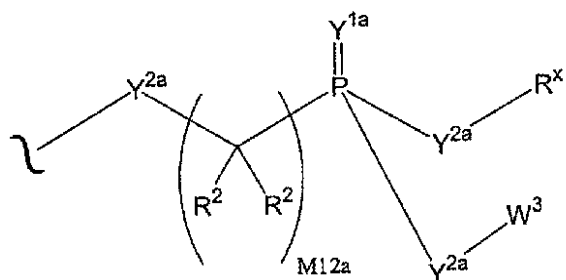
【請求項 40】

M12b が、1 である、請求項 39 に記載の抱合体。

【請求項 41】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 27 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 31】



30

ここで：

Y^{1a} は、O または S である；そして

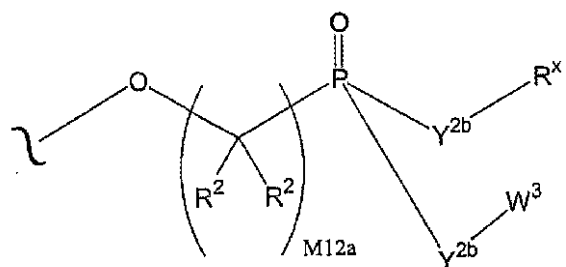
Y^{2a} は、O、N (R^x) または S である、

抱合体。

【請求項 42】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 27 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 32】



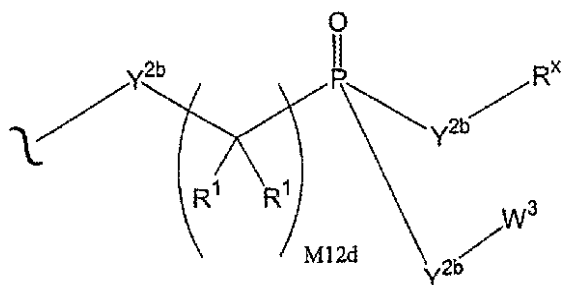
50

ここで、 Y^{2b} は、OまたはN (R^x) である、
抱合体。

【請求項 4 3】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 3 3】



10

ここで：

Y^{2b} は、OまたはN (R^x) である；そして

M 1 2 d は、1、2、3、4、5、6、7または8である、
抱合体。

【請求項 4 4】

R^1 が、Hである、請求項 4 3 に記載の抱合体。

20

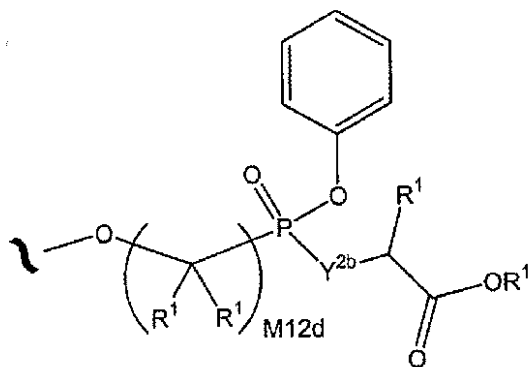
【請求項 4 5】

M 1 2 d が、1である、請求項 4 4 に記載の抱合体。

【請求項 4 6】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 3 4】



30

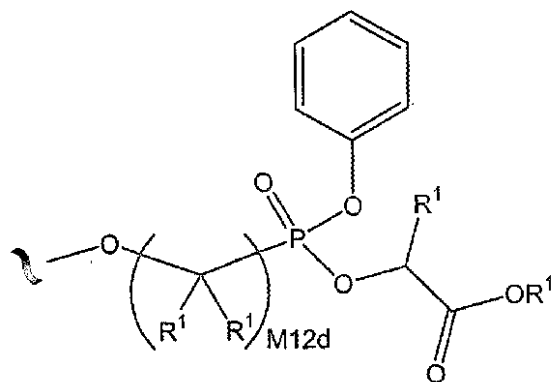
ここで、該フェニル炭素環は、0 個、1 個、2 個または 3 個の R^2 基で置換されている、
抱合体。

【請求項 4 7】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

40

【化 3 5】



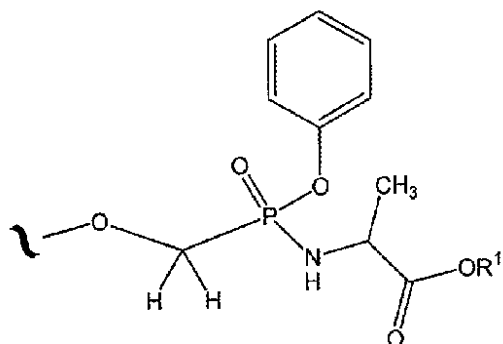
10

ここで、該フェニル炭素環は、0 個、1 個、2 個または 3 個の R^2 基で置換されている、抱合体。

【請求項 4 8】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 3 6】



20

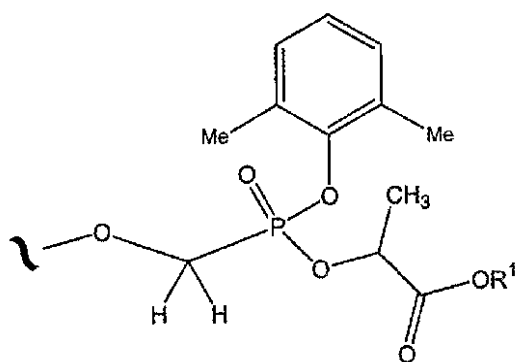
。

30

【請求項 4 9】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 3 7】



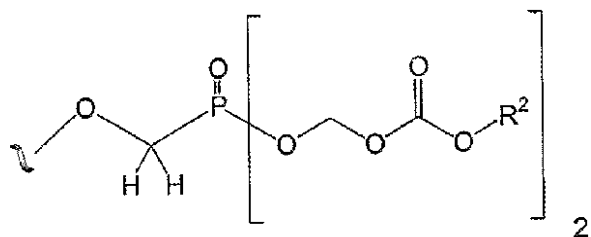
40

。

【請求項 5 0】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 3 8】



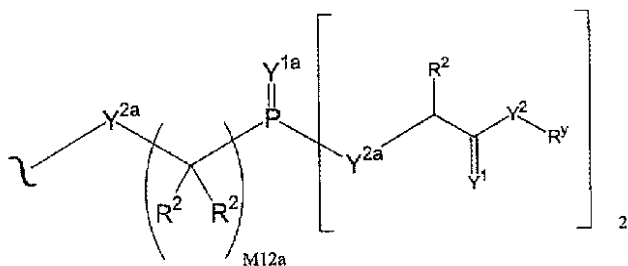
10

。

【請求項 5 1】

各 A³ が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 3 9】



20

ここで：

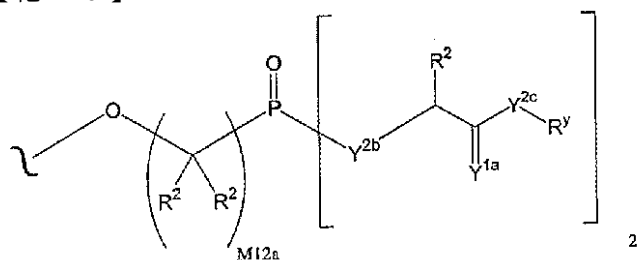
Y^{1 a} は、O または S である；そしてY^{2 a} は、O、N (R²) または S である、

抱合体。

【請求項 5 2】

各 A³ が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 4 0】



30

ここで：

Y^{1 a} は、O または S である；Y^{2 b} は、O または N (R²) である；そしてY^{2 c} は、O、N (R^y) または S である、

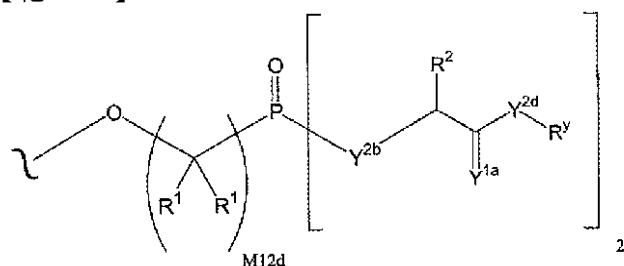
抱合体。

【請求項 5 3】

各 A³ が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

40

【化 4 1】



ここで：

Y^{1a} は、OまたはSである；

Y^{2b} は、OまたはN (R^2) である；

Y^{2d} は、OまたはN (R^y) である；そして

M12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である、

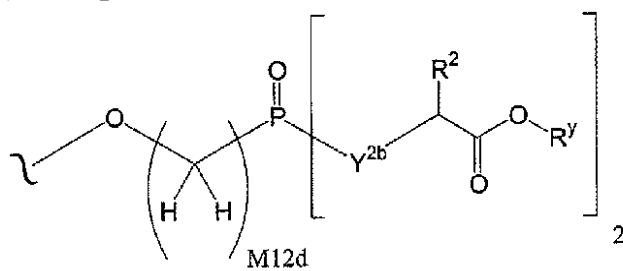
抱合体。

10

【請求項 5 4】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2～27のいずれか1項に記載の抱合体：

【化 4 2】



20

ここで：

Y^{2b} は、OまたはN (R^2) である；そして

M12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である、

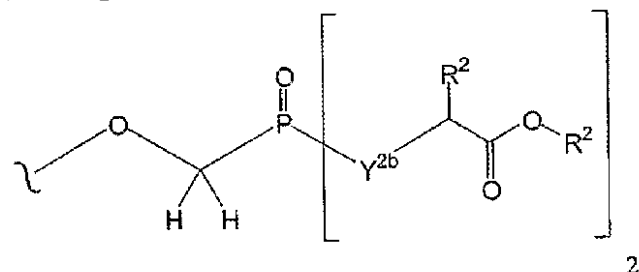
抱合体。

30

【請求項 5 5】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2～27のいずれか1項に記載の抱合体：

【化 4 3】



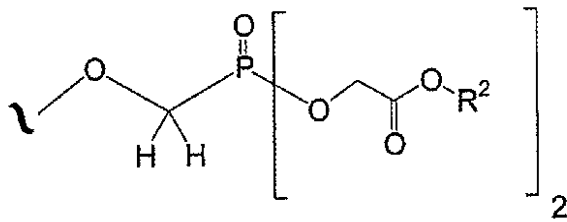
40

ここで、 Y^{2b} は、OまたはN (R^2) である、
抱合体。

【請求項 5 6】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2～27のいずれか1項に記載の抱合体：

【化 4 4】



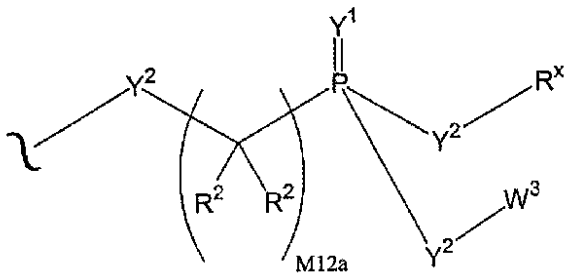
。

10

【請求項 5 7】

各 A³ が、以下の式である、請求項 2～27 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 4 5】



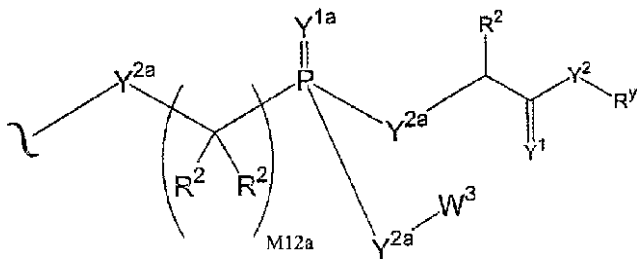
20

。

【請求項 5 8】

各 A³ が、以下の式である、請求項 2～27 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 4 6】



30

ここで：

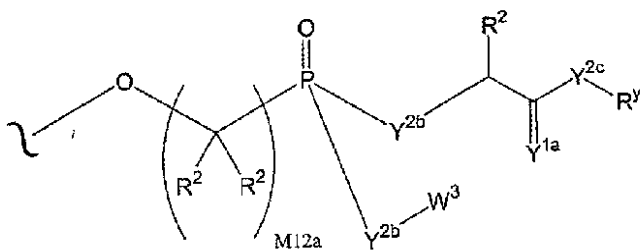
Y^{1 a} は、O または S である；そしてY^{2 a} は、O、N (R²) または S である、

抱合体。

【請求項 5 9】

各 A³ が、以下の式である、請求項 2～27 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 4 7】



50

ここで：

Y^{1a} は、OまたはSである；

Y^{2b} は、OまたはN (R^2) である；そして

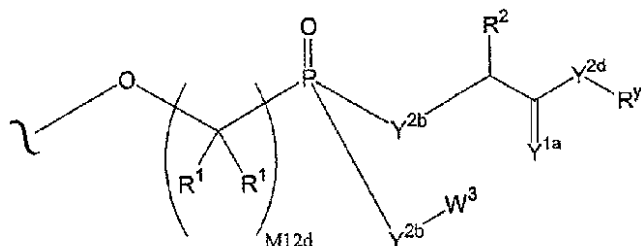
Y^{2c} は、O、N (R^y) またはSである、

抱合体。

【請求項 6 0】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 4 8】



10

ここで：

Y^{1a} は、OまたはSである；

Y^{2b} は、OまたはN (R^2) である；

Y^{2d} は、OまたはN (R^y) である；そして

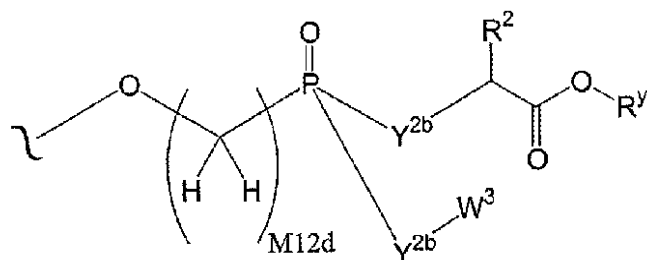
M 1 2 d は、1、2、3、4、5、6、7または8である、

抱合体。

【請求項 6 1】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 4 9】



30

ここで：

Y^{2b} は、OまたはN (R^2) である；そして

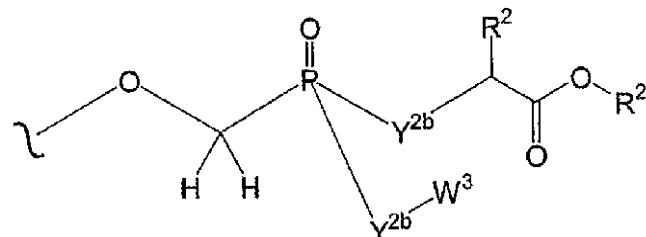
M 1 2 d は、1、2、3、4、5、6、7または8である、

抱合体。

【請求項 6 2】

各 A^3 が、以下の式である、請求項 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体：

【化 5 0】



40

ここで、 Y^{2b} は、OまたはN (R^2) である、

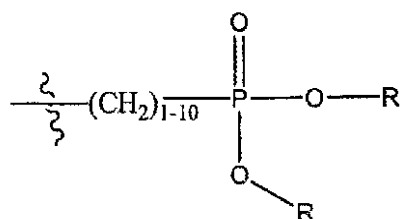
抱合体。

【請求項 6 3】

50

A⁰ が、以下の式である、請求項 3 に記載の抱合体：

【化 5 1】



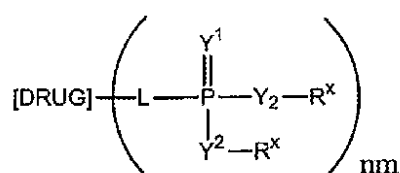
10

ここで、各 R は、別個に、アルキルである、抱合体。

【請求項 6 4】

以下の式を有する、請求項 1、2、3 または 4 に記載の抱合体、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：

【化 5 2】



20

ここで：

DRUG は、キナーゼ阻害化合物である；

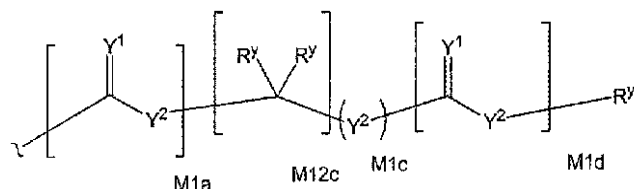
Y¹ は、別個に、O、S、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR^x)、N(O)(OR^x) または N(N(R^x)(R^x)) である；

Y² は、別個に、結合、O、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR^x)、N(O)(OR^x)、N(N(R^x)(R^x))、-S(O)_{M2}- または -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}- である；

30

R^x は、別個に、H、R²、W³、保護基または以下の式である：

【化 5 3】



R^y は、別個に、H、W³、R² または保護基である；

R² は、別個に、H、R³ または R⁴ であり、ここで、各 R⁴ は、別個に、0 個～3 個の R³ 基で置換されている； 40

R³ は、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、R³ がヘテロ原子に結合されるとき、R³ は、R^{3c} または R^{3d} である；

R^{3a} は、F、Cl、Br、I、-CN、N₃ または -NO₂ である；

R^{3b} は、Y¹ である；

R^{3c} は、-R^x、-N(R^x)(R^x)、-SR^x、-S(O)R^x、-S(O)₂R^x、-S(O)(OR^x)、-S(O)₂(OR^x)、-OC(Y¹)R^x、-OC(Y¹)OR^x、-OC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-SC(Y¹)R^x、-SC(Y¹)OR^x、-SC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-N(R^x)C(Y¹)R^x、-N(R^x)C(Y¹)OR^x または -N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x)) である； 50

ある；

R^{3d} は、 $-C(Y^1)R^x$ 、 $-C(Y^1)OR^x$ または $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^4 は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、2個～18個の炭素原子を有するアルケニル、2個～18個の炭素原子を有するアルキニルである；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0個～3個の R^3 基で置換されている；

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_2R^5$ または $-SO_2W^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0個～3個の R^2 基で置換されている； 10

$M2$ は、1、2または3である；

$M1a$ 、 $M1c$ および $M1d$ は、別個に、0または1である；

$M12c$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

nn は、1、2または3である；そして

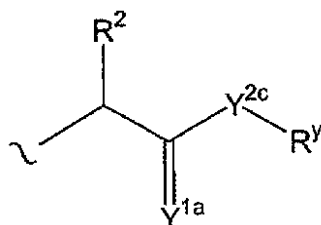
L は、直接結合または連結基である、

抱合体。

【請求項65】

各 R^x が、以下の式である、請求項64に記載の抱合体： 20

【化54】



ここで： 30

Y^{1a} は、OまたはSである；そして

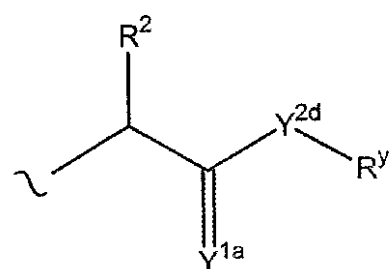
Y^{2c} は、O、 $N(R^y)$ またはSである、

抱合体。

【請求項66】

各 R^x が、以下の式である、請求項64に記載の抱合体：

【化55】



ここで： 40

Y^{1a} は、OまたはSである；そして

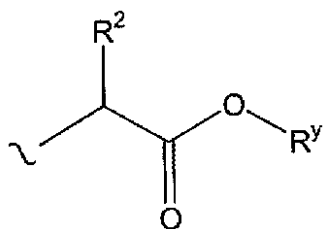
Y^{2d} は、Oまたは $N(R^y)$ である、

抱合体。

【請求項67】 50

各 R^x が、以下の式である、請求項 6 4 に記載の抱合体：

【化 5 6】



。

10

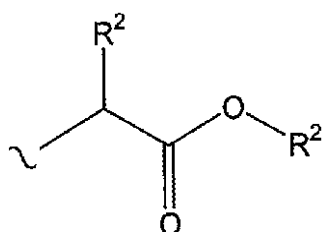
【請求項 6 8】

各 R^y が、別個に、H または 1 個～10 個の炭素を有するアルキルである、請求項 6 4 ～6 7 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 6 9】

各 R^x が、以下の式である、請求項 6 4 に記載の抱合体：

【化 5 7】



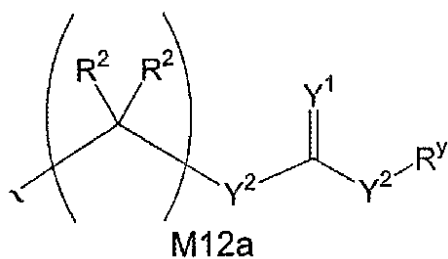
20

。

【請求項 7 0】

各 R^x が、以下の式である、請求項 6 4 に記載の抱合体：

【化 5 8】



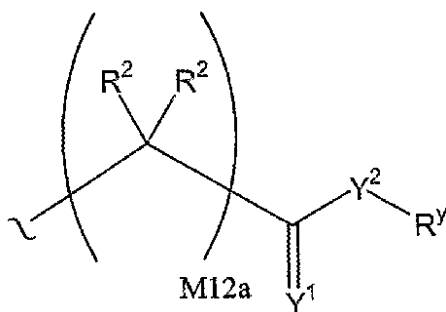
30

。

【請求項 7 1】

各 R^x が、以下の式である、請求項 6 4 に記載の抱合体：

【化 5 9】



40

50

。

【請求項 7 2】

各 Y^1 が、O または S である、請求項 6 4 に記載の抱合体。

【請求項 7 3】

各 Y^2 が、O、N (R^y) または S である、請求項 6 4 に記載の抱合体。

【請求項 7 4】

n_n が、1 である、請求項 6 4 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 7 5】

n_n が、2 である、請求項 6 4 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 7 6】

n_n が、3 である、請求項 6 4 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

10

【請求項 7 7】

前記キナーゼ阻害化合物が、式 5 0 0 ～ 5 1 1 のいずれか 1 つの化合物である、請求項 6 4 に記載の抱合体。

【請求項 7 8】

各 L が、約 2 0 ダルトン～約 4 0 0 ダルトンの分子量を有する、請求項 7 7 に記載の抱合体。

【請求項 7 9】

各 L が、約 5 オングストローム～約 3 0 0 オングストロームの長さを有する、請求項 7 7 に記載の抱合体。

20

【請求項 8 0】

各 L が、式 5 0 0 ～ 5 1 1 のいずれか 1 つの化合物と前記ホスホネート基のリンとを、約 5 オングストローム～約 2 0 0 オングストローム（これらを含めて）だけ引き離す、請求項 7 7 に記載の抱合体。

【請求項 8 1】

各 L が、二価の分枝または非分枝飽和または不飽和炭化水素鎖であり、該炭化水素鎖が、2 個～2 5 個の炭素原子を有し、ここで、該炭素原子の 1 個またはそれ以上が、必要に応じて、(—O—) で置き換えられ、ここで、該鎖が、必要に応じて、炭素上にて、1 個またはそれ以上の置換基で置換されており、該置換基が、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイルオキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリールおよびヘテロアリールオキシから選択される、請求項 7 7 に記載の抱合体。

30

【請求項 8 2】

各 L が、式 $W-A$ であり、ここで、A が、($C_1 \sim C_{24}$) アルキレン、($C_2 \sim C_{24}$) アルケニレン、($C_2 \sim C_{24}$) アルキニレン、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキレン、($C_6 \sim C_{10}$) アリールまたはそれらの組合せであり、ここで、各 W が、—N(R)C(=O)—、—C(=O)N(R)—、—OC(=O)—、—C(=O)O—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—N(R)—、—C(=O)—、—N(R)C=N(R)—N(R)—、—C(R)=N(R)—、—S(O)_{M2}—N(R)—、—N(R)—S(O)_{M2}—または直接結合である；ここで、各 R が、別個に、H または 1 個～1 0 個の炭素を有するアルキルである、請求項 7 7 に記載の抱合体。

40

【請求項 8 3】

各 A が、1 個～1 0 個の炭素を有するアルキレンである、請求項 8 2 に記載の抱合体。

【請求項 8 4】

各 L が、ペプチドから形成された二価ラジカルである、請求項 7 7 に記載の抱合体。

【請求項 8 5】

各 L が、アミノ酸から形成された二価ラジカルである、請求項 7 7 に記載の抱合体。

【請求項 8 6】

50

各 L が、ポリ-L-グルタミン酸、ポリ-L-アスパラギン酸、ポリ-L-ヒスチジン、ポリ-L-オルニチン、ポリ-L-セリン、ポリ-L-スレオニン、ポリ-L-チロシン、ポリ-L-ロイシン、ポリ-L-リジン-L-フェニルアラニン、ポリ-L-リジンまたはポリ-L-リジン-L-チロシンから形成された二価ラジカルである、請求項 77 に記載の抱合体。

【請求項 87】

各 L が、式 $W-(CH_2)_n$ であり、ここで、n が、約 1 と約 10 の間である；そして W が、 $-N(R)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C=N(R)-N(R)-$ 、 $-C(R)=N(R)-$ 、 $-S(O)_{M_2}-N(R)-$ 、 $-N(R)-S(O)_{M_2}-$ または直接結合である；ここで、各 R が、別個に、H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、請求項 77 に記載の抱合体。

【請求項 88】

各 L が、メチレン、エチレンまたはプロピレンである、請求項 77 に記載の抱合体。

【請求項 89】

各 L が、L の炭素原子で、P に連結されている、請求項 77 に記載の抱合体。

【請求項 90】

単離され精製された、請求項 1～89 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 91】

抗炎症性化合物ではない、請求項 1～90 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 92】

抗感染性ではない、請求項 1～99 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 93】

免疫媒介病に対して活性である化合物ではない、請求項 1～92 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 94】

代謝病に対して活性である化合物ではない、請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 95】

抗ウイルス薬ではない、請求項 1～94 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 96】

スクレオシドではない、請求項 1～95 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 97】

IMPDH インヒビターではない、請求項 1～96 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 98】

代謝拮抗剤ではない、請求項 1～97 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 99】

PNP インヒビターではない、請求項 1～98 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 100】

セリン/スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、Bcr-Abl キナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、Flt3 チロシンキナーゼ、MAP Erk キナーゼ、JAK3 キナーゼ、VEGF レセプターキナーゼ、PDGFR レセプターチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼ C、インシュリンレセプターチロシンキナーゼまたは EGF レセプターチロシンキナーゼを阻害する、請求項 1～99 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 101】

前記キナーゼインヒビターが、Gefitinib、イマチニブ、エルロチニブ、バタラニブ、アルボシディブ、CEP-701、GLEEVEC、ミドスタウリン、MLN-518、PD-184352、ドラマピモド、BAY-43-9006 または CP-690、550 である、請求項 1～100 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 102】

式 5 0 0 ～ 5 1 0 のいずれか 1 つの置換化合物ではない、請求項 2 ～ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 1 0 3】

式 5 1 1 の置換化合物ではない、請求項 2 ～ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 1 0 4】

式 1 ～ 3 3 のいずれか 1 つの化合物ではない、請求項 4 ～ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 1 0 5】

式 3 4 または 3 5 の化合物ではない、請求項 4 ～ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の抱合体。

【請求項 1 0 6】

本明細書中で記述されたキナーゼインヒビター抱合体。

【請求項 1 0 7】

式 M B F の化合物。

【請求項 1 0 8】

表 1 0 0 から選択される、請求項 1 0 7 に記載の化合物。

【請求項 1 0 9】

薬学的に受容可能な賦形剤と請求項 1 ～ 8 9 および 9 1 ～ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の抱合体または請求項 1 0 7 または 1 0 8 に記載の化合物とを含有する、薬学的組成物。

【請求項 1 1 0】

請求項 1 ～ 8 9 および 9 1 ～ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の抱合体または請求項 1 0 7 または 1 0 8 に記載の化合物と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含有する、単位剤形。 20

【請求項 1 1 1】

インビトロまたはインビボでキナーゼを阻害する方法であって、このような処理を必要とするサンプルを、請求項 1 ～ 8 9 および 9 1 ～ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の抱合体または請求項 1 0 7 または 1 0 8 に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 1 2】

前記接触させる工程が、インビボである、請求項 1 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 1 3】

哺乳動物においてキナーゼを阻害する方法であって、該哺乳動物に、請求項 1 ～ 8 9 および 9 1 ～ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の抱合体あるいは請求項 1 0 7 または 1 0 8 に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。 30

【請求項 1 1 4】

前記化合物が、薬学的に受容可能なキャリアとともに処方される、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

前記処方が、さらに、第二活性成分を含有する、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記キナーゼが、セリン／スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、B c r - A b l キナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、F l t 3 チロシンキナーゼ、M A P E r k キナーゼ、J A K 3 キナーゼ、V E G F レセプターキナーゼ、P D G F レセプターチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼ C、インシュリンレセプターチロシンキナーゼまたは E G F レセプターチロシンキナーゼである、請求項 1 1 1 ～ 1 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 1 1 7】

医学療法で使用する、請求項 1 ～ 8 9 および 9 1 ～ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の抱合体あるいは請求項 1 0 7 または 1 0 8 に記載の化合物。

【請求項 1 1 8】

動物においてキナーゼを阻害する医薬を調製するための、請求項 1 ～ 8 9 および 9 1 ～ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の抱合体あるいは請求項 1 0 7 または 1 0 8 に記載の化合物の使用。

【請求項 1 1 9】

10

20

30

40

50

前記キナーゼが、セリン／スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、B c r－A b lキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、F l t 3チロシンキナーゼ、M A P E r kキナーゼ、J A K 3キナーゼ、V E G Fレセプターキナーゼ、P D G Fレセプターチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼC、インシュリンレセプターチロシンキナーゼまたはE G Fレセプターチロシンキナーゼである、請求項118に記載の使用。

【請求項120】

本明細書中で記述されたホスフェート置換キナーゼインヒビター。

【請求項121】

本明細書中のスキームおよび実施例に記載された抱合体を調製するための方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

（発明の優先権）

本願は、35 U. S. C. § 119 (e) に基づいて、米国仮特許出願第60/465588号、第60/465594号、第60/465465号および第60/465569号（これらは、全て、2003年4月25日に出願された）；および米国仮特許出願第60/495382号、第60/495685号、第60/495527号および第60/495686号（これらは、全て、2003年8月25日に出願された）；および米国仮特許出願第60/513956号、第60/513925号、第60/514368号、第60/514207号、第60/514115号、第60/514324号、第60/514330号および第60/513974号（これらは、全て、2003年10月24日に出願された）；および米国仮特許出願第60/531932号（これは、2003年12月22日に出願された）；および米国仮特許出願第60/536054号（これは、2004年1月12日に出願された）から優先権を主張している。上で列挙した全ての仮特許出願の内容は、本明細書中で参考として援用されている。

20

【0002】

（発明の分野）

本発明は、一般に、キナーゼ阻害活性を備えたホスホネート含有化合物（すなわち、キナーゼインヒビターである化合物）に関する。

【背景技術】

30

【0003】

（発明の背景）

標的細胞および組織に対する薬物および他の薬剤の送達を改良することは、長年にわたり、多くの研究の焦点となっている。生物学的に活性な分子を細胞に取り込ませるのに有効な方法を開発するために、インビボおよびインビトロの両方で多くの試みがなされてきたが、完全に満足のいくものは示されていない。阻害薬とその細胞内標的との結合を最適化し、一方で、その薬物の細胞内再分配を最低限にすることが、多くの場合困難であるか、または非効率的である。

【0004】

現在のところ患者に非経口投与されているほとんどの薬剤は、標的化されておらず、これが、不必要でありかつ多くの場合望ましくない身体の細胞および組織に対する薬剤の全身送達を生じる。このことは、薬物副作用を生じ得、そして多くの場合、投与され得る薬物（例えば、糖質コルチコイドおよび他の抗炎症性薬）の量を制限し得る。比較すると、薬物の経口投与は一般的には簡便かつ経済的な投与方法として認識されるが、経口投与は、以下のいずれかを生じ得る：（a）結果として望ましくない全身的分配を生じる、細胞壁および組織壁（例えば、血液／脳、上皮、細胞膜、）を通した薬物の取り込み、または（b）薬物の胃腸管内での一時的な滞留。従って、主な目的は、細胞および組織に対して薬剤を特異的に標的化するための方法を開発することであった。そのような処置の利点としては、そのような薬剤が他の細胞および組織（例えば、非感染細胞）へ不適切に送達されることに関する一般的な生理学的効果を回避することが挙げられる。

40

50

【0005】

細胞増殖性疾患（例えば、乾癬および癌）に対する現在の処置レジメンの多くは、DNA合成を阻害する化合物を使用する。そのような化合物は、一般的に細胞に対して有毒であるが、細胞（例えば、腫瘍細胞）が分裂することへ急速に影響するその毒性は、有益であり得る。DNA合成の阻害以外の機構により作用する、抗増殖性薬剤に対する代替的なアプローチは、作用の増大した選択性を示す可能性を有する。

【0006】

近年、細胞のDNAの一部が腫瘍遺伝子（すなわち、活性化の際に、悪性の腫瘍細胞の形成をもたらす遺伝子）に形質転換することによって、その細胞が癌性になり得ることが発見されている（Bradshaw, Mutagenesis 1986、1、91）。いくつかのそのような腫瘍遺伝子は、増殖因子に対するレセプターであるペプチドの産生を生じさせる。その増殖因子レセプター複合体は、続いて、細胞増殖の増加をもたらす。例えば、いくつかの腫瘍遺伝子が、チロシンキナーゼ酵素コードすること、そして特定の増殖因子レセプターもまたチロシンキナーゼであることが公知である（Yardenら、Ann. Rev. Biochem., 1988、57、443；Larsenら、Ann. Reports in Med. Chem. 1989、第13章）。

【0007】

レセプターチロシンキナーゼは、細胞複製を開始する生化学的シグナルの伝達において重要である。チロシンキナーゼは、細胞膜を広げる大きな酵素であり、増殖因子（例えば、上皮増殖因子（EGF））のための細胞外結合ドメイン、およびタンパク質中のチロシンアミノ酸をリン酸化するキナーゼとして機能しそれゆえ細胞増殖に影響を及ぼす細胞内部分を有する。種々のクラスのレセプターチロシンキナーゼが、様々なチロシンキナーゼに結合する増殖因子のファミリーに基づいて公知である（Wilks, Advances in Cancer Research, 1993、60、43-73）。その分類としては、レセプターチロシンキナーゼのEGFファミリー（例えば、EGF、TGF α 、NEU、erbB、Xmrk、HERおよびlet23レセプター）を含むクラスIレセプターチロシンキナーゼ、レセプターチロシンキナーゼのインスリンファミリー（例えば、インスリン、IGFIおよびインスリン関連レセプター（IRR）レセプター）を含むクラスIIレセプターチロシンキナーゼ、およびレセプターチロシンキナーゼの血小板由来増殖因子（PDGF）ファミリー（例えば、PDGF α 、PDGF β およびコロニー刺激因子1（CSF1）レセプター）を含むクラスIIIレセプターチロシンキナーゼが挙げられる。

【0008】

クラスIキナーゼ（例えば、レセプターチロシンキナーゼのEGFファミリー）が、以下のような一般的なヒトの癌において高頻度で存在することが公知である：乳癌（Sainsburyら、Brit. J. Cancer, 1988、58、458；Guerinら、Oncogene Res., 1988、3、21およびKlijinら、Breast Cancer Res. Treat., 1994、29、73）、非小細胞癌（NSCLC）（腺癌（Cernyら、Brit. J. Cancer, 1986、54、265；Reubiら、Int. J. Cancer, 1990、45、269；およびRuschら、Cancer Research, 1993、53、2379）、ならびに肺の扁平上皮癌（Hendlerら、Cancer Cells, 1989、7、347）を含む）、膀胱癌（Nealら、Lancet, 1985、366）、食道癌（Mukaidaら、Cancer, 1991、68、142）、消化管癌（例えば、結腸、直腸）もしくは胃癌（Bollenら、Oncogene Res., 1987、1、149）、前立腺の癌（Visakorpiら、Histochem. J., 1992、24、481）、白血病（Konakaら、Cell, 1984、37、1035）、ならびに卵巣癌、気管支癌もしくは膵臓癌（欧州特許明細書番号0400586）。さらにヒト腫瘍組織がチロシンキナーゼのEGFファミリーについて試験されるにつれて、それらの広範な存在が、さらなる癌（例えば、甲状腺癌および子宮癌）で立証されることが期待される。E

G F 型チロシンキナーゼ活性が、正常細胞でほとんど検出されないのに対して、悪性細胞でより高頻度に検出されることもまた公知である (Hunter, Cell, 1987、50、823)。チロシンキナーゼ活性を有する E G F レセプターが、多くのヒト癌 (例えば、脳腫瘍、肺扁平上皮細胞腫瘍、膀胱腫瘍、胃の腫瘍、乳房の腫瘍、頭部および頸部の腫瘍、食道腫瘍、婦人科の腫瘍および甲状腺腫瘍) で過剰発現されていることが、より最近に示されている (W. J. Gullick, Brit. Med. Bull., 199147、87)。

【0009】

従って、レセプターチロシンキナーゼのインヒビターは、哺乳類の癌細胞の増殖の選択的インヒビターとしての価値があるはずである (Y a i s h ら、Science, 1988、242、933)。この概念に対する支持は、E G F レセプターチロシンキナーゼインヒビターであるエルブスタチンが、胸腺欠損ヌードマウスにおいて E G F レセプターチロシンキナーゼを発現する移植ヒト乳癌の増殖を特異的に弱めるが、E G F レセプターチロシンキナーゼを発現しない別の癌腫の増殖に影響を及ぼさないことの実証によって提供される (T o i ら、Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1990、26、722)。スチレンの種々の誘導体もまた、チロシンキナーゼ阻害特性を有すること (欧州特許出願番号 0 2 1 1 3 6 3、同 0 3 0 4 4 3 および同 0 3 2 2 7 3 8)、そして抗腫瘍剤として役立つことが述べられている。E G F レセプターチロシンキナーゼインヒビターである 2 つのそのようなスチレン誘導体のインビトロ阻害効果が、ヌードマウスに接種されたヒト扁平上皮細胞癌の増殖に対して示されている (Y o n e d a ら、Cancer Research, 1991、51、4430)。種々の公知のチロシンキナーゼインヒビターが、T. R. Burke Jr. によるより最近の概説 (Drugs of the Future, 1992、17、119) で開示されている。

【0010】

キナーゼインヒビターは、有益な薬理学的特性を有し、そして例えば、アテローム性動脈硬化症に対する抗腫瘍性薬として使用され得る。タンパク質のリン酸化は、長い間、細胞の分化および増殖において重要な工程として知られている。リン酸化は、タンパク質キナーゼによって触媒され、このタンパク質キナーゼは、セリン/スレオニンキナーゼとチロシンキナーゼとに分けられる。セリン/スレオニンキナーゼとしては、プロテインキナーゼ C が挙げられ、そしてチロシンキナーゼとしては、P D G F (血小板由来増殖因子) レセプターチロシンキナーゼおよび B c r - A b 1 キナーゼが挙げられる。

【0011】

キナーゼインヒビターは、病状に関与する細胞のキナーゼ (例えば、B c r - A b 1) を阻害する。慢性骨髄性白血病 (C M L) は、フィラデルフィア染色体として公知の特定の染色体転座に関連する血液幹細胞障害であり、そのフィラデルフィア染色体は、C M L を有する患者のうち 95% に検出され、急性リンパ性白血病 (A L L) を有する患者の 20% に検出される。その転座のもたらす分子的な結果は、b c r 遺伝子に対する a b 1 癌原遺伝子の融合であり、活性化された A b 1 チロシンプロテインキナーゼの産生が生じる。B c r - A b 1 タンパク質は、マウスに白血病を誘導し得、従って、このタンパク質がこれらの疾患の原因と関係があるとされる。B c r - A b 1 タンパク質のチロシンキナーゼ活性は、その形質転換能に必須であるため、インヒビターがこれらの障害に対する治療として有用である。

【0012】

さらに、キナーゼインヒビターは、他の化学療法剤を用いる癌治療における耐性 (多剤耐性) の発達を防ぐか、または他の化学療法剤に対する既存の耐性を取り除く。

【0013】

2 つのプロセスである、胚が発達することにおいて内皮細胞または血管芽細胞が分化することに由来する管のデノボ形成 (血管形成)、および既存の血管からの新しい毛細血管の増殖 (新脈管形成) は、動物の器官および組織の脈管系の発達に関与する。新しい血管形成 (新生血管形成) の遷移相もまた、成体で、例えば、月経周期中、妊娠中、または損

10

20

30

40

50

傷治癒中に生じる。一方で、多数の疾患（例えば、網膜症、乾癬、血管芽細胞腫、血管腫、および腫瘍性疾患（固形腫瘍））が、調節解除された新脈管形成に関連することが公知である。脈管形成および新脈管形成の複雑なプロセスが、あらゆる種類の分子（特に、脈管形成増殖因子およびそれらの内皮レセプター、ならびに細胞接着分子）に関与することが見出されている。

【0014】

最近の知見は、胚発達および通常の増殖の両方の間で、そして広範な数の病的異常および疾患において、脈管系およびその成分の増殖および分化をネットワーク調節することの中心は、その細胞レセプターとともに血管内皮増殖因子（VEGF）として公知の脈管形成因子にあることを示す（Breier, G. ら、Trends in Cell Biology 6、454-6（1996）およびその中で引用された参考文献を参照のこと）。 10

【0015】

VEGFは、ダイマーのジスルフィド結合した46 kDaの糖タンパク質であり、血小板由来増殖因子（PDGF）に関係する。VEGFは、正常細胞株および腫瘍細胞株によって産生され、内皮細胞特異的マイトジェンであり、インビボ試験系（例えば、ウサギ角膜）において脈管形成活性を示し、内皮細胞および単球に対して走化性であり、プラスミノーゲン活性化因子を内皮細胞に誘導し、このことは次いで、毛細管の形成中の細胞外マトリックスのタンパク質分解性の分解に関連する。VEGFの多数のアイソフォームが比較し得るほどの生物活性を示すが、アイソフォームを分泌する細胞の型およびアイソフォームのヘパリン結合能の点で異なることが公知である。さらに、胎盤増殖因子（PLGF）およびVEGF-Cのような、VEGFファミリーの他のメンバーが存在する。 20

【0016】

VEGFレセプターは、膜貫通レセプターチロシンキナーゼである。それらは、7つの免疫グロブリン様ドメインおよび細胞内チロシンキナーゼドメインを含む細胞外ドメインによって特徴付けられる。種々の型のVEGFレセプター（例えば、VEGFR-1、VEGFR-2およびVEGFR-3）が公知である。

【0017】

多数のヒト腫瘍、特に、神経膠腫および癌腫は、高レベルのVEGFおよびそのレセプターを発現する。これは、腫瘍細胞によって放出されたVEGFが、毛細血管の増殖および腫瘍内皮の増殖を刺激し、従って、血液の供給の改善を通して腫瘍増殖が加速するという仮説を導いた。VEGF発現の増加は、神経膠腫を有する患者における脳水腫の発生を説明し得る。インビボでの腫瘍脈管形成因子としてのVEGFの役割の直接的な証拠は、VEGF発現またはVEGF活性が阻害されたという研究から得られている。これは、VEGF活性を阻害する抗体、シグナル変換を阻害されたドミナントネガティブなVEGFR-2変異体、またはアンチセンスVEGF RNA技術の使用とともに達成された。すべてのアプローチは、阻害された腫瘍脈管形成の結果として、インビボで神経膠腫細胞株または他の腫瘍細胞株の増殖の減少をもたらした。 30

【0018】

さらに、低酸素症、多数の増殖因子およびサイトカイン（例えば、上皮細胞増殖因子、トランスホーミング増殖因子α、トランスホーミング増殖因子A、インターロイキン1、およびインターロイキン6）は、細胞実験においてVEGFの発現を誘導する。脈管形成は、約1~2 mmの最大直径を超えて増殖する腫瘍についての絶対必要条件と見なされ；この限度まで、酸素および養分が拡散によって腫瘍細胞に供給され得る。従って、いかなる腫瘍も、その起源および原因にかかわらず、特定のサイズに達した後は、その増殖に関して脈管形成に依存する。 40

【0019】

3つの主要な機構が、腫瘍に対する脈管形成インヒビターの活性において、以下の重要な部分の役割を果たす：1）脈管（特に、毛細管）の無血管休止細胞への増殖を阻害し、その結果としてアポトーシスと増殖との間で達成される均衡のために正味の腫瘍増殖がな 50

くなる；2）腫瘍へのおよび腫瘍からの血流の非存在のために腫瘍細胞の移動が防止される；そして3）内皮細胞増殖が阻害され、従って、通常は脈管の内側を覆う内皮細胞によって周辺組織に及ぼされるパラクリン増殖刺激効果を回避する。

【0020】

サイクリン依存性キナーゼのインヒビター（例えば、A l v o c i d i b（米国特許第4, 900, 727号；フラボピリドール（f l a v o p i r i d o l）としてもまた公知））は、種々の癌（消化管癌および結腸腫瘍、白血病および骨髄腫が挙げられる）に対して潜在的に有用な治療剤として同定されている（例えば、I n t l . J . O n c o l . , 1996、9、1143）。

【0021】

B c r - A b lを含むチロシンキナーゼのインヒビター（例えば、G l e e v e c）は、慢性骨髄性白血病（C M L）の処置に有用であり、これらのキナーゼを発現する他の癌（例えば、急性リンパ性白血病（A L L）および特定の固形腫瘍が挙げられる）の処置に潜在的に有用である。G l e e v e cは、手術不可能かつ／または転移性の悪性消化管間質腫瘍（G I S T）の処置に関して承認された。

10

【0022】

F l t 3チロシンキナーゼのインヒビター（例えば、C E P - 7 0 1（米国特許第4, 923, 986号）およびM i d o s t a u r i n（米国特許第5, 093, 330号））は、種々の癌の処置に関して潜在的な有用性を有する（C a n c e r R e s . , 1999、59、10）。

20

【0023】

M A P E r kキナーゼのインヒビター（例えば、P D - 184352（米国特許第6, 251, 943号））は、種々の腫瘍学的障害（結腸癌、乳癌、膵臓癌および非小細胞肺癌が挙げられる）に関して潜在的に有用な治療剤として同定されている（例えば、P r o c . A m . S o c . C l i n . O n c o l . , 2003、22、要約816を参照のこと）。

【0024】

他のキナーゼインヒビター（例えば、ドラマピモド（d o r a m a p i m o d）（米国特許第6, 319, 921号））は、炎症性疾患（例えば、慢性関節リウマチ、乾癬およびクローン病）の処置に関して潜在的に有用な治療剤として同定されている。

30

【0025】

他のキナーゼインヒビター（例えば、B A Y - 43-9006（米国公開番号2002/0165394））は、種々の癌（胃腸腫瘍および結腸腫瘍、白血病ならびに癌腫が挙げられる）に対して潜在的に有用な治療剤として同定されている（C u r r . P h a r m . D e s i g n , 2002、8、2269）。

【0026】

サイトカインレセプターは、免疫細胞の発達およびホメオスタシスに関して重要な意味を有する。これらのレセプターは、すべて、シグナル伝達のために細胞質チロシンキナーゼJ A K 3を必要とする（C h a m g e l i a n , P . S . ら、S c i e n c e , 2003、302、875）。C P - 690, 550（W O 02, 096, 909）は、移植拒絶および乾癬の潜在的処置のために、経口で利用可能なJ a n u s キナーゼ（J A K）-3インヒビターである。

40

【0027】

従って、改善された薬理学的特性を備えたキナーゼインヒビターである治療剤（例えば、改善されたキナーゼ阻害活性）ならびに薬物速度論特性（改善された経口バイオアベイラビリティ、より高い効力、および伸長されたインビボ有効半減期を包含する）を有する薬物の必要性が、存在する。そのようなインヒビターは、例えば、抗癌剤として、治療能力を有する。そのようなキナーゼ阻害化合物は、乳癌、非小細胞肺癌（N S C L C）、腺癌、肺扁平上皮細胞癌、食道癌、胃腸癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、白血病、卵巣癌、気管支癌、膵臓癌、甲状腺癌、子宮癌、脳の癌、肺扁平上皮細胞癌、膀胱癌、

50

胃癌、頭部および頸部の癌、婦人科腫瘍および甲状腺腫瘍を処置するため、他の化学療法剤を用いる癌処置において耐性（多剤耐性）の発生を防ぐため、または他の化学療法剤に対する既存の耐性を除去するため、網膜症、血管芽細胞腫、血管腫、および新形成疾患、神経膠腫を処置するため、腫瘍脈管形成を阻害するため、骨髄腫、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ性白血病（ALL）、手術不可能かつ／または転移性の悪性消化管間質腫瘍（GIST）の処置のため、炎症性疾患（例えば、慢性関節リウマチ、クローン病）の処置、細胞増殖性疾患の処置、ならびに移植拒絶および乾癬の処置のために使用され得る。

【0028】

新規キナーゼインヒビターは、副作用がより少なく、複雑な投薬計画がより少なく、経口で活性であるべきである。特に、煩わしい投薬レジメン（例えば、1日当たり1回1錠）がより少ないことに対する必要性が存在する。 10

【0029】

キナーゼ阻害の存在、非存在または量を決定し得るアッセイ方法は、インヒビターに関する探索ならびにキナーゼ活性に関連する状態の存在を診断するのに実用的である。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0030】

（発明の要旨）

細胞内標的化は、細胞内部における生体活性剤の蓄積または保持を可能にする方法および組成物により、達成され得る。本発明は、キナーゼ阻害性化合物の新規阻害性類似物を提供する。このような新規キナーゼ阻害性類似物は、キナーゼ阻害性化合物の全ての有用性を有し、必要に応じて、以下で述べる細胞蓄積を提供する。それに加えて、本発明は、キナーゼの阻害またはキナーゼに対する治療活性を与える組成物および方法を提供する。 20

【0031】

本発明は、一般に、細胞内部における治療化合物の蓄積または保持に関する。本発明は、さらに詳細には、標的細胞において高濃度のホスホネート含有分子を達成することに関する。このような有効な標的化は、種々の治療処方および処置に適用可能であり得る。

【0032】

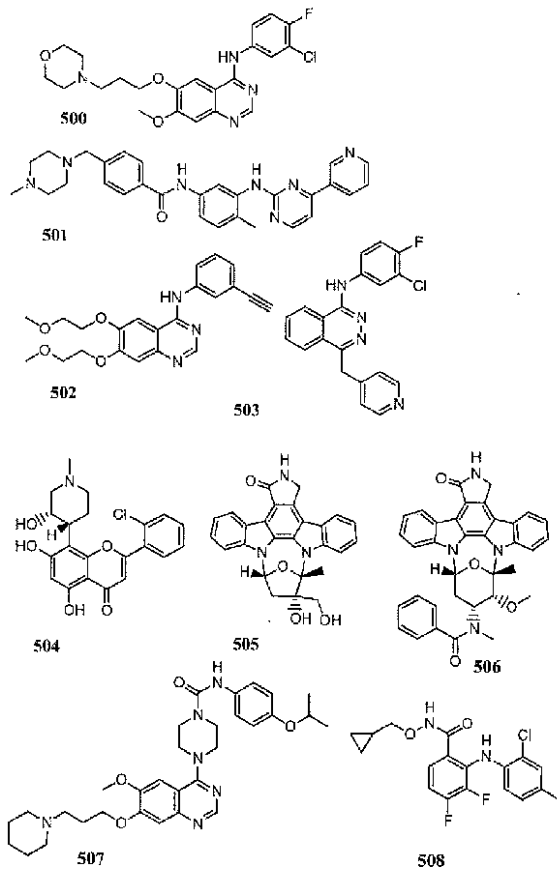
本発明の組成物は、少なくとも1個のホスホネート基を有するキナーゼ阻害性化合物を含有する。従って、1実施形態では、本発明は、1個またはそれ以上のホスホネート基に連結されたキナーゼ阻害化合物を含有する抱合体；またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を提供する。 30

【0033】

他の実施形態では、本発明は、式500～511のいずれか1つの化合物を提供する：

【0034】

【化 6 0】

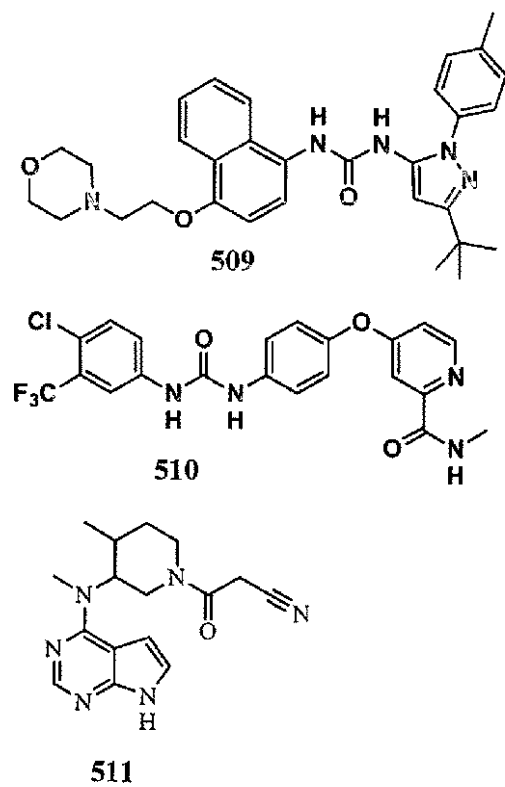


10

20

【 0 0 3 5】

【化 6 1】



30

40

その化合物は、1個またはそれ以上のA⁰基で置換され、

50

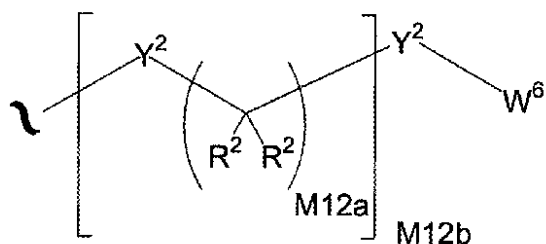
ここで：

A^0 は、 A^1 、 A^2 または W^3 であるが、但し、その抱合体は、少なくとも 1 個の A^1 を含む；

A^1 は、以下である：

【0036】

【化62】

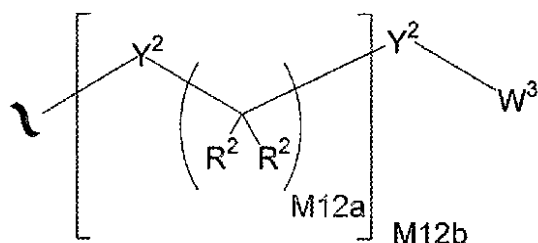


10

A^2 は、以下である：

【0037】

【化63】

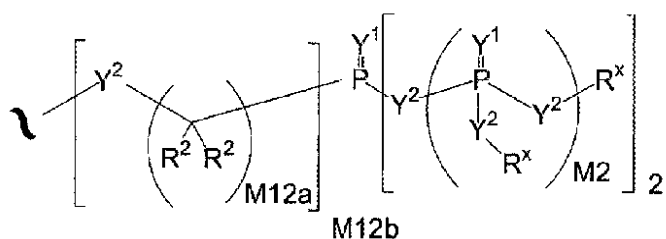


20

A^3 は、以下である：

【0038】

【化63A】



30

Y^1 は、別個に、O、S、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR ^{x})、N(O)(OR ^{x}) または N(N(R^x))(R^x) である；

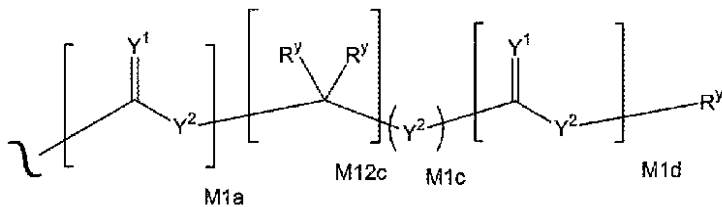
40

Y^2 は、別個に、結合、O、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR ^{x})、N(O)(OR ^{x})、N(N(R^x))(R^x)、 $-S(O)_{M2}-$ または $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ である；そして Y^2 が 2 個のリン原子と結合するとき、 Y^2 はまた、C(R^2)(R^2) であり得る；

R^x は、別個に、H、 R^1 、 R^2 、 W^3 、保護基または以下の式である：

【0039】

【化 6 4】



ここで：

R^y は、別個に、H、 W^3 、 R^2 または保護基である；

R^1 は、別個に、Hまたは1個～18個の炭素原子を有するアルキルである；

R^2 は、別個に、H、 R^1 、 R^3 または R^4 であり、ここで、各 R^4 は、別個に、0個～3個の R^3 基で置換されているか、または炭素原子で一緒になって、2個の R^2 基は、3個～8個の炭素を有する環を形成し、そしてその環は、0個～3個の R^3 基で置換され得る；

R^3 は、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、 R^3 がヘテロ原子に結合されるとき、 R^3 は、 R^{3c} または R^{3d} である；

R^{3a} は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 N_3 または $-NO_2$ である；

R^{3b} は、 Y^1 である；

R^{3c} は、 $-R^x$ 、 $-N(R^x)(R^x)$ 、 $-SR^x$ 、 $-S(O)R^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-S(O)(OR^x)$ 、 $-S(O)_2(OR^x)$ 、 $-OC(Y^1)R^x$ 、 $-OC(Y^1)OR^x$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-SC(Y^1)R^x$ 、 $-SC(Y^1)OR^x$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)R^x$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ または $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^{3d} は、 $-C(Y^1)R^x$ 、 $-C(Y^1)OR^x$ または $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^4 は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、2個～18個の炭素原子を有するアルケニル、2個～18個の炭素原子を有するアルキニルである；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0個～3個の R^3 基で置換されている；

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_{M2}R^5$ または $-SO_{M2}W^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0個～3個の R_2 基で置換されている；

W^6 は、 W^3 であり、 W^3 は、別個に、1個、2個または3個の A^3 基で置換されている；

M_2 は、0、1または2である；

M_{12a} は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

M_{12b} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

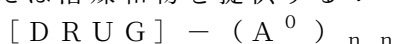
；

M_{1a} 、 M_{1c} および M_{1d} は、別個に、0または1である；そして

M_{12c} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である。

【0040】

他の実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を提供する：



ここで：

DRUGは、式500～511のいずれか1つの化合物である；そして

nn は、1、2または3である；

10

20

30

40

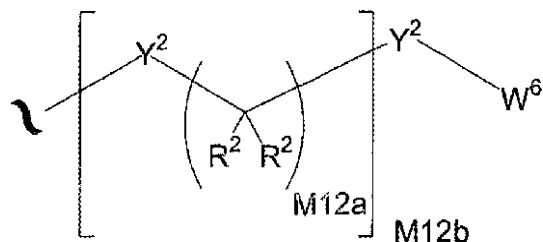
50

A^0 は、 A^1 、 A^2 または W^3 であるが、但し、その抱合体は、少なくとも 1 個の A^1 を含む；

A^1 は、以下である：

【0041】

【化65】

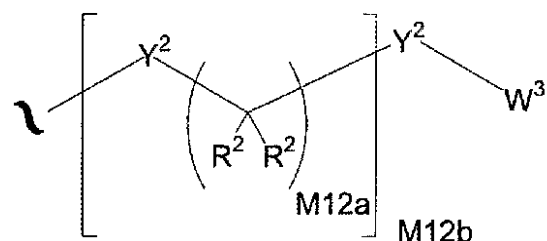


10

A^2 は、以下である：

【0042】

【化65A】

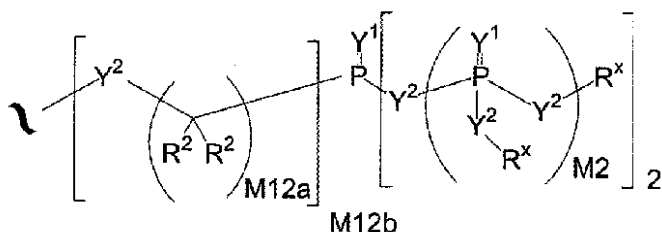


20

A^3 は、以下である：

【0043】

【化65B】



30

Y^1 は、別個に、O、S、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR ^{x})、N(O)(OR ^{x}) または N(N(R^x))(R^x) である；

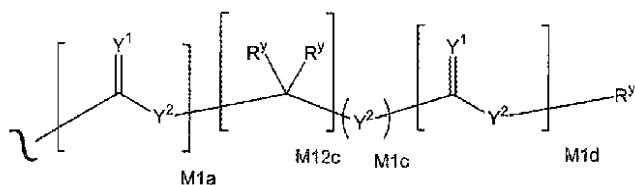
Y^2 は、別個に、結合、O、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR ^{x})、N(O)(OR ^{x})、N(N(R^x))(R^x)、 $-S(O)_{M2}-$ または $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ である；そして Y^2 が 2 個のリン原子と結合するとき、 Y^2 はまた、C(R^2)(R^2) であり得る；

40

R^x は、別個に、H、 R^1 、 R^2 、 W^3 、保護基または以下の式である：

【0044】

【化66】



50

ここで：

R^y は、別個に、 H 、 W^3 、 R^2 または保護基である；

R^1 は、別個に、 H または1個～18個の炭素原子を有するアルキルである；

R^2 は、別個に、 H 、 R^1 、 R^3 または R^4 であり、ここで、各 R^4 は、別個に、0個～3個の R^3 基で置換されているか、または炭素原子で一緒になって、2個の R^2 基は、3個～8個の炭素を有する環を形成し、そしてその環は、0個～3個の R^3 基で置換され得る；

R^3 は、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、 R^3 がヘテロ原子に結合されるとき、 R^3 は、 R^{3c} または R^{3d} である；

R^{3a} は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 N_3 または $-NO_2$ である；

R^{3b} は、 Y^1 である；

R^{3c} は、 $-R^x$ 、 $-N(R^x)(R^x)$ 、 $-SR^x$ 、 $-S(O)R^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-S(O)(OR^x)$ 、 $-S(O)_2(OR^x)$ 、 $-OC(Y^1)R^x$ 、 $-OC(Y^1)OR^x$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-SC(Y^1)R^x$ 、 $-SC(Y^1)OR^x$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)R^x$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ または $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^{3d} は、 $-C(Y^1)R^x$ 、 $-C(Y^1)OR^x$ または $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^4 は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、2個～18個の炭素原子を有するアルケニル、2個～18個の炭素原子を有するアルキニルである；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0個～3個の R^3 基で置換されている；

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_{M2}R^5$ または $-SO_{M2}W^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0個～3個の R^2 基で置換されている；

W^6 は、 W^3 であり、 W^3 は、別個に、1個、2個または3個の A^3 基で置換されている；

M_2 は、0、1または2である；

M_{12a} は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

M_{12b} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

；

M_{1a} 、 M_{1c} および M_{1d} は、別個に、0または1である；そして

M_{12c} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である。

【0045】

他の実施形態では、本発明は、式1～36のいずれか1つの化合物を提供する：

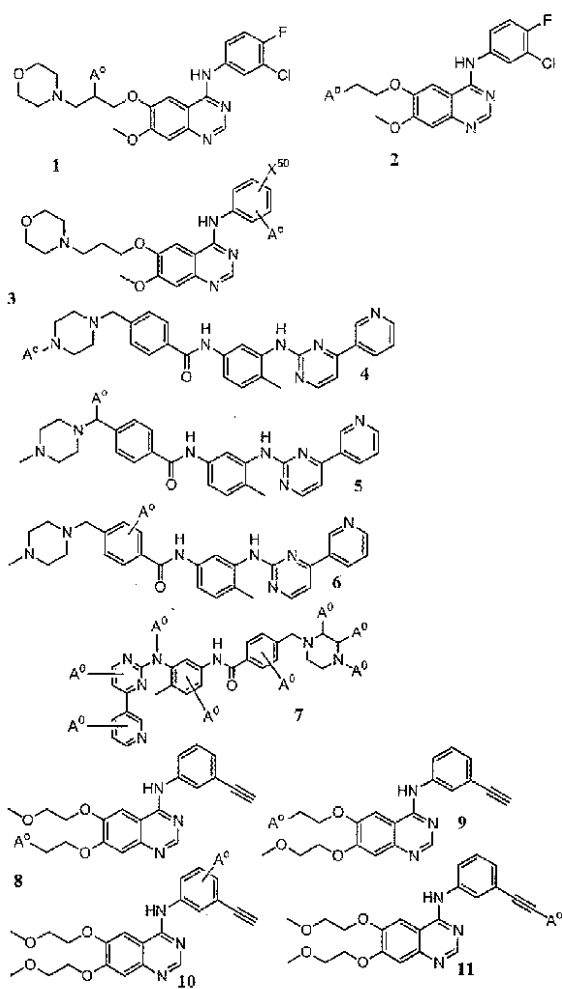
【0046】

10

20

30

【化 6 7】

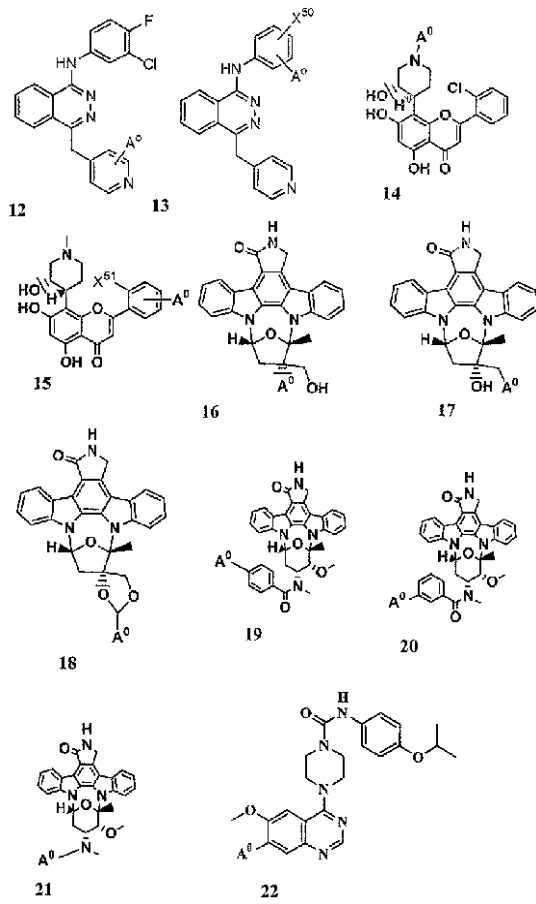


10

20

【 0 0 4 7 】

【化 6 8】

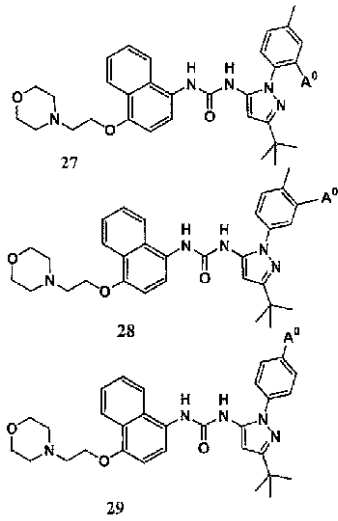
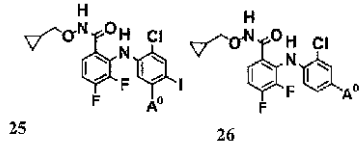
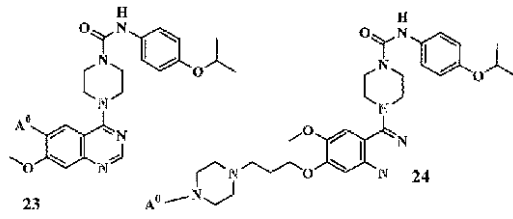


10

20

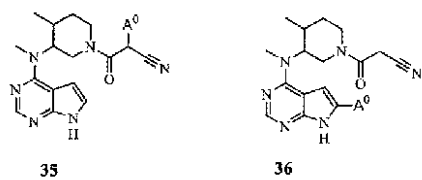
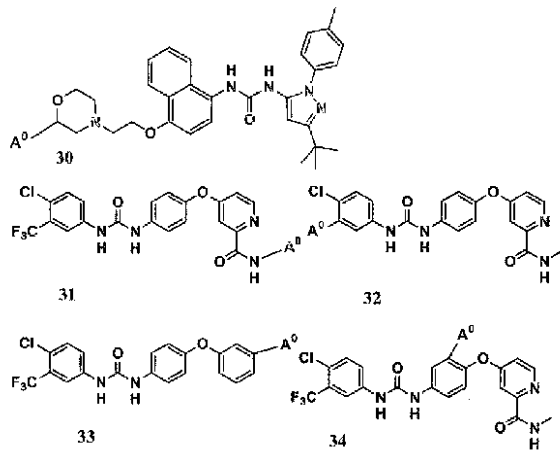
【 0 0 4 8 】

【化 6 9】



【 0 0 4 9】

【化 7 0】



ここで：

A^0 は、 A^1 である；

10

20

30

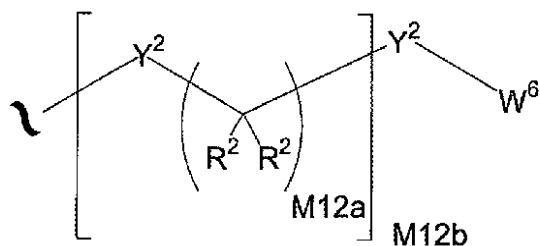
40

50

A¹ は、以下である：

【0050】

【化71】

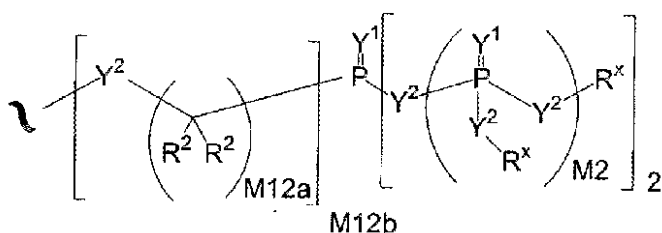


10

A³ は、以下である：

【0051】

【化72】



20

Y¹ は、別個に、O、S、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR^x)、N(O)(OR^x) または N(N(R^x)(R^x)) である；

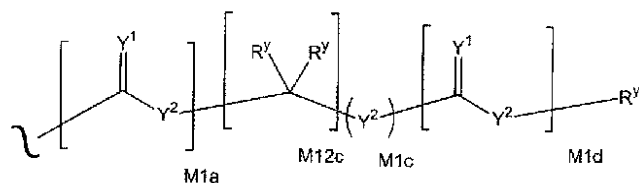
Y² は、別個に、結合、O、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR^x)、N(O)(OR^x)、N(N(R^x)(R^x))、-S(O)_{M2}- または -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}- である；そして Y² が 2 個のリン原子と結合するとき、Y² はまた、C(R²)(R²) であり得る；

R^x は、別個に、H、R²、W³、保護基または以下の式である：

30

【0052】

【化73】



R^y は、別個に、H、W³、R² または保護基である；

40

R¹ は、別個に、H または 1 個～18 個の炭素原子を有するアルキルである；

R² は、別個に、H、R³ または R⁴ であり、ここで、各 R⁴ は、別個に、0 個～3 個の R³ 基で置換されている；

R³ は、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、R³ がヘテロ原子に結合されるとき、R³ は、R^{3c} または R^{3d} である；

R^{3a} は、F、Cl、Br、I、-CN、N₃ または -NO₂ である；

R^{3b} は、Y¹ である；

R^{3c} は、-R^x、-N(R^x)(R^x)、-SR^x、-S(O)R^x、-S(O)₂R^x、-S(O)(OR^x)、-S(O)₂(OR^x)、-OC(Y¹)R^x、-OC(Y¹)OR^x、-OC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-SC(Y¹)R^x、-SC(

50

Y^1) OR^x 、 $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)R^x$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ または $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^{3d} は、 $-C(Y^1)R^x$ 、 $-C(Y^1)OR^x$ または $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^4 は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、2個～18個の炭素原子を有するアルケニル、2個～18個の炭素原子を有するアルキニルである；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0個～3個の R^3 基で置換されている；

R^{5a} は、別個に、1個～18個の炭素原子を有するアルキレン、2個～18個の炭素原子を有するアルケニレンまたは2個～18個の炭素原子を有するアルキニレンであり、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンのいずれか1つは、0個～3個の R^3 基で置換されている；

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_2R^5$ または $-SO_2W^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0個～3個の R^2 基で置換されている；

W^6 は、 W^3 であり、 W^3 は、別個に、1個、2個または3個の A^3 基で置換されている；

M_2 は、0、1または2である；

M_{12a} は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

M_{12b} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12；

M_{1a} 、 M_{1c} および M_{1d} は、別個に、0または1である；

M_{12c} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

X^{50} は、H、FまたはClである；そして

X^{51} は、HまたはClである。

【0053】

本発明は、薬学的に受容可能な希釈剤またはキャリアと組み合わせて本発明の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩の有効量を含有する薬学的組成物を提供する。

【0054】

本発明は、薬剤化合物の細胞蓄積および保持を高めて、それにより、それらの治療および診断価値を向上させる方法を提供し、その方法は、その化合物を、1個またはそれ以上（例えば、1個、2個、3個または4個）のホスホネート基に連結する工程を包含する。

【0055】

本発明はまた、キナーゼを阻害する方法を提供し、その方法は、哺乳動物に、本発明の化合物の一定量を投与する工程を包含する。

【0056】

本発明はまた、医学療法で使用するための本発明の化合物だけでなく、キナーゼ活性に関連した病気を治療するのに有用な医薬を製造するための本発明の化合物の使用を提供する。

【0057】

本発明はまた、本発明の化合物を調製するのに有用な本明細書中で開示したプロセスおよび新規中間体を提供する。

【0058】

本発明の他の局面では、キナーゼの活性は、キナーゼを含有する疑いがあるサンプルを本発明の化合物または組成物で処理する工程を包含する方法により、阻害される。

【0059】

（代表的な請求項の詳細な説明）

ここで、本発明の特定の請求項を詳細に言及するが、それらの例は、添付の記載、構造

10

20

30

40

50

および式で説明されている。本発明は、列挙した請求項に関連して記述されているものの、それらは、本発明をこれらの請求項に限定するとは解釈されないことが分かる。逆に、本発明は、全ての代替物、改良および同等物を含むと解釈され、これらは、請求項で規定した本発明の範囲内に含まれ得る。

【0060】

(定義)

特に明記しない限り、本明細書中で使用する以下の用語および語句は、以下の意味を有すると解釈される：

商品名を使用するとき、出願人は、別個に、その商品名の製品およびその商品名の製品の活性医薬成分を含むことを意図している。

10

【0061】

「バイオアベイラビリティ」とは、薬学的に活性な薬剤を身体に導入した後、その薬剤が標的組織に利用可能となる程度である。薬学的に活性な薬剤のバイオアベイラビリティを高めると、所定用量以上に対して、この薬学的に活性な薬剤の多くが標的組織部位に利用可能となるので、患者のより効率的かつ効果的な治療ができるようになる。

【0062】

「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、1）炭素に単結合しており、2）ヘテロ原子に二重結合しており、3）ヘテロ原子に単結合しており、そして4）他のヘテロ原子に単結合しており、ここで、各ヘテロ原子は、同一または異なり得る）を含有する分子内の官能基または部分を含む。「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語はまた、上記リンと同じ酸化状態のリンを含有する官能基または部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または部分を含む。例えば、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン酸、リン酸モノエステル、リン酸ジエステル、ホスホンアミデートおよびホスホンチオエート官能基を含む。本発明の特定の1実施形態では、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、1）炭素に単結合しており、2）酸素に二重結合しており、3）酸素に単結合しており、そして4）他の酸素に単結合している）を含有する分子内の官能基または部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または部分を含む。本発明の他の特定の1実施形態では、「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、リン（これは、1）炭素に単結合しており、2）酸素に二重結合しており、3）酸素または窒素に単結合しており、そして4）他の酸素または窒素に単結合している）を含有する分子内の官能基または部分だけでなく、その化合物が上記特性を有するリンを含有するように化合物から分離できるプロドラッグ部分を含有する官能基または部分を含む。

20

30

【0063】

本明細書中で使用する「プロドラッグ」との用語は、生体系に投与したとき、自発的化学反应、酵素触媒化学反应、光分解および／または代謝化学反应の結果として、薬剤物質（すなわち、活性成分）を生じる任意の化合物を意味する。プロドラッグは、それゆえ、治療活性化合物の共有結合的に変性した類似物または潜在形態である。

40

【0064】

「プロドラッグ部分」とは、代謝中、全身的、細胞内部において、加水分解、酵素開裂またはある種の他のプロセスにより、活性インヒビター化合物から分離する不安定な官能基を意味する。（Bundgaard, Hans, 「Design and Application of プロドラッグ」 in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191）。本発明のホスホネートプロドラッグ化合物で酵素活性化機構を可能にする酵素には、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼおよびホスファターゼが挙げられるが、

50

これらに限定されない。プロドラッグ部分は、薬剤の送達、バイオアベイラビリティおよび効能を最適にするために、溶解度、吸収および親油性を高めるように働くことができる。プロドラッグ部分は、活性代謝物または薬剤それ自体を含み得る。

【0065】

代表的なプロドラッグ部分には、加水分解感受性または不安定なアシルオキシメチルエステル- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ およびアシルオキシメチルカーボネート- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ が挙げられ、ここで、 R^9 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 置換アルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ アリールまたは $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ 置換アリールである。このアシルオキシアルキルエステルは、最初は、カルボン酸用のプロドラッグ計画として使用され、次いで、Farquharら(1983) J. Pharm. Sci. 72:324; また、米国特許第4816570号、第4968788号、第5663159号および第5792756号により、ホスフェートおよびホスホネートに適用された。引き続いて、このアシルオキシアルキルエステルは、細胞膜にわたってホスホン酸を送達して経口バイオアベイラビリティを高める使用された。このアシルオキシアルキルエステルに近い変種であるアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル(カーボネート)もまた、本発明の配合の化合物において、プロドラッグ部分として、経口バイオアベイラビリティを高め得る。代表的なアシルオキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ、 $(\text{POM})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。代表的なアシルオキシメチルカーボネートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカーボネート $(\text{POC})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。

【0066】

このホスホネート基は、ホスホネートプロドラッグ部分であり得る。このプロドラッグ部分は、加水分解を受けやすくあり得、例えば、ピバロイルオキシメチルカーボネート(POC)またはPOM基があるが、これらに限定されない。あるいは、このプロドラッグ部分は、酵素増強開裂を受けやすくあり得、例えば、乳酸エステル基またはホスホンアミデートエステル基である。

【0067】

リン基のアリールエステル(特に、フェニルエステル)は、経口バイオアベイラビリティを高めることが報告されている(DeLambertら(1994) J. Med. Chem. 37:498)。そのホスフェートに対してオルトにカルボン酸エステルを含有するフェニルエステルもまた、記述されている(Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115)。ベンジルエステルは、その親ホスホン酸を生じることが報告されている。ある場合には、そのオルト位置またはパラ位置にある置換基は、加水分解を促進し得る。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジル類似物は、酵素(例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど)の作用により、このフェノール性化合物を生じる得、これは、順に、ベンジルC-O結合で開裂を受けて、リン酸およびキノンメチド中間体を生じる。この種のプロドラッグの例は、Mitchellら(1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1345; Glazier WO 91/19721により記述されている。さらに他のベンジルプロドラッグが記述されており、これらは、そのベンジルメチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含有する(Glazier WO 91/19721)。チオ含有プロドラッグは、ホスホネート薬剤の細胞内送達に有用であることが報告されている。これらのプロエステルは、エチルチオ基を含有し、ここで、そのチオール基は、アシル基でエステル化されるか、または他のチオール基と組み合わせられて、ジスルフィドを形成する。このジスルフィドの脱エステル化または還元により、遊離のチオ中間体が生じ、これは、引き続いて、リン酸およびエピスルフィドに分解する(Puechら(1993) Antiviral Res., 22:155-174; Benzariら(1996) J. Med. Chem. 39:254958)。環状ホスホネートエステルもまた、リン含有化合物のプロドラッグとして、記述されている(Erionら、米国特許第6312662号)。

【0068】

「保護基」とは、官能基の特性または化合物の特性を全体として遮蔽または変質する化合物の部分を意味する。保護／脱保護のための化学保護基および戦略は、当該技術分野で周知である。例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)を参照。保護基は、しばしば、特定の官能基の反応性を遮蔽して、所望化学反応の有効性を助け、例えば、順序付け計画した様式で化学結合を作製し切断するのに利用される。化合物の官能基の保護は、保護した官能基の反応性以外の他の物理的特性（例えば、極性、親油性（疎水性）、および通例の分析手段で測定できる他の特性）を変える。化学的に保護した中間体は、それ自体、生物学的に活性または不活性であり得る。

10

【0069】

保護した化合物はまた、インビトロおよびインビボで変化した（ある場合には、最適化した）特性（例えば、細胞膜の通過および酵素分解またはキレート化合物形成に対する抵抗）を示し得る。この役割では、目的の治療効果を有する保護した化合物は、プロドラッグと呼ばれ得る。保護基の他の機能には、親薬剤をプロドラッグに変換して、それにより、そのプロドラッグがインビボで変換すると親薬剤が放出されることがある。活性プロドラッグが親プロドラッグよりも効果的に吸収され得るので、プロドラッグは、インビボにおいて、その親薬剤よりも高い効力を有し得る。保護基は、化学中間体の場合、インビトロで、またはプロドラッグの場合、インビボで、いずれかで除去される。化学中間体では、脱保護後に得られた生成物（例えば、アルコール）が生理学的に受容可能であることは特に重要ではないものの、一般に、それらの生成物が薬理学的に無害であることが望ましい。

20

【0070】

本発明の化合物のいずれかの言及は、それらの生理学的に受容可能な塩の言及を含む。本発明の化合物の生理学的に受容可能な塩には、適当な塩基（例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび NX_4^+ （ここで、Xは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである））から誘導した塩が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩には、有機カルボン酸（例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクチオン酸およびコハク酸）；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）；および無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸）の塩が挙げられる。水酸基を有する化合物の生理学的に受容可能な塩には、適当なカチオン（例えば、 Na^+ および NX_4^+ （ここで、Xは、別個に、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基から選択される））と組み合わせたその化合物のアニオンが挙げられる。

30

【0071】

治療用途には、本発明の化合物の活性成分の塩は、生理学的に受容可能であり、すなわち、それらは、生理学的に受容可能な酸または塩基から誘導される。しかしながら、生理学的に受容可能ではない酸または塩基の塩もまた、例えば、生理学的に受容可能な化合物の調製または精製で用途があり得る。全ての塩は、生理学的に受容可能な酸または塩基から誘導されているかどうかにかかわらず、本発明の範囲内である。

40

【0072】

「アルキル」は、ノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有する $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 炭化水素である。例には、メチル（Me、 $-\text{CH}_3$ ）、エチル（Et、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）、

50

1-ペンチル (n -ペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-ヘキシル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2, 3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3, 3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$) がある。

【0073】

「アルケニル」は、少なくとも1個の不飽和部位（すなわち、炭素-炭素、 sp^2 二重結合）と共にノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 炭化水素である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：エチレンまたはビニル ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、シクロペンテニル ($-\text{C}_5\text{H}_7$) および 5-ヘキセニル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)。

【0074】

「アルキニル」は、少なくとも1個の不飽和部位（すなわち、炭素-炭素、 sp 三重結合）と共にノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 炭化水素である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチレニック ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) および プロパルギル ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)。

【0075】

「アルキレン」とは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$ 炭素原子の飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルカンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導された2個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルキレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メチレン ($-\text{CH}_2-$)、1, 2-エチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1, 3-プロピル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1, 4-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) など。

【0076】

「アルケニレン」とは、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 炭素原子の不飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルケンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導された2個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルケニレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：1, 2-エチレン ($-\text{CH}=\text{CH}-$)。

【0077】

「アルキニレン」とは、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 炭素原子の不飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルキンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導された2個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルキニレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチレン ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、プロパルギル ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) および 4-ペンチニル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$)。

【0078】

「アリール」とは、親芳香環系の単一炭素原子から1個の水素原子を除去することにより誘導された6個～20個の炭素原子の一価炭化水素ラジカルを意味する。典型的なアリール基には、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどから誘導されたラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0079】

10

20

30

40

50

「アリールアルキル」とは、炭素原子（典型的には、末端炭素原子または sp^3 炭素原子）に結合した水素原子の 1 個をアリールラジカルで置き換えた非環式アルキルラジカルを意味する。典型的なアリールアルキル基には、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、6 個～20 個の炭素原子を含有し、例えば、そのアルキル部分（例えば、アリールアルキル基のアルカニル基、アルケニル基またはアルキニル基）は、1 個～6 個の炭素原子を有し、そしてアリール部分は、5 個～14 個の炭素原子を有する。

【0080】

「置換アルキル」、「置換アリール」および「置換アリールアルキル」とは、それぞれ 10
、1 個またはそれ以上の水素原子をそれぞれ別個に非水素置換基で置き換えたアルキル、アリールおよびアリールアルキルを意味する。典型的な置換基には、以下が挙げられるが、これらに限定されない： $-X$ 、 $-R$ 、 $-O-$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $NC(=O)R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NR$ 、 $R-S(=O)_2O^-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)O_2RR$ 、 $-P(=O)O_2RR$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(S)SR$ 、 $-C(O)NRR$ 、 $-C(S)NRR$ 、 $-C(NR)NRR$ であって、
ここで、各 X は、別個に、ハロゲン： F 、 Cl 、 Br または I である；そして各 R は、別
個に、 $-H$ 、アルキル、アリール、複素環、またはプロドラッグ部分である。アルキレン
基、アルケニレン基およびアルキニレン基もまた、同様に、置換され得る。

【0081】

本明細書中で使用する「複素環」には、限定ではなく例として、以下の文献で記述された複素環が挙げられる：Paquette, Leo A. ; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に、1、3、4、6、7 および 9 章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特に、13、14、16、19 および 28 巻；および J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566。
本発明の特定の 1 実施形態では、「複素環」は、本明細書中で定義した炭素環を含み、ここで、1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個、3 個または 4 個）の炭素原子は、ヘテロ原子（例えば、 O 、 N または S ）で置き換えられている。

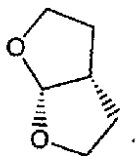
【0082】

複素環の例には、限定ではなく例として、以下が挙げられる：ピリジル、ジヒドロキシピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、イオウ酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1, 2, 5-チアジニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、チエニル、チアンスレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジ 40 50

ニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾキサゾリニル、イサチノイルおよびビス-テトラヒドロフラニル：

【 0 0 8 3 】

【化 7 4】



限定ではなく例として、炭素が結合した複素環は、ピリジンの2、3、4、5または6位置、ピリダジンの3、4、5または6位置、ピリミジンの2、4、5または6位置、ピラジンの2、3、5または6位置、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの2、3、4または5位置、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの2、4または5位置、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイソチアゾールの3、4または5位置、アジリジンの2または3位置、アゼチジンの2、3または4位置、キノリンの2、3、4、5、6、7または8位置、またはイソキノリンの1、3、4、5、6、7または8位置で結合される。さらに典型的には、炭素が結合した複素環には、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリルまたは5-チアゾリルが挙げられる。

【 0 0 8 4 】

限定ではなく例として、窒素が結合した複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位置、イソインドールまたはイソインドリンの2位置、モルホリンの4位置、カルバゾールまたはβ-カルボリンの9位置で結合されている。さらに典型的には、窒素が結合した複素環には、1-アジリジル、1-アゼテジル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリルおよび1-ピペリジニルが挙げられる。

【 0 0 8 5 】

「炭素環」とは、単環として 3 個～7 個の炭素原子、二環として 7 個～12 個の炭素原子および多環として約 20 個までの炭素原子を有する飽和環、不飽和環または芳香環を意味する。単環式炭素環は、3 個～6 個の環原子、さらに典型的には、5 個～6 個の環原子を有する。二環式炭素環は、7 個～12 個の環原子（これらは、例えば、ビシクロ [4, 5]、[5, 5]、[5, 6] または [6, 6] 系として配置されている）、または 9 個または 10 個の環原子（これらは、ビシクロ [5, 6] または [6, 6] 系として配置されている）を有する。単環式炭素環の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキシー-1-エニル、1-シクロヘキシー-2-エニル、1-シクロヘキシー-3-エニル、フェニル、スピリルおよびナフチルが挙げられる。

【 0 0 8 6 】

「リンカー」または「リンク」とは、共有結合または原子鎖または基（これは、ホスホ

ネート基または薬剤に共有結合する)を含む化学部分を意味する。リンカーには、置換基 A^1 および A^3 の部分が挙げられ、これには、例えば、以下の繰り返し単位部分が挙げられる：アルキルオキシ（例えば、ポリエチレンオキシ、PEG、ポリメチレンオキシ）およびアルキルアミノ（例えば、ポリエチレンアミノ、Jeffamine（登録商標））；および二酸エステルおよびアミド（スクシネート、スクシンアミド、ジグリコレート、マロネートおよびカプロアミドを含めて）。

【0087】

「キラル」との用語は、鏡像パートナーの重ね合わせ不可能な特性を有する分子を意味するのに対して、「アキラル」との用語は、それらの鏡像パートナーと重ね合わせ可能な分子を意味する。

10

【0088】

「立体異性体」との用語は、同じ化学構造を有するが空間における原子の配置に関して異なる化合物を意味する。

【0089】

「ジアステレオマー」とは、2個またはそれ以上のキラル中心を有するがそれらの分子が互いに鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なる物理的特性（例えば、融点、沸点、スペクトル特性および反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能の分析手順（例えば、電気泳動およびクロマトグラフィー）で分離し得る。

【0090】

20

「鏡像異性体」とは、互いに重ね合わせ不可能な化合物の2種の立体異性体を意味する。

【0091】

「処置」または「処置する」との用語は、疾患または病気に関する範囲まで、疾患または病気が発生するのを予防すること、疾患または病気を阻止すること、疾患または病気をなくすこと、および／または疾患または病気の1つまたはそれ以上の症状を緩和することを含む。

【0092】

本明細書中で使用する立体化学的な定義および規定は、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; および Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物は、光学活性形状で存在しており、すなわち、それらは、平面偏光面を回転させる性能を有する。光学活性化合物を記述する際に、接頭辞 D および L または R および S は、そのキラル中心の周りにある分子の絶対立体配置を示すのに使用される。接頭辞 d および l、または (+) および (-) は、その化合物による平面偏光の回転の徴候を指定するのに使用され、(-) または l は、この化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d の接頭辞を付けた化合物は、右旋性である。所定の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像体であること以外は、同じである。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体とも呼ばれ、このような異性体の混合物は、しばしば、鏡像異性体混合物と呼ばれ、これは、化学反応またはプロセスにおいて、立体選択性または立体特異性がない場合に生じ得る。鏡像異性体の 50 : 50 の混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれる。「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」との用語は、2種の鏡像異性体種の等モル混合物を意味し、これは、光学活性を欠いている。

40

【0093】

(保護基)

本発明に関連して、保護基には、プロドラッグ部分および化学保護基が挙げられる。

【0094】

50

一般的に公知で使用されている保護基が利用可能であり、これらは、必要に応じて、合成手順（すなわち、本発明の化合物を調製する経路または方法）中にて、その保護基との副反応を防止するために、使用される。大ていの場合、どの基を保護するか、いつ保護するか、および化学保護基「P R T」の性質は、（例えば、酸性状態、塩基性状態、酸化状態、還元状態または他の状態）に対して保護する反応の化学的性質およびその合成の意図した方向に依存している。これらのP R T基は、もし、その化合物が複数のP R Tで置換されるなら、同じである必要はなく、一般、同じではない。一般に、P R Tは、官能基（例えば、カルボキシル基、水酸基、チオ基またはアミノ基）を保護して、それにより、副反応を防止するか、そうでなければ、合成効率を促進するために、使用される。遊離の脱保護基を生じるための脱保護の順序は、意図した合成の方向、および遭遇する反応条件に依存しており、そして当業者により決定される任意の順序で、起こり得る。 10

【0095】

本発明の化合物の種々の官能基は、保護され得る。例えば、-OH基（ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸または他の官能基のいずれであれ）に対する保護基には、「エーテルまたはエステル形成基」が挙げられる。エーテルまたはエステル形成基は、本明細書中で示した合成スキームにおいて、化学保護基として機能できる。しかしながら、一部のヒドロキシルおよびチオ保護基は、当業者が理解するように、エーテル形成基でもエステル形成基でもなく、以下で述べるように、アミドと共に含まれる。

【0096】

極めて多数のヒドロキシル保護基およびアミド形成基および対応する化学開裂反応は、
「Protective Groups in Organic Synthesis」、Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6)（「Greene」）で記述されている。また、Kocienski, Philip J.; 「Protecting Groups」(Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)を参照（この内容は、本明細書中で参考として援用されている）。特に、Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, pages 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, pages 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, pages 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, pages 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, pages 155-184。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸用の保護基、および他の酸用の保護基については、以下で示すGreeneを参照。このような基には、限定ではなく例として、エステル、アミド、ヒドラジンなどが挙げられる。 20 30

【0097】

（エーテルおよびエステル保護基）

エステル形成基には、以下が挙げられる：（1）ホスホネートエステル基（例えば、ホスホンアミデートエステル、ホスホンチオエートエステル、ホスホネートエステルおよびホスホン-ビス-アミデート）；（2）カルボキシルエステル形成基、および（3）イオウエステル形成基（例えば、スルホネート、サルフェートおよびスルフィネート）。 40

【0098】

本発明の化合物のホスホネート部分は、プロドラッグ部分であり得るかあり得ず、すなわち、それらは、加水分解開裂または酵素開裂または変性を受け得るか受け得ない。特定のホスホネート部分は、殆どまたはほぼ全ての代謝条件下にて、安定である。例えば、ホスホン酸ジアルキル（ここでも、そのアルキル基は、2個またはそれ以上の炭素である）は、加水分解の速度が遅いために、インビボで、適当な安定性を有し得る。

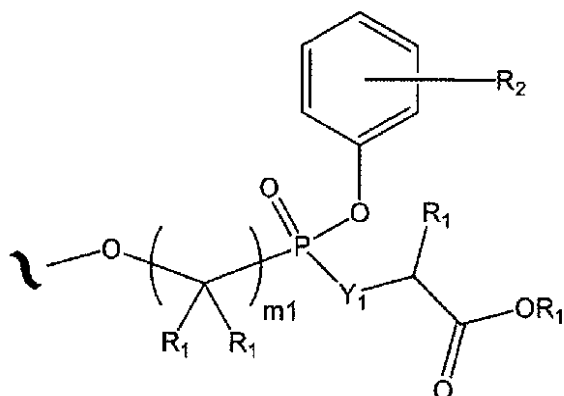
【0099】

ホスホネートプロドラッグ部分に関連して、ホスホン酸について、多数の構造的な多様 50

なプロドラッグが記述されており (Freeman and Ross in Progress in Medicinal Chemistry 34:112-147 (1997))、これらは、本発明の範囲内に含まれる。代表的なホスホネートエステル形成基は、以下の式を有する下部構造 A₃ におけるフェニル炭素環である：

【0100】

【化75】



10

ここで、R₁ は、H または C₁ ~ C₁₂ アルキルであり得る；m₁ は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり、そしてそのフェニル炭素環は、0 個 ~ 3 個の R₂ 基で置換されている。また、Y₁ が O である実施形態では、乳酸エステルが形成され、Y₁ が N (R₂)、N (OR₂) または N (N (R₂)₂) である場合、ホスホンアミデートエステルが得られる。

20

【0101】

そのエステル形成の役割では、保護基は、典型的には、任意の酸性基（例えば、限定ではなく例として、-CO₂H または -C(S)OH 基）に結合され、それにより、-CO₂R^x が得られ、ここで、R^x には、例えば、WO 95/07920 で列挙したエステル基が挙げられる。

【0102】

保護基の例には、以下が挙げられる：

30

C₃ ~ C₁₂ 複素環（上記）またはアリール。これらの芳香族基は、必要に応じて、多環式または単環式である。例には、フェニル、スピリル、2-および 3-ピロリル、2-および 3-チエニル、2-および 4-イミダゾリル、2-、4-および 5-オキサゾリル、3-および 4-イソキサゾリル、2-、4-および 5-チアゾリル、3-、4-および 5-イソチアゾリル、3-および 4-ピラゾリル、1-、2-、3-および 4-ピリジニル、および 1-、2-、4-および 5-ピリミジニルが挙げられる；

以下で置換された C₃ ~ C₁₂ 複素環またはアリール：ハロ、R¹、R¹-O-C₁ ~ C₁₂ アルキレン、C₁ ~ C₁₂ アルコキシ、CN、NO₂、OH、カルボキシ、カルボキシエステル、チオール、チオエステル、C₁ ~ C₁₂ ハロアルキル（1 個 ~ 6 個のハロゲン原子）、C₂ ~ C₁₂ アルケニルまたは C₂ ~ C₁₂ アルキニル。このような基には、2-、3-および 4-アルコキシフェニル（C₁ ~ C₁₂ アルキル）、2-、3-および 4-メトキシフェニル、2-、3-および 4-エトキシフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-および 3, 5-ジエトキシフェニル、2-および 3-カルボエトキシ-4-ヒドロキシフェニル、2-および 3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル、2-および 3-エトキシ-5-ヒドロキシフェニル、2-および 3-エトキシ-6-ヒドロキシフェニル、2-、3-および 4-O-アセチルフェニル、2-、3-および 4-ジメチルアミノフェニル、2-、3-および 4-メチルメルカプトフェニル、2-、3-および 4-ハロフェニル（2-、3-および 4-フルオロフェニル、および 2-、3-および 4-クロロフェニルを含めて）、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-および 3, 5-ジメチルフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3

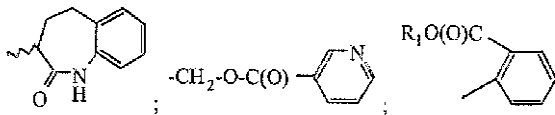
40

50

、4-および3, 5-ビスカルボキシエチルフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-および3, 5-ジメトキシフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-および3, 5-ジハロフェニル(2, 4-ジフルオロフェニルおよび3, 5-ジフルオロフェニルを含めて)、2-, 3-および4-ハロアルキルフェニル(1個~5個のハロゲン原子、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル(4-トリフルオロメチルフェニルを含めて))、2-, 3-および4-シアノフェニル、2-, 3-および4-ニトロフェニル、2-, 3-および4-ハロアルキルベンジル(1個~5個ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル(4-トリフルオロメチルベンジル、および2-, 3-および4-トリクロロメチルフェニル、および2-, 3-および4-トリクロロメチルフェニルを含めて))、4-N-メチルピペリジニル、3-N-メチルピペリジニル、1-エチルピペラジニル、ベンジル、アルキルサリチルフェニル($C_1 \sim C_4$ アルキル、2-, 3-および4-エチルサリチルフェニルを含めて)、2-, 3-および4-アセチルフェニル、1, 8-ジヒドロキシナフチル($-C_{10}H_6-OH$)およびアリールオキシエチル[$C_6 \sim C_9$ アリール(フェノキシエチルを含めて)]、2, 2'-シヒドロキシビフェニル、2-, 3-および4-N, N-ジアルキルアミノフェノール、 $-C_6H_4CH_2-N(CH_3)_2$ 、トリメトキシベンジル、トリエトキシベンジル、2-アルキルピリジニル($C_1 \sim C_4$ アルキル)；

【0103】

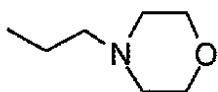
【化76】



；2-カルボキシフェニルの $C_4 \sim C_8$ エステル；および置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレン- $C_3 \sim C_6$ アリール(ベンジル、 $-CH_2$ -ピロリル、 $-CH_2$ -チエニル、 $-CH_2$ -イミダゾリル、 $-CH_2$ -オキサゾリル、 $-CH_2$ -イソキサゾリル、 $-CH_2$ -チアゾリル、 $-CH_2$ -イソチアゾリル、 $-CH_2$ -ピラゾリル、 $-CH_2$ -ピリジニルおよび $-CH_2$ -ピリミジニルを含めて)であって、これは、そのアリール部分において、3個~5個のハロゲン原子または1個~2個の以下から選択される原子または基で置換されている：ハロゲン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ(メトキシおよびエトキシを含めて)、シアノ、ニトロ、OH、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル(1個~6個のハロゲン原子)； $-CH_2CCl_3$ を含めて)、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル(メチルおよびエチルを含めて)、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル；アルコキシエチル[$C_1 \sim C_6$ アルキル($-CH_2-CH_2-O-CH_3$ (メトキシエチル)を含めて)]；置換アルキルであって、これは、アリールについて上で示した基のいずれか、特に、OHまたは1個~3個のハロ原子で置換されている($-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_4CH_3$ 、 $-(CH_2)_5CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-CH_2CCl_3$ を含めて)；

【0104】

【化77】



；-N-2-プロピルモルホリノ、2, 3-, ジヒドロ-6-ヒドロキシインデン、セサモール、カテコールモノエステル、 $-CH_2-C(O)-N(R^1)_2$ 、 $-CH_2-S(O)(R^1)$ 、 $-CH_2-S(O)_2(R^1)$ 、 $-CH_2-CH(OC(O)CH_2R^1)-CH_2(OC(O)CH_2R^1)$ 、コレステリル、エノールピルベート($HOOC-C(=CH_2)-$)、グリセロール；

5 個または 6 個の炭素単糖類、二糖類またはオリゴ糖類（3 個～9 個の単糖類残基）；
トリグリセリド（例えば、 α -D- β -ジグリセリド）（ここで、グリセリド脂質を構成する脂肪酸は、一般に、天然に生じる飽和または不飽和 $C_{6 \sim 26}$ 、 $C_{6 \sim 18}$ または $C_{6 \sim 10}$ 脂肪酸（例えば、リノール酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パルミトイル酸、リノレン酸などの脂肪酸）である）であって、これらは、そのトリグリセリドのグリセリル酸素を介して、その親化合物のアシルに結合している；

リン脂質であって、これは、リン脂質のホスフェートを介して、カルボキシル基に結合している；

フタリジル（これは、Claytonら、Antimicrob. Agents Chem. 10
emo. (1974) 5 (6) : 670-671 の図 1 で示されている）；

環状カーボネート（例えば、(5-R_d-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル（Sakamotoら、Chem. Pharm. Bull. (1984) 32 (6) 2241-2248）であって、ここで、R_d は、R₁、R₄ またはアリールである）；および

【0105】

【化78】



20

本発明の化合物の水酸基は、必要に応じて、WO94/21604 で開示された I I 基、I V 基または V 基の 1 個で置換されているか、またはイソプロピルで置換されている。

【0106】

表 A は、保護基エステル部分（これは、例えば、酸素を介して、-C(O)O- または -P(O)(O-)₂ 基に結合できる）の例を列挙している。いくつかのアミデートもまた示され、これらは、-C(O)- または -P(O)₂ に直接結合される。構造 1～5、8～10 および 16、17、19～22 のエステルは、DMF（または他の溶媒（例えば、アセトニトリルまたは N-メチルピロリドン））中にて、遊離水酸基を有する本明細書 30
中の化合物を、対応するハロゲン化物（塩化物または塩化アシルなど）および N, N-ジシクロヘキシル-N-モルホリンカルボキサミジン（または他の塩基（例えば、DBU、トリエチルアミン、CsCO₃、N, N-ジメチルアニリンなど））と反応させることにより、合成される。保護する化合物がホスホネートであるとき、構造 5～7、11、12、21 および 23～26 のエステルは、そのアルコールまたはアルコキシド塩（または 13、14 および 15 のような化合物の場合、対応するアミン）を、モノクロロホスホネートまたはジクロロホスホネート（または他の活性化ホスホネート）と反応させることにより、合成される。

【0107】

【化79】

40

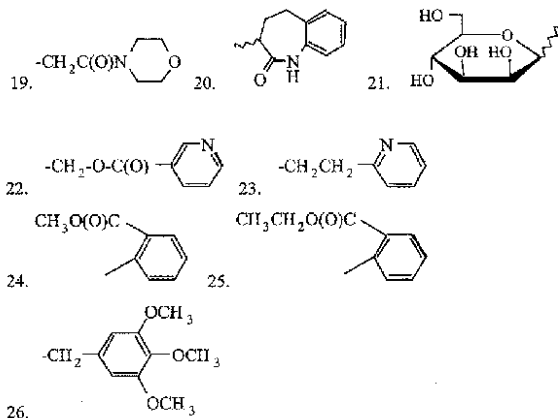
表 A

1. -CH ₂ -C(O)-N(R ₁) ₂ *	10. -CH ₂ -O-C(O)-C(CH ₃) ₃
2. -CH ₂ -S(O)(R ₁)	11. -CH ₂ -CCl ₃
3. -CH ₂ -S(O) ₂ (R ₁)	12. -C ₆ H ₅

【0108】

【化 8 0】

4. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 13. $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
 5. 3-cholesteryl 14. $-\text{N}(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
 6. 3-pyridyl 15. $-\text{NHR}_1$
 7. N-ethylmorpholino 16. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$
 8. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ 17. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 9. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 18. $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)-\text{CH}_2-$
 $-(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)^*$



10

キラル中心は、(R)、(S) またはラセミ化合物である。

【0109】

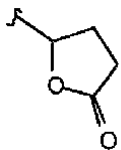
本明細書中で使用するのに適当な他のエステルは、EP特許第632048号で記述されている。

【0110】

保護基はまた、「二重結合」形成プロ官能性（例えば、以下のもの）を含有する： $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、

【0111】

【化 8 1】



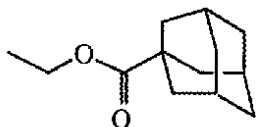
30

、 $-\text{CH}_2\text{SCOCCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ 、または構造 $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ または } \text{W}^5)\text{O}((\text{CO})\text{R}^{37})$ または $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ または } \text{W}^5)((\text{CO})\text{R}^{38})$ のアルキルまたはアリールアシルオキシアルキル基（これらは、その酸性基の酸素に結合している）であって、ここで、 R^{37} および R^{38} は、アルキル、アリールまたはアルキルアリール基である（米国特許第4968788を参照）。しばしば、 R^{37} および R^{38} は、嵩張った基（例えば、分枝アルキル、オルト置換アリール、メタ置換アリール、またはそれらの組合せ（1個～6個の炭素原子を有するノルマル、第二級、イソおよび第三級アルキルを含めて））である。一例には、ピバロイルメチル基がある。このような有用な保護基の例には、アルキルアシルオキシメチルエステルおよびそれらの誘導体があり、これらには、 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、

40

【0112】

【化 8 2】



、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ が挙げられる。

10

【0113】

一部の請求項では、この保護酸性基は、その酸性基のエステルであり、そしてヒドロキシ含有官能基の残基である。他の請求項では、この酸官能基を保護するために、アミノ化合物が使用される。適当なヒドロキシルまたはアミノ含有官能基の残基は、WO 95/07920で見られる。アミノ酸、アミノ酸エステル、ポリペプチドまたはアリールアルコールは、特に重要である。典型的なアミノ酸、ポリペプチドおよびカルボキシルエステル化アミノ酸残基は、L1基またはL2基として、WO 95/07920の11～18ページおよび関連したテキストで記述されている。WO 95/07920は、ホスホン酸のアミデートを明白に教示しているが、このようなアミデートは、本明細書中で示した酸基のいずれかで形成されることが分かり、そのアミノ酸残基は、WO 95/07920で示されている。

20

【0114】

酸官能基を保護するのに典型的なエステルはまた、WO 95/07920で記述されており、再度、この'920公報のホスホネートと同様に、本明細書中の酸基を使って、同じエステルが形成できることが分かる。典型的なエステル基は、少なくとも、WO 95/07920の89～93ページ (R^{31} または R^{35})、105ページの表、および21～23ページ (Rとして) で規定されている。非置換アリール、例えば、フェニルまたはアリールアルキル (例えば、ベンジル)、またはヒドロキシー、ハロー、アルコキシー、カルボキシーおよび/またはアルキルエステルカルボキシー置換アリールまたはアルキルアリール (特に、フェニル、オルト-エトキシフェニルまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルエステルカルボキシフェニル (サリチル酸 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキルエステル)) は、特に重要である。

30

【0115】

この保護酸性基は、特に、WO 95/07920のエステルまたはアミドを使用するとき、経口投与用のプロドラッグとして、有用である。しかしながら、本発明の化合物を経口経路により効果的に投与するために、この酸基を保護することは、必須ではない。保護基 (特に、アミノ酸アミデートまたは置換および非置換アリールエステル) を有する本発明の化合物は、全身投与または経口投与するとき、インビボで加水分解開裂でき、遊離の酸が得られる。

40

【0116】

その酸性ヒドロキシルの1個またはそれ以上は、保護される。もし、1個より多い酸性基を保護するなら、同一または異なる保護基が使用され、例えば、それらのエステルは、同一または異なり得るか、または混合したアミデートおよびエステルが使用され得る。

【0117】

Greene (14～118ページ) で記述された典型的なヒドロキシ保護基には、置換メチルおよびアルキルエーテル、置換ベンジルエーテル、シリルエーテル、エステル (スルホン酸エステルおよびカーボネートを含めて) が挙げられる。例えば：

・エーテル (メチル、t-ブチル、アリル) ；

50

- ・置換メチルエーテル（メトキシメチル、メチルチオメチル、*t*-ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、*p*-メトキシベンジルオキシメチル、（4-メトキシフェノキシ）メチル、グアイアコールメチル、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス（2-クロロエトキシ）メチル、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、テトラヒドロピラニル、3-ブromoテトラヒドロピラニル、テトラヒドロブチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロブチオピラニル S, S-ジオキシド、1-〔（2-クロロ-4-メチル）フェニル〕-4-メトキシピペリジン-4-イル、1, 4-ジオキサ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル）；
- ・置換エチルエーテル（1-エトキシエチル、1-（2-クロロエトキシ）エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-（フェニルセレニル）エチル、
- ・*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル）；
- ・置換ベンジルエーテル（*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-および4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリル N-オキシド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（*p*-メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（*p*-メトキシフェニル）メチル、4-（4'-ブromoフェナシルオキシ）フェニルジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス（4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、4, 4', 4''-トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、4, 4', 4''-トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、3-（イミダゾール-1-イルエチル）ビス（4', 4''-ジメトキシフェニル）メチル、1, 1-ビス（4-メトキシフェニル）-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-（9-フェニル）キサントニル、9-（9-フェニル-10-オキソ）アントリル、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンズイソチアゾリル S, S-ジオキシド）；
- ・シリルエーテル（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、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル）；
- ・エステル（ギ酸エステル、ギ酸ベンゾイル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、*p*-クロロフェノキシ酢酸エステル、*p*-ポリ-フェニル酢酸エステル、3-フェニルプロピオン酸エステル、4-オキソペンタン酸エステル（レブリン酸エステル）、4, 4-（エチレンジチオ）ペンタン酸エステル、ピバリン酸エステル、アダマントエート、クロトン酸エステル、4-メトキシクロトン酸エステル、安息香酸エステル、安息香酸 *p*-フェニル、安息香酸 2, 4, 6-トリメチル（メシトエート））；
- ・カーボネート（メチル、9-フルオレニルメチル、エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2（トリメチルシリル）エチル、2-（フェニルスルホニル）エチル、2-（トリフェニルホスホニオ）エチル、イソブチル、ビニル、アリル、*p*-ニトロフェニル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチル、メチル

ジジチオカーボネート) ;

・開裂を助ける基（２－ヨードベンゾエート、酪酸４－アジド、ペンタン酸４－ニトロ－４－メチル、安息香酸 *o*－（ジブチロメチル）、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチルカーボネート、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート）；雑多なエステル（２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシネート、（*E*）－２－メチル－２－ブテノエート（チグロエート）、*o*－（メトキシカルボニル）ベンゾエート、*p*－ポリ－ベンゾエート、 α －ナフトネート、硝酸エステル、アルキル *N*，*N*，*N*′，*N*′－テトラメチルホスホロジアミデート、*N*－フェニルカルバメート、ホウ酸エステル、ジメチルホスフィノチオイル、スルフェン酸 ２，４－ジニトロフェニル）；および

- ・スルホネート（サルフェート、スルホン酸メチル（メシレート）、スルホン酸ベンジル、トシレート）。

【 0 1 1 8 】

典型的な 1, 2-ジオール保護基（それゆえ、一般に、2 個の OH 基が保護官能基と一緒にする場合）は、Green 118～142 ページで記述されており、これらには、環状アセタールおよびケタール（メチレン、エチリデン、1-*t*-ブチルエチリデン、1-フェニルエチリデン、（4-メトキシフェニル）エチリデン、2, 2, 2-トリクロロエチリデン、アセトニド（イソプロピリデン）、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデン、シクロヘプチリデン、ベンジリデン、*p*-メトキシベンジリデン、2, 4-ジメトキシベンジリデン、3, 4-ジメトキシベンジリデン、2-ニトロベンジリデン）；環状オルトエステル（メトキシメチレン、エトキシメチレン、ジメトキシメチレン、1-メトキシエチリデン、1-エトキシエチリジン、1, 2-ジメトキシエチリデン、 α -メトキシベンジリデン、1-（N, N-ジメチルアミノ）エチリデン誘導体、 α -（N, N-ジメチルアミノ）ベンジリデン誘導体、2-オキサシクロペンチリデン）；シリル誘導体（*tert*-ブチルシリレン基、1, 3-（1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサンニリデン）およびテトラ-*t*-ブトキシジシロキサン-1, 3-ジイリデン）、環状カーボネート、環状ボロネート、ボロン酸エチルおよびボロン酸フェニル。

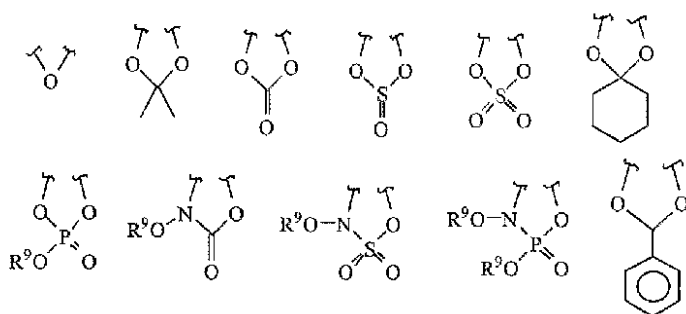
【 0 1 1 9 】

さらに典型的には、1, 2-ジオール保護基には、表Bで示したもの、さらに典型的には、エポキシド、アセトニド、環状ケタールおよび酢酸アリールが挙げられる。

【 0 1 2 0 】

【化 8 3】

表 B



ここで、 R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 1 2 1 】

(アミノ保護基)

他のセットの保護基には、Greeneの315～385ページで記述された典型的なアミノ保護基のいずれかが挙げられる。それらには、以下が挙げられる：

- ・カルバメート：（メチルおよびエチル、9-フルオレニルメチル、9（2-スルホ）フルオレニルメチル、9-（2,7-ジブロモ）フルオレニルメチル、2,7-ジ-*t*-ブチル-〔9-（10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサシチル）〕メチル、4-メトキシフェナシル）；
- ・置換エチル：（2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-フェニルエチル、1-（1-アダマンチル）-1-メチルエチル、1,1-ジメチル-2-ハロエチル、1,1-ジメチル-2,2-ジブロモエチル、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチル、1-メチル-1-（4-ピフェニル）エチル、1-（3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル）-1-メチルエチル、2-（2'-および4'-ピリジル）エチル、2-（N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチル、*t*-ブチル、1-アダマンチル、ビニル、アリル、1-イソプロピルアリル、シンナミル、4-ニトロシンナミル、8-キノリル、N-ヒドロキシピペリジニル、アルキルジチオ、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ブロモベンジル、*p*-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、4-メチルスルフィニルベンジル、9-アンスリルメチル、ジフェニルメチル）；
- ・開裂を助ける基：（2-メチルチオエチル、2-メチルスルホニルエチル、2-（*p*-トルエンスルホニル）エチル、〔2-（1,3-ジチアニル）〕メチル、4-メチルチオフェニル、2,4-ジメチルチオフェニル、2-ホスホニオエチル、2-トリフェニルホスホニオイソプロピル、1,1-ジメチル-2-シアノエチル、*m*-クロロ-*p*-アシルオキシベンジル、*p*-（ジヒドロキシボニル）ベンジル、5-ベンズイソキサゾリルメチル、2-（トリフルオロメチル）-6-クロモニルメチル）；
- ・光分解開裂できる基：（*m*-ニトロフェニル、3,5-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジル、フェニル（*o*-ニトロフェニル）メチル）；尿素型誘導体（フェノチアジニル-（10）-カルボニル、N'-*p*-トルエンスルホニルアミノカルボニル、N'-フェニルアミノチオカルボニル）；
- ・雑多なカルバメート：（*t*-アミル、*S*-ベンジルチオカルバメート、*p*-シアノベンジル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、*p*-デシルオキシベンジル、ジイソプロピルメチル、2,2-ジメトキシカルボニルビニル、*o*-（N,N-ジメチルカルボキサミド）ベンジル、1,1-ジメチル-3-（N,N-ジメチルカルボキサミド）プロピル、1,1-ジメチルプロピニル、ジ（2-ピリジル）メチル、2-フラニルメチル、2-ヨードエチル、ヨードボルニル、イソブチル、イソニコチニル、*p*-（*p*'-メトキシフェニルアゾ）ベンジル、1-メチルシクロブチル、1-メチルシクロヘキシル、1-メチル-1-シクロプロピルメチル、1-メチル-1-（3,5-ジメトキシフェニル）エチル、1-メチル-1-（*p*-フェニルアゾフェニル）エチル、1-メチル-1-フェニルエチル、1-メチル-1-（4-ピリジル）エチル、フェニル、*p*-（フェニルアゾ）ベンジル、2,4,6-トリ-*t*-ブチルフェニル、4-（トリメチルアンモニウム）ベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル）；
- ・アミド：（N-ホルミル、N-アセチル、N-クロロアセチル、N-トリクロロアセチル、N-トリフルオロアセチル、N-フェニルアセチル、N-3-フェニルプロピオニル、N-ピコリニル、N-3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル、N-ベンゾイル、N-*p*-フェニルベンゾイル）；
- ・開裂を助けるアミド：（N-*o*-ニトロフェニルアセチル、N-*o*-ニトロフェノキシアセチル、N-アセトアセチル、（N'-ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ）アセチル、N-3-（*p*-ヒドロキシフェニル）プロピオニル、N-3-（*o*-ニトロフェニル）プロピオニル、N-2-メチル-2-（*o*-ニトロフェノキシ）プロピオニル、N-2-メチル-2-（*o*-フェニルアゾフェノキシ）プロピオニル、N-4-クロロブチリル、N-3-メチル-3-ニトロブチリル、N-*o*-ニトロシンナモイル、N-アセチルメチオニン、N-*o*-ニトロベンゾイル、N-*o*-（ベンゾイルオキシメチル）ベンゾイル、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン）；
- ・環状イミド誘導体：（N-フタルイミド、N-ジチアスクシノイル、N-2,3-ジフ

10

20

30

40

50

エニルマレオイル、N-2, 5-ジメチルピロリル、N-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3-5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドニル)；

・N-アルキルおよびN-アリアルアミン：(N-メチル、N-アリル、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル、N-3-アセトキシプロピル、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)、四級アンモニウム塩、N-ベンジル、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチル、N-5-ジベンゾスベリル、N-トリフェニルメチル、N-(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル、N-9-フェニルフルオレニル、N-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレン、N-フェロセニルメチル、N-2-ピコリルアミンN'-オキシド)；

・イミン誘導体：(N-1, 1-ジメチルチオメチレン、N-ベンジリデン、N-p-メトキシベンジリデン、N-ジフェニルメチレン、N-[(2-ピリジル)メシチル]メチレン、N、(N', N'-ジメチルアミノメチレン、N, N-イソプロピリデン、N-p-ニトロベンジリデン、N-サリチリデン、N-5-クロロサリチリデン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレン、N-シクロヘキシリデン)；

・エナミン誘導体：(N-(5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル))；

・N-金属誘導体(N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタカルボニルクロム-または-タングステン)]カルベニル、N-銅またはN-亜鉛キレート)；

・N-N誘導体：(N-ニトロ、N-ニトロソ、N-オキシド)；

・N-P誘導体：(N-ジフェニルホスフィニル、N-ジメチルチオホスフィニル、N-ジフェニルチオホスフィニル、N-ジアルキルホスホリル、N-ジベンジルホスホリル、N-ジフェニルホスホリル)；

・N-Si誘導体、N-S誘導体およびN-スルフェニル誘導体：(N-ベンゼンスルフェニル、N-o-ニトロベンゼンスルフェニル、N-2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル、N-ペンタクロロベンゼンスルフェニル、N-2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェニル、N-トリフェニルメチルスルフェニル、N-3-ニトロピリジンスルフェニル)；およびN-スルホニル誘導体(N-p-トルエンスルホニル、N-ベンゼンスルホニル、N-2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホニル、N-2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホニル、N-2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホニル、N-ペンタメチルベンゼンスルホニル、N-2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホニル、N-4-メトキシベンゼンスルホニル、N-2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル、N-2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホニル、N-2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル、N-メタンスルホニル、N-β-トリメチルシリルエタンスルホニル、N-9-アントラセンスルホニル、N-4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホニル、N-ベンジルスルホニル、N-トリフルオロメチルスルホニル、N-フェナシルスルホニル)。

【0122】

さらに典型的には、保護アミノ基には、カルバメート、アミジンおよびアミド、さらにより典型的には、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^1$ または $-\text{N}=\text{CR}^1\text{N}(\text{R}^1)_2$ が挙げられる。アミノまたは $-\text{NH}(\text{R}^5)$ 用のプロドラッグとして有用な他の保護基には、以下がある：

【0123】

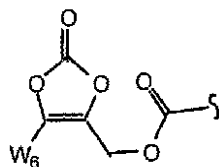
10

20

30

40

【化 8 4】



例えば、Alexander、J. ら (1996) J. Med. Chem. 39 : 480 - 486 を参照。

10

【0124】

(アミノ酸およびポリペプチド保護基および抱合体)

本発明の化合物のアミノ酸またはポリペプチド保護基は、構造 $R^{15}NHCH(R^{16})C(O)-$ を有し、ここで、 R^{15} は、H、アミノ酸またはポリペプチド残基であるか、または R^5 であり、そして R^{16} は、以下で定義されている。

【0125】

R^{16} は、低級アルキルまたは低級アルキル ($C_1 \sim C_6$) であり、これは、アミノ、カルボキシル、アミド、カルボキシルエステル、ヒドロキシル、 $C_6 \sim C_7$ アリール、グアニジニル、イミダゾリル、インドリル、スルフヒドリル、スルホキシドおよび／またはリン酸アルキルが挙げられる。 R^{16} はまた、アミノ酸 $\alpha-N$ と一緒になって、プロリン残基 ($R^{16} = -CH_2)_3-$) を形成する。しかしながら、 R^{16} は、一般に、天然に生じるアミノ酸 (例えば、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHCH_3-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-CH_2CH_2-S-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)-CH_3$ 、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2-C_6H_4OH$ 、 $-CH_2-CO-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CO-NH_2$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ および $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)-NH_2$) の側鎖である。 R^{16} には、また、1-グアニジノプロプ-3-イル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、イミダゾール-4-イル、インドール-3-イル、メトキシフェニルおよびエトキシフェニルが挙げられる。

20

【0126】

保護基の他のセットには、アミノ含有化合物、特に、アミノ酸、ポリペプチド、保護基 $-NH-SO_2R$ 、 $NHC(O)R$ 、 $-N(R)_2$ 、 NH_2 または $-NH(R)(H)$ の残基が挙げられ、それにより、例えば、カルボン酸は、このアミンと反応され (すなわち、カップリングされ)、 $C(O)NR_2$ のようにアミドを形成する。ホスホン酸は、このアミンと反応され、 $-P(O)(OR)(NR_2)$ のように、ホスホンアミデートを形成し得る、

30

一般に、アミノ酸は、構造 $R^{17}C(O)CH(R^{16})NH-$ を有し、ここで、 R^{17} は、 $-OH$ 、 $-OR$ 、アミノ酸またはポリペプチド残基である。アミノ酸は、約 1000 MW 未満の程度の低分子量化合物であり、これは、少なくとも 1 個のアミノまたはイミノ基および少なくとも 1 個のカルボニル基を含有する。一般に、このアミノ酸は、自然界で見られ、すなわち、生体物質 (例えば、細菌または他の微生物、植物、動物またはヒト) で検出できる。適当なアミノ酸には、典型的には、アルファアミノ酸、すなわち、単一の置換または非置換アルファ炭素原子で 1 個のカルボキシル基の炭素原子から分離された 1 個のアミノまたはイミノ窒素原子で特徴付けられる化合物である。疎水性残基 (例えば、モノ-またはジ-アルキルまたはアリールアミノ酸、シクロアルキルアミノ酸など) は、特に重要である。これらの残基は、その親薬剤の分配係数を高めることにより、細胞の浸透性に寄与する。典型的には、この残基は、スルフヒドリルまたはグアニジノ置換基を含有しない。

40

【0127】

天然に生じるアミノ酸残基には、植物、動物または微生物 (特に、それらのタンパク質

50

）で自然界で見られる残基がある。ポリペプチドは、最も典型的には、実質的には、このような天然に生じるアミノ酸残基から構成される。これらのアミノ酸には、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、ヒドロキシリシン、アルギニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、アスパラギン、グルタミンおよびヒドロキシプロリンがある。さらに、非天然アミノ酸（例えば、バロニン、フェニルグリシンおよびホモアルギニン）もまた、含まれる。通例遭遇する遺伝子コード化されていないアミノ酸もまた、本発明で使用され得る。本発明で使用されるアミノ酸の全ては、D-またはL-光学異性体のいずれかであり得る。それに加えて、他のペプチドミメティックもまた、本発明で有用である。一般的な概説については、Spatola, A. F., in Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, B. Weinstein 10
著, Marcel Dekker, New York, p. 267 (1983)を参照。

【0128】

保護基は、単一のアミノ酸残基またはポリペプチドであるとき、必要に応じて、本発明の化合物における置換基 A^1 、 A^2 または A^3 の R^3 にて置換されている。これらの抱合体は、一般に、そのアミノ酸（または、例えば、ポリペプチドのC-末端アミノ酸）のカルボキシル基の間でアミド結合を形成することにより、生成される。同様に、抱合体は、 R^3 とアミノ酸またはポリペプチドのアミノ基との間で、形成される。一般に、親分子にある任意の部位の1個だけが、本明細書中で記述しているように、アミノ酸でアミド化されるが、1個より多い許容部位でアミノ酸を導入することは、本発明の範囲内である。通常、 R^3 のカルボキシル基は、アミノ酸でアミド化される。一般に、このアミノ酸の α -アミノまたは α -カルボキシル基またはポリペプチドの末端アミノまたはカルボキシル基は、この親官能基に結合され、すなわち、このアミノ酸側鎖のカルボキシル基またはアミノ基は、一般に、この親化合物とアミド結合を形成するのには使用されない（これらの基は、以下でさらに記述するように、これらの抱合体の合成中に保護される必要があり得るものの）。

【0129】

アミノ酸またはカルボキシ含有ポリペプチドの側鎖に関して、このカルボキシル基は、必要に応じて、例えば、 R^1 により遮断されるか、 R^5 とエステル化されるか、またはアミド化されることが分かる。同様に、アミノ側鎖 R^{16} は、必要に応じて、 R^1 で遮断されるか、または R^5 で置換される。

【0130】

側鎖アミノ基またはカルボキシル基とのこのようなエステルまたはアミド結合は、その親分子とのエステルまたはアミドのように、必要に応じて、酸性（ $pH < 3$ ）または塩基性（ $pH > 10$ ）条件下にて、インビボまたはインビトロで、加水分解可能である。あるいは、それらは、ヒトの胃腸管で実質的に安定であるが、血液または細胞内環境において、酵素的に加水分解される。これらのエステルまたはアミノ酸またはポリペプチドアミデートはまた、遊離のアミノ基またはカルボキシル基を含有する親分子を調製するための中間体として、有用である。この親化合物の遊離酸または塩基は、例えば、通常 40
の加水分解手順により、本発明のエステルまたはアミノ酸またはポリペプチド抱合体から容易に形成される。

【0131】

アミノ酸残基が1個またはそれ以上のキラル中心を含有するとき、そのD、L、メソ、スレオまたはエリスロ（適当なとき）ラセミ化合物、スケールメート化合物またはそれらの混合物が使用され得る。一般に、もし、これらの中間体が、（それらのアミドを有機酸または遊離アミンの化学中間体として使用する場合のように）、加水分解されるなら、D異性体が有用である。他方、L異性体は、非酵素分解および酵素加水分解の両方を受け易く、胃腸管でアミノ酸またはジペプチジル輸送系によりさらに効率的に輸送されるので、より多目的に使える。

【0132】

その残基が R^x または R^y で表わされる適当なアミノ酸の例には、以下が挙げられる：
グリシン；

アミノポリカルボン酸（例えば、アスパラギン酸、 β -ヒドロキシアスパラギン酸、グルタミン酸、 γ -ヒドロキシグルタミン酸、 β -メチルアスパラギン酸、 β -メチルグルタミン酸、 β , β -ジメチルアスパラギン酸、 γ -ヒドロキシグルタミン酸、 γ -ジヒドロキシグルタミン酸、 β -フェニルグルタミン酸、 γ -メチレングルタミン酸、3-アミノアジピン酸、2-アミノピメリン酸、2-アミノスベリン酸および2-アミノセバシン酸）；

アミノ酸アミド（例えば、グルタミンおよびアスパラギン；

10

ポリアミノまたは多塩基性モノカルボン酸（例えば、アルギニン、リジン、 β -アミノアラニン、 γ -アミノブチリン、オルニチン、シトルリン、ホモアルギニン、ホモシトルリン、ヒドロキシリジン、アロヒドロキシリジンおよびジアミノ酪酸）；

他の塩基性アミノ酸残基（例えば、ヒスチジン）；

ジアミノジカルボン酸（例えば、 α 、 α' -ジアミノコハク酸、 α 、 α' -ジアミノグルタル酸、 α 、 α' -ジアミノアジピン酸、 α 、 α' -ジアミノピメリン酸、 α 、 α' -ジアミノ- β -ヒドロキシピメリン酸、 α 、 α' -ジアミノスベリン酸、 α 、 α' -ジアミノアゼライン酸および α 、 α' -ジアミノセバシン酸）；

イミノ酸（例えば、プロリン、ヒドロキシプロリン、アロヒドロキシプロリン、 γ -メチルプロリン、ピペコリン酸、5-ヒドロキシピペコリン酸およびアゼチジン-2-カルボン酸）；

20

モノまたはジアルキル（典型的には、 $C_1 \sim C_8$ 分枝またはノルマル）アミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、アリルグリシン、ブチリン、ノルバリン、ノルロイシン、ヘプチリン、 α -メチルセリン、 α -アミノ- α -メチル- γ -ヒドロキシ吉草酸、 α -アミノ- α -メチル- δ -ヒドロキシ吉草酸、

α -アミノ- α -メチル- ε -ヒドロキシカプロン酸、イソバリン、 α -メチルグルタミン酸、 α -アミノイソ酪酸、 α -アミノジエチル酢酸、 α -アミノジイソプロピル酢酸、 α -アミノジ- n -プロピル酢酸、 α -アミノジイソブチル酢酸、 α -アミノジ- n -ブチル酢酸、 α -アミノエチルイソプロピル酢酸、 α -アミノ- n -プロピル酢酸、 α -アミノイソアミル酢酸、 α -メチルアスパラギン酸、 α -メチルグルタミン酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、イソロイシン、アロイソロイシン、第三級ロイシン、 β -メチルトリプトファンおよび α -アミノ- β -エチル- β -フェニルプロピオン酸；
 β -フェニルセリニル；

30

脂肪族 α -アミノ- β -ヒドロキシ酸（例えば、セリン、 β -ヒドロキシロイシン、 β -ヒドロキシノルロイシン、 β -ヒドロキシノルバリンおよび α -アミノ- β -ヒドロキシステアリン酸）；

α -アミノ、 α -、 β -、 γ -または ε -ヒドロキシ酸（例えば、ホモセリン、 δ -ヒドロキシノルバリン、 γ -ヒドロキシノルバリンおよび ε -ヒドロキシノルロイシン残基）；カナビンおよびカナリン； γ -ヒドロキシオルニチン；

2-ヘキソサミン酸（例えば、D-グルコサミン酸またはD-ガラクトサミン酸）；

40

α -アミノ- β -チオール（例えば、ペニシラミン、 β -チオノルバリンまたは β -チオブチリン）；

他のイオウ含有アミノ酸残基（システイン；ホモシスチン、 β -フェニルメチオニン、メチオニン、S-アリル-L-システインスルホキシド、2-チオールヒスチジン、シスタチオニン、およびシステインまたはホモシステインのチオールエーテル）；

フェニルアラニン、トリプトファンおよび環置換 α -アミノ酸（例えば、フェニルまたはシクロヘキシルアミノ酸、 α -アミノフェニル酢酸、 α -アミノシクロヘキシル酢酸および α -アミノ- β -シクロヘキシルプロピオン酸を含めて）；フェニルアラニン類似物および誘導体（これは、アリール、低級アルキル、ヒドロキシ、グアニジノ、オキシアルキルエーテル、ニトロ、イオウまたはハロゲン置換フェニルを含有する）（例えば、チロ

50

シン、メチルチロシンおよび *o*-クロロ、*p*-クロロ、3, 4-ジクロロ、*o*-、*m*-または *p*-メチル、2, 4, 6-トリメチル、2-エトキシ-5-ニトロ、2-ヒドロキシ-5-ニトロおよび *p*-ニトロフェニルアラニン；フリル、チオニル、ピリジル、ピリミジニル、プリニルまたはナフチルアラニン；およびトリプトファン類似物および誘導体（キヌレニン、3-ヒドロキシキヌレニン、2-ヒドロキシトリプトファンおよび4-カルボキシトリプトファンを含めて）；

α -アミノ置換アミノ酸（サルコシン（*N*-メチルグリシン）、*N*-ベンジルグリシン、*N*-メチルアラニン、*N*-ベンジルアラニン、*N*-メチルフェニルアラニン、*N*-ベンジルフェニルアラニン、*N*-メチルバリンおよび *N*-ベンジルバリンを含めて）；および

α -ヒドロキシおよび置換 α -ヒドロキシアミノ酸（セリン、スレオニン、アロスレオニン、ホスホセリンおよびホスホスレオニンを含めて）。 10

【0133】

ポリペプチドは、アミノ酸の重合体であり、ここで、1個のアミノ酸モノマーのカルボキシル基は、アミド結合により、次のアミノ酸モノマーのアミノまたはイミノ基に結合している。ポリペプチドには、ジペプチド、低級ポリペプチド（約1500～5000 MW）およびタンパク質が挙げられる。タンパク質は、必要に応じて、3個、5個、10個、50個、75個、100個またはそれ以上の残基を含有し、そして適当には、ヒト、動物、植物または微生物のタンパク質と実質的に配列が相同的である。それらには、酵素（例えば、過酸化水素分解酵素）だけでなく、免疫原（例えば、KLH、または免疫応答を高めることが望まれる任意の種類の抗体またはタンパク質）が挙げられる。このポリペプチドの性質および素性は、広く変わり得る。 20

【0134】

ポリペプチドアミデートは、そのポリペプチド（もし、それを投与する動物において、免疫原ではないなら）または本発明の化合物の残部にある抗原決定基のいずれかに対して、抗体を高める際に、免疫原として有用である。

【0135】

親非ペプチジル化合物へ結合可能な抗体が、例えば、親化合物の診断または製造において、混合物から親化合物を分離するために使用される。親化合物とポリペプチドとの抱合体は、一般に、密接に相同する動物においてそのポリペプチドよりも免疫原性であり、従って、そのポリペプチドに対する抗体の惹起を促進するために、そのポリペプチドをより免疫原性にする。従って、そのポリペプチドまたはタンパク質は、抗体を惹起するために代表的に使用される動物（例えば、ウサギ、マウス、ウマ、またはラット）において、免疫原性である必要はあり得ないが、最終生成物抱合体は、このような動物の少なくとも1種において、免疫原性であるべきである。このポリペプチドは、必要に応じて、酸性ヘテロ原子に近接する第1の残基と第2の残基との間のペプチド結合に、ペプチド溶解酵素切断部位を含む。そのような切断部位は、酵素認識構造（例えば、ペプチド溶解酵素により認識される残基の特定の配列）によって隣接される。 30

【0136】

本発明のポリペプチド抱合体を切断するためのペプチド溶解酵素は、周知であり、特に、カルボキシペプチダーゼが挙げられる。C末端残基を除去することによりポリペプチドを消化するカルボキシペプチダーゼは、特定のC末端配列について多くの場合特異的である。そのような酵素および一般的なその基質要件は、周知である。例えば、ジペプチド（所定の残基対および遊離カルボキシ末端を有する）が、その α -アミノ基を介して、本明細書中の化合物のリン原子または炭素原子に共有結合される。 W_1 がホスホネートである請求項において、このペプチドが適切なペプチド溶解酵素によって切断されて、近位のアミノ酸残基のカルボキシルが残って、そのホスホアミデート結合が自己触媒切断されると予想される。 40

【0137】

適切なジペプチジル基（その1文字コードにより示される）は、AA、AR、AN、AD、AC、AE、AQ、AG、AH、AI、AL、AK、AM、AF、AP、AS、AT 50

、AW、AY、AV、RA、RR、RN、RD、RC、RE、RQ、RG、RH、RI、
 RL、RK、RM、RF、RP、RS、RT、RW、RY、RV、NA、NR、NN、N
 D、NC、NE、NQ、NG、NH、NI、NL、NK、NM、NF、NP、NS、NT
 、NW、NY、NV、DA、DR、DN、DD、DC、DE、DQ、DG、DH、DI、
 DL、DK、DM、DF、DP、DS、DT、DW、DY、DV、CA、CR、CN、C
 D、CC、CE、CQ、CG、CH、CI、CL、CK、CM、CF、CP、CS、CT
 、CW、CY、CV、EA、ER、EN、ED、EC、EE、EQ、EG、EH、EI、
 EL、EK、EM、EF、EP、ES、ET、EW、EY、EV、QA、QR、QN、Q
 D、QC、QE、QQ、QG、QH、QI、QL、QK、QM、QF、QP、QS、QT
 、QW、QY、QV、GA、GR、GN、GD、GC、GE、GQ、GG、GH、GI、 10
 GL、GK、GM、GF、GP、GS、GT、GW、GY、GV、HA、HR、HN、H
 D、HC、HE、HQ、HG、HH、HI、HL、HK、HM、HF、HP、HS、HT
 、HW、HY、HV、IA、IR、IN、ID、IC、IE、IQ、IG、IH、II、
 IL、IK、IM、IF、IP、IS、IT、IW、IY、IV、LA、LR、LN、L
 D、LC、LE、LQ、LG、LH、LI、LL、LK、LM、LF、LP、LS、LT
 、LW、LY、LV、KA、KR、KN、KD、KC、KE、KQ、KG、KH、KI、
 KL、KK、KM、KF、KP、KS、KT、KW、KY、KV、MA、MR、MN、M
 D、MC、ME、MQ、MG、MH、MI、ML、MK、MM、MF、MP、MS、MT
 、MW、MY、MV、FA、FR、FN、FD、FC、FE、FQ、FG、FH、FI、
 FL、FK、FM、FF、FP、FS、FT、FW、FY、FV、PA、PR、PN、P 20
 D、PC、PE、PQ、PG、PH、PI、PL、PK、PM、PF、PP、PS、PT
 、PW、PY、PV、SA、SR、SN、SD、SC、SE、SQ、SG、SH、SI、
 SL、SK、SM、SF、SP、SS、ST、SW、SY、SV、TA、TR、TN、T
 D、TC、TE、TQ、TG、TH、TI、TL、TK、TM、TF、TP、TS、TT
 、TW、TY、TV、WA、WR、WN、WD、WC、WE、WQ、WG、WH、WI、
 WL、WK、WM、WF、WP、WS、WT、WW、WY、WV、YA、YR、YN、Y
 D、YC、YE、YQ、YG、YH、YI、YL、YK、YM、YF、YP、YS、YT
 、YW、YY、YV、VA、VR、VN、VD、VC、VE、VQ、VG、VH、VI、
 VL、VK、VM、VF、VP、VS、VT、VW、VYおよびVVがある。

【0138】

トリペプチド残基もまた、保護基として有用である。ホスホネートが保護されるべきである場合、配列 $-X^4 - \text{pro} - X^5 -$ (X^4 は、任意のアミノ酸残基であり、 X^5 は、アミノ酸残基、プロリンのカルボキシエステル、または水素である) が、管腔カルボキシペプチダーゼによって切断されて、遊離カルボキシルを有する X^4 を生じ、この遊離カルボキシルを有する X^4 は、次いで、そのホスホノアミデート結合を自己触媒切断すると予期される。 X^5 のカルボキシ基は、必要に応じて、ベンジルを用いてエステル化される。

【0139】

ジペプチド種またはトリペプチド種は、既知の輸送特性、および／または腸粘膜細胞型または他の細胞型への輸送に影響し得るペプチダーゼに対する感受性に基づいて、選択され得る。 α -アミノ基を欠くジペプチドおよびトリペプチドは、腸粘膜細胞の刷子縁膜において見出されるペプチド輸送体の輸送基質である (Bai, J. P. F., (1992) Pharm Res. 9: 969~978)。従って、輸送コンピテントペプチドは、そのアミデート化合物のバイオアベイラビリティを増強するために使用され得る。D型の1つ以上のアミノ酸を有するジペプチドまたはトリペプチドもまた、ペプチド輸送と適合し、そして本発明のアミデート化合物で利用できる。D型のアミノ酸は、刷子縁に共通するプロテアーゼ (例えば、アミノペプチダーゼN) による加水分解に対するジペプチドまたはトリペプチドの感受性を減少するために、使用され得る。さらに、ジペプチドまたはトリペプチドは、あるいは、腸の管腔において見出されるプロテアーゼによる加水分解に対するその相対的抵抗性に基づいて、選択される。例えば、aspおよび／またはgl 50

uを欠くトリペプチドもしくはポリペプチドは、アミノペプチダーゼAについての質の悪い基質であり、疎水性アミノ酸 (leu、tyr、phe、val、trp) のN末端側のアミノ酸残基を欠くジペプチドまたはトリペプチドは、エンドペプチダーゼについての質の悪い基質であり、遊離カルボキシル末端の最後から2番目のpro残基を欠くペプチドは、カルボキシペプチダーゼPについての質の悪い基質である。同様の考慮事項がまた、細胞質ゾルペプチダーゼ、腎臓ペプチダーゼ、肝臓ペプチダーゼ、血清ペプチダーゼ、または他のペプチダーゼによる加水分解に対して、比較的抵抗性または比較的感受性のいずれかであるペプチドの選択に適用され得る。そのような乏しくしか切断されないポリペプチドのアミデートは、免疫原であるか、または免疫原を調製するためのタンパク質への結合のために有用である。

10

【0140】

(発明の特定の実施形態)

ラジカル、置換基および範囲を記述している特定の値だけでなく、本明細書中で記述した本発明の特定の実施形態は、例としてのみ提示されている；それらは、規定した他の値または規定範囲内の他の値を排除するものではない。

【0141】

本発明の特定の1実施形態では、この抱合体は、直接的にまたはリンカーを介して間接的に、いずれかによって、1個またはそれ以上のホスホネート基で置換された化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩である；これは、必要に応じて、1個またはそれ以上の A^0 基で置換されており、ここで：

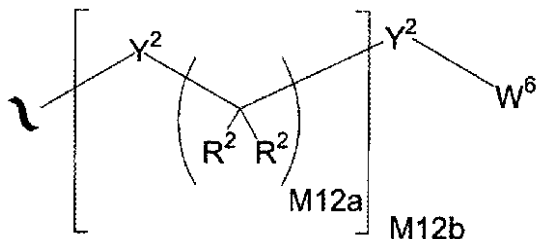
20

A^0 は、 A^1 、 A^2 または W^3 である；

A^1 は、以下である：

【0142】

【化85】

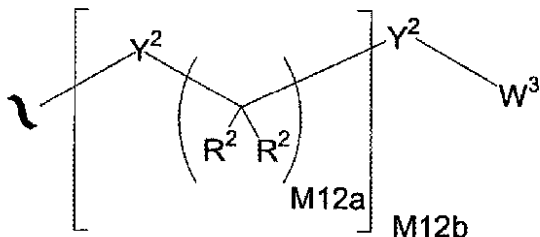


30

A^2 は、以下である：

【0143】

【化85A】

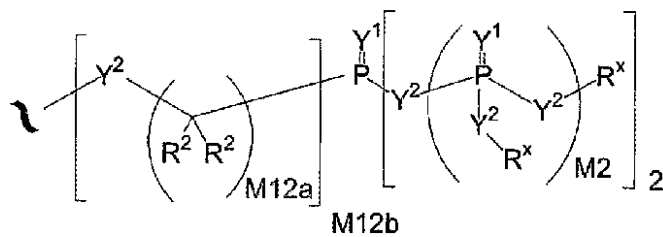


40

A^3 は、以下である：

【0144】

【化 8 5 B】



10

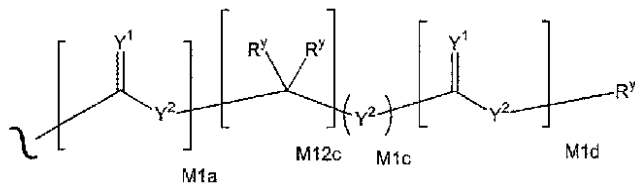
Y^1 は、別個に、O、S、N (R^x)、N (O) (R^x)、N (OR ^{x})、N (O) (OR ^{x}) または N (N (R^x) (R^x)) である；

Y^2 は、別個に、結合、O、N (R^x)、N (O) (R^x)、N (OR ^{x})、N (O) (OR ^{x})、N (N (R^x) (R^x))、 $-S(O)_{M2}-$ または $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ である；

R^x は、別個に、H、 R^1 、 W^3 、保護基または以下の式である：

【0 1 4 5】

【化 8 6】



20

ここで：

R^y は、別個に、H、 W^3 、 R^2 または保護基である；

R^1 は、別個に、H または 1 個～18 個の炭素原子を有するアルキルである；

R^2 は、別個に、H、 R^1 、 R^3 または R^4 であり、ここで、各 R^4 は、別個に、0 個～3 個の R^3 基で置換されているか、または炭素原子で一緒になって、2 個の R^2 基は、3 個～8 個の炭素を有する環を形成し、そしてその環は、0 個～3 個の R^3 基で置換され得る；

R^3 は、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、 R^3 がヘテロ原子に結合されるとき、 R^3 は、 R^{3c} または R^{3d} である；

R^{3a} は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 N_3 または $-NO_2$ である；

R^{3b} は、 Y^1 である；

R^{3c} は、 $-R^x$ 、 $-N(R^x)(R^x)$ 、 $-SR^x$ 、 $-S(O)R^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-S(O)(OR^x)$ 、 $-S(O)_2(OR^x)$ 、 $-OC(Y^1)R^x$ 、 $-OC(Y^1)OR^x$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-SC(Y^1)R^x$ 、 $-SC(Y^1)OR^x$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)R^x$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ または $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^{3d} は、 $-C(Y^1)R^x$ 、 $-C(Y^1)OR^x$ または $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^4 は、1 個～18 個の炭素原子を有するアルキル、2 個～18 個の炭素原子を有するアルケニル、2 個～18 個の炭素原子を有するアルキニルである；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0 個～3 個の R^3 基で置換されている；

R^{5a} は、別個に、1 個～18 個の炭素原子を有するアルキレン、2 個～18 個の炭素原子を有するアルケニレンまたは 2 個～18 個の炭素原子を有するアルキニレンであり、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンのいずれか 1 つは、0 個～3 個の R^3 基で

50

置換されている；

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_{M2}R^5$ または $-SO_{M2}W^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0個～3個の R_2 基で置換されている；

W^6 は、 W^3 であり、 W^3 は、別個に、1個、2個または3個の A^3 基で置換されている；

$M2$ は、0、1または2である；

$M12a$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

10

$M12b$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

；

$M1a$ 、 $M1c$ および $M1d$ は、別個に、0または1である；そして

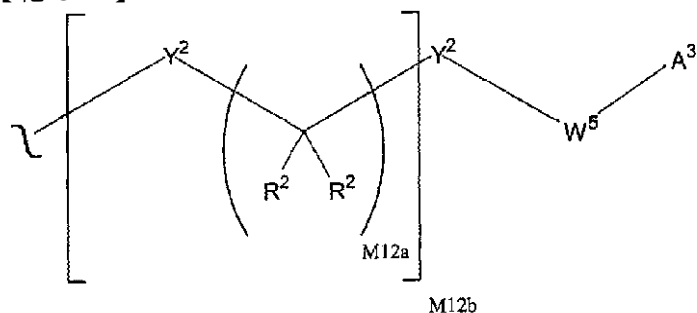
$M12c$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である。

【0146】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0147】

【化87】



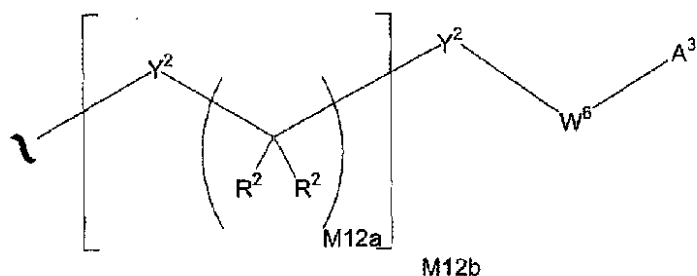
20

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0148】

30

【化88】

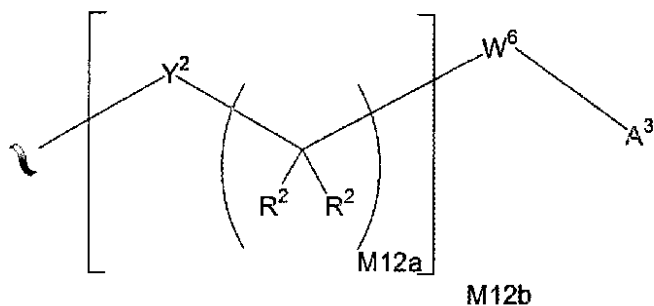


40

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0149】

【化 8 9】

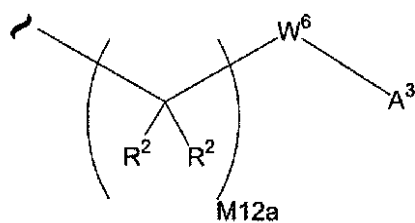


10

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0 1 5 0】

【化 9 0】

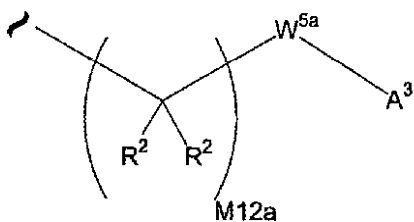


20

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0 1 5 1】

【化 9 1】



30

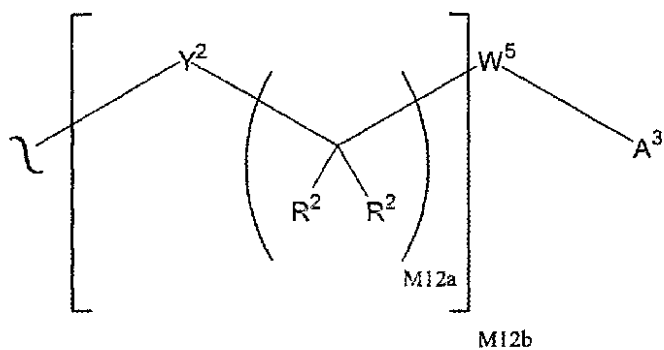
そして、 W^{5a} は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^{5a} は、別個に、0 個または 1 個の R^2 基で置換されている。 $M12a$ の特定の値は、1 である。

【0 1 5 2】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0 1 5 3】

【化 9 2】



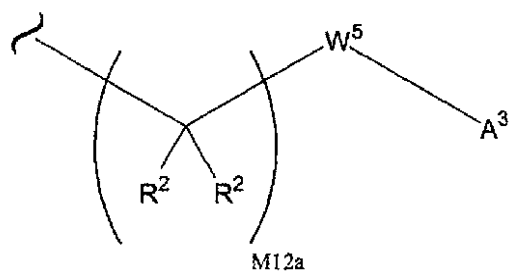
40

50

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0154】

【化93】

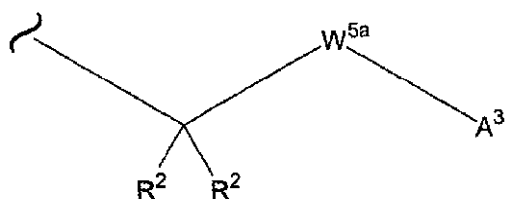


10

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0155】

【化94】



20

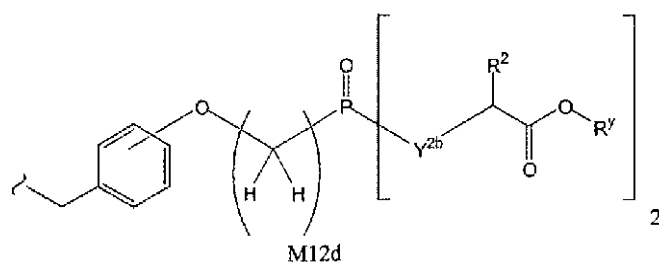
ここで： W^{5a} は、炭素環であり、その炭素環は、別個に、0個または1個の R^2 基で置換されている。

【0156】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0157】

【化95】



30

ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

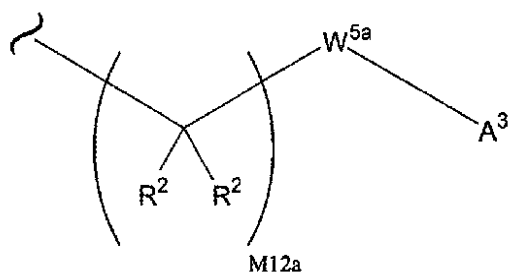
40

【0158】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0159】

【化 9 6】



10

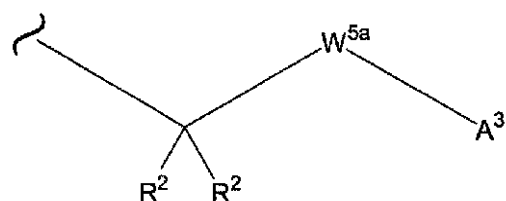
ここで、 W^{5a} は、炭素環であり、その炭素環は、別個に、0 個または 1 個の R^2 基で置換されている。

【0 1 6 0】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0 1 6 1】

【化 9 7】



20

ここで、 W^{5a} は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^{5a} は、別個に、0 個または 1 個の R^2 基で置換されている。

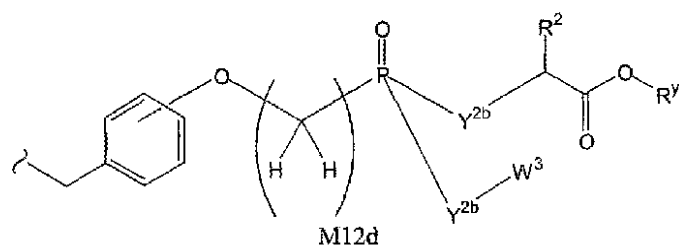
【0 1 6 2】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^1 は、以下の式である：

【0 1 6 3】

【化 9 8】

30



ここで、 Y^{2b} は、O または N (R^2) である；そして M12d は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である。

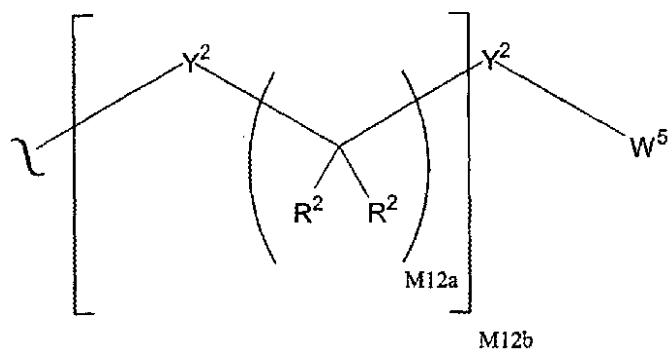
40

【0 1 6 4】

本発明の特定の実施形態では、 A^2 は、以下の式である：

【0 1 6 5】

【化 9 9】

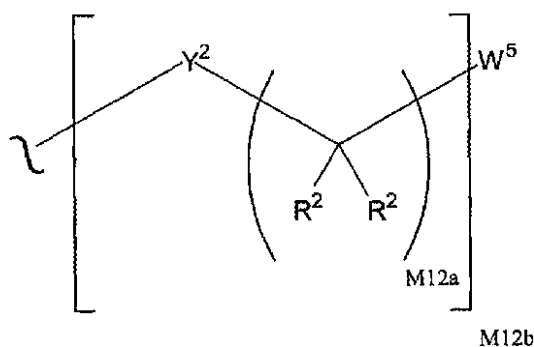


10

本発明の他の特定の実施形態では、 A^2 は、以下の式である：

【0 1 6 6】

【化 1 0 0】



20

本発明の他の特定の実施形態では、各 $M12b$ は、1 である、請求項 2 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の抱合体

本発明の他の特定の実施形態では、 $M12b$ は、0 であり、 Y^2 は、結合であり、そして W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、必要に応じて、別個に、1 個、2 個または 3 個の R^2 基で置換されている。

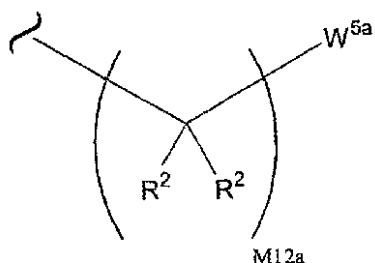
30

【0 1 6 7】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^2 は、以下の式である：

【0 1 6 8】

【化 1 0 1】



40

ここで、 W^{5a} は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^{5a} は、必要に応じて、別個に、1 個、2 個または 3 個の R^2 基で置換されている。

【0 1 6 9】

本発明の他の特定の実施形態では、 $M12a$ は、1 である。

【0 1 7 0】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^2 は、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ピリジルおよび置換ピリジルから選択される。

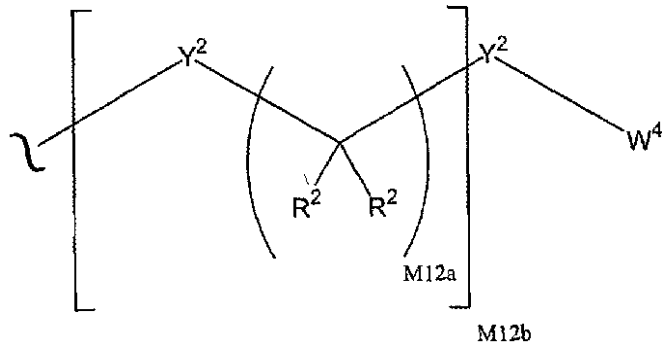
50

【0171】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^2 は、以下の式である：

【0172】

【化102】

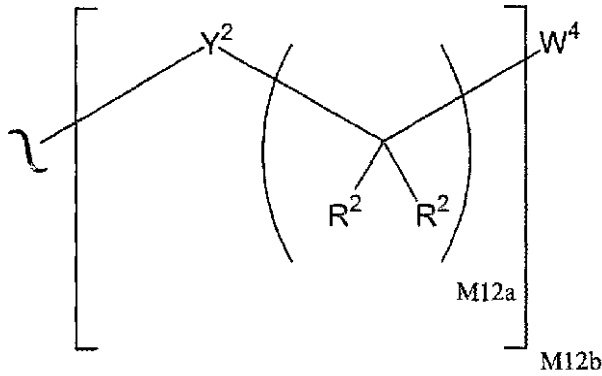


10

本発明の他の特定の実施形態では、 A^2 は、以下の式である：

【0173】

【化103】



20

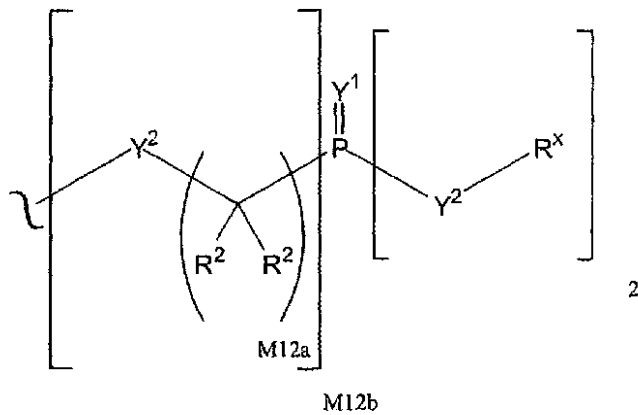
本発明の他の特定の実施形態では、M12bは、1である。

【0174】

本発明の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0175】

【化104】



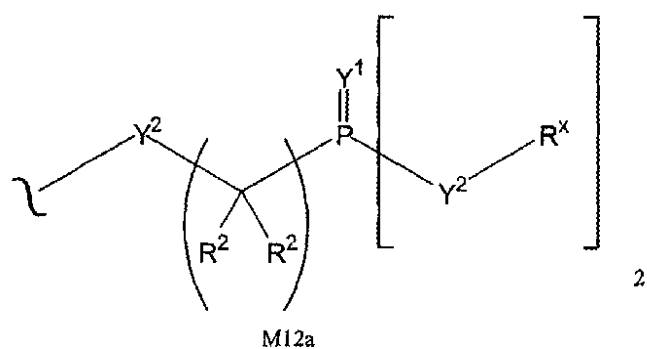
40

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0176】

50

【化 1 0 5】

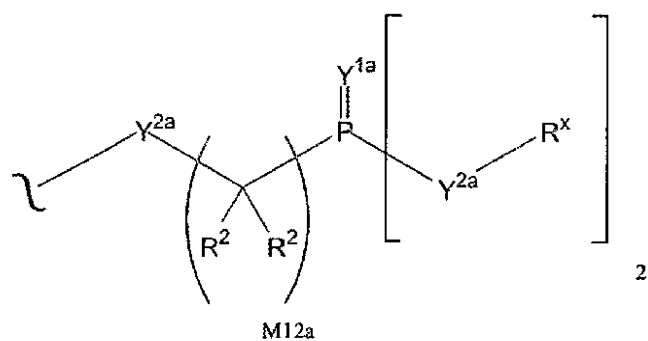


10

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 1 7 7】

【化 1 0 6】



20

ここで、 Y^{1a} は、OまたはSである；そして Y^{2a} は、O、N(R^x)またはSである。

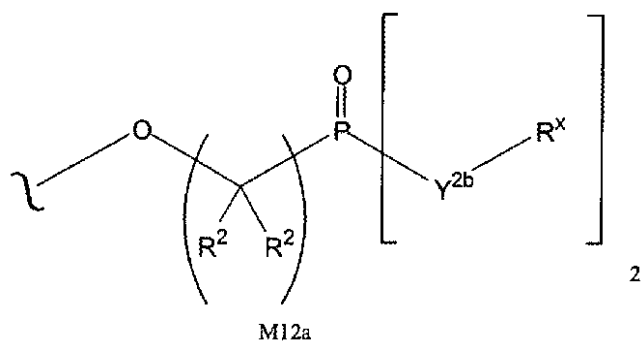
【0 1 7 8】

30

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 1 7 9】

【化 1 0 7】



40

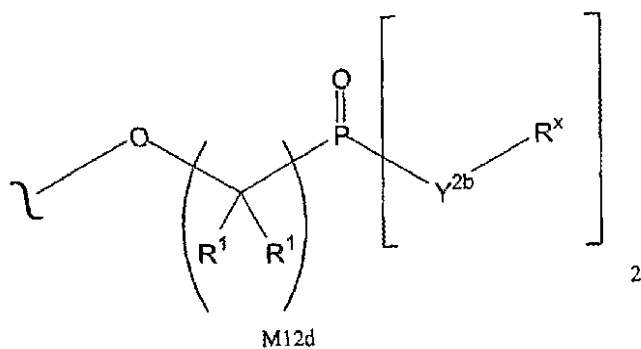
ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^x)である。

【0 1 8 0】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 1 8 1】

【化 1 0 8】



10

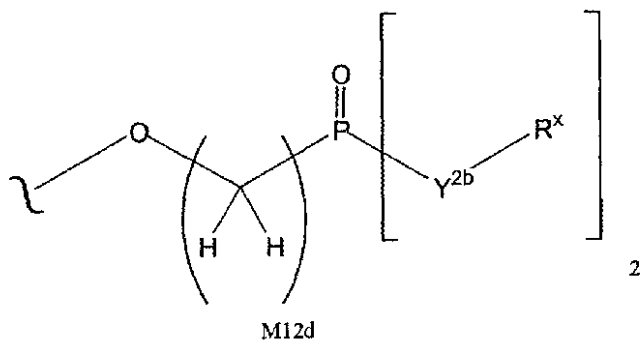
ここで、 Y^{2b} は、OまたはN (R^x) である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0 1 8 2】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 1 8 3】

【化 1 0 9】



20

ここで、 Y^{2b} は、OまたはN (R^x) である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0 1 8 4】

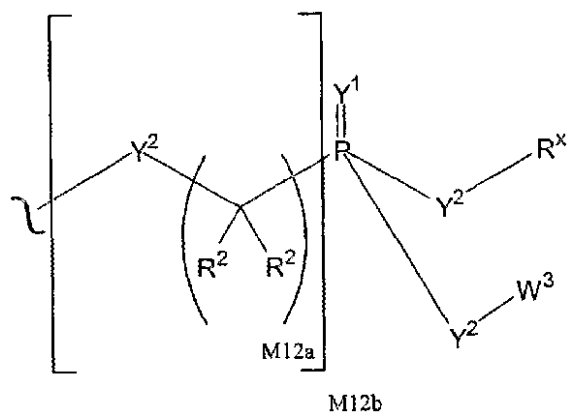
本発明の他の特定の実施形態では、M12dは、1である。

【0 1 8 5】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 1 8 6】

【化 1 1 0】



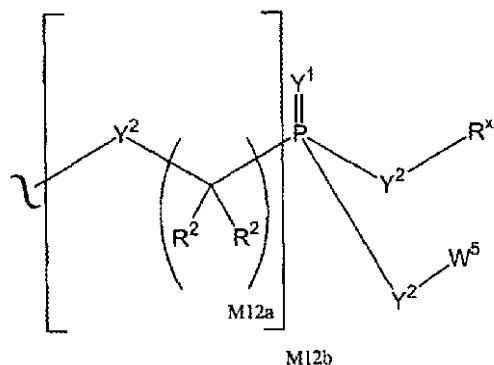
40

50

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0187】

【化111】



10

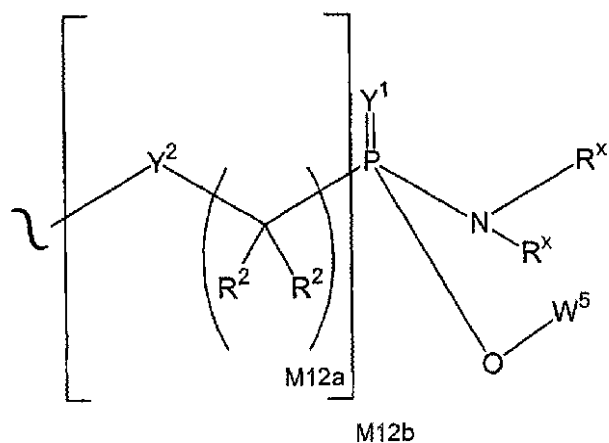
本発明の他の特定の実施形態では、 W^5 は、炭素環である。

【0188】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0189】

【化112】



20

30

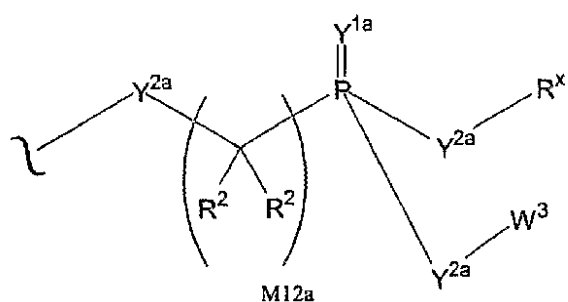
本発明の他の特定の実施形態では、 W^5 は、フェニルである。

【0190】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0191】

【化113】



40

50

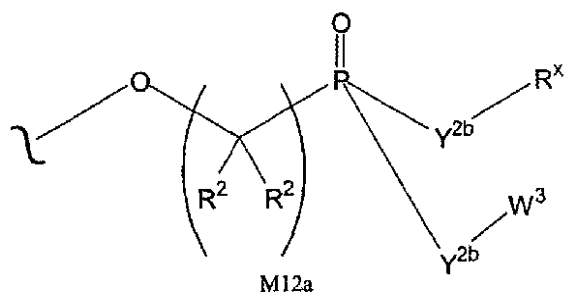
ここで、 Y^{1a} は、OまたはSである；そして Y^{2a} は、O、N(R^x)またはSである。

【0192】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0193】

【化114】



10

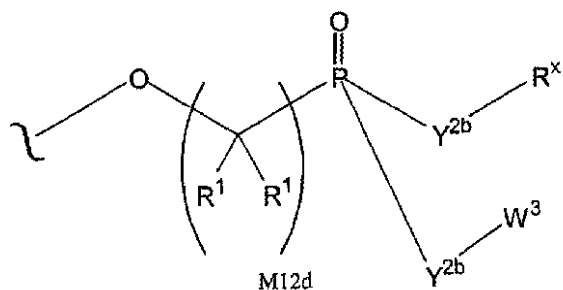
ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^x)である。

【0194】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0195】

【化115】



20

ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^x)である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

30

【0196】

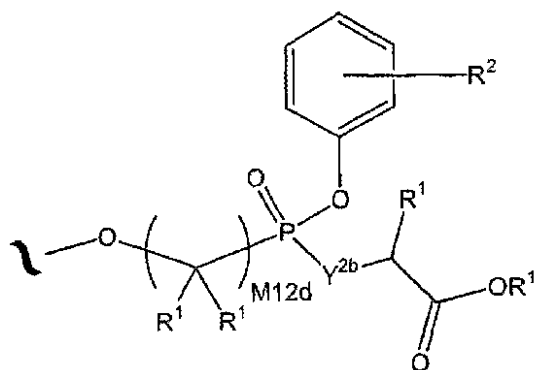
本発明の他の特定の実施形態では、 R^1 は、Hである。

【0197】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0198】

【化116】



40

ここで、そのフェニル炭素環は、0個、1個、2個または3個の R^2 基で置換されている。

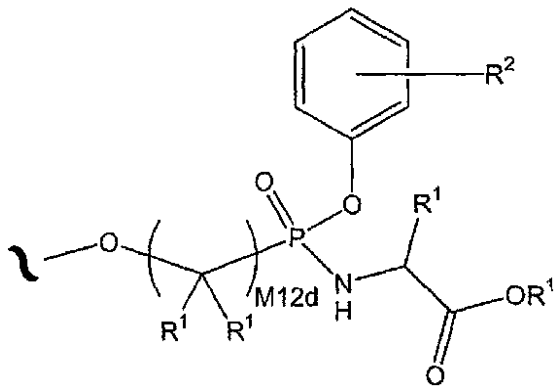
50

【0199】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0200】

【化117】

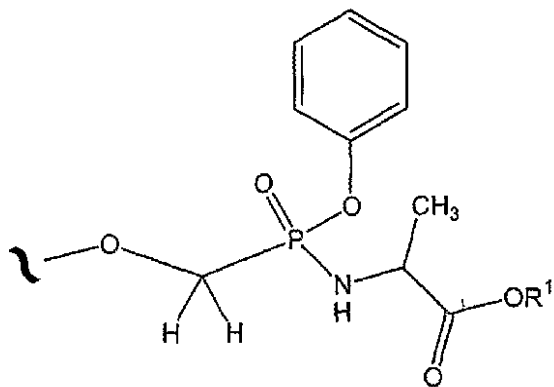


10

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0201】

【化118】

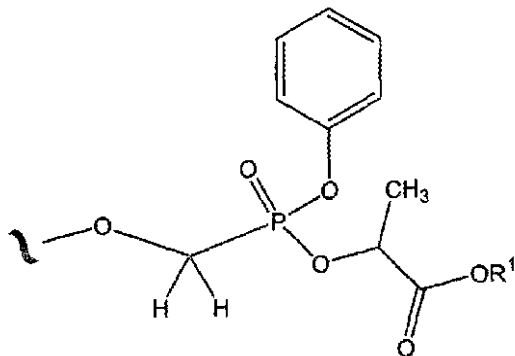


20

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0202】

【化119】



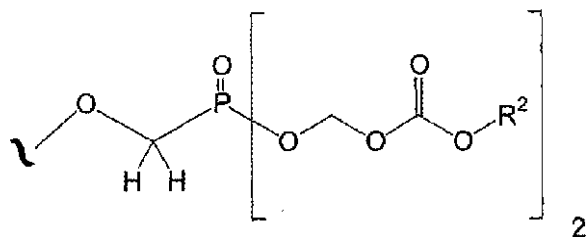
30

40

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0203】

【化 1 2 0】

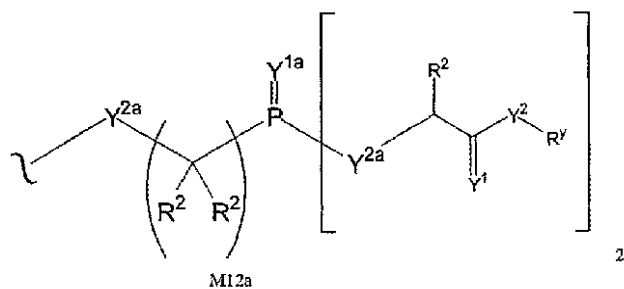


本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

10

【 0 2 0 4】

【化 1 2 1】



20

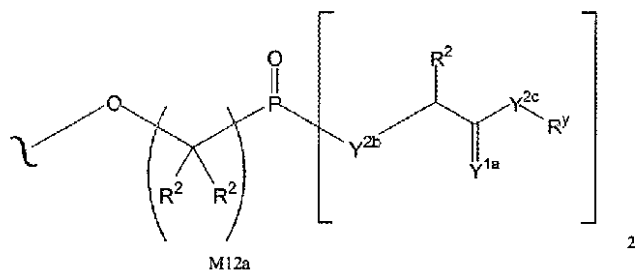
ここで、 Y^{1a} は、OまたはSである；そして Y^{2a} は、O、N(R^2)またはSである。

【 0 2 0 5】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【 0 2 0 6】

【化 1 2 2】



30

ここで、 Y^{1a} は、OまたはSである； Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である；そして Y^{2c} は、O、N(R^Y)またはSである。

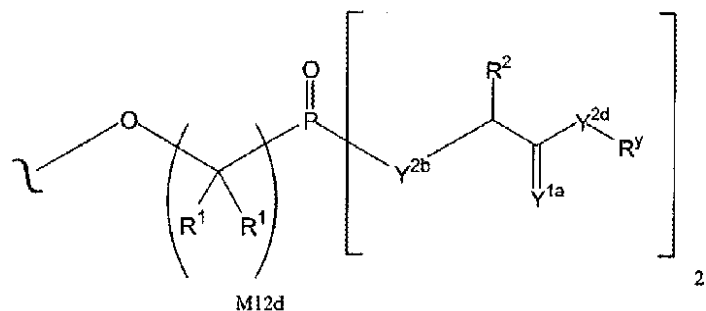
【 0 2 0 7】

40

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【 0 2 0 8】

【化 1 2 3】



10

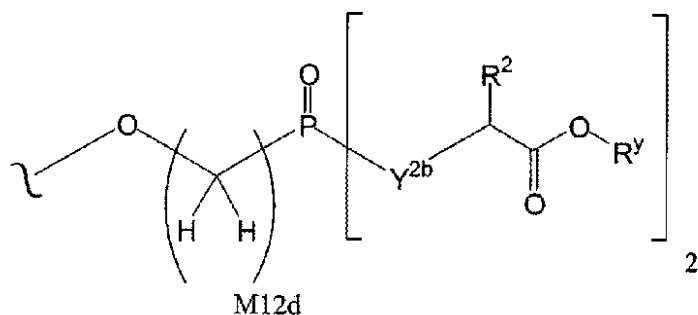
ここで、 Y^{1a} は、OまたはSである； Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である； Y^{2d} は、OまたはN(R^y)である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0 2 0 9】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 2 1 0】

【化 1 2 4】



20

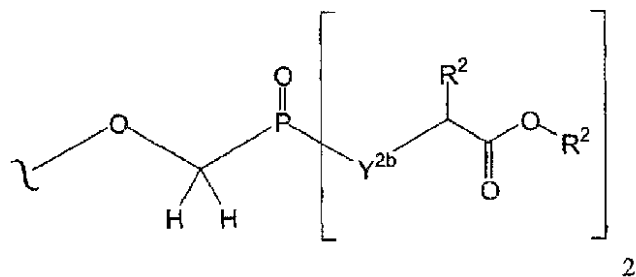
ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0 2 1 1】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 2 1 2】

【化 1 2 5】



40

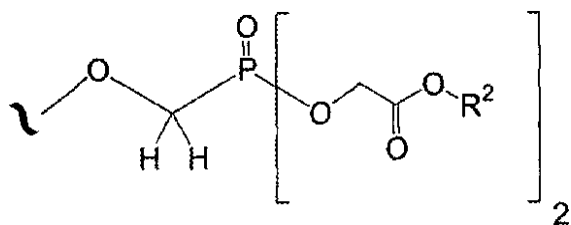
ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である。

【0 2 1 3】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 2 1 4】

【化 1 2 6】

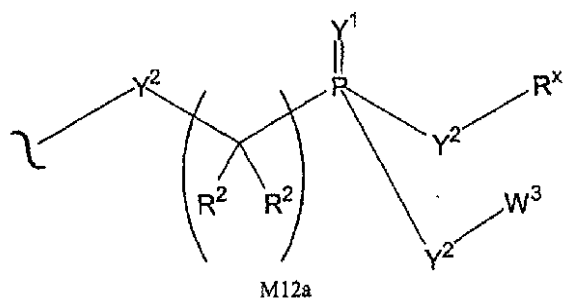


本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 2 1 5】

10

【化 1 2 7】

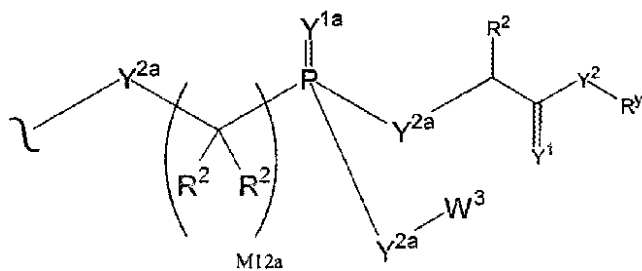


20

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 2 1 6】

【化 1 2 8】



30

ここで、 Y^{1a} は、OまたはSである；そして Y^{2a} は、O、N(R^2)またはSである。

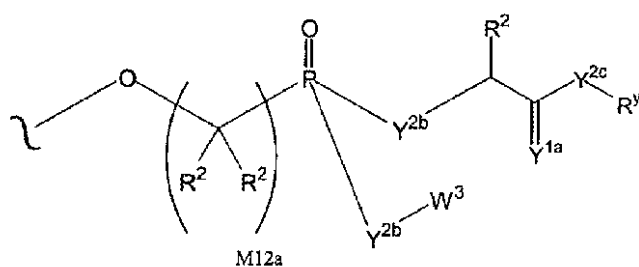
【0 2 1 7】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 2 1 8】

【化 1 2 9】

40



ここで、 Y^{1a} は、OまたはSである； Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である；そして Y^{2c} は、O、N(R^y)またはSである。

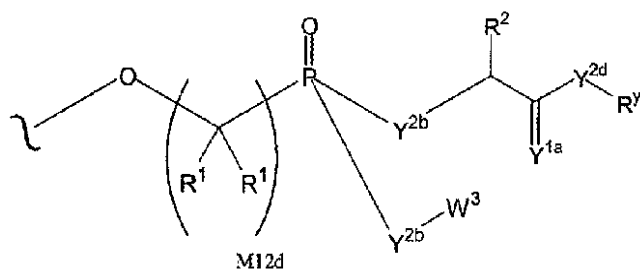
50

【0219】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0220】

【化130】



10

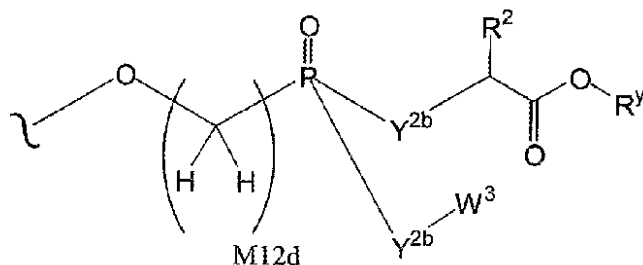
ここで、 Y^{1a} は、OまたはSである； Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である； Y^{2d} は、OまたはN(R^y)である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0221】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0222】

【化131】



20

ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

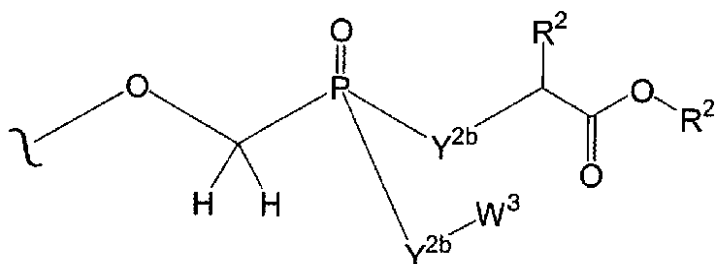
30

【0223】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0224】

【化132】



40

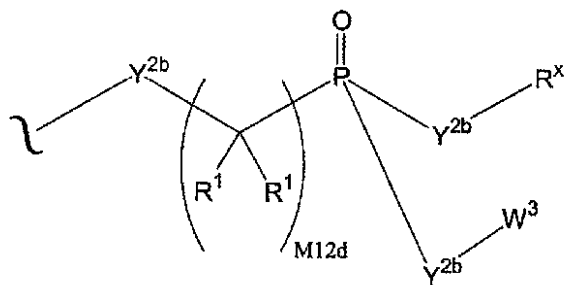
ここで、 Y^{2b} は、OまたはN(R^2)である。

【0225】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0226】

【化 1 3 3】



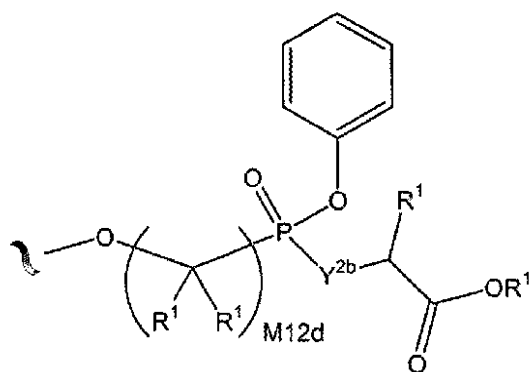
ここで、 Y^{2b} は、OまたはN (R^2) である；そしてM12dは、1、2、3、4、5、6、7または8である。

【0 2 2 7】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 2 2 8】

【化 1 3 4】



20

ここで、そのフェニル炭素環は、0個、1個、2個または3個の R^2 基で置換されている。

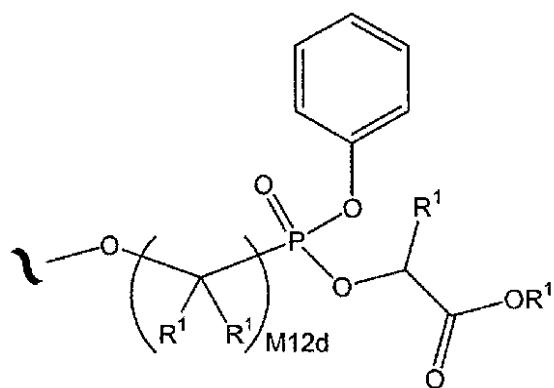
【0 2 2 9】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

30

【0 2 3 0】

【化 1 3 5】



40

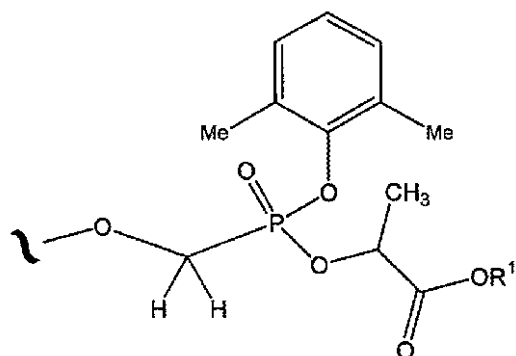
ここで、そのフェニル炭素環は、0個、1個、2個または3個の R^2 基で置換されている。

【0 2 3 1】

本発明の他の特定の実施形態では、 A^3 は、以下の式である：

【0 2 3 2】

【化 1 3 6】

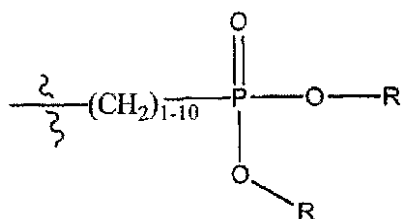


10

本発明の特定の実施形態では、 A^0 は、以下の式である：

【0 2 3 3】

【化 1 3 7】



20

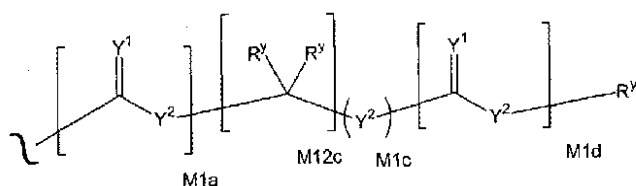
ここで、各 R は、別個に、アルキルである。

【0 2 3 4】

本発明の特定の実施形態では、 R^x は、別個に、H、 R^1 、 W^3 、保護基または以下の式である：

【0 2 3 5】

【化 1 3 8】



30

ここで：

R^y は、別個に、H、 W^3 、 R^2 または保護基である；

R^1 は、別個に、Hまたは1個～18個の炭素原子を有するアルキルである；

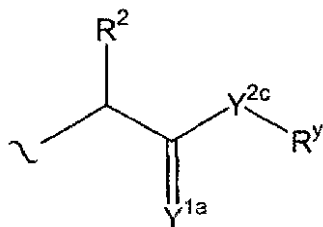
R^2 は、別個に、H、 R^1 、 R^3 または R^4 であり、ここで、各 R^4 は、別個に、0個～3個の R^3 基で置換されているか、または炭素原子で一緒になって、2個の R^2 基は、3個～8個の炭素を有する環を形成し、そしてその環は、0個～3個の R^3 基で置換され得る；

40

本発明の特定の実施形態では、 R^x は、以下の式である：

【0 2 3 6】

【化 1 3 9】



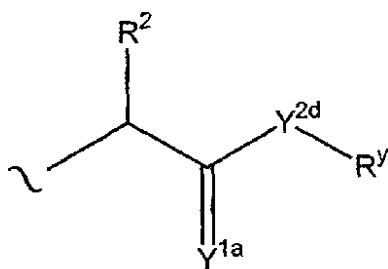
ここで、 Y^{1a} は、O または S である；そして Y^{2c} は、O、N (R^y) または S である 10

【0 2 3 7】

本発明の特定の実施形態では、 R^x は、以下の式である：

【0 2 3 8】

【化 1 4 0】



20

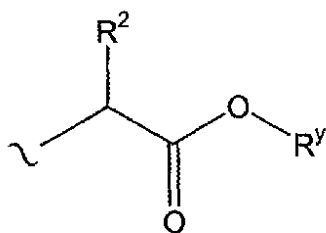
ここで、 Y^{1a} は、O または S である；そして Y^{2d} は、O または N (R^y) である。

【0 2 3 9】

本発明の特定の実施形態では、 R^x は、以下の式である：

【0 2 4 0】

【化 1 4 1】



30

本発明の特定の実施形態では、 R^y は、水素または 1 個～10 個の炭素を有するアルキルである。

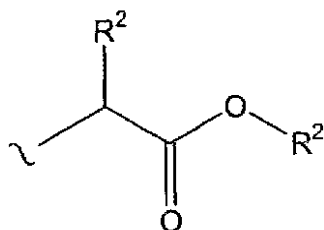
【0 2 4 1】

40

本発明の特定の実施形態では、 R^x は、以下の式である：

【0 2 4 2】

【化 1 4 2】

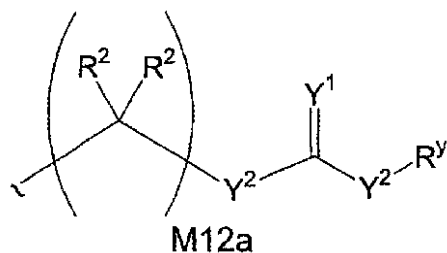


本発明の特定の実施形態では、 R^x は、以下の式である：

10

【 0 2 4 3】

【化 1 4 3】

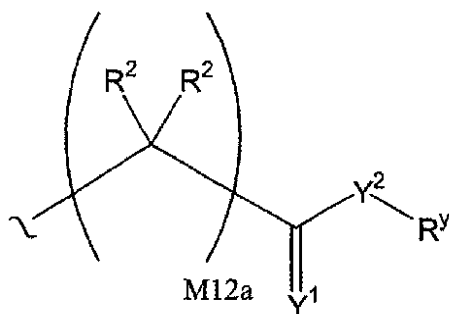


20

本発明の特定の実施形態では、 R^x は、以下の式である：

【 0 2 4 4】

【化 1 4 4】



30

本発明の特定の実施形態では、 Y^1 は、OまたはSである。

【 0 2 4 5】

本発明の特定の実施形態では、 Y^2 は、O、N (R^y) またはSである。

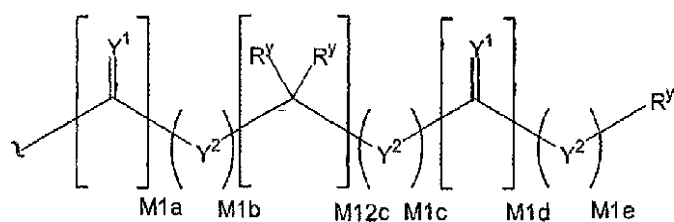
【 0 2 4 6】

本発明の特定の1実施形態では、 R^x は、以下の式の基である：

【 0 2 4 7】

40

【化 1 4 5】



ここで：

$m1a$ 、 $m1b$ 、 $m1c$ 、 $m1d$ および $m1e$ は、別個に、0または1である；

50

m 1 2 c は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である；

R^y は、H、W³、R² または保護基である；

但し：

もし、m 1 a、m 1 2 c および m 1 d が 0 なら、m 1 b、m 1 c および m 1 e は、0 である；

もし、m 1 a および m 1 2 c が 0 であり、そして m 1 d が 0 ではないなら、m 1 b および m 1 c は、0 である；

もし、m 1 a および m 1 d が 0 であり、m 1 2 c が 0 ではないなら、m 1 b と、m 1 c および m 1 e の少なくとも 1 個とは、0 である；

10

もし、m 1 a が 0 であり、そして m 1 2 c および m 1 d が 0 ではないなら、m 1 b は、0 である；

もし、m 1 2 c および m 1 d が 0 であり、そして m 1 a が 0 ではないなら、m 1 b、m 1 c および m 1 e の少なくとも 2 個は、0 である；

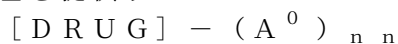
もし、m 1 2 c が 0 であり、そして m 1 a および m 1 d が 0 ではないなら、m 1 b および m 1 c の少なくとも 1 個は、0 である；そして

もし、m 1 d が 0 であり、そして m 1 a および m 1 2 c が 0 ではないなら、m 1 c および m 1 e の少なくとも 1 個は、0 である。

【0248】

他の特定の実施形態では、本発明は、以下の式の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する；

20



DRUG は、式 500～511 のいずれか 1 つの化合物である；

nn は、1、2 または 3 である；

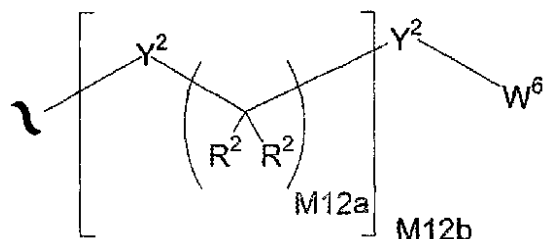
A⁰ は、A¹、A² または W³ であるが、但し、その抱合体は、少なくとも 1 個の A¹ を含む；

A¹ は、以下である：

【0249】

【化146】

30

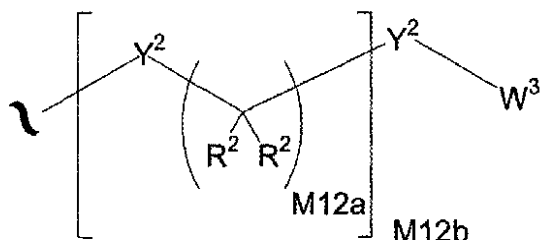


A² は、以下である：

【0250】

【化146A】

40

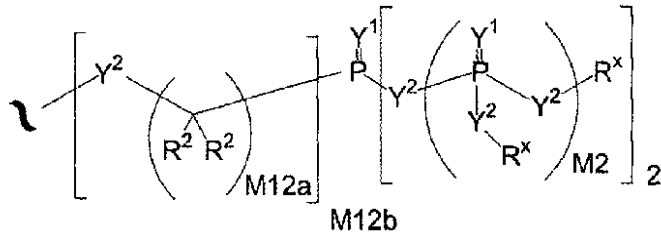


50

A³ は、以下である：

【0251】

【化146B】



10

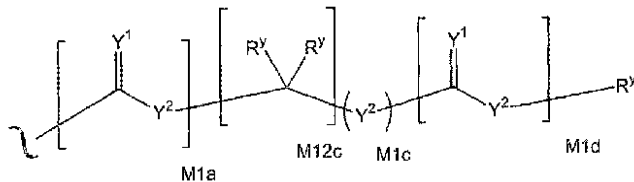
Y¹ は、別個に、O、S、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR^x)、N(O)(OR^x)またはN(N(R^x)(R^x))である；

Y² は、別個に、結合、O、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR^x)、N(O)(OR^x)、N(N(R^x)(R^x))、-S(O)_{M2}-または-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-である；

R^x は、別個に、H、R¹、W³、保護基または以下の式である：

【0252】

【化147】



20

ここで：

R^y は、別個に、H、W³、R² または保護基である；

R¹ は、別個に、Hまたは1個～18個の炭素原子を有するアルキルである；

R² は、別個に、H、R¹、R³ またはR⁴ であり、ここで、各R⁴ は、別個に、0個～3個のR³ 基で置換されているか、または炭素原子で一緒になって、2個のR² 基は、3個～8個の炭素を有する環を形成し、そしてその環は、0個～3個のR³ 基で置換され得る；

R³ は、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} またはR^{3d} であるが、但し、R³ がヘテロ原子に結合されるとき、R³ は、R^{3c} またはR^{3d} である；

R^{3a} は、F、Cl、Br、I、-CN、N₃ または-NO₂ である；

R^{3b} は、Y¹ である；

R^{3c} は、-R^x、-N(R^x)(R^x)、-SR^x、-S(O)R^x、-S(O)₂R^x、-S(O)(OR^x)、-S(O)₂(OR^x)、-OC(Y¹)R^x、-OC(Y¹)OR^x、-OC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-SC(Y¹)R^x、-SC(Y¹)OR^x、-SC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-N(R^x)C(Y¹)R^x、-N(R^x)C(Y¹)OR^x または-N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x))である；

R^{3d} は、-C(Y¹)R^x、-C(Y¹)OR^x または-C(Y¹)(N(R^x)(R^x))である；

R⁴ は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、2個～18個の炭素原子を有するアルケニル、2個～18個の炭素原子を有するアルキニルである；

R⁵ は、R⁴ であり、ここで、各R⁴ は、0個～3個のR³ 基で置換されている；

R^{5a} は、別個に、1個～18個の炭素原子を有するアルキレン、2個～18個の炭素原子を有するアルケニレンまたは2個～18個の炭素原子を有するアルキニレンであり、

50

アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンのいずれか 1 つは、0 個～3 個の R^3 基で置換されている；

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_{M2}R^5$ または $-SO_{M2}W^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0 個～3 個の R_2 基で置換されている；

W^6 は、 W^3 であり、 W^3 は、別個に、1 個、2 個または 3 個の A^3 基で置換されている；

M_2 は、0、1 または 2 である；

M_{12a} は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である；

M_{12b} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である；

；

M_{1a} 、 M_{1c} および M_{1d} は、別個に、0 または 1 である；そして

M_{12c} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である。

【0253】

他の特定の実施形態では、本発明は、式 1～36 のいずれか 1 つの化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を提供する：

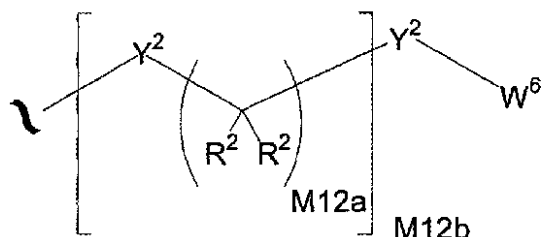
ここで：

A^0 は、 A^1 である；

A^1 は、以下である：

【0254】

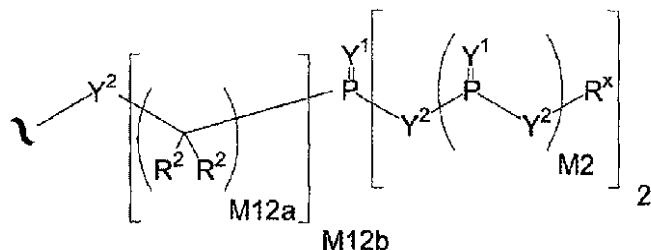
【化148】



A^3 は、以下である：

【0255】

【化148A】



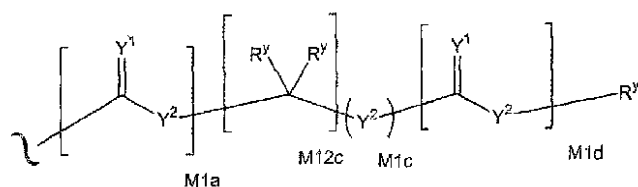
Y^1 は、別個に、O、S、 $N(R^x)$ 、 $N(O)(R^x)$ 、 $N(OR^x)$ 、 $N(O)(OR^x)$ または $N(N(R^x)(R^x))$ である；

Y^2 は、別個に、結合、O、 $N(R^x)$ 、 $N(O)(R^x)$ 、 $N(OR^x)$ 、 $N(O)(OR^x)$ 、 $N(N(R^x)(R^x))$ 、 $-S(O)_{M2}-$ または $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ である；

R^x は、別個に、H、 R^2 、 W^3 、保護基または以下の式である：

【0256】

【化149】



R^y は、別個に、 H 、 W^3 、 R^2 または保護基である；

10

R^1 は、別個に、 H または1個～18個の炭素原子を有するアルキルである；

R^2 は、別個に、 H 、 R^3 または R^4 であり、ここで、各 R^4 は、別個に、0個～3個の R^3 基で置換されている；

R^3 は、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、 R^3 がヘテロ原子に結合されるとき、 R^3 は、 R^{3c} または R^{3d} である；

R^{3a} は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 N_3 または $-NO_2$ である；

R^{3b} は、 Y^1 である；

R^{3c} は、 $-R^x$ 、 $-N(R^x)(R^x)$ 、 $-SR^x$ 、 $-S(O)R^x$ 、 $-S(O)_2R^x$ 、 $-S(O)(OR^x)$ 、 $-S(O)_2(OR^x)$ 、 $-OC(Y^1)R^x$ 、 $-OC(Y^1)OR^x$ 、 $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-SC(Y^1)R^x$ 、 $-SC(Y^1)OR^x$ 、 $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)R^x$ 、 $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ または $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

20

R^{3d} は、 $-C(Y^1)R^x$ 、 $-C(Y^1)OR^x$ または $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^4 は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、2個～18個の炭素原子を有するアルケニル、2個～18個の炭素原子を有するアルキニルである；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0個～3個の R^3 基で置換されている；

R^{5a} は、別個に、1個～18個の炭素原子を有するアルキレン、2個～18個の炭素原子を有するアルケニレンまたは2個～18個の炭素原子を有するアルキニレンであり、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンのいずれか1つは、0個～3個の R^3 基で置換されている；

30

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_2R^5$ または $-SO_2W^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0個～3個の R^2 基で置換されている；

W^6 は、 W^3 であり、 W^3 は、別個に、1個、2個または3個の A^3 基で置換されている；

40

$M2$ は、0、1または2である；

$M12a$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

$M12b$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12；

$M1a$ 、 $M1c$ および $M1d$ は、別個に、0または1である；

$M12c$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

X^{50} は、 H 、 F または Cl である；そして

X^{51} は、 H または Cl である。

【0257】

本発明はまた、式1～36のいずれか1つの化合物を提供し、ここで：

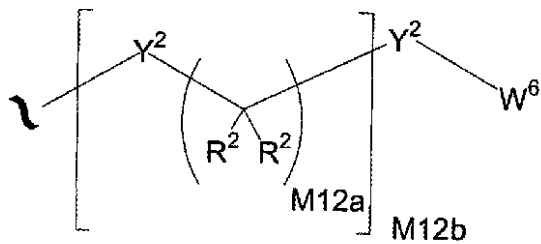
A^0 は、 A^1 である；

50

A¹ は、以下である：

【0258】

【化150】

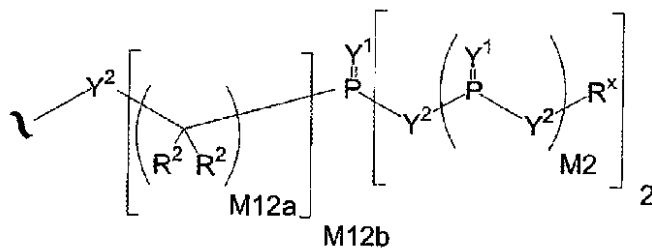


10

A³ は、以下である：

【0259】

【化150A】



20

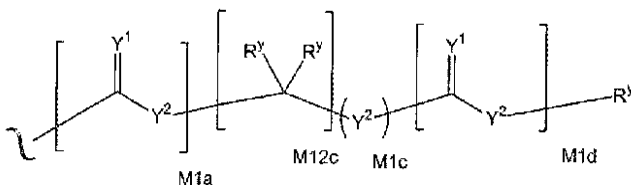
Y¹ は、別個に、O、S、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR^x)、N(O)(OR^x) または N(N(R^x)(R^x)) である；

Y² は、別個に、結合、O、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR^x)、N(O)(OR^x)、N(N(R^x)(R^x))、-S(O)_{M2}- または -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}- である；

R^x は、別個に、H、R²、W³、保護基または以下の式である：

【0260】

【化151】



30

R^y は、別個に、H、W³、R² または保護基である；

R¹ は、別個に、H または 1 個～18 個の炭素原子を有するアルキルである；

R² は、別個に、H、R³ または R⁴ であり、ここで、各 R⁴ は、別個に、0 個～3 個の R³ 基で置換されている；

R³ は、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、R³ がヘテロ原子に結合されるとき、R³ は、R^{3c} または R^{3d} である；

R^{3a} は、F、Cl、Br、I、-CN、N₃ または -NO₂ である；

R^{3b} は、Y¹ である；

R^{3c} は、-R^x、-N(R^x)(R^x)、-SR^x、-S(O)R^x、-S(O)₂R^x、-S(O)(OR^x)、-S(O)₂(OR^x)、-OC(Y¹)R^x、-OC(Y¹)OR^x、-OC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-SC(Y¹)R^x、-SC(Y¹)OR^x、-SC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-N(R^x)C(Y¹)R^x、

40

50

$-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ または $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^{3d} は、 $-C(Y^1)R^x$ 、 $-C(Y^1)OR^x$ または $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^4 は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、2個～18個の炭素原子を有するアルケニル、2個～18個の炭素原子を有するアルキニルである；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0個～3個の R^3 基で置換されている；

R^{5a} は、別個に、1個～18個の炭素原子を有するアルキレン、2個～18個の炭素原子を有するアルケニレンまたは2個～18個の炭素原子を有するアルキニレンであり、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンのいずれか1つは、0個～3個の R^3 基で置換されている； 10

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_2R^5$ または $-SO_2W^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0個～3個の R^2 基で置換されている；

W^6 は、 W^3 であり、 W^3 は、別個に、1個、2個または3個の A^3 基で置換されている；

$M2$ は、0、1または2である；

$M12a$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である； 20

$M12b$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12；

$M1a$ 、 $M1c$ および $M1d$ は、別個に、0または1である；

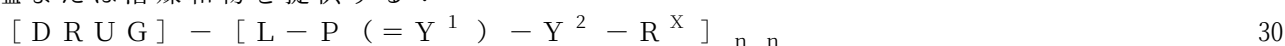
$M12c$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

X^{50} は、H、FまたはClである；そして

X^{51} は、HまたはClである。

【0261】

他の特定の実施形態では、本発明は、以下の式の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を提供する：



ここで：

$DRUG$ は、500～511のいずれか1つの化合物である；

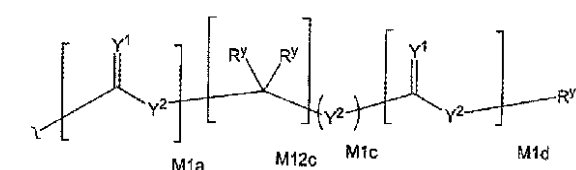
Y^1 は、別個に、O、S、 $N(R^x)$ 、 $N(O)(R^x)$ 、 $N(OR^x)$ 、 $N(O)(OR^x)$ または $N(N(R^x)(R^x))$ である；

Y^2 は、別個に、結合、O、 $N(R^x)$ 、 $N(O)(R^x)$ 、 $N(OR^x)$ 、 $N(O)(OR^x)$ 、 $N(N(R^x)(R^x))$ 、 $-S(O)_{M2}-$ または $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ である；

R^x は、別個に、H、 W^3 、保護基または以下の式である：

【0262】

【化152】



R^y は、別個に、H、 W^3 、 R^2 または保護基である；

R^2 は、別個に、H、 R^3 または R^4 であり、ここで、各 R^4 は、別個に、0個～3個の R^3 基で置換されている；

R^3 は、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、 R^3 がヘテロ原子に結 50

合されるとき、 R^3 は、 R^{3c} または R^{3d} である；

R^{3a} は、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 N_3 または $-\text{NO}_2$ である；

R^{3b} は、 Y^1 である；

R^{3c} は、 $-\text{R}^x$ 、 $-\text{N}(\text{R}^x)(\text{R}^x)$ 、 $-\text{SR}^x$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^x$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^x$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^x)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^x)$ 、 $-\text{OC}(\text{Y}^1)\text{R}^x$ 、 $-\text{OC}(\text{Y}^1)\text{OR}^x$ 、 $-\text{OC}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{R}^x)(\text{R}^x))$ 、 $-\text{SC}(\text{Y}^1)\text{R}^x$ 、 $-\text{SC}(\text{Y}^1)\text{OR}^x$ 、 $-\text{SC}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{R}^x)(\text{R}^x))$ 、 $-\text{N}(\text{R}^x)\text{C}(\text{Y}^1)\text{R}^x$ 、 $-\text{N}(\text{R}^x)\text{C}(\text{Y}^1)\text{OR}^x$ または $-\text{N}(\text{R}^x)\text{C}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{R}^x)(\text{R}^x))$ である；

R^{3d} は、 $-\text{C}(\text{Y}^1)\text{R}^x$ 、 $-\text{C}(\text{Y}^1)\text{OR}^x$ または $-\text{C}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{R}^x)(\text{R}^x))$ である；

R^4 は、1個～18個の炭素原子を有するアルキル、2個～18個の炭素原子を有するアルケニル、2個～18個の炭素原子を有するアルキニルである；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0個～3個の R^3 基で置換されている；

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-\text{C}(\text{Y}^1)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{Y}^1)\text{W}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ または $-\text{SO}_2\text{W}^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0個～3個の R^2 基で置換されている；

M_2 は、1、2または3である；

M_{1a} 、 M_{1c} および M_{1d} は、別個に、0または1である；

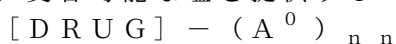
M_{12c} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である；

nn は、1、2または3である；そして

L は、連結基である。

【0263】

他の特定の実施形態では、本発明は、以下の式の化合物である化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：



DRUG は、式500～511のいずれか1つの化合物である；

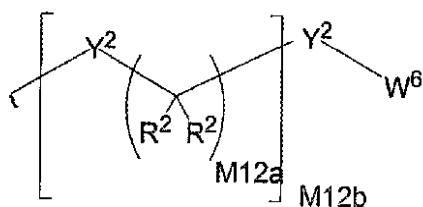
nn は、1、2または3である；

A^0 は、 A^1 、 A^2 または W^3 であるが、但し、その抱合体は、少なくとも1個の A^1 を含む；

A^1 は、以下である：

【0264】

【化153】



A^2 は、以下である：

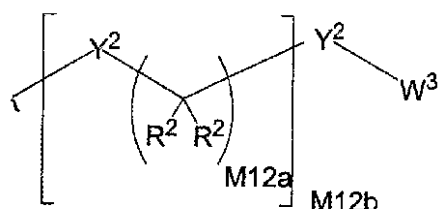
【0265】

20

30

40

【化 1 5 3 A】

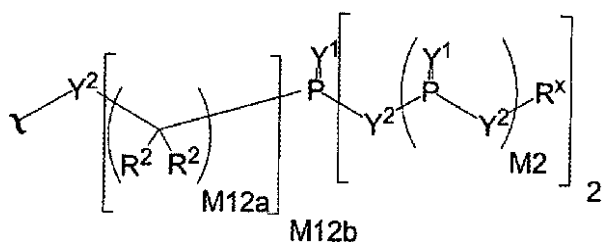


A³ は、以下である：

10

【0 2 6 6】

【化 1 5 3 B】



20

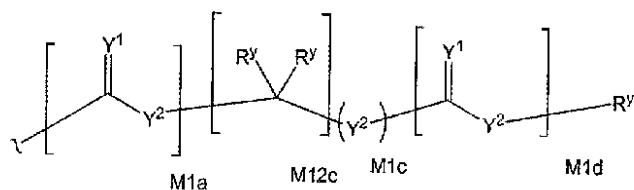
Y¹ は、別個に、O、S、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR^x)、N(O)(OR^x) または N(N(R^x)(R^x)) である；

Y² は、別個に、結合、O、N(R^x)、N(O)(R^x)、N(OR^x)、N(O)(OR^x)、N(N(R^x)(R^x))、-S(O)_{M2}- または -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}- である；

R^x は、別個に、H、W³、保護基または以下の式である：

【0 2 6 7】

【化 1 5 4】



30

ここで：

R^y は、別個に、H、W³、R² または保護基である；

R² は、別個に、H、R³ または R⁴ であり、ここで、各 R⁴ は、別個に、0 個～3 個の R³ 基で置換されている；

40

R³ は、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、R³ がヘテロ原子に結合されるとき、R³ は、R^{3c} または R^{3d} である；

R^{3a} は、F、Cl、Br、I、-CN、N₃ または -NO₂ である；

R^{3b} は、Y¹ である；

R^{3c} は、-R^x、-N(R^x)(R^x)、-SR^x、-S(O)R^x、-S(O)₂R^x、-S(O)(OR^x)、-S(O)₂(OR^x)、-OC(Y¹)R^x、-OC(Y¹)OR^x、-OC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-SC(Y¹)R^x、-SC(Y¹)OR^x、-SC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-N(R^x)C(Y¹)R^x、-N(R^x)C(Y¹)OR^x または -N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x)) である；

50

R^{3d} は、 $-C(Y^1)R^x$ 、 $-C(Y^1)OR^x$ または $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ である；

R^4 は、1 個～18 個の炭素原子を有するアルキル、2 個～18 個の炭素原子を有するアルケニル、2 個～18 個の炭素原子を有するアルキニルである；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0 個～3 個の R^3 基で置換されている；

W^3 は、 W^4 または W^5 である；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_{M2}R^5$ または $-SO_{M2}W^5$ である；

W^5 は、炭素環または複素環であり、ここで、 W^5 は、別個に、0 個～3 個の R_2 基で置換されている；

W^6 は、 W^3 であり、 W^3 は、別個に、1 個、2 個または 3 個の A^3 基で置換されている；

M_2 は、0、1 または 2 である；

M_{12a} は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である；

M_{12b} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である；

M_{1a} 、 M_{1c} および M_{1d} は、別個に、0 または 1 である；そして

M_{12c} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である。

【0268】

本発明の化合物では、 W^5 炭素環および W^5 複素環は、別個に、0 個～3 個の R^2 基で置換され得る。 W^5 は、飽和環、不飽和環または芳香環であり得、これは、単環式または二環式の炭素環または複素環を含む。 W^5 は、3 個～10 個の環原子（例えば、3 個～7 個の環原子）を有し得る。これらの W^5 環は、3 個の環原子を含有するとき、飽和であり、4 個の環原子を含有するとき、飽和またはモノ不飽和であり、5 個の環原子を含有するとき、飽和、モノ不飽和またはジ不飽和であり、そして 6 個の環原子を含有するとき、飽和、モノ不飽和、ジ不飽和または芳香族である。

【0269】

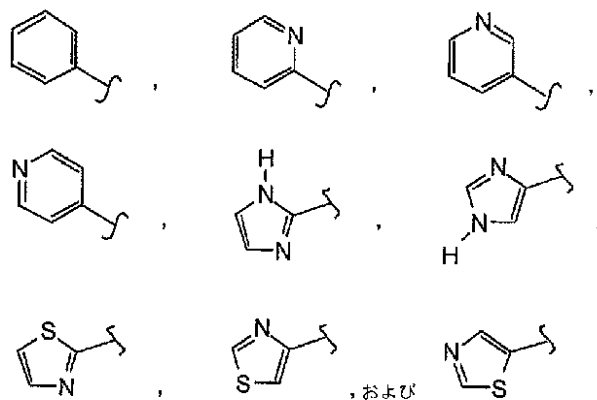
W^5 複素環は、3 個～7 個の環メンバー（2 個～6 個の炭素原子および 1 個～3 個のヘテロ原子（これは、N、O、P および S から選択される））を有する単環または 7 個～10 個の環メンバー（4 個～9 個の炭素原子および 1 個～3 個のヘテロ原子（これは、N、O、P および S から選択される））を有する二環であり得る。 W^5 複素環単環は、3 個～6 個の環原子（2 個～5 個の炭素原子および 1 個～2 個のヘテロ原子（これは、N、O、P および S から選択される））を有し得る；または 5 個または 6 個の環原子（3 個～5 個の炭素原子および 1 個～2 個のヘテロ原子（これは、N、O、P および S から選択される））を有し得る。 W^5 複素環二環は、7 個～10 個の環原子（6 個～9 個の炭素原子および 1 個～2 個のヘテロ原子（これは、N、O および S から選択される））を有する（これらは、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6] または [6, 6] 系として、配列される）；または 9 個～10 個の環原子（8 個～9 個の炭素原子および 1 個～2 個のヘテロ原子（これは、N および S から選択される））を有する（これらは、ビシクロ[5, 6] または [6, 6] 系として、配列される）。この W^5 複素環は、安定な共有結合により、炭素、窒素、イオウまたは他の原子を介して、 Y^2 に結合され得る。

【0270】

W^5 複素環には、例えば、ピリジル、ジヒドロピリジル異性体、ピペリジン、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、s-トリアジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チオフラニル、チエニルおよびピロリルが挙げられる。 W^5 には、また、例えば、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【0271】

【化 1 5 5】

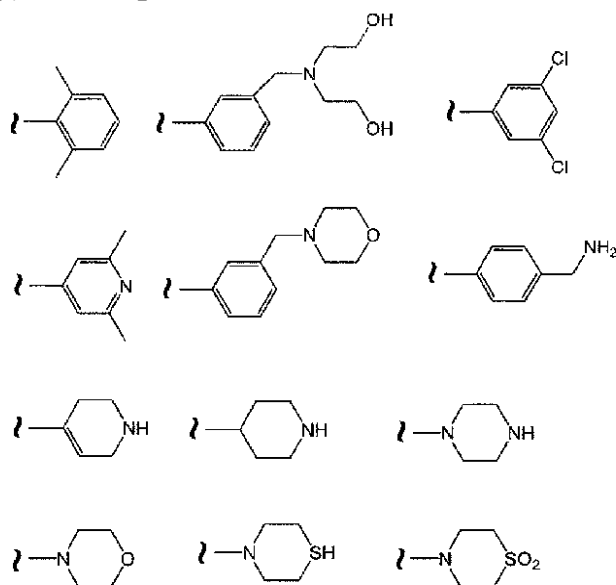


10

W⁵ 炭素環および複素環は、別個に、0 個～3 個の R² 基で置換され得る。例えば、置換 W⁵ 炭素環には、以下が挙げられる：

【0 2 7 2】

【化 1 5 6】



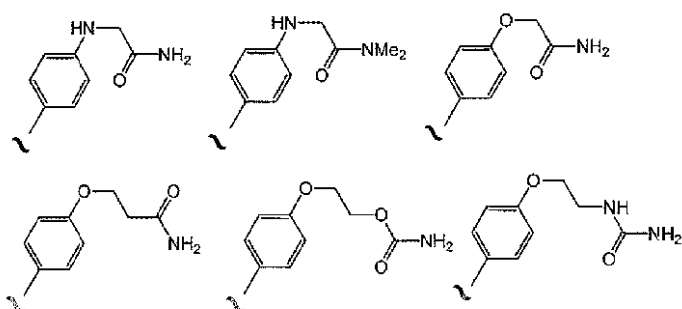
20

30

置換フェニル炭素環の例には、以下が挙げられる：

【0 2 7 3】

【化 1 5 7】



40

(連結基およびリンカー)

本発明は、直接（例えば、共有結合を介して）または連結基（すなわち、リンカー）を介して、いずれかで、1 個またはそれ以上のホスホネート基に連結されたキナーゼ阻害化合物を含有する抱合体を提供する。このリンカーの性質は、このホスホネート含有化合物

50

が治療薬として機能する性能を妨害しないという条件で、重要ではない。このホスホネートまたはリンカーは、この化合物の水素または他の部分を除去してホスホネートまたはリンカーの結合のための開放原子価を提供することにより、その化合物上の任意の実行可能な位置で、この化合物（例えば、500～511の化合物）に連結できる。

【0274】

本発明の1実施形態では、この連結基またはリンカー（これは、「L」と表わすことができる）は、本明細書中で記述した A^0 、 A^1 、 A^2 または W^3 基の全部または一部を含むことができる。

【0275】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、約20ダルトン～約400 10
ダルトンの分子量を有する。

【0276】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、約5オングストローム～約300オングストロームの長さを有する。

【0277】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、DRUGとP(=Y¹)残基とを、約5オングストローム～約200オングストローム（これらを含めて）の長さだけ分離する。

【0278】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、二価の分枝または非分枝飽 20
和または不飽和炭化水素鎖であり、その炭化水素鎖は、2個～25個の炭素原子を有し、ここで、その炭素原子の1個またはそれ以上（例えば、1個、2個、3個または4個）は、必要に応じて、(—O—)で置き換えられ、ここで、その鎖は、必要に応じて、炭素上にて、1個またはそれ以上（例えば、1個、2個、3個または4個）の置換基で置換されており、その置換基は、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₁～C₆)アルカノイル、(C₁～C₆)アルカノイルオキシ、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、(C₁～C₆)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリールおよびヘテロアリールオキシから選択される。

【0279】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、式W—Aであり、ここで、 30
Aは、(C₁～C₂₄)アルキル、(C₂～C₂₄)アルケニル、(C₂～C₂₄)アルキニル、(C₃～C₈)シクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリールまたはそれらの組合せであり、ここで、Wは、—N(R)C(=O)—、—C(=O)N(R)—、—OC(=O)—、—C(=O)O—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—N(R)—、—C(=O)—または直接結合である；ここで、各Rは、別個に、Hまたは(C₁～C₆)アルキルである。

【0280】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、ペプチドから形成された二 40
価ラジカルである。

【0281】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、アミノ酸から形成された二価ラジカルである。

【0282】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、ポリ-L-グルタミン酸、ポリ-L-アスパラギン酸、ポリ-L-ヒスチジン、ポリ-L-オルニチン、ポリ-L-セリン、ポリ-L-スレオニン、ポリ-L-チロシン、ポリ-L-ロイシン、ポリ-L-リジン—L-フェニルアラニン、ポリ-L-リジンまたはポリ-L-リジン—L-チロシンから形成された二価ラジカルである。

【0283】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、式 $W-(CH_2)_n$ であり、ここで、 n は、約 1 と約 10 の間である；そして W は、 $-N(R)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C=N(R)-N(R)-$ 、 $-C(R)=N(R)-$ 、 $-S(O)_{M_2}-N(R)-$ 、 $-N(R)-S(O)_{M_2}-$ または直接結合である；ここで、各 R は、別個に、 H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0284】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、メチレン、エチレンまたはプロピレンである。

10

【0285】

本発明の他の実施形態では、前記連結基またはリンカーは、そのリンカーの炭素原子を介して、前記ホスホネート基に結合される。

【0286】

(細胞内標的化)

本発明の化合物のホスホネート基は、それらが望ましい所望部位（すなわち、細胞内部）に到達した後に、インビボで段階的に切断し得る。細胞内部の一作用機構は、負に荷電した「固定 (locked-in)」中間体を提供するための（例えば、エステラーゼによる）最初の切断を包含し得る。従って、本発明の化合物においてグルーブ化される末端エステルの切断は、負に荷電した「固定」中間体を放出する不安定な中間体を提供する。

20

【0287】

細胞内部を通過した後、このホスホネートまたはプロドラッグ化合物の細胞内酵素切断または改変は、「捕捉」機構による切断された化合物または改変された化合物の細胞内蓄積を生じ得る。その後、切断された化合物または改変された化合物は、その化合物がホスホネートプロドラッグとして侵入する速度と比較してその細胞からその切断された化合物または改変された化合物が抜け得る速度を減少させる、電荷、極性、または他の物理的特性の有意な変化によって、その細胞中に「固定」され得る。治療効果が達成される他の機構もまた、作動可能であり得る。本発明のホスホネートプロドラッグ化合物を含む酵素活性化機構が可能な酵素としては、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼ、およびホスファターゼが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0288】

前述のことから、本発明に従って、多くの異なる薬剤が誘導体化できることが明らかである。多数のこのような薬剤は、本明細書中で具体的に言及されている。しかしながら、本発明に従って誘導体化するための薬剤の系統およびそれらの特定のメンバーの論述は、単に例示であり、網羅的であるとは解釈されないことが理解できるはずである。

【0289】

(キナーゼ阻害性化合物)

本発明の化合物には、キナーゼ阻害活性を有するものが挙げられる。本発明の化合物は、1 個またはそれ以上（例えば、1 個、2 個、3 個または 4 個）のホスホネート基（これらは、プロドラッグ部分であり得る）を備えている。

40

【0290】

「キナーゼ阻害性化合物」との用語は、少なくとも 1 種のキナーゼの活性を阻害する化合物を包含する。特に、これらの化合物には、Gefitinib、イマチニブ、エルロチニブ、バタラニブ、アルボシディブ、CEP-701、GLEEVEC、ミドスタウリン、MLN-518、PD-184352、ドラマピモド、BAY-43-9006 および CP-690、550 が挙げられる。

【0291】

典型的には、本発明の化合物は、約 400 amu ~ 約 10,000 amu の分子量を有する；本発明の特定の実施形態では、化合物は、約 5000 amu 未満の分子量を有する

50

；本発明の他の特定の実施形態では、化合物は、約 2 5 0 0 a m u 未満の分子量を有する；
；本発明の他の特定の実施形態では、化合物は、約 1 0 0 0 a m u 未満の分子量を有する；
；本発明の他の特定の実施形態では、化合物は、約 8 0 0 a m u 未満の分子量を有する；
本発明の他の特定の実施形態では、化合物は、約 6 0 0 a m u 未満の分子量を有する；そ
して本発明の他の特定の実施形態では、化合物は、約 6 0 0 a m u 未満の分子量および約
4 0 0 a m u より高い分子量を有する。

【0 2 9 2】

本発明の化合物はまた、典型的には、約 5 未満の l o g D (極性)を有する。1 実施形
態では、本発明は、約 4 未満の l o g D を有する化合物を提供する；他の実施形態では、
本発明は、約 3 未満の l o g D を有する化合物を提供する；他の実施形態では、本発明は 10
、約 - 5 より高い l o g D を有する化合物を提供する；他の実施形態では、本発明は、約
- 3 より高い l o g D を有する化合物を提供する；そして他の実施形態では、本発明は、
約 0 より高く約 3 未満の l o g D を有する化合物を提供する。

【0 2 9 3】

本発明の化合物内で選択した置換基は、再帰的な程度まで存在している。この文脈にお
いて、「再帰置換基」とは、ある置換基がそれ自体の他の場合を記載し得ることを意味す
る。このような置換基は再帰的な性質があるために、理論的には、任意の所定の実施形態
において、多数が存在し得る。例えば、 R^x は、 R^y 置換基を含有する。 R^y は、 R^2 で
あり得、これは、順に、 R^3 であり得る。もし、 R^3 が R^{3c} であるように選択されるな
ら、 R^x の第二の場合が選択できる。医化学の当業者は、このような置換基の全数が目的 20
化合物の所望の特性により合理的に制限されることを理解する。このような特性には、限
定ではなく例として、物理的特性（例えば、分子量、溶解度または l o g P）、適用特性
（例えば、目的の標的に対する活性）および実用特性（例えば、合成し易さ）が挙げられ
る。

【0 2 9 4】

限定ではなく例として、特定の請求項では、 W^3 、 R^y および R^3 は、全て、再帰置換
基である。典型的には、これらの各々は、別個に、所定の請求項において、2 0 回、1 9
回、1 8 回、1 7 回、1 6 回、1 5 回、1 4 回、1 3 回、1 2 回、1 1 回、1 0 回、9 回
、8 回、7 回、6 回、5 回、4 回、3 回、2 回、1 回または 0 回存在し得る。さらに典型
的には、これらの各々は、別個に、所定の請求項において、1 2 回またはそれより少ない 30
回数で存在し得る。さらに典型的には、所定の請求項において、 W^3 は、0 回～8 回存在
し、 R^y は、0 回～6 回存在し、 R^3 は、0 回～1 0 回存在する。よりさらに典型的には
、所定の請求項において、 W^3 は、0 回～6 回存在し、 R^y は、0 回～6 回存在し、 R^3
は、0 回～8 回存在する。

【0 2 9 5】

再帰置換基は、本発明の意図した局面である。医化学の当業者は、このような置換基の
万能性を理解している。本発明の特許請求の範囲において再帰置換基が存在している程度
まで、その全数は、上で示したようにして、決定される。

【0 2 9 6】

本明細書中で記述した化合物を 1 個より多い同じ指定基（例えば、「 R^1 」または「 R^{6a} 」）で置換するときはいつでも、それらの基は、同一または異なり得る、すなわち、
各基は、別個に選択されることが分かる。波線は、隣接している基、部分または原子への
共有結合の部位を示す。

【0 2 9 7】

本発明の 1 実施形態では、この化合物は、単離され精製された状態である。一般に、「
単離され精製された」との用語は、その化合物が実質的に生体物質（例えば、滅菌、組織
、細胞など）を含まないことを意味する。本発明の特定の 1 実施形態では、この用語は、
本発明の化合物または抱合体が生体物質を少なくとも約 5 0 重量% 含まないことを意味す
る；他の実施形態では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生体物質を少なくと
も約 7 5 重量% 含まないことを意味する；他の実施形態では、この用語は、本発明の化合 50

物または抱合体が生体物質を少なくとも約90重量%含まないことを意味する；他の実施形態では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生体物質を少なくとも約98重量%含まないことを意味する；他の実施形態では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生体物質を少なくとも約99重量%含まないことを意味する。他の特定の実施形態では、本発明は、合成的に調製された（例えば、半ビボ）本発明の化合物または抱合体を提供する。

【0298】

本発明の1実施形態では、上記化合物は、抗炎症性化合物ではない；他の実施形態では、上記化合物は、抗感染性ではない；他の実施形態では、上記化合物は、免疫媒介性状態に対して活性な化合物ではない；他の実施形態では、上記化合物は、代謝性疾患に対して活性な化合物ではない；他の実施形態では、上記化合物は、抗ウイルス剤ではない；別の実施形態では、上記化合物は、ヌクレオシドではない；他の実施形態では、上記化合物は、IMP DHインヒビターではない；他の実施形態では、上記化合物は、抗代謝産物ではない；他の実施形態では、上記化合物は、PNPインヒビターではない；他の実施形態では、上記化合物は、セリン／スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ、Bcr-Ablキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、Flt3チロシンキナーゼ、MAP Er kキナーゼ、JAK3キナーゼ、VEGFレセプターキナーゼ、PDGFレセプターチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼC、インスリンレセプターチロシンキナーゼ、またはEGFレセプターチロシンキナーゼを阻害する；他の実施形態では、上記化合物は、Gefitinib、イマチニブ、エルロチニブ、バタラニブ、アルボシディブ、CEP-701、GLEEVEC、ミドスタウリン、MLN-518、PD-184352、ドラマピモド、BAY-43-9006またはCP-690、550ではない；他の実施形態では、上記化合物は、式500～510のいずれか1つの置換化合物ではない；他の実施形態では、式511の置換化合物ではない；他の実施形態では、上記化合物は、式1～33のいずれか1つの化合物ではない；他の実施形態では、上記化合物は、式34または35の化合物ではない。

【0299】

（細胞蓄積）

1実施形態では、本発明は、ヒトPBMC（末梢血単核細胞）において蓄積し得る化合物を提供する。PBMCとは、円形の白血球および単球を有する血液細胞をいう。生理学的にPBMCは、感染に対する機構に関して重要な成分である。PBMCは、正常な健康ドナーまたは軟膜のヘパリン化全血から、標準的な密度勾配遠心分離によって単離され得、そして界面から収集され、（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水で）洗浄され、そして培地に凍結させて保存される。PBMCは、マルチウェルプレートで培養され得る。培養の種々の時点で、上清が評価のために取り出され得るか、または細胞が収集されて分析されるかのいずれかである（Smith R. ら、（2003）Blood 102（7）：2532～2540）。本特許請求の範囲の化合物は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグをさらに含み得る。より具体的には、上記ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグは、本明細書中に記載されるように、構造A³を有し得る。

【0300】

代表的には、本発明の化合物は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを有さないその化合物の類似物と比較した場合に、ヒトPBMCにおいてその化合物の細胞内半減期、または細胞内代謝産物の改善を示す。代表的には、半減期は、少なくとも約50%まで、より代表的には少なくとも50～100%の範囲、さらにより代表的には少なくとも約100%、より代表的には約100%よりもなお大きく改善される。

【0301】

本発明の1実施形態では、ヒトPBMCにおける化合物の代謝産物の細胞内半減期は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを有さないその化合物の類似物と比較した場合に、改善されている。そのような主張において、代謝産物は細胞内で生成され得る（例えば、ヒトPBMC内で生成され得る）。その代謝産物は、ヒトPBMC内のホスホネ

10

20

30

40

50

ートプロドラッグの切断産物であり得る。ホスホネートプロドラッグは、切断されて生理学的 pH において少なくとも 1 価の負の電荷を有する代謝産物を形成し得る。ホスホネートプロドラッグは、ヒト P B M C 内で酵素的に切断されて、P-OH 形態の少なくとも 1 つの活性水素原子を有するホスホネートを形成し得る。

【0302】

(立体異性体)

本発明の化合物は、キラル中心（例えば、キラル炭素またはリン原子）を有し得る。それゆえ、本発明の化合物には、全ての立体異性体（鏡像異性体、ジアステレオマーおよびアトロプ異性体を含めて）が挙げられる。それに加えて、本発明の化合物には、任意のまたは全ての非対称キラル原子で、強化または分割鏡像異性体が挙げられる。言い換えれば、それらの描写から明らかなキラル中心は、そのキラル異性体またはラセミ混合物として、提供される。ラセミ混合物およびジアステレオマー混合物の両方だけでなく、単離または合成した個々の光学異性体（これらは、それらの鏡像異性パートナーまたはジアステレオマーパートナーを実質的に含まない）は、全て、本発明の範囲内である。これらのラセミ混合物は、周知技術（例えば、光学活性補助剤（例えば、酸または塩基）を使って形成されたジアステレオマー塩の分離に続いて、それらの光学活性物質に戻す変換）により、それらの個々の実質的に光学的に純粋な異性体に分離される。大ていの場合、所望の光学異性体は、所望の出発物質の適当な立体異性体で開始して、立体特異的な反応により、合成される。

10

【0303】

本発明の化合物はまた、ある場合には、互変異性体として存在できる。1 個だけの非局在化共鳴構造が描写され得るものの、このような形状の全ては、本発明の範囲内であると考慮される。例えば、エン-アミン互変異性体は、プリン、ピリミジン、イミダゾール、グアニジン、アミジンおよびテトラゾール系に存在でき、それらの可能な全ての互変異性体形状は、本発明の範囲内である。

20

【0304】

(塩および水和物)

本発明の組成物は、必要に応じて、本明細書中の化合物の塩（特に、薬学的に受容可能な非毒性塩（これは、例えば、 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{+2} および Mg^{+2} を含有する））を含有する。このような塩には、適当なカチオン（例えば、アルカリ金属およびアルカリ土類金属イオンまたはアンモニウムおよび四級アミノイオン）と酸アニオン部分（典型的には、カルボン酸）とを配合することにより誘導したものが挙げられる。一価塩は、もし、水溶性塩が望ましいなら、好ましい。

30

【0305】

金属塩は、典型的には、金属水酸化物を本発明の化合物と反応させることにより、調製される。このようにして調製される金属塩の例には、 Li^+ 、 Na^+ および K^+ を含有する塩がある。溶解性が低い金属塩は、適当な金属化合物を加えることにより、溶解性が高い塩の溶液から沈殿され得る。

【0306】

それに加えて、塩基中心（典型的には、アミン）または酸性基に、ある種の有機酸および無機酸（例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 または有機スルホン酸）を酸付加することから、形成され得る。最後に、本明細書中の組成物は、本発明の化合物を、それらの非イオン化形状だけでなく双性イオン形状および水和物のように化学量論量の水と配合して含有することが理解できるはずである。

40

【0307】

また、その親化合物と 1 種またはそれ以上のアミノ酸との塩も、本発明の範囲内である。上記アミノ酸のいずれか（特に、タンパク質成分として見られる天然に生じるアミノ酸）が適当であるが、このアミノ酸は、典型的には、塩基基または酸基を備えた側鎖を有するもの（例えば、リジン、アルギニンまたはグルタミン酸）または中性基を備えた側鎖を有するもの（例えば、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシンまたはロ

50

イシン)である。

【0308】

(キナーゼを阻害する方法)

本発明の他の局面は、少なくとも1種のキナーゼの活性を阻害する方法に関し、その方法は、キナーゼを含むことが疑われたサンプルを、本発明の組成物と接触させる工程を包含する。

【0309】

本発明の組成物は、キナーゼインヒビター、このようなインヒビター用の中間体として作用し得るか、または下記のような他の有用性を有し得る。これらのインヒビターは、少なくとも1種のキナーゼの表面上または空洞内の位置に結合する。キナーゼを結合する組成物は、異なる可逆性の程度で、結合し得る。実質的に非可逆的に結合する化合物は、本発明のこの方法で使用するのに理想的な候補である。一旦、標識されると、実質的に非可逆的に結合する組成物は、キナーゼの検出用のプローブとして、有用である。従って、本発明は、キナーゼを含むことが疑われたサンプルでキナーゼを検出する方法に関し、その方法は、以下の工程を包含する：キナーゼを含むことが疑われたサンプルを、標識に結合した本発明の化合物を含有する組成物で処理する工程；およびその標識の活性に対するそのサンプルの効果を観察する工程。適当な標識は、診断分野で周知であり、これらには、遊離ラジカル、蛍光体、放射性同位体、酵素、化学発光基および色原体が挙げられる。本明細書中の化合物は、官能基（例えば、ヒドロキシルまたはアミノ）を使用して、通常の様式で、標識される。

10

20

【0310】

本発明に関連して、少なくとも1種のキナーゼを含むことが疑われたサンプルには、天然または人工の物質（例えば、生物有機体；組織または細胞培養物；生体試料（例えば、生体材料試料（例えば、血液、血清、尿、脳脊髄液、涙、痰、唾液、組織試料など））；実験室試料；食物、水または空気試料；生体製品試料（例えば、組織抽出液（特に、所望の糖タンパク質を合成する組換え細胞））などが挙げられる。典型的には、このサンプルは、キナーゼを含むことが疑われている。サンプルは、水および有機溶媒-水混合物を含めた任意の媒体中にて、含有され得る。サンプルには、生物有機体（例えば、ヒト）および人工物質（例えば、細胞培養物）が挙げられる。

【0311】

本発明の処理工程は、本発明の組成物を上記サンプルに加える工程を包含するか、またはその組成物の前駆体をそのサンプルに加える工程を包含する。この添加工程は、上記の任意の投与方法を包含する。

30

【0312】

もし望ましいなら、この組成物を適用した後のキナーゼの活性は、キナーゼ活性を検出する直接方法および間接方法を含めた任意の方法により、観察できる。キナーゼ活性を決定する定量方法、定性方法および半定量方法は、全て考慮される。典型的には、上記スクリーニング方法の1つが適用されるが、しかしながら、他の任意の方法（例えば、生物有機体の生理学的特性の観察）もまた、適用できる。

【0313】

多くの有機体は、キナーゼを含有する。本発明の化合物は、動物またはヒトにおけるキナーゼ活性に関連した病気の治療または予防で有用である。

40

【0314】

しかしながら、キナーゼを阻害できる化合物をスクリーニングする際に、酵素アッセイの結果は、細胞培養アッセイと相関し得ないことに留意すべきである。それゆえ、細胞ベースのアッセイは、主なスクリーニング手段であるはずである。

【0315】

(キナーゼインヒビター用のスクリーニング)

本発明の組成物は、酵素活性を評価する通常の技術のいずれかにより、キナーゼに対する阻害活性についてスクリーニングされる。本発明に関連して、典型的には、組成物は、

50

まず、インビトロでのキナーゼの阻害についてスクリーニングされ、そして阻害活性を示す組成物は、次いで、インビボでの活性についてスクリーニングされる。約 5×10^{-6} M未満、典型的には、約 1×10^{-7} M未満、好ましくは、約 5×10^{-8} M未満のインビトロ K_i (阻害定数) を有する組成物は、インビトロで使用するのに好ましい。

【0316】

有用なインビトロスクリーニングは、例えば、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 2775で詳細に記述されている。

【0317】

(薬学的組成物)

本発明の化合物は、キャリアおよび賦形剤（これには、通常の慣行に従って、選択される）で処方される。錠剤は、賦形剤、グライダント、充填剤、結合剤などを含有する。水性処方物は、無菌形状で調製され、経口投与以外で送達する目的のとき、一般に、等張性である。全ての処方物は、必要に応じて、賦形剤（例えば、「*Handbook of Pharmaceutical Excipients*」(1986)で述べられているもの）を含有する。賦形剤には、アスコルビン酸および他の酸化防止剤、キレート化剤（例えば、EDTA）、炭水化物（例えば、デキストラン）、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。これらの処方物のpHは、約3～約11の範囲であるが、通常、約7～10である。

【0318】

これらの活性成分を単独で投与することが可能であるのに対して、それらを医薬品処方物として提示することは、好まれ得る。本発明の処方物（これらは、動物およびヒトの両方の用途に使用される）は、1種またはそれ以上の受容可能なキャリアおよび必要に応じて、他の治療成分と共に、少なくとも1種の活性成分（これは、上で定義した）を含有する。これらのキャリアは、その処方物の他の成分と相溶性であるという意味で、「受容可能」でなければならず、また、そのレシピエントに生理学的に無害でなければならない。

【0319】

これらの処方物には、前述の投与経路に適当なものが挙げられる。これらの処方物は、好都合には、単位剤形で提供され得、そして薬学で周知の方法のいずれかにより、調製され得る。技術および処方物は、*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA)で見られる。このような方法は、その活性成分をキャリア（これは、1種またはそれ以上の補助成分を構成する）と会合させる工程を包含する。一般に、これらの処方物は、この活性成分を液状キャリアまたは細かく分割した固体キャリアまたはそれらの両方と均一かつ密接に会合させることにより、次いで、必要なら、その生成物を成形することにより、調製される。

【0320】

経口投与に適当な本発明の処方物は、別個の単位（例えば、カプセル、カシュ剤または錠剤（各々は、所定量の活性成分を含有する））として；粉末または錠剤として；水性液体または非水性液体の溶液または懸濁液として；または水中油形液体乳濁液または油中水形液体乳濁液として、提供され得る。この活性成分はまた、巨丸剤、舐剤またはペーストとして、投与され得る。

【0321】

錠剤は、必要に応じて、1種またはそれ以上の補助成分と共に、圧縮または成形することにより、製造され得る。圧縮した錠剤は、適当な機械にて、自由流動形態の活性成分（例えば、粉末または顆粒であって、これは、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤または分散剤と混合される）を圧縮することにより、調製され得る。成形した錠剤は、適当な機械において、粉末化した活性成分および適当なキャリア（これは、不活性液状希釈剤で湿潤されている）の混合物を成形することにより、製造され得る。これらの錠剤は、必要に応じて、被覆または刻印され得、また、必要に応じて、そこから活性成分ゆっくりとまたは制御して放出するように処方される。

10

20

30

40

50

【0322】

目または他の外部組織（例えば、口および皮膚）への投与には、これらの処方物は、好ましくは、局所軟膏またはクリームとして適用され、これは、この活性成分を、例えば、0.075～20重量%（0.1重量%を段階的に加えた0.1%と20%との間の範囲（例えば、0.6重量%、0.7重量%など））、好ましくは、0.2～15重量%、最も好ましくは、0.5～10重量%の量で、含有する。軟膏で処方するとき、これらの活性成分は、パラフィン基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかで、使用され得る。あるいは、これらの活性成分は、水中油形クリーム基剤を有するクリームで、処方され得る。

【0323】

もし望ましいなら、このクリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30重量%の多価アルコール（すなわち、2個またはそれ以上の水酸基を有するアルコール（例えば、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール（PEG 400を含めて）およびそれらの混合物））が挙げられ得る。これらの局所処方物は、望ましくは、皮膚または他の患部を通る活性成分の吸収または浸透を高める化合物を含有し得る。このような皮膚浸透性向上剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連類似物が挙げられる。

10

【0324】

本発明の乳濁液の油相は、公知の様式で、公知の成分から構成され得る。この相は、単に、乳化剤（これは、それ以外にも、排出促進剤として知られている）を含有し得るのに対して、それは、望ましくは、少なくとも1種の乳化剤と、脂肪またはオイルまたは脂肪およびオイルの両方との混合物を含有する。好ましくは、親油性乳化剤（これは、安定剤として作用する）と共に、親水性乳化剤が含有される。オイルおよび脂肪の両方を含有させることもまた、好ましい。これらの乳化剤は、安定剤と共にまたはそれなしで、一緒に、いわゆる乳化ワックスを構成し、このワックスは、このオイルおよび脂肪と共に、いわゆる乳化軟膏基剤を構成し、これは、これらのクリーム処方物の油性分散相を形成する。

20

【0325】

本発明の処方物で使用するのに適当な排出促進剤および乳濁液安定剤には、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セチルスステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレートおよび라우リル硫酸ナトリウムが挙げられる。

30

【0326】

この処方物に適当なオイルまたは脂肪の選択は、所望の外観特性を達成することに基づいている。このクリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを避けるのに適当な堅牢性を備えた非油性で非汚染性かつ洗浄可能な製品であるべきである。直鎖または分枝鎖の一塩基または二塩基得るキルエステル（例えば、ジーイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、またはCrodamol CAPとして知られている分枝鎖エステルのブレンド）が使用され得、最後の3個は、好ましいエステルである。これらは、所望の特性に依存して、単独で使用され得るか、または併用され得る。あるいは、融点が高い脂質（例えば、白色軟質パラフィンおよび／または液状パラフィンまたは他の鉱油）は、使用される。

40

【0327】

本発明の医薬処方物は、1種またはそれ以上の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤および必要に応じて、他の治療剤と共に、本発明の1種またはそれ以上の化合物を含有する。この活性剤を含有する医薬処方物は、目的の投与方法に適切な任意の形状であり得る。例えば、経口用途に使用するとき、錠剤、薬用ドロップ、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、乳濁液、硬質または軟質カプセル、またはシロップまたはエリキシル剤が調製され得る。経口用途用の組成物は、薬学的組成物の製造について当該技術分野で公知の任意の方法に従って調製され得、このような組成物は、口当たりが良い処方物を

50

提供するために、甘味料、着香剤、着色剤および防腐剤を含めた1種またはそれ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤と混合して活性成分を含有し、これらは、錠剤の製造に適切である。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウムもしくは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）；顆粒化剤および崩壊剤（例えば、コーンスターチまたはアルギン酸）；結合剤（例えば、セルロース、微結晶セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアカシア）および潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク）であり得る。これらの錠剤は、消化管での崩壊および吸収を遅らせるために、公知技術（マイクロカプセル化を含めて）により被覆され得、それにより、長期間にわたる持続作用が得られる。例えば、時間遅延物質（例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレート）は、単独で、またはワックスと共に、使用され得る。 10

【0328】

経口用途用の処方物は、硬質ゼラチンカプセル（ここで、その活性成分は、不活性固形希釈剤（例えば、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合されている）、または軟質ゼラチンカプセル（ここで、その活性成分は、水またはオイル（例えば、落花生油、液状パラフィンまたはオリーブ油）と混合されている）として、提供され得る。

【0329】

本発明の水性懸濁液は、水性懸濁液を製造するのに適切な賦形剤と混合して、この活性物質を含有する。このような賦形剤には、例えば、懸濁剤（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアカシアゴム）；分散剤または湿潤剤（例えば、天然に生じるホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）との縮合生成物、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコール（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）との縮合生成物、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）が挙げられる。この水性懸濁液はまた、1種またはそれ以上の防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピル）、1種またはそれ以上の着色剤、1種またはそれ以上の着香剤、および1種またはそれ以上の甘味料（例えば、スクロースまたはサッカリン）を含有し得る。 20 30

【0330】

油性懸濁液は、この活性成分を、植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油）または鉱油（例えば、液状パラフィン）で懸濁することにより、処方され得る。この油性懸濁液はまた、増粘剤（ミツロウ、硬質パラフィンまたはセチルアルコール）を含有し得る。甘味料（例えば、上で並べたもの）および着香剤を、口当たりがよい経口処方物を提供するために、添加し得る。これらの組成物を、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸）の添加により、保存し得る。

【0331】

水の添加により水性懸濁液を調製するのに適切な本発明の分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1種またはそれ以上の防腐剤と共に、この活性成分を含有する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上で開示したものにより、例示される。別の賦形剤（例えば、甘味料、着香剤および着色剤）もまた、存在し得る。 40

【0332】

本発明の薬学的組成物はまた、水中油型乳濁液の形状であり得る。その油相は、植物油（例えば、オリーブ油または落花生油）、鉱油（例えば、液状パラフィン）、またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤には、例えば、天然に生じるゴム（例えば、アラビアゴムおよびトラガカントゴム）、天然に生じるホスファチド（例えば、大豆レシチン、脂肪酸と無水ヘキシトールとに由来のエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレエート）、およびその部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば 50

、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)) であり得る。この乳濁液はまた、甘味料、着香剤および防腐剤を含有し得る。シロップおよびエリキシル剤は、甘味料（例えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロース）と共に処方され得る。このような処方物また、緩和薬、防腐剤、着香剤または着色剤を含有し得る。

【0333】

本発明の薬学的組成物はまた、無菌の注射可能処方物（例えば、無菌の注射可能水性または油性懸濁液）の形状であり得る。この懸濁液は、上で言及した適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、公知方法に従って、調合され得る。この無菌の注射可能処方物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能溶液または懸濁液（例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液）であり得るか、または凍結乾燥粉末として調製され得る。使用され得る適切な賦形剤および溶媒のうちには、リンガー液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。それに加えて、溶媒または懸濁媒体として、無菌不揮発性油が通常使用され得る。この目的のために、任意のブランドの不揮発性油が使用され得、これには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドがある。それに加えて、注射可能物の調製には、脂肪酸（例えば、オレイン酸）もまた、同様に使用され得る。

10

【0334】

単回投薬量を生じるためにキャリア物質と組み合わせられ得る活性成分の量は、治療する宿主および特定の投与様式に依存して、変わる。例えば、ヒトへの経口投与向けの時間放出処方物は、約1~1000mgの活性物質（これは、適切な好都合な量のキャリア物質（これは、全組成物の約5~約95%（重量：重量）で変わり得る）と配合した）を含有し得る。この薬学的組成物は、投与のために、簡単に測定できる量を提供するように調製できる。例えば、静脈注入向けの水溶液は、適切な容量の注入が約30mL/hrの速度で起こり得るように、溶液1ミリリットルあたり、約3~約500μgの活性成分を含有し得る。

20

【0335】

目に投与するのに適切な処方物には、点眼剤が挙げられ、ここで、その活性成分は、適切なキャリア（特に、活性成分の水性溶媒）に溶解または懸濁される。この活性成分は、好ましくは、このような処方物中にて、0.5~20重量%、有利には、0.5~10重量%、特に、約1.5重量%の濃度で、存在している。

【0336】

口に局所投与するのに適切な処方物には、薬用ドロップ（これは、味付け基剤（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に活性成分を含有する）；香錠（これは、不活性基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア）中に活性成分を含有する）およびうがい薬（これは、適切な液体キャリア中に活性成分を含有する）が挙げられる。

30

【0337】

直腸投与用の処方物は、適切な基剤（これは、例えば、ココアバターまたはサリチレート含有する）を用いて、坐剤として提供され得る。

【0338】

肺内投与または鼻内投与するのに適切な処方物は、例えば、0.1~500ミクロン（0.1ミクロンと500ミクロンの間の範囲でミクロン数を増加させた粒径（例えば、0.5、1、30、35ミクロンなど）を含めて）の範囲の粒径を有し、これは、鼻孔を通して急速に吸入することにより、または肺胞嚢に達するように口を通して吸入することにより、投与される。適切な処方物には、この活性成分の水性または油性溶液が挙げられる。エアロゾルまたは無水粉末投与するのに適切な処方物は、通常の方法に従って調製され得、そして他の治療剤（例えば、キナーゼ感染に関連した病気の治療または予防で従来使用されていた化合物）と共に、送達され得る。

40

【0339】

腔内投与に適切な処方物には、また、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡剤または噴霧処方物が挙げられ、これらは、この活性成分に加えて、当該技術分野

50

で公知の適切なキャリアを含有する。

【0340】

非経口投与するのに適切な処方物には、水性および非水性の無菌注射溶液が挙げられ、これらは、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤および溶質（これは、この処方物を目的レシピエントの血液と等張性にする）；および水性および非水性無菌懸濁液（これは、懸濁剤および増粘剤を含み得る）を含有し得る。

【0341】

これらの処方物は、単一用量または複数用量の容器（例えば、密封したアンプルおよびバイアル）で提供され、そして凍結乾燥状態で保存され、これは、使用直前に、無菌液状キャリア（例えば、注射用の水）を加えることだけが必要である。即席注射溶液および懸濁液は、先に記述した種類の無菌粉末、顆粒および錠剤から調製される。好ましい単位剤形には、本明細書中で先に引用したように、毎日用量または単位毎日副用量の活性成分またはそれらの適切な一部を含有するものがある。

10

【0342】

上で特に言及した成分に加えて、本発明の処方物は、当該種類の処方物に関して当該技術分野で通常の他の薬剤を含有し得、例えば、経口投与するのに適切なものは、香味料を含有し得ることが理解できるはずである。

【0343】

本発明は、さらに、獣医学組成物を提供し、この組成物は、その獣医学キャリアと共に、上で定義した少なくとも1種の活性成分を含有する。

20

【0344】

獣医学キャリアとは、この組成物を投与する目的に有用な物質であり、これは、固形、液状または気体物質であり、それ以外は、獣医学分野で不活性または受容可能であり、この活性成分と相溶性である。これらの獣医学組成物は、経口的、非経口的、または任意の他の望ましい経路により、投与され得る。

【0345】

本発明の化合物はまた、少ない頻度の投薬を可能にするかまたは活性成分の薬物動態または毒性プロファイルを向上させるように、活性成分の徐放を提供するのに処方される。従って、本発明はまた、徐放用に処方された1種またはそれ以上の本発明の化合物を含有する組成物を提供する。

30

【0346】

活性成分の有効用量は、少なくとも、治療する病気の性質、毒性、その化合物を予防的（低用量）に使用するかどうか、送達方法、および医薬処方物に依存しており、そして通常の用量評価研究を使用する臨床医により、決定される。それは、約0.0001～約100mg／体重1kg／日であると予想できる。典型的には、約0.01～約10mg／体重1kg／日である。さらに典型的には、約0.01～約5mg／体重1kg／日である。さらに典型的には、約0.05～約0.5mg／体重1kg／日である。例えば、約70kgの体重の成人の毎日候補用量は、1mg～1000mg、好ましくは、5mgと500mgの間の範囲であり、そして単一用量または複数用量の形態をとり得る。

【0347】

（投与経路）

本発明の1種またはそれ以上の化合物（本明細書中では、活性成分と呼んでいる）は、治療する病気に適切な任意の経路により、投与される。適切な経路には、経口、直腸、経鼻、局所（口腔内および舌下を含めて）、腔および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、くも膜下腔内および硬膜外を含めて）などが挙げられる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態と共に変わり得ることが理解できる。本発明の化合物の利点は、それらが経口的に生物利用可能であり、経口投薬できることにある。

40

【0348】

（併用療法）

本発明の組成物はまた、他の活性成分と併用される。このような組み合わせは、治療す

50

る病気、成分の相互反応性および配合の薬理特性に基づいて、選択される。

【0349】

患者に同時投与または逐次投与するために、単一剤形で、本発明の任意の化合物と1種またはそれ以上の他の活性成分とを混ぜ合わせることも可能である。この併用療法は、同時または逐次レジメンで、投与され得る。逐次投与するとき、その組み合わせは、1回またはそれ以上で、投与され得る。

【0350】

この併用療法は、「相乗作用」および「相乗効果」、すなわち、それらの活性成分を併用したときに化合物を別々に使用することから生じる効果の和よりも高い効果を提供し得る。相乗効果は、これらの活性成分が以下であるとき、達成され得る：（1）混ぜ合わせた処方物において、共に処方され同時に投与または送達されるとき；（2）別々の処方物として、交互にまたは並行して送達されるとき；または（3）一部の他のレジメンによる。交互療法で送達するとき、これらの化合物を逐次（例えば、別の錠剤、丸薬またはカプセル剤）または別の注射器で異なる注射により投与または送達するとき、達成され得る。一般に、交互療法中にて、各活性成分の有効投薬量は、逐次（すなわち、順次）投与されるのに対して、併用療法では、2種またはそれ以上の有効投薬量が共に投与される。

10

【0351】

（本発明の化合物の代謝物）

本明細書中で記述した化合物のインビボ代謝産物もまた、本発明の範囲内である。このような産物は、例えば、主に酵素プロセスを原因として、投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物をその代謝産物が生じるのに十分な期間にわたって哺乳動物と接触させる工程を包含するプロセスにより産生される化合物を包含する。このような産物は、典型的には、本発明の放射標識（例えば、 ^{14}C または ^3H ）化合物を調製し、それを動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サルまたはヒト）に検出可能用量（例えば、約0.5 mg/kgより高い用量）で非経口的に投与することにより、代謝を起こすのに十分な時間（典型的には、約30秒～30時間）を与え、そして尿、血液または他の生物学的試料からその変換産物を単離することにより、同定される。これらの産物は、それらが標識される（他のものは、代謝物内に残存している抗原決定基を結合できる抗体を使用することにより、単離される）ので、容易に単離される。その代謝物の構造は、通常の様式（例えば、MSまたはNMR分析）により、決定される。一般に、代謝物の分析は、当業者に周知の通常の方法代謝物研究と同じ様式で、行われる。この変換産物は、インビボで見出されない限り、それ自身のキナーゼ阻害活性を有しないとしても、本発明の化合物を治療的に投薬する診断アッセイで有用である。

20

30

【0352】

代理胃腸分泌における化合物の安定性を決定する方策および方法は、公知である。化合物は、本明細書中では、37℃で1時間インキュベーションした際、代理腸液または胃液中にて、保護基の約50モルパーセント未満が脱保護される場合、胃腸管で安定であると規定される。これらの化合物が胃腸管で安定であるからといって、インビボで加水分解できないという意味ではないことに注目せよ。本発明のホスホネートプロドラッグは、典型的には、消化器系で安定であるが、消化管腔、肝臓または他の代謝器官、または一般細胞内にて、その親薬剤に実質的に加水分解される。

40

【0353】

（本発明の化合物を製造する代表的な方法）

本発明はまた、本発明の組成物を製造する多くの方法に関する。これらの組成物は、適用可能な有機合成技術のいずれかにより、調製される。このような技術の多くは、当該技術分野で周知である。しかしながら、これらの公知技術の多くは、以下の文献で詳しく述べられている：「Compendium of Organic Synthetic Methods」（John Wiley & Sons, New York），Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 19

50

71; Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; および Vol. 6, Michael B. Smith; ならびに March, J., 「Advanced Organic Chemistry, Third Edition」、(John Wiley & Sons, New York, 1985), 「Comprehensive Organic Synthesis Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes」、Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993年に印刷)。

10

【0354】

本発明の組成物を調製する多数の代表的な方法は、以下で提供する。これらの方法は、このような調製の本質を例示すると解釈され、適用可能な方法の範囲を限定するとは解釈されない。

【0355】

一般に、温度、反応時間、溶媒、ワークアップ手順などのような反応条件は、実行する特定の反応について当該技術分野で一般的なものである。引例の物質は、本明細書中で引用した物質と共に、このような条件の詳細な記載を含む。典型的には、それらの温度は、 $-100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、溶媒は、非プロトン性またはプロトン性であり、そして反応時間は、10秒間～10日間である。ワークアップは、典型的には、任意の未反応試薬をクエンチすることについて、水／有機層系の間で分配し（抽出）、そして生成物を含有する層を分離することからなる。

20

【0356】

酸化反応および還元反応は、典型的には、室温に近い温度（約 20°C ）で実行されるものの、水素化金属の還元については、しばしば、その温度は、 $0^{\circ}\text{C} \sim -100^{\circ}\text{C}$ まで低下され、溶媒は、典型的には、還元には、非プロトン性であり、そして酸化には、プロトン性または非プロトン性のいずれかであり得る。反応時間は、所望の変換を達成するように、調節される。

【0357】

縮合反応は、典型的には、室温に近い温度で実行されるが、非平衡で動力学的に制御した縮合には、低くした温度（ $0^{\circ}\text{C} \sim -100^{\circ}\text{C}$ ）もまた、一般的である。溶媒は、プロトン性（これは、平衡化反応で一般的である）または非プロトン性（これは、動力学的に制御した反応で一般的である）のいずれかであり得る。

30

【0358】

標準的な合成技術（例えば、反応副生成物の共沸除去および無水反応条件（例えば、不活性ガス環境）の使用）は、当該技術分野で一般的であり、そして適用可能であるとき、適用される。

【0359】

（スキームおよび実施例）

これらの代表的な方法の一般的な局面は、以下および実施例で記述する。以下のプロセスの生成物の各々は、引き続いたプロセスでそれを使用する前に、必要に応じて、分離、単離および／または精製される。

40

【0360】

一般に、温度、反応時間、溶媒、ワークアップ手順などのような反応条件は、実行する特定の反応について当該技術分野で一般的なものである。引例の物質は、本明細書中で引用した物質と共に、このような条件の詳細な記載を含む。典型的には、それらの温度は、 $-100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、溶媒は、非プロトン性またはプロトン性であり、そして反応時間は、10秒間～10日間である。ワークアップは、典型的には、任意の未反応試薬をクエンチすることについて、水／有機層系の間で分配し（抽出）、そして生成物を含有す

50

る層を分離することからなる。

【0361】

酸化反応および還元反応は、典型的には、室温に近い温度（約20℃）で実行されるものの、水素化金属の還元については、しばしば、その温度は、0℃～-100℃まで低下され、溶媒は、典型的には、還元には、非プロトン性であり、そして酸化には、プロトン性または非プロトン性のいずれかであり得る。反応時間は、所望の変換を達成するように、調節される。

【0362】

縮合反応は、典型的には、室温に近い温度で実行されるが、非平衡で動力学的に制御した縮合には、低くした温度（0℃～-100℃）もまた、一般的である。溶媒は、プロトン性（これは、平衡化反応で一般的である）または非プロトン性（これは、動力学的に制御した反応で一般的である）のいずれかであり得る。

10

【0363】

標準的な合成技術（例えば、反応副生成物の共沸除去および無水反応条件（例えば、不活性ガス環境）の使用）は、当該技術分野で一般的であり、そして適用可能であるとき、適用される。

【0364】

「処理された（treated）」、「処理する（treating）」、「処理（treatment）」などの用語は、化学合成操作に関連して使用するとき、接触すること、混合すること、反応させること、接触を起こす、および1種またはそれ以上の化学要素が1種またはそれ以上の他の化学要素に変換するような様式で処理されることを示す当該技術分野で通例の他の用語を意味する。このことは、「化合物1を化合物2で処理すること」、「化合物1を化合物2と反応させること」、「化合物1を化合物2と接触すること」、「化合物1を化合物2と反応すること」、および化合物1を化合物2で「処理し」「反応し」「反応させる」などを合理的に示す有機合成の技術分野で通例の他の表現と同義であることを意味する。例えば、「処理する」とは、有機化学物質を反応させる通常の合理的な様式を意味する。特に明記しない限り、通常濃度（0.01M～10M、典型的には、0.1M～1M）、温度（-100℃～250℃、典型的には、-78℃～150℃、さらに典型的には、-78℃～100℃、さらにより典型的には、0℃～100℃）、反応容器（典型的には、ガラス、プラスチック、金属）、溶媒、圧力、雰囲気（典型的には、酸素および水に非感受性の反応には空気、酸素または水に感受性の反応にはアルゴン）などが意図されている。有機合成の技術分野で公知の類似反応の知見は、所定プロセスで「処理する」条件および装置を選択する際に、使用される。特に、有機合成の当業者は、当該技術分野の知見に基づいて、記述したプロセスの化学反応をうまく実行することが合理的に予想される条件および装置を選択する。

20

30

【0365】

上記および実施例の代表的なスキーム（以下、「代表的スキーム」と呼ぶ）の各々を改良すると、生成される特定の代表的な物質の種々の類似物が得られる。有機合成の適切な方法を記述している上記引用は、このような変更に応用可能である。

【0366】

代表的スキームの各々では、互いからおよび／または出発物質から反応生成物を分離することが有利であり得る。各工程または一連の工程の所望生成物は、当該技術分野で通例の技術により、所望程度の均一性になるまで、分離および／または精製（以下、分離と呼ぶ）される。典型的には、このような分離には、多相抽出、溶媒または溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華またはクロマトグラフィーが挙げられる。クロマトグラフィーは、多数の方法が挙げられ得、これには、例えば、以下が挙げられる：逆相および順相；サイズ排除；イオン交換；高圧、中圧および低圧液体クロマトグラフィー方法および装置；小規模分析；疑似移動床（SMB）および分取薄層または厚層クロマトグラフィー、ならびに小規模薄層およびフラッシュクロマトグラフィー技術。

40

【0367】

50

他の種類の分離方法には、所望生成物、未反応出発物質、反応副生成物などに結合するかそれらを分離可能にする試薬で混合物を処理することが挙げられる。このような試薬には、吸着剤または吸収剤（例えば、活性炭、モレキュラーシーブ、イオン交換媒体など）が挙げられる。あるいは、これらの試薬は、塩基性物質の場合に酸、酸性物質の場合に塩基、結合試薬（例えば、抗体、結合タンパク質）、選択的キレート剤（例えば、クラウンエーテル、液体／液体イオン交換試薬（LIX））などであり得る。

【0368】

適切な分離方法の選択は、関与している物質の性質に依存している。例えば、沸点、および蒸留および昇華の際の分子量、クロマトグラフィーの際の極性官能基の存在または不存在、多相抽出の際の酸性媒体および塩基性媒体中の物質の安定性など。当業者は、所望

10

【0369】

立体異性体を実質的に含まない単一異性体（例えば、鏡像異性体）は、光学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成のような方法を使用して、そのラセミ混合物の分割により、得られる。（「Stereochemistry of Carbon Compounds」（1962）by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., （1975）J. Chromatogr., 113: （3）283-302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、以下を含めた任意の適切な方法により、分離され単離できる：（1）キラル化合物を使ったイオン性ジアステレオマー塩の形成および分別結晶化または他の方法による分離、（2）キラル誘導体化試薬を使

20

【0370】

方法（1）では、ジアステレオマー塩は、鏡像異性的に純粋なキラル塩基（例えば、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチルー β -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）など）と酸性官能基を有する不斉化合物（例えば、カルボン酸およびスルホン酸）との反応により、形成できる。これらのジアステレオマー塩は、分別結晶化またはイオンクロマトグラフィーにより分離するように誘発され得る。これらの光学異性体をアミノ化合物から分離するために、キラルカルボン酸またはスルホン酸（例えば

30

【0371】

あるいは、方法（2）により、分割する基質は、キラル化合物の鏡像異性体と反応されて、ジアステレオマー対を形成する（Eliel, E. and Wilen, S. （1994）Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322）。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物を鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬（例えば、メンチル誘導体）と反応させることに続いて、これらのジアステレオマーを分離し加水分解して遊離の鏡像異性的に濃縮したキサンテンを得ることにより、形成できる。光学純度を決定する方法は

、塩基またはMosherエステル、そのラセミ混合物の酢酸 α -メトキシ- α -（トリフルオロメチル）フェニル（Jacob III. （1982）J. Org. Chem. 47: 4165）の存在下にて、キラルエステル（例えば、メンチルエステル（例えば、（一）メンチルクロロホルメート））を製造する工程、および2種のアトロプ異性体状ジアステレオマーの存在についてNMRスペクトルで分析する工程を包含する。アトロプ化合物の安定なジアステレオマーは、順相および逆相クロマトグラフィーに続いてアトロプ異性体状ナフチル-イソキノリンを分離する方法により、分離され単離できる（Hoye, T., WO96/15111）。方法（3）により、2種の鏡像異性体のラセミ混合物は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーにより、分離できる（「Chiral Liquid Chromatography」（1989）W. J. Lough, Ed

40

50

. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513: 375-378)。濃縮または精製した鏡像異性体は、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を識別するのに使用される方法（例えば、旋光度および円二色性）により、識別できる。

【0372】

（実施例一般セクション）

本発明の化合物を調製する多数の代表的な方法は、本明細書中、例えば、以下の実施例で提供する。これらの方法は、このような調製の本質を例示すると解釈され、適用可能な方法の範囲を限定するとは解釈されない。本発明のある種の化合物は、本発明の他の化合物を調製するための中間体として、使用できる。例えば、本発明の種々のホスホネート化合物の相互変換を以下で説明する。 10

【0373】

（ホスホネートR-リンカーP(O)(OR¹)₂、R-リンカーP(O)(OR¹)(OH)およびR-リンカーP(O)(OH)₂の相互変換）

以下のスキーム32～38では、一般構造R-リンカーP(O)(OR¹)₂（ここで、R¹基は、同一または異なり得る）のホスホネートエステルの調製を描写した。ホスホネートエステルまたはその前駆体に結合したR¹基は、確立された化学変換を使用して、変えられ得る。ホスホネートの相互変換反応は、スキームS32で図示している。スキーム32のR基は、本発明の化合物またはそれらの前駆体にいずれかにおいて、下部構造（すなわち、薬剤「足場」）を表わし、そこに、置換基であるリンカーP(O)(OR¹)₂が結合している。ホスホネート相互変換を行う合成経路の間にて、R内の特定の官能基は、保護され得る。所定のホスホネート変換に使用される方法は、置換基R¹の性質、およびホスホネート基が結合される基質の性質に依存している。ホスホネートエステルの調製および加水分解は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 9 ffで記述されている。 20

【0374】

一般に、ホスホネートエステルの合成は、求核性アミンまたはアルコールと、対応する活性化ホスホネート求電子前駆体とをカップリングすることにより達成され、例えば、ヌクレオシドの5'-ヒドロキシへのクロロホスホネート付加は、ヌクレオシドホスホン酸モノエステルを調製する周知方法である。この活性化前駆体は、いくつかの周知方法により、調製される。これらのプロドラッグを合成するのに有用なクロロホスホネートは、置換1, 3-プロパンジオールから調製される（Wissnerら、(1992) J. Med Chem. 35: 1650）。クロロホスホネートは、対応するクロロホスホランの酸化により、製造され（Andersonら、(1984) J. Org. Chem. 49: 1304）、これは、置換基ジオールと三塩化リンとの反応により、得られる。あるいは、このクロロホスホネート試薬は、置換1, 3-ジオールをオキシ塩化リンで処理することにより、製造される（Patoisら、(1990) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1577）。クロロホスホネート種はまた、対応する環状ホスファイト（これは、順に、クロロホスホランまたはホスホロアミデート中間体のいずれかから製造できる）から、その場で生成され得る（Silverburg, ら、(1996) Tetrahedron Lett., 37: 771-774）。ピロホスフェートまたはリン酸のいずれかから調製したホスホロフルオリデート中間体はまた、環状プロドラッグの調製において、前駆体として作用し得る（Watanabeら、(1988) Tetrahedron Lett., 29: 5763-66）。 30 40

【0375】

本発明のホスホネートプロドラッグはまた、光延反応（Mitsunobu, (1981) Synthesis, 1; Campbell, (1992) J. Org. Chem., 57: 6331）により、その遊離酸から調製され得、また、他の酸カップリング試薬から調製され得、これらには、カルボジイミド（Alexanderら、(1994) C 50

ollect. Czech. Chem. Commun. 59:1853; Casarara, (1992) Bioorg. Med. Chem. Lett., 2:145; Ohashiら、(1988) Tetrahedron Lett., 29:1189)、およびベンゾトリアゾリルオキシトリスー(ジメチルアミノ)ホスホニウム塩(Campagneら、(1993) Tetrahedron Lett., 34:6743)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0376】

ハロゲン化アリールは、ホスファイト誘導体との Ni^{+2} 触媒反応を受けて、ホスホン酸アリール含有化合物が得られる(Balthazarら(1980) J. Org. Chem. 45:5425)。ホスホネートはまた、パラジウム触媒の存在下にて、芳香族トリフレートを使用して、このクロロホスホネートから調製され得る(Petrakisら、(1987) J. Am. Chem. Soc. 109:2831; Luら、(1987) Synthesis, 726)。他の方法では、ホスホン酸アリールエステルは、アニオン転位条件下にて、リン酸アリールから調製される(Melvin(1981) Tetrahedron Lett. 22:3375; Casteelら、(1991) Synthesis, 691)。環状ホスホン酸アルキルのアルカリ金属誘導体とのN-アルコキシアリール塩は、ヘテロアリール-2-ホスホネートリンカーの一般的な合成を提供する(Redmore(1970) J. Org. Chem. 35:4114)。上述の方法はまた、その W^5 基が複素環である化合物に拡大できる。ホスホネートの環状-1, 3-プロパニルプロドラッグはまた、塩基(例えば、ピリジン)の存在下にて、カップリング試薬(例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC))を使用して、ホスホン二酸および置換プロパン-1, 3-ジオールから合成される。1, 3-ジイソプロピルカルボジイミドのような他のカルボジイミドベースのカップリング試薬または水溶性試薬である1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)もまた、環状ホスホネートプロドラッグの合成に利用できる。

【0377】

ホスホネートジエステルS32.1の対応するホスホネートモノエステルS32.2への変換(スキーム32、反応1)は、多数の方法により、達成できる。例えば、エステルS32.1(ここで、 R^1 は、アラルキル基(例えば、ベンジル)である)は、J. Org. Chem., 1995, 60:2946で記述されているように、第三級有機塩基(例えば、ジアザビシクロオクタン(DABCO)またはキヌクリジン)との反応により、モノエステル化合物S32.2に変換できる。この反応は、不活性炭化水素溶媒(例えば、トルエンまたはキシレン)中にて、約110℃で、実行される。ジエステルS32.1(ここで、 R^1 は、アリール基(例えば、フェニル)またはアルケニル基(例えば、アリル)である)のモノエステルS32.2への変換は、エステルS32.1を塩基(例えば、アセトニトリル中の水酸化ナトリウム水溶液または水性テトラヒドロフラン中の水酸化リチウム)で処理することにより、行うことができる。ホスホネートジエステルS32.1(ここで、 R^1 基の一方は、アラルキル(例えば、ベンジル)であり、そして他方は、アルキルである)は、例えば、炭素触媒上パラジウムを使用する水素化により、モノエステルS32.2(ここで、 R^1 は、アルキルである)に変換できる。 R_1 基の両方がアルケニル(例えば、アリル)であるホスホネートジエステルは、例えば、アリルカルボキシレートを開裂するためのJ. Org. Chem., 38:3224 1973で記述された手順を使用することにより、必要に応じて、ジアザビシクロオクタンの存在下にて、還流状態で、水性エタノール中で、クロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(Wilkinson触媒)で処理することにより、 R^1 がアルケニルであるモノエステルS32.2に変換できる。

【0378】

ホスホネートジエステルS32.1またはホスホネートモノエステルS32.2の対応するホスホン酸S32.3(スキーム32、反応2および3)への変換は、J. Chem. Soc., Chem. Comm., 739, (1979)で記述されているように、こ

のジエステルまたはモノエステルを臭化トリメチルシリルと反応させることにより、行うことができる。この反応は、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、必要に応じて、シリル化剤（例えば、ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセトアミド）の存在下にて、室温で、行われる。ホスホネートモノエステル S 3 2. 2（ここで、 R^1 は、アラルキル（ベンジル））は、パラジウム触媒で水素化することにより、または含エーテル溶媒（例えば、ジオキサン）中にて塩化水素で処理することにより、対応するホスホン酸 S 3 2. 3 に変換できる。ホスホネートモノエステル S 3 2. 2（ここで、 R^1 は、アルケニル（例えば、アリル）である）は、例えば、*Helv. Chim. Acta.*, 68 : 618, 1985 で記述された手順を使用して、水性有機溶媒（例えば、15% 水性アセトニトリルまたは水性エタノール）中にて、Wilkinson 触媒と反応させることにより、ホスホン酸 S 3 2. 3 に変換できる。ホスホネートエステル S 3 2. 1（ここで、 R^1 は、ベンジルである）のパラジウム触媒水素化分解は、*J. Org. Chem.*, 24 : 434, 1959 で記述されている。ホスホネートエステル S 3 2. 1（ここで、 R^1 は、フェニルである）の白金触媒水素化分解は、*J. Amer. Chem.*, 78 : 2336, 1956 で記述されている。

【0379】

ホスホネートモノエステル S 3 2. 2 のホスホネートジエステル S 3 2. 1 への変換（スキーム 3 2、反応 4）（ここで、新たに導入した R^1 基は、アルキル、アラルキル、ハロアルキル（例えば、クロロエチル）またはアラルキルである）は、カップリング剤の存在下にて、基質 S 3 2. 2 がヒドロキシ化合物 R^1 OH と反応される多数の反応により、行うことができる。典型的には、第二ホスホネートエステル基は、最初に導入されたホスホネートエステル基とは異なり、すなわち、 R^1 に続いて R^2 が導入され、ここで、 R^1 および R^2 の各々は、アルキル、アラルキル、ハロアルキル（例えば、クロロエチル）またはアラルキルであり（スキーム 3 2、反応 4 a）、それにより、S 3 2. 2 は、S 3 2. 1 a に変換される。適当なカップリング剤には、カルボキシレートエステルを調製するのに使用されるものがあり、これには、カルボジイミド（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドであって、この場合、その反応は、好ましくは、塩基性有機溶媒（例えば、ピリジン）中で、行われる）、または（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PYBOP, Sigma）（この場合、その反応は、第三級有機塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下にて、極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、実行される）、または Aldrich 1-2（Aldrich）（この場合、その反応は、トリアリールホスフィン（例えば、トノフェニルホスフィン）の存在下にて、塩基性溶媒（例えば、ピリジン）中で、実行される）が挙げられる。あるいは、ホスホネートモノエステル S 3 2. 1 のジエステル S 3 2. 2 への変換は、上記のように（スキーム 7）、光延反応を使用することにより、行われる。その基質は、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリアリールホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物 R^1 OH と反応される。あるいは、ホスホネートモノエステル S 3 2. 2 は、ホスホネートジエステル S 3 2. 1 に変換でき、ここで、このモノエステルをハライド R^1 Br と反応させることにより導入された R^1 基は、アルケニルまたはアリールアルキルであり、ここで、 R^1 は、アルケニルまたはアリールアルキルである。このアルキル化反応は、塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下にて、極性有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル）中で、行われる。あるいは、このホスホネートモノエステルは、2 段階手順で、このホスホネートジエステルに変換される。第一段階では、ホスホネートモノエステル S 3 2. 2 は、*Organic Phosphorus Compounds*, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17 で記述されているように、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどと反応させることにより、クロロ類似物 $-P(O)(OR^1)Cl$ に変換でき、そのように得られた生成物である $-P(O)(OR^1)Cl$ は、次いで、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物 R^1 OH と反応されて、ホスホネートジエステル S 3 2. 1 が得られる。

【0380】

ホスホン酸 R-リンカー P(O)(OH)₂ は、成分 R¹ OH または R¹ Br の 1 モル割合だけを使用すること以外は、ホスホネートジエステル R-リンカー P(O)(OR¹)₂ S32.1 を調製するために上で記述した方法により、ホスホネートモノエステル RP(O)(OR¹)(OH) (スキーム 32、反応 5) に変換できる。ホスホン酸ジアルキルは、以下の方法に従って、調製され得る：Quastら (1974) Synthesis 490；Stowellら (1990) Tetrahedron Lett. 3261；US 5663159。

【0381】

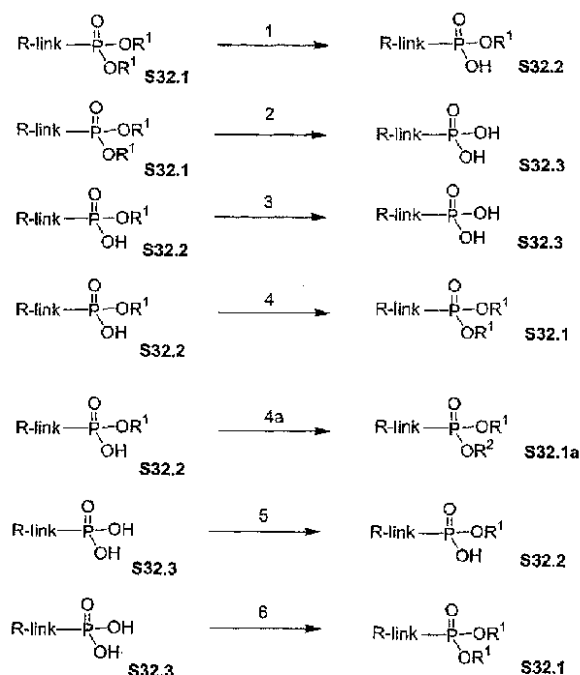
ホスホン酸 R-リンカー P(O)(OH)₂ S32.3 は、カップリング剤 (Aldrich 10
 rithiol-2 (Aldrich) およびトリフェニルホスフィン) の存在下にて、
 ヒドロキシ化合物 R¹ OH とのカップリング反応により、ホスホネートジエステル R-
 リンカー P(O)(OR¹)₂ S32.1 (スキーム 32、反応 6) に変換できる。この
 反応は、塩基性溶媒 (例えば、ピリジン) 中で、行われる。あるいは、ホスホン酸 S32
 .3 は、ピリジン中にて、約 70 °C で、例えば、フェノールおよびジシクロヘキシルカル
 ボジイミドを使用するカップリング反応により、ホスホン酸エステル S32.1 (ここで
 、R¹ は、アリール (例えば、フェニル) である) に変換できる。あるいは、ホスホン酸
 S32.3 は、アルキル化反応により、ホスホン酸エステル S32.1 (ここで、R¹ は
 、アルケニルである) に変換できる。このホスホン酸は、極性有機溶媒 (例えば、アセト
 ニトリル溶液) 中にて、還流温度で、塩基 (例えば、炭酸セシウム) の存在下にて、臭化 20
 アルケニル R¹ Br と反応されて、ホスホン酸エステル S32.1 が得られる。

【0382】

(スキーム 32)

【0383】

【化158】



(ホスホネートカルバメートの調製)

ホスホン酸エステルは、カルバメート連鎖を含有し得る。カルバメートの調製は、Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A. R. Katritzky, ed., Pergamon, 1995, Vol. 6, p. 416 ff および Organic Functional Group Preparations, by S. R. Sandler and W. 50

K a r o , A c a d e m i c P r e s s , 1 9 8 6 , p . 2 6 0 f f で記述されている。そのカルバモイル基は、E l l i s , U S 2 0 0 2 / 0 1 0 3 3 7 8 A 1 a n d H a j i m a , U S 6 0 1 8 0 4 9 の教示を含めて、当該技術分野で公知の方法に従って、水酸基の反応により、形成され得る。

【0384】

スキーム33は、このカルバメート連鎖を合成する種々の方法を図示している。スキーム33で示すように、カルバメートを生成する一般的な反応では、アルコールS33.1は、本明細書中で記述したようにして、活性化誘導体S33.2に変換され、ここで、L v は、脱離基（例えば、ハロ、イミダゾリル、ベンゾトリアゾイルなど）である。次いで、活性化誘導体S33.2は、アミンS33.3と反応されて、カルバメート生成物S33.4が得られる。スキーム33の例1～7は、この一般的な反応を行う方法を描写している。例8～10は、カルバメートを調製する代替的な反応を図示している。

10

【0385】

スキーム33、例1は、アルコールS33.5のクロロホルム誘導体を使用するカルバメートの調製を図示している。この手順では、アルコールS33.5は、O r g . S y n . C o l l . V o l . 3 , 1 6 7 , 1 9 6 5 で記述されているように、不活性溶媒（例えば、トルエン）中にて、約0℃で、ホスゲンと反応されるか、またはO r g . S y n . C o l l . V o l . 6 , 7 1 5 , 1 9 8 8 で記述されているように、同等な試薬（例えば、トリクロロメトキシクロロホルメート）と反応されて、クロロホルメートS33.6が得られる。次いで、後者の化合物は、有機塩基または無機塩基の存在下にて、アミン成分S33.3と反応されて、カルバメートS33.7が得られる。例えば、クロロホルミル化合物S33.6は、O r g . S y n . C o l l . V o l . 3 , 1 6 7 , 1 9 6 5 で記述されているように、水混和性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、水酸化ナトリウム水溶液の存在下にて、アミンS33.3と反応されて、カルバメートS33.7が得られる。あるいは、この反応は、ジクロロメタン中で、有機塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミンまたはジメチルアミノピリジン）の存在下にて、実行される。

20

【0386】

スキーム33、例2は、クロロホルメート化合物S33.6とイミダゾールとの反応でイミダゾリジドS33.8を生成することを描写している。次いで、このイミダゾリジド生成物は、アミンS33.3と反応されて、カルバメートS33.7が得られる。このイミダゾリジドの調製は、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、0℃で、実行され、このカルバメートの調製は、J . M e d . C h e m . , 1 9 8 9 , 3 2 , 3 5 7 で記述されているように、類似の溶媒中にて、室温で、必要に応じて、塩基（例えば、ジメチルアミノピリジン）の存在下にて、行われる。

30

【0387】

スキーム33、例3は、クロロホルメートS33.6と活性化ヒドロキシル化合物R"OHとの反応により混合炭酸エステルS33.10を得ることを描写している。この反応は、不活性有機溶媒（例えば、エーテルまたはジクロロメタン）中で、塩基（例えば、ジシクロヘキシルアミンまたはトリエチルアミン）の存在下にて、行われる。ヒドロキシル成分R"OHは、スキーム33で示された化合物S33.19～S33.24および類似化合物の群から選択される。例えば、もし、成分R"OHがヒドロキシベンゾトリアゾールS33.19、N-ヒドロキシスクシンイミドS33.20またはペンタクロロフェノールS33.21であるなら、C a n . J . C h e m . , 1 9 8 2 , 6 0 , 9 7 6 で記述されているように、含エーテル溶媒中で、ジシクロヘキシルアミンの存在下にて、このクロロホルメートとヒドロキシル化合物との反応により、混合したカーボネートS33.10が得られる。成分R"OHがペンタフルオロフェノールS33.22または2-ヒドロキシピリジンS33.23である類似の反応は、S y n . , 1 9 8 6 , 3 0 3 , a n d C h e m . B e r . 1 1 8 , 4 6 8 , 1 9 8 5 で記述されているように、含エーテル溶媒中で、トリエチルアミンの存在下にて、実行される。

40

【0388】

50

スキーム 33、例 4 は、アルキルオキシカルボニルイミダゾール S 33. 8 を使用するカルバメートの調製を図示している。この手順では、アルコール S 33. 5 は、等モル量のカルボニルジイミダゾール S 33. 11 と反応されて、中間体 S 33. 8 を調製する。この反応は、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフラン）中にて、行われる。次いで、アシルオキシイミダゾール S 33. 8 は、等モル量のアミン R'NH₂ と反応されて、カルバメート S 33. 7 が得られる。この反応は、Tet. Lett., 42, 2001, 5227 で記述されているように、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて実行されて、カルバメート S 33. 7 が得られる。

【0389】

スキーム 33、例 5 は、中間体アルコキシカルボニルベンゾトリアゾール S 33. 13 によるカルバメートの調製を図示している。この手順では、アルコール ROH は、室温で、等モル量のベンゾトリアゾールカルボニルクロライド S 33. 12 と反応されて、アルコキシカルボニル生成物 S 33. 13 が得られる。この反応は、Synthesis, 1977, 704 で記述されているように、有機溶媒（例えば、トルエン）中で、第三級有機アミン（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、実行される。次いで、その生成物は、アミン R'NH₂ と反応されて、カルバメート S 33. 7 が得られる。この反応は、Synthesis, 1977, 704 で記述されているように、トルエンまたはエタノール中にて、室温～約 80℃ で、行われる。

【0390】

スキーム 33、例 6 は、カルバメートの調製を図示しており、ここで、カーボネート (R''O)₂CO S 33. 14 は、アルコール S 33. 5 と反応されて、中間体アルキルオキシカルボニル S 33. 15 が得られる。次いで、後者の試薬は、アミン R'NH₂ と反応されて、カルバメート S 33. 7 が得られる。試薬 S 33. 15 がヒドロキシベンゾトリアゾール S 33. 19 から誘導される手順は、Synthesis, 1993, 908 で記述されている；試薬 S 33. 15 が N-ヒドロキシスクシンイミド S 33. 20 から誘導される手順は、Tet. Lett., 1992, 2781 で記述されている；試薬 S 33. 15 が 2-ヒドロキシピリジン S 33. 23 から誘導される手順は、Tet. Lett., 1991, 4251 で記述されている；試薬 S 33. 15 が 4-ニトロフェノール S 33. 24 から誘導される手順は、Synthesis, 1993, 103 で記述されている。等モル量のアルコール ROH とカーボネート S 33. 14 との間の反応は、不活性有機溶媒中にて、室温で、行われる。

【0391】

スキーム 33、例 7 は、アルコキシカルボニルアジド S 33. 16 からのカルバメートの調製を図示している。この手順では、クロロギ酸アルキル S 33. 6 は、アジド（例えば、アジ化ナトリウム）と反応されて、アルコキシカルボニルアジド S 33. 16 が得られる。次いで、後者の化合物は、等モル量のアミン R'NH₂ と反応されて、カルバメート S 33. 7 が得られる。この反応は、例えば、Synthesis, 1982, 404 で記述されているように、室温で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中にて、行われる。

【0392】

スキーム 33、例 8 は、アルコール ROH とアミン S 33. 17 のクロロホルミル誘導体との間の反応によるカルバメートの調製を図示している。この手順（これは、Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 647 で記述されている）では、反応物は、室温で、非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル）中で、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、混ぜ合わされて、カルバメート S 33. 7 が得られる。

【0393】

スキーム 33、例 9 は、アルコール ROH とイソシアネート S 33. 18 との間の反応によるカルバメートの調製を図示している。この手順（これは、Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wi

10

20

30

40

50

ley, 1953, p. 645で記述されている)では、反応物は、室温で、非プロトン性溶媒(例えば、エーテルまたはジクロロメタン)中にて、混ぜ合わせられて、カルバメートS33.7が得られる。

【0394】

スキーム33、例10は、アルコールROHとアミンR'NH₂との間の反応によるカルバメートの調製を図示している。この手順(これは、Chem. Lett. 1972, 373で記述されている)では、反応物は、室温で、非プロトン性有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)中で、第三級塩基(例えば、トリエチルアミン)およびセレンの存在下にて、混ぜ合わされる。その溶液に一酸化炭素が通され、反応が進行して、カルバメートS33.7が得られる。

10

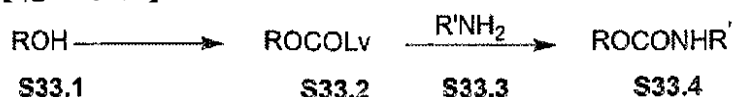
【0395】

(スキーム33. カルバメートの調製)

(一般的な反応)

【0396】

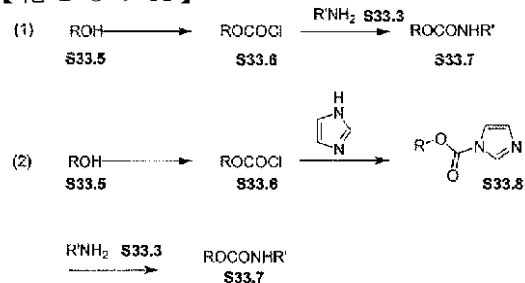
【化159】



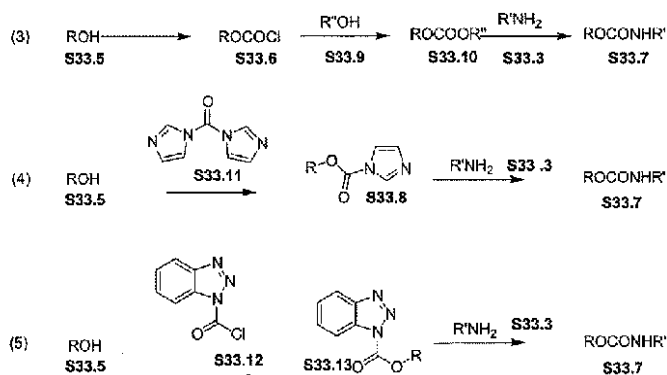
(例)

【0397】

【化159A】



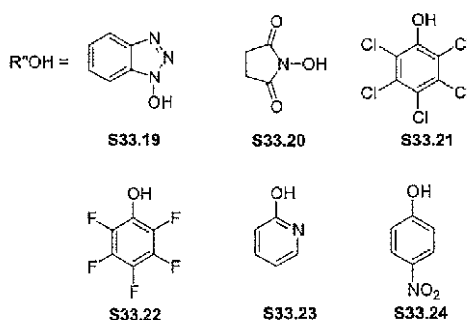
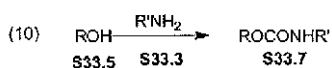
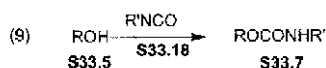
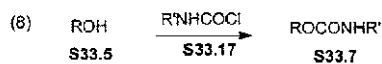
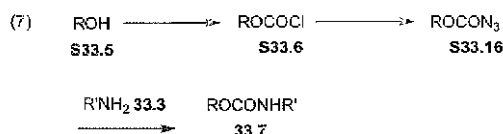
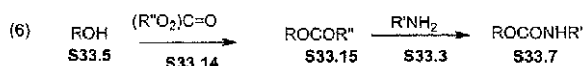
30



40

【0398】

【化 1 6 0】



10

20

(カルボアルコキシ置換ホスホネートビスアミデート、モノアミデート、ジエステルおよびモノエステルの調製)

ホスホン酸をアミデートおよびエステルに変換する多数の方法が利用可能である。1群の方法では、このホスホン酸は、単離し活性化した中間体(例えば、塩化ホスホリル)に変換されるか、またはアミンまたはヒドロキシ化合物との反応のためにその場で活性化されるか、いずれかである。

30

【0399】

ホスホン酸の塩化ホスホリルへの変換は、例えば、J. Gen. Chem. USSR, 1983, 53, 480, Zh. Obshchei Khim., 1958, 28, 1063またはJ. Org. Chem., 1994, 59, 6144で記述されているように、塩化チオニルと反応させることにより、またはJ. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3251またはJ. Org. Chem., 1994, 59, 6144で記述されているように、塩化オキサリルと反応させることにより、またはJ. Org. Chem., 2001, 66, 329またはJ. Med. Chem., 1995, 38, 1372で記述されているように、五塩化リンと反応させることにより、いずれかにより、達成される。次いで、得られた塩化ホスホリルは、塩基の存在下にて、アミンまたはヒドロキシ化合物と反応されて、これらのアミデートまたはエステル生成物が得られる。

40

【0400】

ホスホン酸は、J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1991) 312またはNucleosides & Nucleotides (2000) 19:1885で記述されているように、カルボニルジイミダゾールと反応させることにより、活性化イミダゾリル誘導体に変換される。活性化スルホニルオキシ誘導体は、ホスホン酸と塩化トリクロロメチルスルホニルとを反応させることにより、またはTet. Lett. (19

50

96) 7857またはBioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8: 663で記述されているように、塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニルと反応させることにより、得られる。活性化されたスルホニルオキシ誘導体は、次いで、アミンまたはヒドロキシ化合物と反応されて、アミデートまたはエステルが得られる。

【0401】

あるいは、このホスホン酸およびアミンまたはヒドロキシ反応物は、ジイミドカップリング剤の存在下にて、混ぜ合わせられる。ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下でのカップリング反応によるホスホン酸アミデートおよびエステルの調製は、例えば、J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1991) 312またはColl. Czech. Chem. Comm. (1987) 52: 2792で記述されている。ホスホン酸を
10
活性化およびカップリングするためのエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミドの使用は、Tet. Lett., (2001) 42: 8841またはNucleosides & Nucleotides (2000) 19: 1885で記述されている。

【0402】

ホスホン酸からアミデートおよびエステルを調製するための多数の追加カップリング試薬が記述されている。これらの試薬には、Aldrichiol-2、およびPYBOP
およびBOP（これらは、J. Org. Chem., 1995, 60, 5214およびJ. Med. Chem. (1997) 40: 3842で記述されている）、メシチレン-2
スルホニル-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール(MSNT)（これらは、J. Med. Chem. (1996) 39: 4958で記述されている）、ジフェニルホスホ
20
リルアジド（これらは、J. Org. Chem. (1984) 49: 1158で記述されている）、1-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール(TPSNT)（これは、Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8: 1013で記述されている）、プロモトリス（ジメチルアミノ）ホ
スホニウムヘキサフルオロホスフェート(Brop)（これは、Tet. Lett., (1996) 37: 3997で記述されている）、2-クロロ-5, 5-ジメチル-2-オ
キソ-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン（これは、Nucleosides Nucle
eotides 1995, 14, 871で記述されている）、およびクロロリン酸ジフ
ェニル（これは、J. Med. Chem., 1988, 31, 1305で記述されている）
30
）が挙げられる。

【0403】

ホスホン酸は、光延反応により、アミデートおよびエステルに変換され、ここで、このホスホン酸およびアミンまたはヒドロキシ反応物は、トリアリールホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下にて、混ぜ合わせる。その手順は、Org. Lett., 2001, 3, 643, or J. Med. Chem., 1997, 40, 3842で記述されている。

【0404】

ホスホン酸エステルはまた、適当な塩基の存在下にて、ホスホン酸とハロ化合物との間の反応により、得られる。この方法は、例えば、Anal. Chem., 1987, 59, 1056、またはJ. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 1993
40
, 19, 2303, またはJ. Med. Chem., 1995, 38, 1372、またはTet. Lett., 2002, 43, 1161で記述されている。

【0405】

スキーム34～37は、ホスホネートエステルおよびホスホン酸の、カルボアルコキシ置換ホスホロビスアミデート（スキーム34）、ホスホロアミデート（スキーム35）、ホスホネートモノエステル（スキーム36）およびホスホネートジエステル（スキーム37）への変換を図示している。スキーム38は、ゲミージアルキルアミノホスホネート試薬の合成を図示している。

【0406】

スキーム34は、ホスホネートジエステルS34. 1をホスホロビスアミデートS34
50

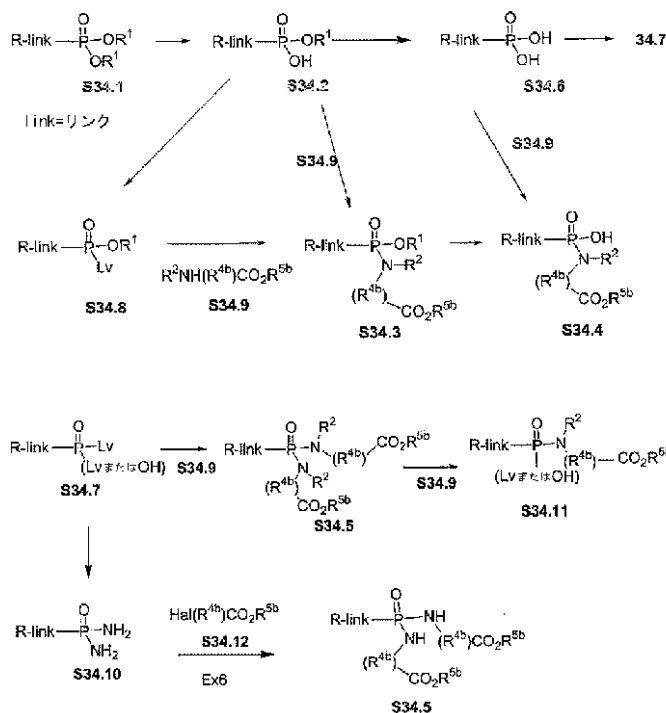
． 5 に変換する種々の方法を図示している。ジエステル S 3 4 . 1 (これは、先に記述したようにして、調製した) は、モノエステル S 3 4 . 2 またはホスホン酸 S 3 4 . 6 のいずれかに加水分解される。これらの変換に使用される方法は、上で記述されている。モノエステル S 3 4 . 2 は、アミノエステル S 3 4 . 9 と反応させることにより、モノアミデート S 3 4 . 3 に変換され、ここで、 R^2 基は、H またはアルキルである； R^{4b} 基は、二価アルキレン部分 (例えば、 CHCH_3 、 CHCH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})$ など)、または天然または変性アミノ酸で存在している側鎖基である；そして R^{5b} 基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはイソブチル)； $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリール (例えば、フェニルまたは置換フェニル)；または $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリールアルキル (例えば、ベンジルまたはベンズヒド 10
リル) である。これらの反応物は、必要に応じて、活性化剤 (例えば、ヒドロキシベンゾトリアゾール) の存在下にて、J. Am. Chem. Soc., (1957) 79: 3575 で記述されているように、カップリング剤 (例えば、カルボジイミド (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド)) の存在下で、混ぜ合わされて、アミデート生成物 S 3 4 . 3 が得られる。このアミデート形成反応はまた、BOP (これは、J. Org. Chem. (1995) 60: 5214 で記述されている)、Aldrichiol、PYBOP、およびアミドおよびエステルの調製に使用される類似のカップリング剤の存在下にて、行われる。あるいは、反応物 S 3 4 . 2 および S 3 4 . 9 は、光延反応により、モノアミデート S 3 4 . 3 に変換される。光延反応によるアミデートの調製は、J. Med. Chem. (1995) 38: 2742 で記述されている。これらの反応物の等モル量は、 20
不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中で、トリアリールホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下にて、混ぜ合わせられる。そのように得られたモノアミデートエステル S 3 4 . 3 は、次いで、アミデートホスホン酸 S 3 4 . 4 に変換される。この加水分解反応に使用される条件は、先に記述したように、 R^1 基の性質に依存している。ホスホン酸アミデート S 3 4 . 4 は、次いで、上記のように、アミノエステル S 3 4 . 9 と反応されて、ビスアミデート生成物 S 3 4 . 5 が得られ、ここで、それらのアミノ置換基は、同一または異なる。あるいは、ホスホン酸 S 3 4 . 6 は、2 種の異なるアミノエステル試薬 (すなわち、 R^2 、 R^{4b} または R^{5b} が異なる S 3 4 . 9) で同時に 30
処理され得る。得られたビスアミデート生成物 S 3 4 . 5 の混合物は、次いで、例えば、

【0407】

(スキーム 34)

【0408】

【化 1 6 1】



10

20

この手順の一例は、スキーム 3 4、例 1 で示す。この手順では、ホスホン酸ジベンジル S 3 4. 1 4 は、J. O r g. C h e m. , 1 9 9 5, 6 0, 2 9 4 6 で記述されているように、トルエン中にて、還流状態で、ジアザビシクロオクタン (D A B C O) と反応されて、ホスホン酸モノベンジル S 3 4. 1 5 が得られる。次いで、その生成物は、ピリジン中にて、等モル量のアラニン酸エチル S 3 4. 1 6 およびジシクロヘキシルカルボジイミドと反応されて、アミデート生成物 S 3 4. 1 7 が得られる。次いで、ベンジル基が、例えば、パラジウム触媒上での水素化分解によって除去されて、モノ酸生成物 S 3 4. 1 8 が得られ、これは、次いで、J. M e d. C h e m. (1 9 9 7) 4 0 (2 3) : 3 8 4 2 に従って、不安定にされ得る。次いで、この化合物 S 3 4. 1 8 は、J. M e d. C h e m. , 1 9 9 5, 3 8, 2 7 4 2 で記述されているように、光延反応にて、ロイシン酸エチル S 3 4. 1 9、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートと反応されて、ビスアミデート生成物 S 3 4. 2 0 が得られる。

30

【 0 4 0 9 】

上記手順を使用するが、ロイシン酸エチル S 3 4 . 1 9 またはアラニン酸エチル S 3 4 . 1 6 に代えて、異なるアミノエステル S 3 4 . 9 を使用して、対応する生成物 S 3 4 . 5 が得られる。

【 0 4 1 0 】

あるいは、ホスホン酸 S 3 4 . 6 は、上記カップリング反応を使用することにより、ビスアミデート S 3 4 . 5 に変換される。この反応は、1 段階（この場合、生成物 S 3 4 . 5 に存在している窒素関連置換基は、同一である）または 2 段階（この場合、この窒素関連置換基は、異なり得る）で実行される。

40

【 0 4 1 1 】

この方法の一例は、スキーム 34、例 2 で示されている。この手順では、ホスホン酸 S34.6 は、例えば、J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1991, 1063 で記述されているように、ピリジン溶液中にて、過剰のフェニルアラニン酸エチル S34.21 およびジシクロヘキシルカルボジイミドと反応されて、ビスアミデート生成物 S34.22 が得られる。

【 0 4 1 2 】

上記手順を使用するが、フェニルアラニン酸エチルに代えて、異なるアミノエステル S 3 4 . 9 を使用して、対応する生成物 S 3 4 . 5 が得られる。

50

【0413】

さらに別の例として、ホスホン酸 S 3 4 . 6 は、モノまたはビスー活性誘導体 S 3 4 . 7 に変換され、ここ、Lv は、脱離基（例えば、クロロ、イミダゾリル、トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシなど）である。ホスホン酸の塩化物 S 3 4 . 7 (Lv = Cl) への変換は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17 で記述されているように、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどとの反応により、行われる。ホスホン酸のモノイミダゾリン S 3 4 . 7 (Lv = イミダゾリル) への変換は、J. Med. Chem., 2002, 45, 1284 および J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312 で記述されている。あるいは、このホスホン酸は、Nucleosides and Nucleotides, 2000, 10, 1885 で記述されているように、塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニルとの反応により、活性化される。活性化された生成物は、次いで、塩基の存在下にて、アミノエステル S 3 4 . 9 と反応されて、ビスアミデート S 3 4 . 5 が得られる。この反応は、1 段階（この場合、生成物 S 3 4 . 5 に存在している窒素置換基は、同一である）または中間体 S 3 4 . 11 を介した 2 段階（この場合、この窒素置換基は、異なり得る）で実行される。

10

【0414】

これらの方法の例は、スキーム 3 4、例 3 および 5 で示す。スキーム 3 4、例 3 で図示した手順では、ホスホン酸 S 3 4 . 6 は、Zh. Obschei Khim., 1958, 28, 1063 で記述されているように、10 モル当量の塩化チオニルと反応されて、ジクロロ化合物 S 3 4 . 23 が得られる。この生成物は、次いで、還流温度で、極性非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル）中で、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、セリン酸ブチル S 3 4 . 24 と反応されて、ビスアミデート生成物 S 3 4 . 25 が得られる。

20

【0415】

上記手順を使用するが、セリン酸ブチル S 3 4 . 24 に代えて、異なるアミノエステル S 3 4 . 9 を使用して、対応する生成物 S 3 4 . 5 が得られる。

【0416】

スキーム 3 4、例 5 で図示した手順では、ホスホン酸 S 3 4 . 6 は、J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312 で記述されているように、カルボニルジイミダゾールと反応されて、イミダゾリジド S 3 4 . 32 が得られる。この生成物は、次いで、アセトニトリル溶液中にて、1 モル当量のアラニン酸エチル S 3 4 . 33 と反応されて、一置換生成物 S 3 4 . 34 が得られる。後者の化合物は、次いで、カルボニルジイミダゾールと反応されて、活性化中間体 S 3 4 . 35 が生成し、この生成物は、次いで、同じ条件下にて、N-メチルアラニン酸エチル S 3 4 . 33a と反応されて、ビスアミデート生成物 S 3 4 . 36 が得られる。

30

【0417】

上記手順を使用するが、アラニン酸エチル S 3 4 . 33 または N-メチルアラニン S 3 4 . 33a に代えて、異なるアミノエステル S 3 4 . 9 を使用して、対応する生成物 S 3 4 . 5 が得られる。

40

【0418】

中間体モノアミデート S 3 4 . 3 はまた、まず、上記手順を使用して、モノエステル S 3 4 . 2 を活性化誘導体 S 3 4 . 8（ここで、Lv は、脱離基（例えば、ハロ、イミダゾリルなど）から調製される。生成物 S 3 4 . 8 は、次いで、塩基（例えば、ピリジン）の存在下にて、アミノエステル S 3 4 . 9 と反応されて、中間体モノアミデート生成物 S 3 4 . 3 が得られる。後者の化合物は、次いで、上記のように、その R¹ 基を除去することにより、そして、その生成物をアミノエステル S 3 4 . 9 とカップリングすることにより、ビスアミデート S 3 4 . 5 に変換される。

【0419】

この手順の一例（ここで、そのホスホン酸は、クロロ誘導体 S 3 4 . 26 に変換するこ

50

とにより、活性化される)は、スキーム34、例4で示されている。この手順では、ホスホン酸モノベンジルエステルS34.15は、Tet. Let., 1994, 35, 4097で記述されているように、ジクロロメタン中にて、塩化チオニルと反応されて、塩化ホスホリルS34.26が得られる。この生成物は、次いで、アセトニトリル溶液中にて、室温で、1モル当量の3-アミノ-2-メチルプロピオン酸エチルS34.27と反応されて、モノアミデート生成物S34.28が得られる。後者の化合物は、酢酸エチル中にて、炭素上5%パラジウム触媒で水素化されて、モノ酸生成物S34.29が得られる。この生成物は、テトラヒドロフラン中にて、等モル量のアラニン酸ブチルS34.30、トリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリエチルアミンとの光延カップリング手順を受けて、ビスアミデート生成物S34.31が得られる。

10

【0420】

上記手順を使用するが、3-アミノ-2-メチルプロピオン酸エチルS34.27またはアラニン酸ブチルS34.30に代えて、異なるアミノエステルS34.9を使用して、対応する生成物S34.5が得られる。

【0421】

活性化ホスホン酸誘導体S34.7はまた、ジアミノ化合物S34.10を介して、ビスアミデートS34.5に変換される。アンモニアとの反応による活性化ホスホン酸誘導体(例えば、塩化ホスホリル)の対応するアミノ類似物S34.10への変換は、Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir著、Wiley, 1976で記述されている。ジアミノ化合物S34.10は、次いで、高温にて、極性溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド)中で、塩基(例えば、4,4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)または炭酸カリウム)の存在下にて、ハロエステルS34.12(Hal=ハロゲン、すなわち、F、Cl、Br、I)と反応されて、ビスアミデートS34.5が得られる。あるいは、S34.6は、2種の異なるアミノエステル試薬(すなわち、R^{4b}またはR^{5b}が異なるS34.12)で同時に処理され得る。次いで、得られたビスアミデート生成物S34.5の混合物は、例えば、クロマトグラフィーにより、分離可能であり得る。

20

【0422】

この手順の一例は、スキーム34、例6で示す。この方法では、ジクロロホスホネートS34.23は、アンモニアと反応されて、ジアミドS34.37が得られる。この反応は、環流温度で、水溶液、水性アルコール溶液またはアルコール溶液中にて、実行される。得られたジアミノ化合物は、次いで、極性有機溶媒(例えば、N-メチルピロリジノン)中にて、約150℃で、塩基(例えば、炭酸カリウム)の存在下にて、また、必要に応じて、触媒量のヨウ化カリウムの存在下にて、2モル当量の2-ブロモ-3-メチル酪酸エチルS34.38と反応されて、ビスアミデート生成物S34.39が得られる。

30

【0423】

上記手順を使用するが、2-ブロモ-3-メチル酪酸エチルS34.38に代えて、異なるハロエステルS34.12を使用して、対応する生成物S34.5が得られる。

【0424】

スキーム34で示した手順はまた、ビスアミデートの調製にも適用でき、ここで、そのアミノエステル部分は、異なる官能基を取り込む。スキーム34、例7は、チロシンから誘導したビスアミデートの調製を図示している。この手順では、モノイミダゾリドS34.32は、例5で記述しているように、チロシン酸プロピルS34.40と反応されて、モノアミデートS34.41を生じる。この生成物は、カルボニルジイミダゾールと反応されて、イミダゾリドS34.42が得られ、この物質は、追加のモル当量のチロシン酸プロピルと反応されて、ビスアミデート生成物S34.43を生成する。

40

【0425】

上記手順を使用するが、チロシン酸プロピルS34.40に代えて、異なるアミノエステルS34.9を使用して、対応する生成物S34.5が得られる。上記手順の2段階で使用されるアミノエステルは、同一または異なり得、その結果、同一または異なるアミノ

50

置換基を有するビスアミデートが調製される。

【0426】

スキーム35は、ホスホネートモノアミデートを調製する方法を図示している。

【0427】

1手順では、ホスホネートモノエステルS34.1は、スキーム34で記述されるように、活性化誘導体S34.8に変換される。この化合物は、次いで、上記のように、塩基の存在下にて、アミノエステルS34.9と反応されて、モノアミデート生成物S35.1が得られる。

【0428】

この手順は、スキーム35、例1で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノフェニルS35.7は、例えば、J. Gen. Chem. USSR., 1983, 32, 367で記述されているように、塩化チオニルと反応されて、クロロ生成物S35.8が得られる。この生成物は、次いで、スキーム34で記述されているように、アラニン酸エチルS35.9と反応されて、アミデートS35.1を生じる。

【0429】

上記手順を使用するが、アラニン酸エチルS35.9に代えて、異なるアミノエステルS34.9を使用して、対応する生成物S35.1が得られる。

【0430】

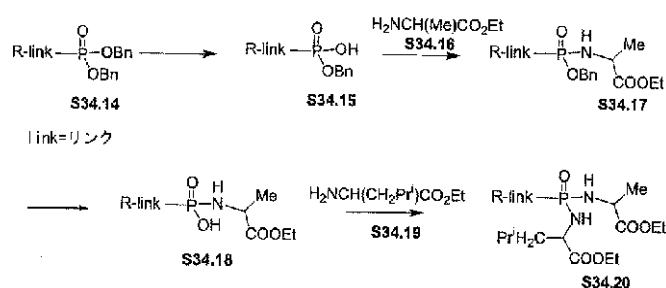
あるいは、ホスホネートモノエステルS34.1は、スキーム34で記述されているように、アミノエステルS34.9とカップリングされて、アミデートS35.1が生じる。必要なら、R¹置換基は、次いで、初期開裂により変化されて、ホスホン酸S35.2が得られる。この変換の手順は、R¹基の性質に依存しており、そして上で記述されている。このホスホン酸は、次いで、アミンおよびホスホン酸についてスキーム34で記述した同じカップリング手順（カルボジイミド、Aldrichiol-2、PYBOP、光延反応など）を使用して、ヒドロキシ化合物R³OH（ここで、R³基は、アリール、複素環、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルなどである）との反応により、エステルアミデート生成物S35.3に変換される。

【0431】

（スキーム34、例1）

【0432】

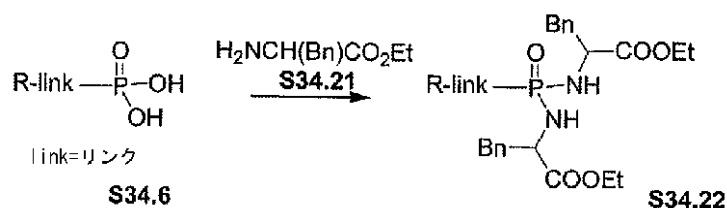
【化162】



（スキーム34、例2）

【0433】

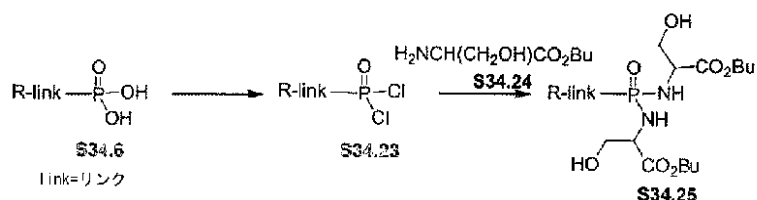
【化163】



（スキーム34、例3）

【0434】

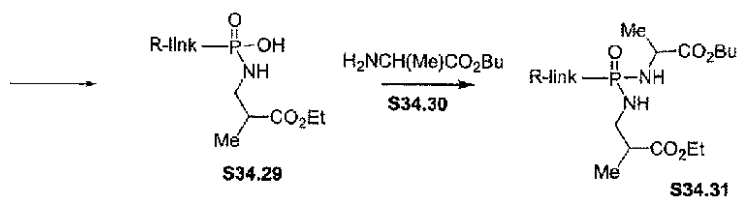
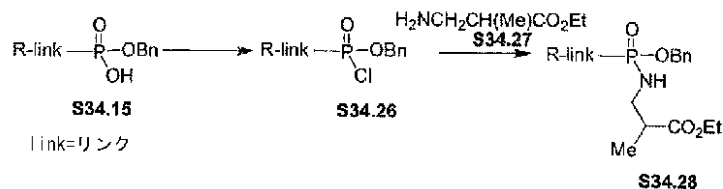
【化164】



(スキーム34、例4)

【0435】

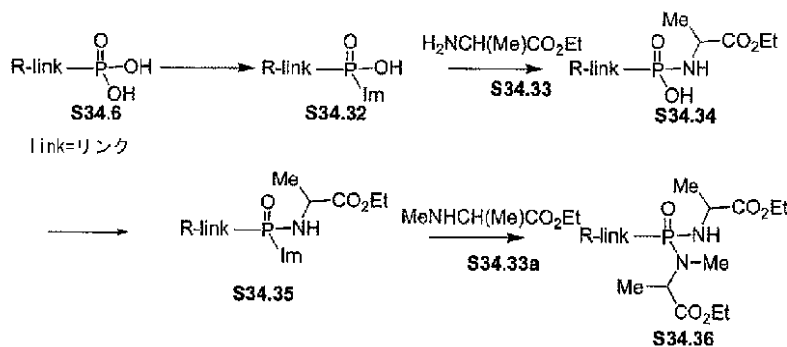
【化164A】



(スキーム34、例5)

【0436】

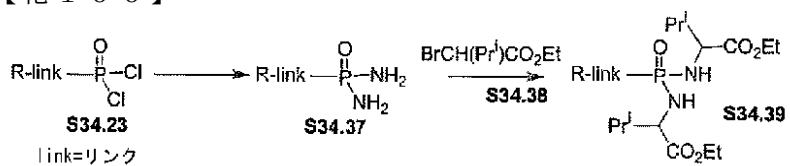
【化165】



(スキーム34、例6)

【0437】

【化166】



(スキーム34、例7)

【0438】

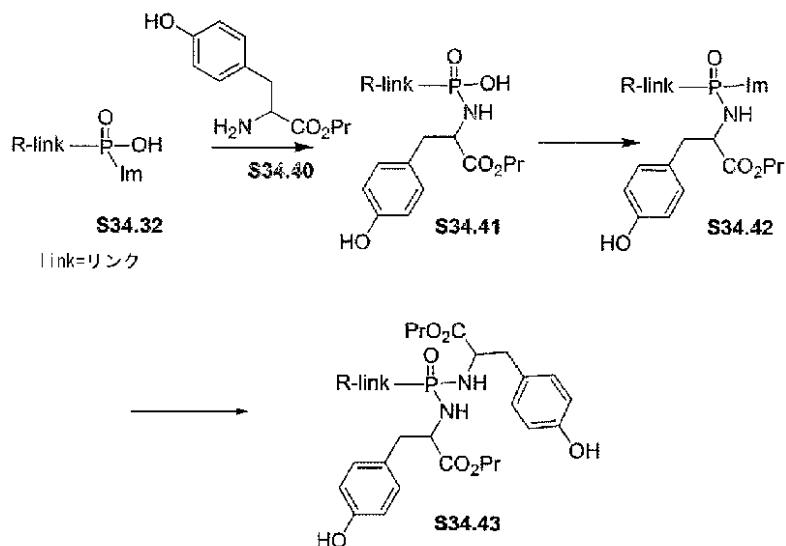
10

20

30

40

【化 1 6 7】



10

この方法の例は、スキーム 35、例 1～3 で示している。例 2 で示した順序では、ホスホン酸モノベンジル S 35. 11 は、上記方法の 1 つを使用して、アラニン酸エチルとの反応により、モノアミデート S 35. 12 に変換される。そのベンジル基は、次いで、酢酸エチル溶液中にて、炭素上 5 % 触媒で触媒水素化することにより除去されて、ホスホン酸アミデート S 35. 13 が得られる。その生成物は、次いで、例えば、Tet. Lett., 2001, 42, 8841 で記述されているように、ジクロロメタン溶液中にて、室温で、等モル量の 1- (ジメチルアミノプロピル) -3- エチルカルボジイミドおよびトリフルオロエタノール S 35. 14 と反応されて、アミデートエステル S 35. 15 が生じる。

20

【0439】

スキーム 35、例 3 で示した順序では、モノアミデート S 35. 13 は、テトラヒドロフラン溶液中にて、室温で、等モル量のジシクロヘキシルカルボジイミドおよび 4- ヒドロキシ-N- メチルピペリジン S 35. 16 とカップリングされて、アミデートエステル生成物 S 35. 17 が生成する。

30

【0440】

上記手順を使用するが、アラニン酸エチル生成物 S 35. 12 に代えて、異なるモノ酸 S 35. 2 を使用し、また、トリフルオロエタノール S 35. 14 または 4- ヒドロキシ-N- メチルピペリジン S 35. 16 に代えて、異なるヒドロキシ化合物 R^3OH を使用して、対応する生成物 S 35. 3 が得られる。

【0441】

あるいは、活性化ホスホネートエステル S 34. 8 は、アンモニアと反応されて、アミデート S 35. 4 が生じる。この生成物は、次いで、スキーム 34 で記述されているように、塩基の存在下にて、ハロエステル S 35. 5 と反応されて、アミデート生成物 S 35. 6 が生成する。もし適当なら、 R^1 基の性質は、上記手順を使用して変えられ、生成物 S 35. 3 が得られる。この方法は、スキーム 35、例 4 で図示されている。この順序では、モノフェニルホスホリルクロライド S 35. 18 は、スキーム 34 で記述されているように、アンモニアと反応されて、アミノ生成物 S 35. 19 が生じる。この物質は、次いで、N- メチルピロリジノン溶液中にて、170℃で、2- ブロモ-3- フェニルプロピオン酸ブチル S 35. 20 および炭酸カリウムと反応されて、アミデート生成物 S 35. 21 が得られる。

40

【0442】

これらの手順を使用するが、2- ブロモ-3- フェニルプロピオン酸ブチル S 35. 20 に代えて、異なるハロエステル S 35. 5 を使用して、対応する生成物 S 35. 6 が得られる。

50

【0443】

モノアミデート生成物 S35.3 はまた、二重に活性化したホスホネート誘導体 S34.7 から調製される。この手順では、その例は、Synlett., 1998, 1, 73 で記述されており、中間体 S34.7 は、限定量のアミノエステル S34.9 と反応されて、モノ置換生成物 S34.11 が得られる。後者の化合物は、次いで、極性有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中にて、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物 R^3OH と反応されて、モノアミデートエステル S35.3 が生じる。

【0444】

この方法は、スキーム 35、例 5 で図示されている。この方法では、ホスホリルジクロライド S35.22 は、ジクロロメタン溶液中にて、1 モル当量の N-メチルチロシン酸エチル S35.23 およびジメチルアミノピリジンと反応されて、モノアミデート S35.24 が生じる。この生成物は、次いで、炭酸カリウムを含有するジメチルホルムアミド中にて、フェノール S35.25 と反応されて、エステルアミデート生成物 S35.26 が生じる。

10

【0445】

これらの手順を使用するが、N-メチルチロシン酸エチル S35.23 またはフェノール S35.25 に代えて、アミノエステル S34.9 および／またはヒドロキシ化合物 R^3OH を使用して、対応する生成物 S35.3 が得られる。

20

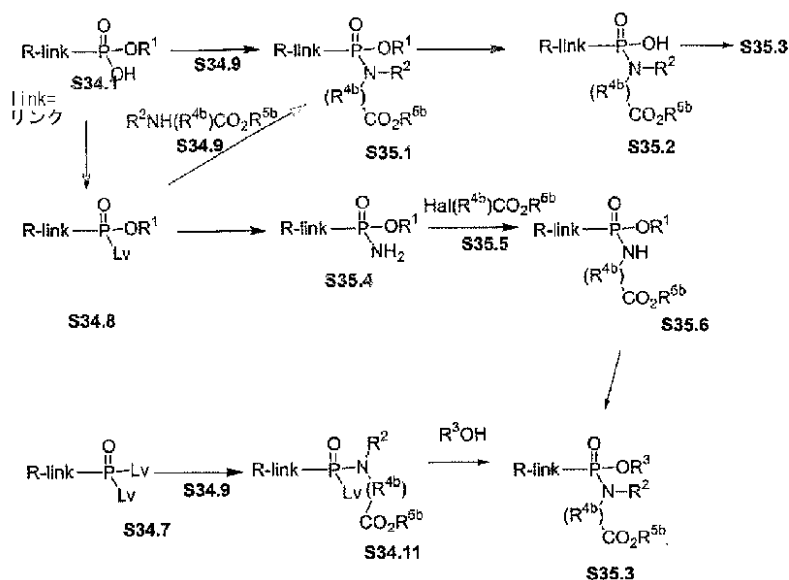
【0446】

(スキーム 35)

20

【0447】

【化168】



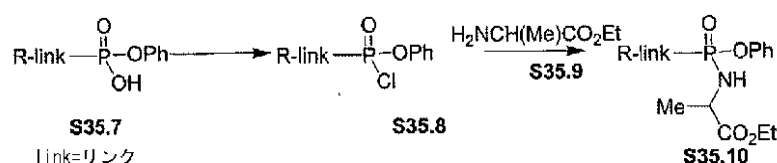
30

(スキーム 35、例 1)

40

【0448】

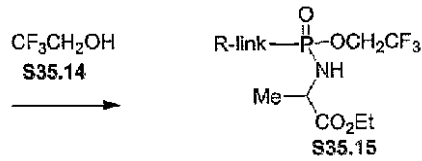
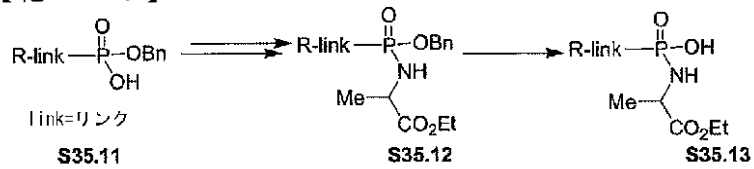
【化169】



(スキーム 35、例 2)

【0449】

【化 1 7 0】

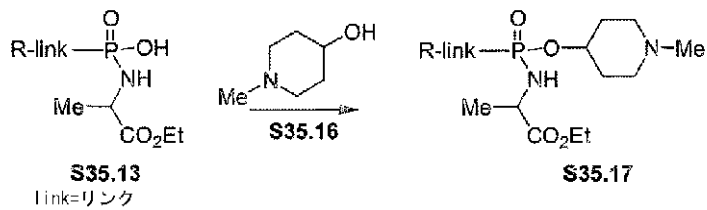


10

(スキーム 3 5、例 3)

【0 4 5 0】

【化 1 7 1】

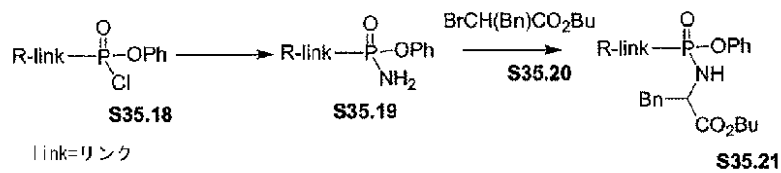


20

(スキーム 3 5、例 4)

【0 4 5 1】

【化 1 7 2】

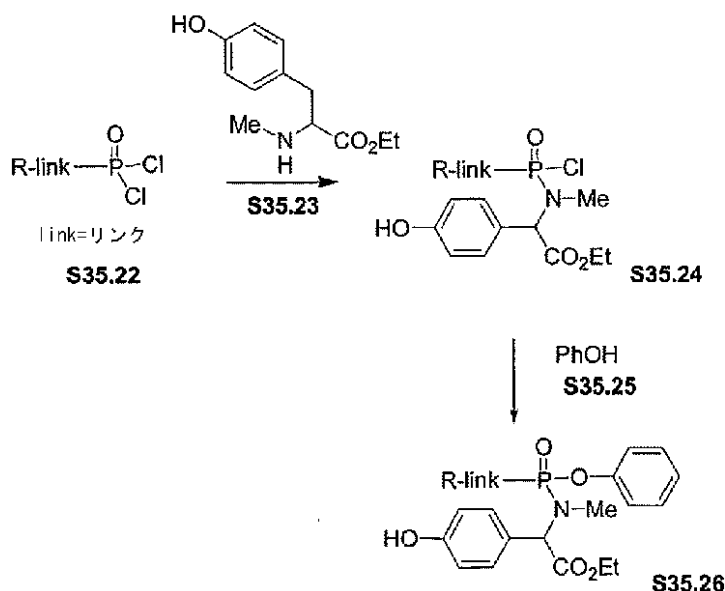


30

(スキーム 3 5、例 5)

【0 4 5 2】

【化 1 7 3】



10

スキーム 36 は、カルボアルコキシ置換ホスホネートジエステルを調製する方法を図示しており、ここで、それらのエステル基の 1 個は、カルボアルコキシ置換基を取り込む。

20

【0 4 5 3】

1 手順では、ホスホネートモノエステル S 3 4 . 1 (これは、上記のように調製した) は、上記方法の 1 つを使用して、ヒドロキシエステル S 3 6 . 1 (ここで、 R^{4b} および R^{5b} 基は、スキーム 34 で記述したとおりである) とカップリングされる。例えば、これらの反応物の等モル量は、Aust. J. Chem., 1963, 609 で記述されているように、カルボジイミド (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド) の存在下にて、必要に応じて、Tet., 1999, 55, 12997 で記述されているように、ジメチルアミノピリジンの存在下で、カップリングされる。この反応は、不活性溶媒中にて、室温で、行われる。

30

【0 4 5 4】

この手順は、スキーム 36、例 1 で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノフェニル S 3 6 . 9 は、ジクロロメタン溶液中で、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下にて、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチル S 3 6 . 10 とカップリングされて、ホスホネート混合ジエステル S 3 6 . 11 が生じる。

【0 4 5 5】

この手順を使用するが、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチル S 3 6 . 10 に代えて、異なるヒドロキシエステル 3 3 . 1 を使用して、対応する生成物 3 3 . 2 が得られる。

【0 4 5 6】

ホスホネートモノエステル S 3 4 . 1 の混合ジエステル S 3 6 . 2 への変換はまた、Org. Lett., 2001, 643 で記述されているように、ヒドロキシエステル S 3 6 . 1 との光延反応により、達成される。この方法では、反応物 S 3 4 . 1 および S 3 6 . 1 は、極性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中で、トリアリールホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレート の存在下にて、混ぜ合わされて、混合ジエステル S 3 6 . 2 が得られる。 R^1 置換基は、先に記述した方法を使用して、開裂により変化され、モノ酸生成物 S 3 6 . 3 が得られる。この生成物は、次いで、例えば、上記方法を使用して、ヒドロキシ化合物 $R^3 OH$ とカップリングされて、ジエステル生成物 S 3 6 . 4 が得られる。

40

【0 4 5 7】

この手順は、スキーム 36、例 2 で図示されている。この方法では、ホスホン酸モノア

50

リル S 3 6 . 1 2 は、テトラヒドロフラン溶液中で、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートが存在下にて、乳酸エチル S 3 6 . 1 3 とカップリングされて、混合ジエステル S 3 6 . 1 4 が得られる。この生成物は、アセトニトリル中で、先に記述したようにして、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロライド（W i l k i n s o n 触媒）と反応されて、そのアリル基を除去し、そしてモノ酸生成物 S 3 6 . 1 5 が生成する。後者の化合物は、次いで、ピリジン溶液中で、室温で、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下にて、1 モル当量の 3 - ヒドロキシピリジン S 3 6 . 1 6 とカップリングされて、混合ジエステル S 3 6 . 1 7 が生じる。

【0458】

上記手順を使用するが、乳酸エチル S 3 6 . 1 3 または 3 - ヒドロキシピリジンに代えて、異なるヒドロキシエステル S 3 6 . 1 および／または異なるヒドロキシ化合物 $R^3 O H$ を使用して、対応する生成物 S 3 6 . 4 が得られる。

10

【0459】

混合ジエステル S 3 6 . 2 はまた、活性化モノエステル S 3 6 . 5 を介して、モノエステル S 3 4 . 1 から得られる。この手順では、モノエステル S 3 4 . 1 は、例えば、J . O r g . C h e m . , 2 0 0 1 , 6 6 , 3 2 9 で記述されているように、五塩化リンとの反応により、または N u c l e o s i d e s a n d N u c l e o t i d e s , 2 0 0 0 , 1 9 , 1 8 8 5 で記述されているように、ピリジン中で、塩化チオニルまたは塩化オキサリル ($L v = C l$) との反応、または塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニルとの反応により、または J . M e d . C h e m . , 2 0 0 2 , 4 5 , 1 2 8 4 で記述されているように、カルボニルジイミダゾールとの反応により、活性化化合物 S 3 6 . 5 に変換される。得られた活性化モノエステルは、次いで、上記のように、ヒドロキシエステル S 3 6 . 1 と反応されて、混合ジエステル S 3 6 . 2 が生じる。

20

【0460】

この手順は、スキーム 3 6、例 3 で図示されている。この順序では、ホスホン酸モノフェニル S 3 6 . 9 は、塩化ホスホリル S 3 6 . 1 9 を生成するために、アセトニトリル溶液中で、7 0 °C で、1 0 当量の塩化チオニルと反応される。この生成物は、次いで、トリエチルアミンを含有するジクロロメタン中で、4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ酪酸エチル S 3 6 . 2 0 と反応されて、混合ジエステル S 3 6 . 2 1 が得られる。

【0461】

上記手順を使用するが、4 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ酪酸エチル S 3 6 . 2 0 に代えて、異なるヒドロキシエステル S 3 6 . 1 を使用して、対応する生成物 S 3 6 . 2 が得られる。

30

【0462】

これらの混合ホスホネートジエステルはまた、 $R^3 O$ 基を中間体 S 3 6 . 3（ここで、そのヒドロキシエステル部分は、既に組み込まれている）に取り込む代替経路により、得られる。この手順では、モノ酸中間体 S 3 6 . 3 は、先に記述したように、活性化誘導体 S 3 6 . 6（ここで、 $L v$ は、脱離基（例えば、クロロ、イミダゾールなどである））に変換される。その活性化中間体は、次いで、塩基の存在下にて、ヒドロキシ化合物 $R^3 O H$ と反応されて、混合ジエステル生成物 S 3 6 . 4 が生じる。

40

【0463】

この方法は、スキーム 3 6、例 4 で図示されている。この順序では、ホスホネートモノ酸 S 3 6 . 2 2 は、J . M e d . C h e m . , 1 9 9 5 , 3 8 , 4 6 4 8 で記述されているように、コリジンを含有するテトラヒドロフラン中にて、トリクロロメタンスルホニルクロライドと反応されて、トリクロロメタンスルホニルオキシ生成物 S 3 6 . 2 3 を生成する。この化合物は、トリエチルアミンを含有するジクロロメタン中にて、3 -（モルホリノメチル）フェノール S 3 6 . 2 4 と反応されて、混合ジエステル生成物 S 3 6 . 2 5 を生じる。

【0464】

上記手順を使用するが、3 -（モルホリノメチル）フェノール S 3 6 . 2 4 に代えて、

50

異なるアルコール R^3-OH を使用して、対応する生成物 $S36.4$ が得られる。

【0465】

ホスホネートエステル $S36.4$ はまた、モノエステル $S34.1$ に対して実行されるアルキル化反応により、得られる。モノ酸 $S34.1$ とハロエステル $S36.7$ との間の反応は、極性溶媒中で、塩基（例えば、*Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056 で記述されているように、ジイソプロピルエチルアミン、または *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372 で記述されているように、トリエチルアミン）の存在下にて、または非極性溶媒（例えば、ベンゼン）中で、*Syn. Comm.*, 1995, 25, 3565 で記述されているように、18-クラウン-6 の存在下にて、実行される。

【0466】

この方法は、スキーム 36、例 5 で図示されている。この手順では、モノ酸 $S36.2$ は、ジメチルホルムアミド中にて、80℃で、2-ブロモ-3-フェニルプロピオン酸エチル $S36.27$ およびジイソプロピルエチルアミンと反応されて、混合ジエステル生成物 $S36.28$ が得られる。

【0467】

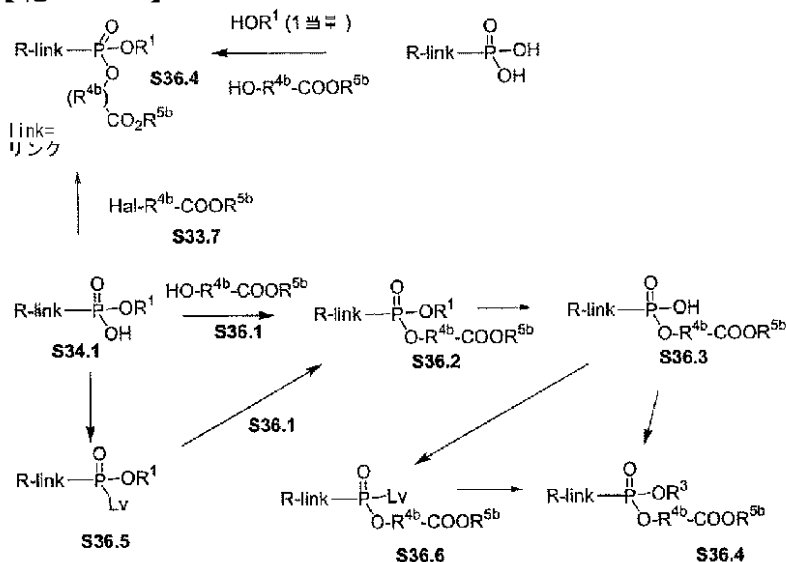
上記手順を使用するが、2-ブロモ-3-フェニルプロピオン酸エチル $S36.27$ に代えて、異なるハロエステル $S36.7$ を使用して、対応する生成物 $S36.4$ が得られる。

【0468】

（スキーム 36）

【0469】

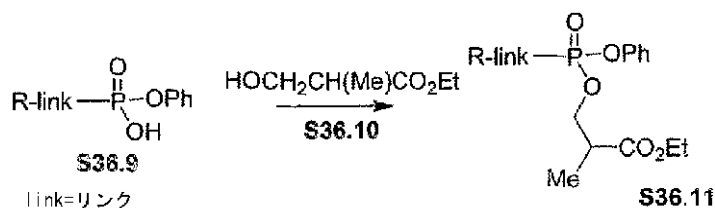
【化174】



（スキーム 36、例 1）

【0470】

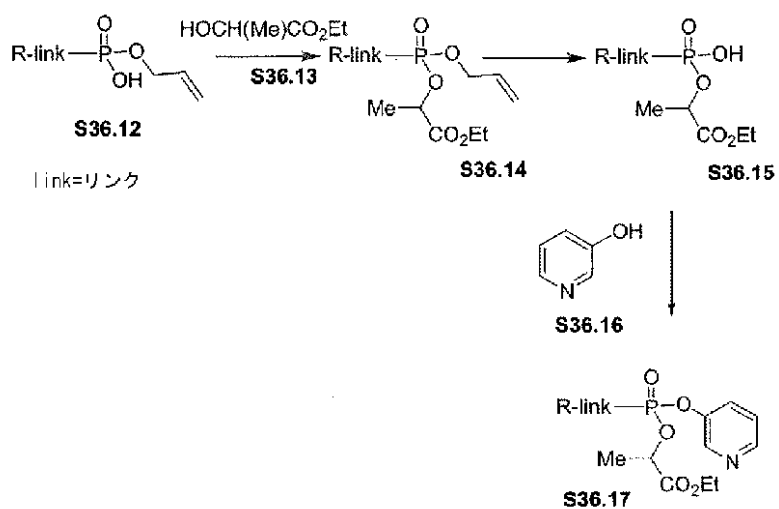
【化175】



（スキーム 36、例 2）

【0471】

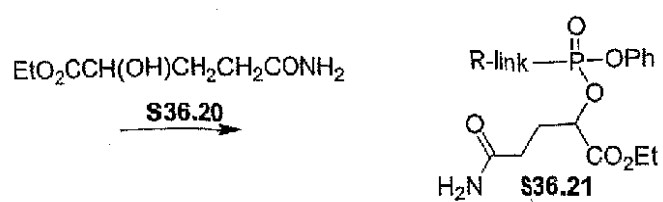
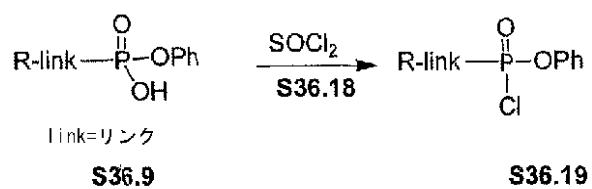
【化 1 7 6】



(スキーム 36、例 3)

【 0 4 7 2 】

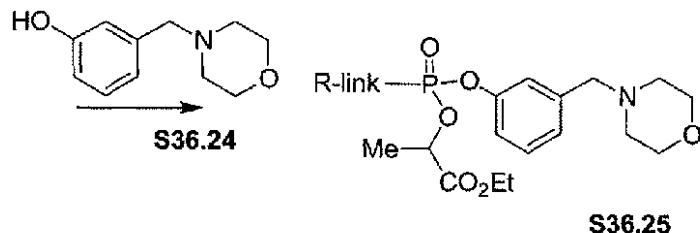
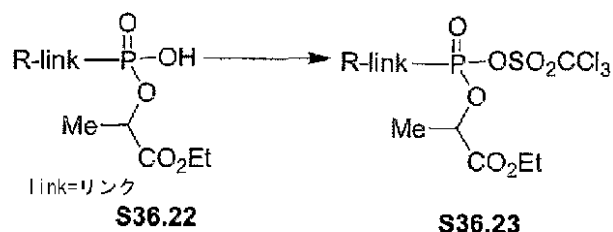
【化 1 7 7】



(スキーム 36、例 4)

【 0 4 7 3 】

【化 1 7 8】



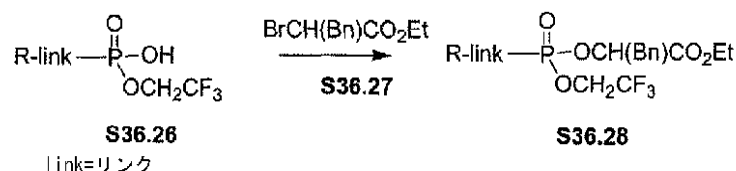
10

(スキーム 3 6、例 5)

【0 4 7 4】

【化 1 7 9】

20



スキーム 3 7 は、ホスホネートジエステルを調製する方法を図示しており、ここで、両方のエステル置換基は、カルボアルコキシ基を取り込む。

【0 4 7 5】

これらの化合物は、ホスホン酸 1. 6 から、直接的または間接的に調製される。1 代替例では、このホスホン酸は、スキーム 3 4 ~ 3 6 で先に記述した条件（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは類似の試薬を使用するカップリング反応）を使用して、または光延反応条件下にて、ヒドロキシエステル S 3 7. 2 とカップリングされて、ジエステル生成物 S 3 7. 3（ここで、それらのエステル置換基は、同一である）が得られる。

30

【0 4 7 6】

この方法は、スキーム 3 7、例 1 で図示されている。この手順では、ホスホン酸 S 3 4. 6 は、Aldrichiol-2 およびトリフェニルホスフィンの存在下にて、ピリジン中で、約 70 °C で、3 モル当量の乳酸ブチル S 3 7. 5 と反応されて、ジエステル S 3 7. 6 が得られる。

【0 4 7 7】

上記手順を使用するが、乳酸ブチル S 3 7. 5 に代えて、異なるヒドロキシエステル S 3 7. 2 を使用して、対応する生成物 S 3 7. 3 が得られる。

40

【0 4 7 8】

あるいは、ジエステル S 3 7. 3 は、ホスホン酸 S 3 4. 6 をハロエステル S 3 7. 1 でアルキル化することにより、得られる。このアルキル化反応は、エステル S 3 6. 4 の調製についてスキーム 3 で記述したようにして、実行される。

【0 4 7 9】

この方法は、スキーム 3 7、例 2 で図示されている。この手順では、ホスホン酸 S 3 4. 6 は、ジメチルホルムアミドにて、約 80 °C で、Anal. Chem., 1987, 59, 1056 で記述されているようにして、過剰の 3-ブロモ-2-メチルプロピオン酸

50

エチル S 3 7. 7 およびジイソプロピルエチルアミンと反応されて、ジエステル S 3 7. 8 が生成する。

【0 4 8 0】

上記手順を使用するが、3-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル S 3 7. 7 に代えて、異なるハロエステル S 3 7. 1 を使用して、対応する生成物 S 3 7. 3 が得られる。

【0 4 8 1】

ジエステル S 3 7. 3 はまた、このホスホン酸の活性化誘導体 S 3 4. 7 をヒドロキシエステル S 3 7. 2 で置換する反応により、得られる。この置換反応は、極性溶媒中で、適当な塩基の存在下にて、スキーム 3 で記述されているようにして、実行される。この置換反応は、過剰のヒドロキシエステルの存在下にて実行され、ジエステル生成物 S 3 7. 3 (ここで、それらのエステル置換基は、同一である) が得られるか、または限定量の異なるヒドロキシエステルと連続的に反応されて、ジエステル S 3 7. 3 (ここで、それらのエステル置換基は、異なる) が調製される。

10

【0 4 8 2】

これらの方法は、スキーム 3 7、例 3 および 4 で図示されている。例 3 で示されているように、ホスホリルジクロライド S 3 5. 2 2 は、炭酸カリウムを含有するテトラヒドロフラン中にて、3 モル当量の 3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピオン酸エチル S 3 7. 9 と反応されて、ジエステル生成物 S 3 7. 1 0 が得られる。

【0 4 8 3】

上記手順を使用するが、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピオン酸エチル S 3 7. 9 に代えて、異なるヒドロキシエステル S 3 7. 2 を使用して、対応する生成物 S 3 7. 3 が得られる。

20

【0 4 8 4】

スキーム 3 7、例 4 は、等モル量のホスホリルクロライド S 3 5. 2 2 および 2-メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル S 3 7. 1 1 との間の置換反応によりモノエステル生成物 S 3 7. 1 2 が生じることを描写している。この反応は、アセトニトリル中にて、70 °C で、ジイソプロピルエチルアミンの存在下にて、行われる。生成物 S 3 7. 1 2 は、次いで、同じ条件下にて、1 モル当量の乳酸エチル S 3 7. 1 3 と反応されて、ジエステル生成物 S 3 7. 1 4 が得られる。

【0 4 8 5】

上記手順を使用するが、2-メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル S 3 7. 1 1 および乳酸エチル 4, 1 3 に代えて、異なるヒドロキシエステル S 3 7. 2 との連続反応を使用して、対応する生成物 S 3 7. 3 が得られる。

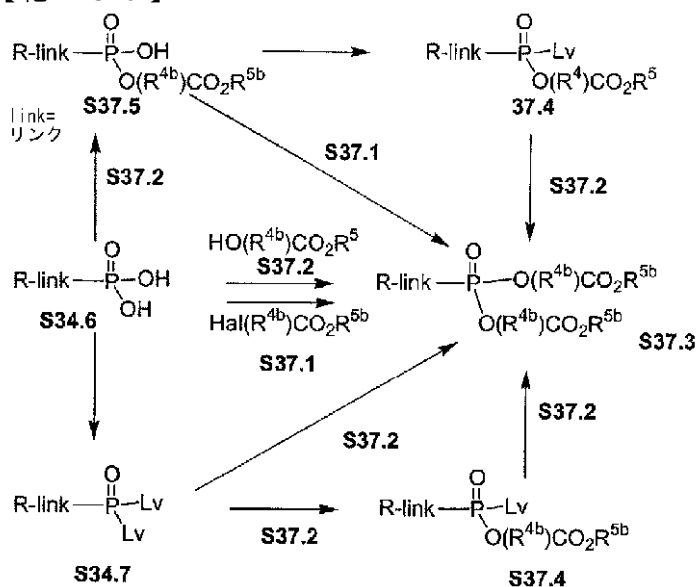
30

【0 4 8 6】

(スキーム 3 7)

【0 4 8 7】

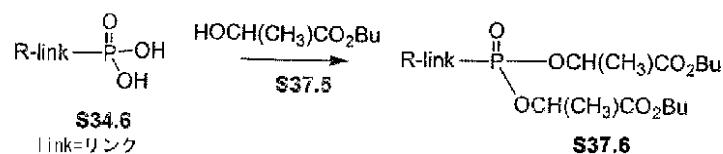
【化 1 8 0】



(スキーム 37、例 1)

【 0 4 8 8 】

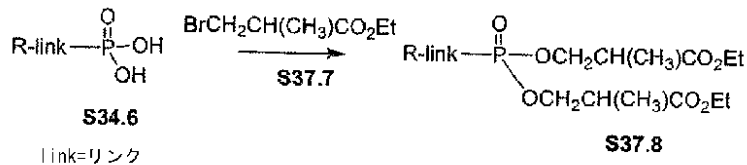
【化 1 8 1】



(スキーム 37、例 2)

【 0 4 8 9 】

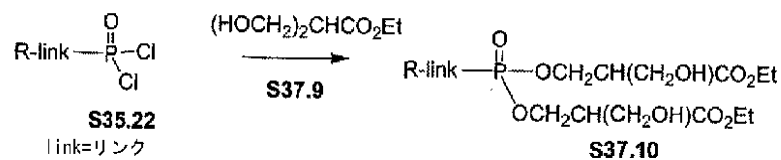
【化 1 8 1 A】



(スキーム 37、例 3)

【 0 4 9 0 】

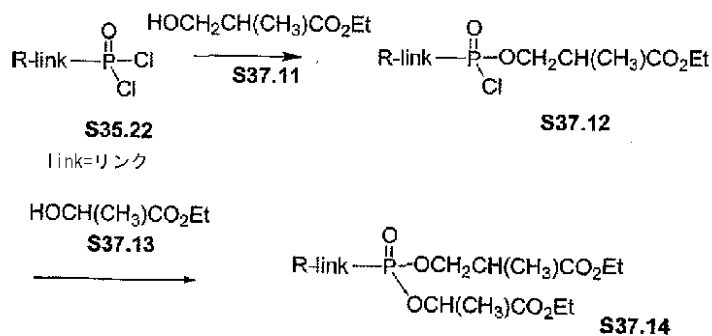
【化 1 8 2】



(スキーム 37、例 4)

【 0 4 9 1 】

【化 1 8 3】



10

2, 2-ジメチル-2-アミノエチルホスホン酸中間体は、スキーム 5 の経路により、調製できる。2-メチル-2-プロパンスルフィナムドをアセトンで縮合すると、スルフィニルイミン S 3 8 . 1 1 が得られる (J. Org. Chem. 1999, 64, 12)。S 3 8 . 1 1 にジメチルメチルホスホン酸リチウムを付加すると、S 3 8 . 1 2 が得られる。S 3 8 . 1 2 を酸性メタノール分解すると、アミン S 3 8 . 1 3 が得られる。アミンを Cbz 基で保護しメチル基を除去すると、ホスホン酸 S 3 8 . 1 4 が生じ、これは、先に報告した方法を使用して、所望の S 3 8 . 1 5 (スキーム 3 8 a) に変換できる。化合物 S 3 8 . 1 4 の代替的な合成もまた、スキーム 3 8 b で示されている。市販の 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールは、文献方法 (J. Org. Chem. 1992, 57, 5813; Syn. Lett. 1997, 8, 893) に従って、アジリジン S 3 8 . 1 6 に変換される。ホスファイトをアジリジン開環すると、S 3 8 . 1 7 が得られる (Tetrahedron Lett. 1980, 21, 1623)。S 3 8 . 1 7 を再保護すると、S 3 8 . 1 4 が得られる。

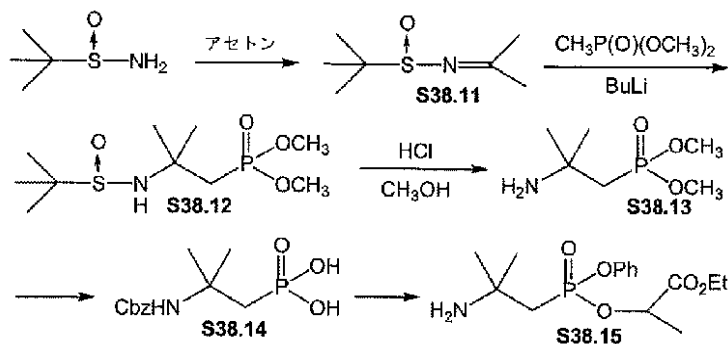
20

【0 4 9 2】

(スキーム 3 8 a)

【0 4 9 3】

【化 1 8 4】



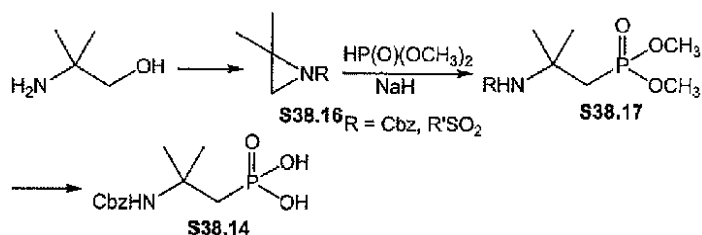
30

(スキーム 3 8 b)

【0 4 9 4】

40

【化 1 8 5】



本発明は、以下の非限定的な実施例により、例示される。

【実施例】

50

【0495】

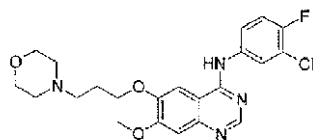
(実施例1)

(式1～3の代表的な化合物の合成)

一般に、本発明の化合物は、以下で図示したようにして、製造できる：

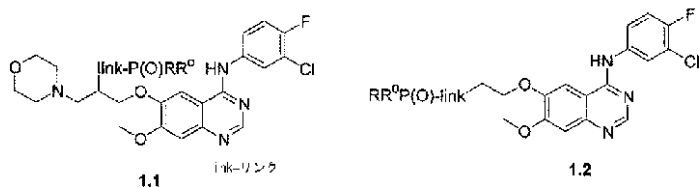
【0496】

【化186】

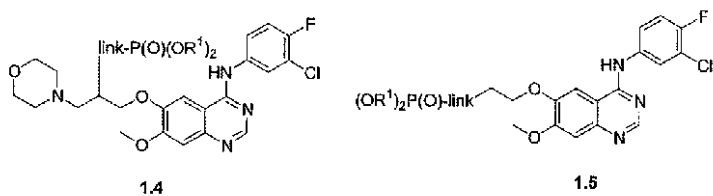
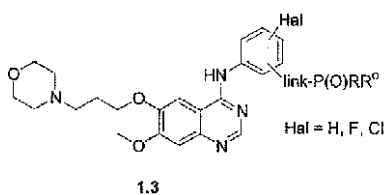


Gefitinib / Iressa / ZD-1839
米国特許第5770696号

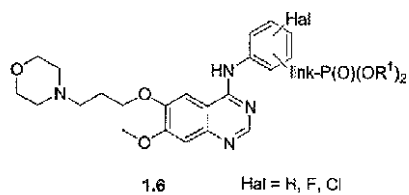
10



20

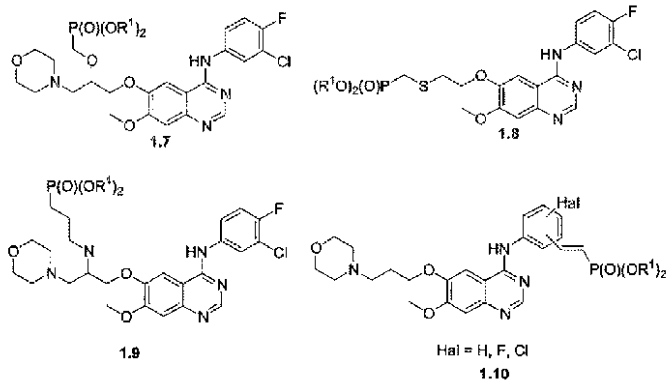


30

R¹ = H、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリール

【0497】

【化187】



40

(ホスホネート相互変換)

50

本発明の代表的な化合物のホスホネート相互変換は、以下で述べるようにして、調製できる。1. 1、1. 2および1. 3として上記の最終化合物は、本明細書中で記述した方法に従って、合成される。1. 4、1. 5および1. 6として示した中間体ホスホン酸エステルは、置換ホスホネートを合成する公知方法を使用して、当業者により、最終化合物を調製するのに使用できる。これらの方法は、アミドの合成について記述した方法と類似している。カルボン酸および誘導体からのアミドの調製は、例えば、「Organic Functional Group Preparations」、S. R. Sandler and W. Karo, Academic Press, 1968, p. 274で記述されている。さらに他の方法は、これらのホスホン酸ジエステルの合成について以下で記述されており、ある場合には、ホスホアミドの合成に適用できる。

10

【0498】

種々の置換基のリンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基（ここで、 R^1 は、1. 4、1. 5および1. 6として上で定義されているか、または実際、上で定義したように、 $P(O)RR^0$ の最終段階である）への変換は、この合成手順の任意の好都合な段階で、または最終工程にて、行うことができる。このホスホネート置換基を導入するのに適当な工程の選択は、必要な化学操作およびそれらの操作に対する基質の安定性を考慮した後、行われる。リンカー $P(O)(OR^1)_2$ または $P(O)RR^0$ 基の導入中には、反応基（例えば、ヒドロキシル、アミノ）を保護する必要があると得る。

【0499】

成功例では、ホスホン酸エステル基 $P(O)(OR^1)_2$ の性質は、この足場の取り込み前または後のいずれかにおいて、化学変換によって、変えることができる。これらの変換、およびそれらを達成する方法は、以下で記述する。

20

【0500】

（反応性置換基の保護）

使用する反応条件に依存して、当業者の知見に従って、記述した手順の前に保護することにより、特定の反応性置換基を望ましくない反応から保護すること、また、これらの置換基を後に脱保護することが必要であり得る。官能基の保護および脱保護は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1996で記述されている。保護され得る反応性置換基は、添付のスキーム

30

【0501】

（ホスホネート置換基を導入する方法の一般的な適用性）

ホスホネート部分を導入する本明細書中で記述した手順は、当業者に公知の適当な変更を加えて、異なる化学基質に移転可能である。それゆえ、本発明の化合物にホスホネート基を導入する本明細書中で以下に記述する方法はまた、本発明のアニリンへのホスホネート部分の導入に適用可能であり、逆もまた正しい。

【0502】

（実施例2）

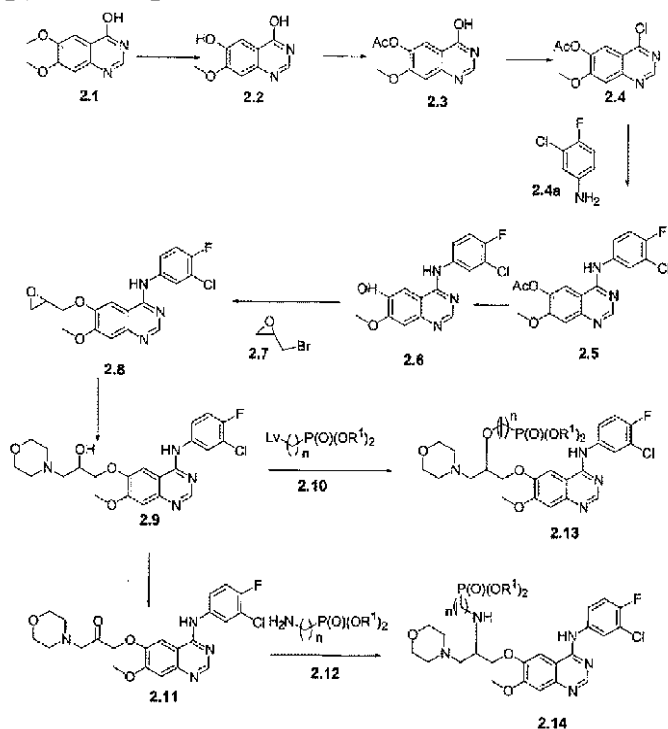
（式1～3の代表的な化合物の合成）

40

本発明の代表的な化合物の中間体ホスホネートは、本明細書中で記述したようにして、製造できる。例えば、1. 4（実施例1）のような標的分子の合成（ここで、そのリンクは、ヘテロ原子および炭素鎖である）は、以下のようにして、図示できる：

【0503】

【化 1 8 8】



10

20

2. 1 の調製は、米国特許第 5, 770, 596 号で記述されている。ジエステル 2. 1 は、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, 3rd Edition, 1999, p. 246 で記述されているようにして、または米国特許第 5, 770, 596 号で記述された方法により、モノエステル 2. 2 に変換される。1 実施形態では、メタンスルホン酸中のジエステル 2. 1 は、還流状態にて、 L-メチオニン で処理されて、フェノール 2. 2 が得られる。次いで、フェノール 2. 2 は、アセチル化合物 2. 3 として保護され、次いで、塩化物 2. 4 に変換される。これらの手順は、米国特許第 5, 770, 596 号で記述されている。次いで、このアセトキシ化合物は、米国特許第 5, 770, 596 号で記述されているように、アニリン 2. 4 a で処理されて、アミン 2. 5 が得られ、続いて、そのアセチル基が脱保護されて、2. 6 が得られる。DMF 中にて、2. 6 をエピプロモヒドリン 2. 7 (Aldrich) で処理すると、エポキシド 2. 8 が得られる。非プロトン性溶媒中にて、還流状態で、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、エポキシド 2. 8 をモルホリンで処理すると、アルコール 2. 9 が得られる。アルコール 2. 9 は、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム）の存在下にて、DMF 中で、1 当量のホスホネートアルキル化剤（ここで、Lv は、メシル、トリフルオロメタンするホニル、Br、I、Cl、トシルのような基である）で処理されて、エーテル 2. 13（ここで、そのリンクは、酸素または炭素鎖である）が得られる。あるいは、アルコール 2. 9 は、「Comprehensive Organic Transformations」、R. C. Larock, 2nd Edition, 1999, p. 1234 ff で記述されているように、ケトン 2. 11 に酸化される。好ましくは、アルコール 2. 9 は、Des-martin periodinone で処理されて、ケトン 2. 11 が得られる。次いで、ケトン 2. 11 は、還元アミノ化条件下にて、ホスホン酸アミノアルキルと反応されて、ホスホネート 2. 14（ここで、そのリンクは、窒素および炭素鎖である）が得られる。還元アミノ化手順によるアミンの調製は、例えば、「Comprehensive Organic Transformations」、R. C. Larock, 2nd edition, p. 835 で記述されている。この手順では、そのアミン成分およびアルデヒド成分は、還元剤（例えば、ボラン、シアノホウ水素化ナトリウムまたは水素化ジイソブチルアルミニウム）の存在下にて、共

30

40

50

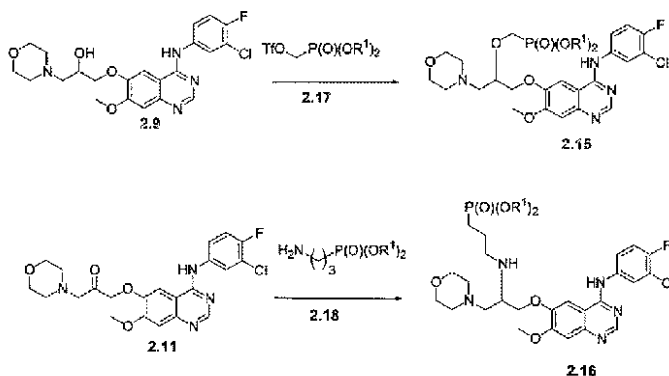
に反応されて、このアミン生成物が得られる。

【0504】

本発明の特定の化合物は、以下のようにして、調製できる。

【0505】

【化189】



10

アルコール 2. 9 は、トリフレート 2. 17 (これは、T e t . L e t t . , 2 7 : 1 4 9 7 (1 9 8 6) で記述されているように、調製した) および DMF 中の炭酸カリウムで処理されて、エーテル 2. 15 が得られる。あるいは、例えば、ケトン 2. 11 は、メタノール中にて、アミン 2. 18 (A c r o s) で処理される。一定時間後、ホウ水素化ナトリウムが加えられて、アミン 2. 16 が得られる。上記手順を用いるが、トリフレート 2. 17 またはアミン 2. 18 に代えて使用して、本発明の追加化合物が得られる。

20

【0506】

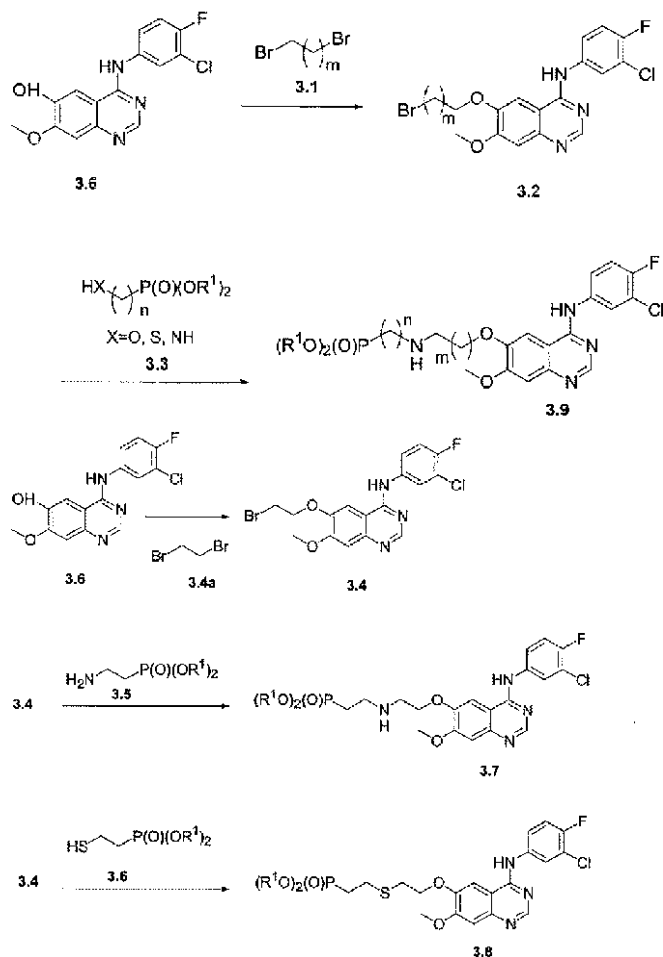
(実施例 3)

(式 1 ~ 3 の代表的な化合物の合成)

本発明の代表的な化合物は、以下のようにして、製造できる：

【0507】

【化 1 9 0】



10

20

30

40

50

上で示した反応は、本発明の化合物 3. 9（ここで、そのホスホネートは、炭素鎖およびヘテロ原子を介して、連結されている）の調製を図示している。

【0 5 0 8】

フェノール 3. 6（また、実施例 2 のフェノール 2. 6 を参照）は、2. 6 からの 2. 8 の調製に関して実施例 2 で記述された条件を使用して、二臭化物 3. 1 で処理されて、臭化物 3. 2 が得られる。次いで、臭化物 3. 2 は、ジアルキルヒドロキシチオまたはアミノ置換アルキルホスホネート 3. 3 で処理されて、生成物 3. 9 が得られる。この反応は、塩基の存在下にて、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジオキサンまたは N-メチルピロリドン）中で、実行される。この反応で使用される塩基は、反応物 3. 3 の性質に依存している。例えば、もし、X が O なら、強塩基（例えば、ヘキサメチルジシルバジリチウムまたはカリウム第三級ブトキシド）が使用される。もし、X が S、NH または N-アルキルなら、無機塩基（例えば、炭酸セシウムなど）が使用される。

【0 5 0 9】

本発明の特定の化合物は、以下のようにして、調製できる。3. 6 は、ジブromoエタン 3. 4 a で処理されて、二臭化物 3. 4 が得られる。次いで、臭化物 3. 4 は、約 80 °C で、DMF 中のアミン 3. 5（これは、J. Org. Chem., 65: 676 (2000) で記述されているように、調製した）および炭酸カリウムで処理されて、ホスホネート 3. 7 が得られる。

【0 5 1 0】

あるいは、臭化物 3. 4 は、次いで、還流状態で、炭酸ナトリウムの存在下にて、等モル量の 2-メルカプトエチルホスホン酸ジアルキル 3. 7（その調製は、Aust. J. Chem., 43: 1123 (1990) で記述されている）で処理されて、チオエーテル生成物 3. 8 が得られる。

【0511】

上記手順を使用するが、ジブロモエタン 3. 4 a に代えて、異なるジブロモ化合物 3. 1 を使用し、および／または 3. 5 または 3. 7 に代えて、異なるホスホン酸アルキルを使用して、対応する生成物 3. 8 が得られる。

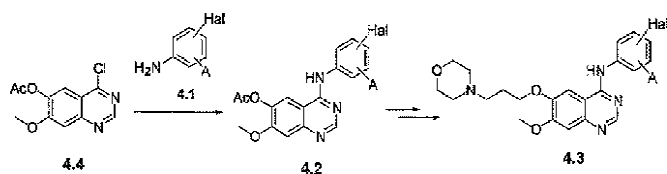
【0512】

(実施例 4)

(式 1 ～ 3 の代表的な化合物の合成)

【0513】

【化 191】



10

標的分子 1. 6 (実施例 1 を参照) (ここで、A は、Br、Cl、[OH]、[NH] またはリンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基である) の合成は、上で図示している。4. 4 の調製は、実施例 2 で記述している。塩化物 4. 4 を、還流しているイソプロパノール中に、アミン 4. 1 で処理すると、アミン 4. 2 が得られる。4. 1 (ここで、A は、リンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基である) は、以下で記述する。次いで、米国特許第 5, 77 0. 599 号に記載された条件に従ってアミン 4. 2 を処理すると、最終生成物 4. 3 が得られる。

20

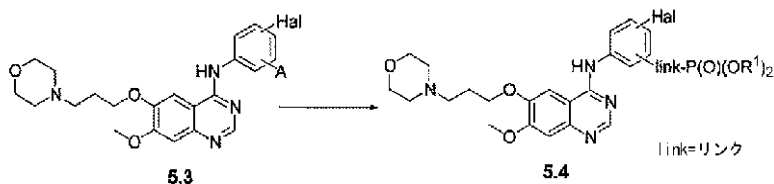
【0514】

(実施例 5)

(式 1 ～ 3 の代表的な化合物の合成)

【0515】

【化 192】



30

化合物 5. 3 (ここで、置換基 A は、リンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基または前駆体 (例えば、[OH]、[SH]、[NH]、Br など) のいずれかである) の調製が示されている。化合物 5. 3 (ここで、A は、[OH]、[SH]、[NH]、Br などである) のホスホン酸エステル 5. 4 への変換を図示している。この手順では、化合物 5. 3 は、本明細書中で記述されて手順を使用して、化合物 5. 4 に変換される。

【0516】

(実施例 6)

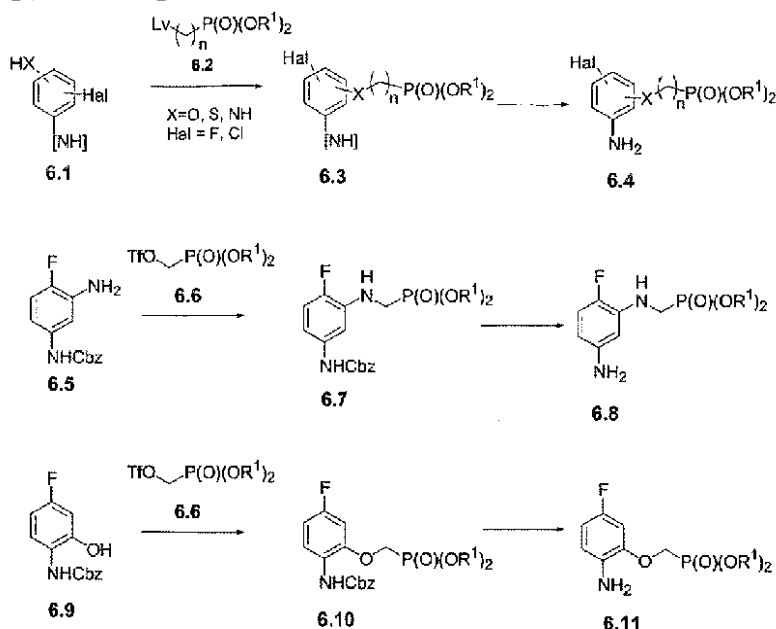
(式 1 ～ 3 の代表的な化合物の合成)

本発明のホスホン酸エステルの調製で使用されるホスホネート含有誘導体の調製は、本明細書中で記述されている。

【0517】

40

【化 1 9 3】



10

本発明の代表的な化合物（ここで、そのホスホネートは、ヘテロ原子（例えば、O、S またはN）および炭素リンカーに結合されている）の調製が図示されている。この手順では、必要に応じて保護されたアニリンは、適当な塩基の存在下にて、ホスホン酸アルキル 6.2（ここで、Lv は、脱離基（例えば、トリフレート、Br、Cl、メシルなど）である）と反応される。この変換に必要な塩基は、ヘテロ原子Xの性質に依存している。例えば、もし、XがNまたはSであるなら、有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）の存在下にて、過剰の無機塩基（例えば、炭酸カリウム）が適当である。その反応は、室温～約80℃で進行して、置換生成物6.3が得られる。もし、XがOであるなら、テトラヒドロフランのような溶媒の存在下にて、等モル量の強酸（例えば、リチウムヘキサメチルジシリルアジドなど）が使用される。「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7. で記述されているように、このアミン基を脱保護すると、アミン6.4が得られる。

20

30

【0518】

本発明の特定の化合物は、以下のようにして、調製できる。ジアミン6.5（Aldrich）（これは、CBZカルバメートとして保護される）（「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M Wuts, Wiley, Third Edition 1999, p 531 ffを参照）は、過剰の炭酸カリウムを含有するジメチルホルムアミド中にて、約60℃で、等モル量のトリフレート6.6（その調製は、Tet. Lett., 27: 1497 (1986)で記述されている）で処理されて、ホスホネート生成物6.7が得られる。次いで、水素の存在下にて、炭素上パラジウムで還元することにより脱保護すると、アミン6.8が得られる。

40

【0519】

あるいは、アミノフェノール6.9（これは、上記のように、CBZカルバメートとして保護された）は、1当量のトリフレート6.6と反応されて、ホスホネート6.10が得られる。上記のようにして、水素の存在下にて、炭素上パラジウムで触媒還元することにより、CBZ基を除去すると、アミン6.11が得られる。

【0520】

上記手順を使用するが、アニリン6.5またはフェノール6.9に代えて、異なるアニリン6.1を使用し、および/または6.6に代えて、ホスホン酸アルキル6.2を使用して、対応する生成物6.4が得られる。

50

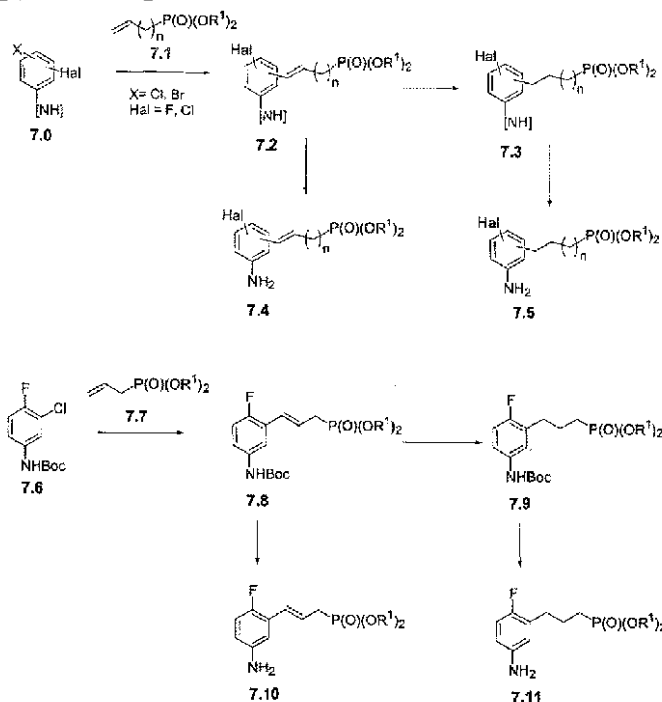
【0521】

(実施例7)

(式1～3の代表的な化合物の合成)

【0522】

【化194】



10

20

本発明の化合物（ここで、そのホスホネートは、不飽和または飽和炭素リンカーを介して、結合されている）の調製を図示している。この手順では、必要に応じて保護されたハロ置換アニリン7.0は、ホスホン酸ジアルキルアルケニル7.1とのパラジウム触媒H e c k反応によって結合されて、カップリング生成物7.2が得られる。このH e c k反応によるハロゲン化アリールとオレフィンとのカップリングは、「A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y」、F. A. C a r e y a n d R. J. S u n d b e r g、P l e n u m、2001、p. 503 f fおよびA c c. C h e m. R e s.、12:146 (1979)で記述されている。この臭化アリールおよびオレフィンは、極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはジオキサン）中で、パラジウム(0)触媒（例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)）またはパラジウム(II)触媒（例えば、酢酸パラジウム(II)）の存在下にて、必要に応じて、塩基（例えば、トリエチルアミンまたは炭酸カリウム）の存在下にて、カップリングされて、カップリング生成物7.2が得られる。アニリンの保護は、「P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s」、T. W. G r e e n eおよびP. G. M. W u t s、W i l e y、T h i r d E d i t i o n 1999、ch 7で記述されている。好ましくは、このアニリンは、DMA Pおよび塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、BOC試薬（例えば、BOCクロライドまたはBOC無水物）で処理されて、その保護アニリンが得られる。必要に応じて、生成物7.2は、還元でき、飽和ホスホネート7.3が得られる。これらの炭素-炭素二重結合を還元する方法は、例えば、「C o m p r e h e n s i v e O r g a n i c T r a n s f o r m a t i o n s」、R. C. L a r o c k、V C H、1989、p. 6で記述されている。これらの方法には、触媒還元および化学還元が挙げられ、後者は、例えば、ジボランまたはジイミンを使用する。

30

40

【0523】

例えば、BOC保護3-クロロ-4-フルオロアニリン7.6 (A l d r i c h)は、J. M e d. C h e m., 35:1371 (1992)で記述されているように、ビス(50

トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロライドの存在下にて、ホスホン酸ジア
 ルキルプロペニル 7. 7 (その調製は、J. Med. Chem., 39:949 (199
 6) で記述されている) と反応されて、カップリング生成物 7. 8 が得られる。このアニ
 リンの BOC 保護は、DMA P の存在下にて、対応するアニリンを BOC 無水物で処理す
 ることにより、実行される。生成物 7. 8 は、例えば、J. Org. Chem., 30:
 3965 (1965) で記述されているように、ジイミドと反応させることにより還元さ
 れて、飽和生成物 7. 9 が得られる。THF またはジオキサン中にて、7. 8 および 7.
 9 を Boc 除去すると、それぞれ、生成物 7. 10 および 7. 11 が得られる。上記手順
 を使用するが、ハロピリジン化合物 7. 6 に代えて、異なるピリジン 7. 0 を使用し、お
 よび/または異なるホスホネート 7. 1 を使用して、対応する生成物 7. 4 および 7. 5
 が得られる。

10

【0524】

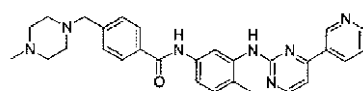
(実施例 8)

(式 4 ~ 7 の代表的な化合物の合成)

一般に、本明細書中で記述した本発明の化合物は、以下のようにして合成できる：

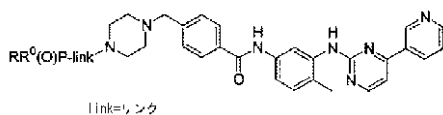
【0525】

【化 195】



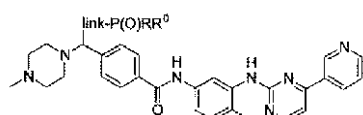
Imatinib / Gleevec
 米国特許第 57184 号

20

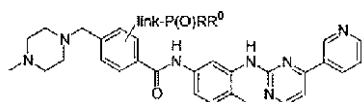


link=リンク

8.1



8.2

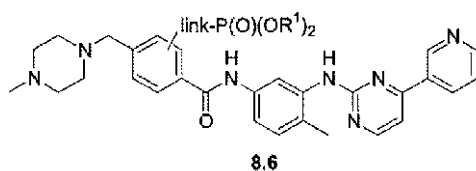
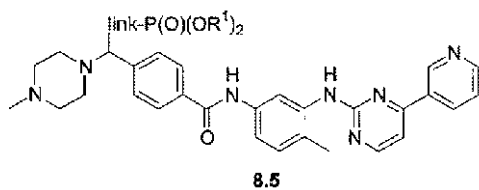
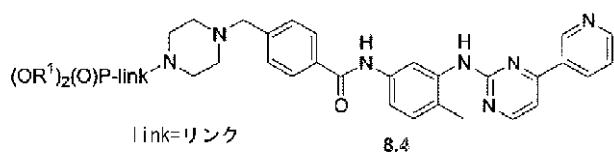


8.3

30

【0526】

【化 1 9 6】



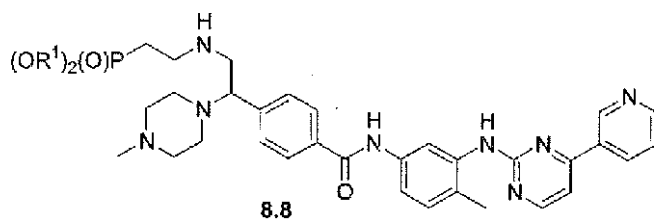
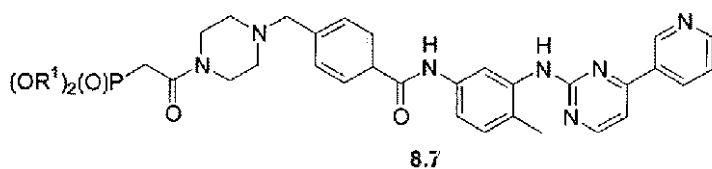
10

R¹ = H、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリール

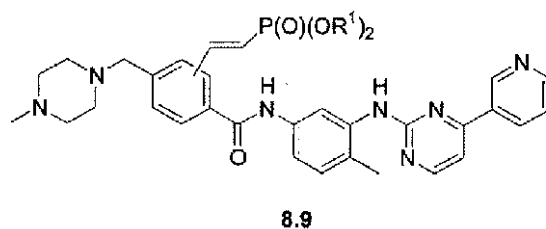
20

【 0 5 2 7】

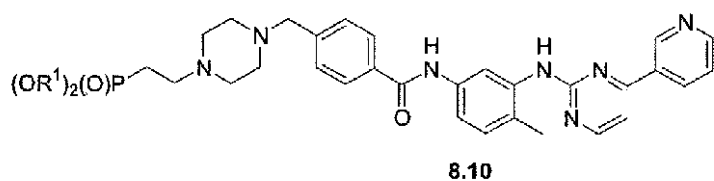
【化 1 9 7】



30



40



(ホスホネート相互変換)

一般に、例えば、上で説明したように、本発明の代表的な化合物のホスホネート変換は、以下のとおりであり得る：上で示した中間体ホスホン酸エステル（8. 4、8. 5、8. 6）は、置換ホスホネートを合成する公知方法を使用して、当業者により、上で図示し

50

た最終化合物（８．１、８．２、８．３）を調製するのに使用できる。カルボン酸および誘導体からのアミドの調製は、例えば、「Organic Functional Group Preparations」、S. R. Sandler and W. Karo, Academic Press, 1968, p. 274で記述されている。これらのホスホン酸ジエステルを合成するさらに他の方法は、以下で記述されており、ある場合には、ホスホアミドの調製に使用できる。

【0528】

種々の置換基のリンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基（ここで、 R^1 は、上で定義されており、例えば、８．４、８．５、８．６を参照）または $P(O)RR^0$ の最終段階（これは、上で定義されている）への変換は、その合成手順の任意の好都合な段階にて、または最終工程で、行うことができる。このホスホネート置換基を導入するのに適当な工程の選択は、必要な化学手順およびこれらの手順に対する基質の安定性を考慮した後、行われる。リンカー $P(O)(OR^1)_2$ または $P(O)RR^0$ 基の導入中にて、反応基（例えば、ヒドロキシル、アミノ）を保護する必要があると得る。

10

【0529】

次の実施例では、ホスホン酸エステル基 $P(O)(OR^1)_2$ の性質は、この足場の導入前または導入後のいずれかにて、化学変換によって、変えることができる。これらの変換、およびそれらを達成する方法は、以下で記述する。

【0530】

（反応性置換基の保護）

20

使用する反応条件に依存して、当業者の知見に従って、記述した手順の前に特定の反応性置換基を望ましくない反応から保護すること、およびこれらの置換基を後に脱保護することが必要であり得る。官能基の保護および脱保護は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999で記述されている。保護され得る反応性置換基（例えば、 $[OH]$ 、 $[SH]$ など）は、添付のスキームで示されている。

【0531】

（実施例 9）

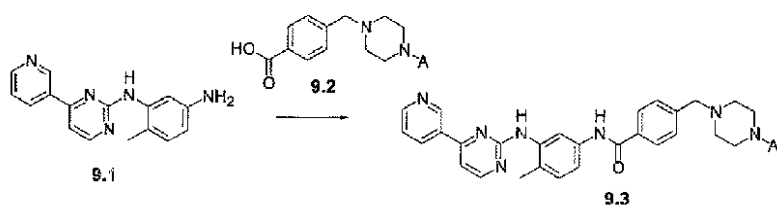
（式 4～7 の代表的な化合物の合成）

30

本発明の代表的な化合物は、以下のようにして合成できる：

【0532】

【化 198】



40

本発明の化合物（ここで、A は、Br、I、 $[SH]$ 、 $[NH]$ など、またはリンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基である）の調製は、上で図示している。アミン 9．１は、酸 9．２とカップリングされて、アミド 9．３が得られる。カルボン酸および誘導体からのアミドの調製は、例えば、「Organic Functional Group Preparations」、S. R. Sandler and W. Karo, Academic Press, 1968, p. 274で記述されている。このカルボン酸は、活性化剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジイソプロピルカルボジイミド）の存在下にて、必要に応じて、例えば、ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下にて、非プロトン性溶媒（例えば、ピリジン、DMF またはジクロロメタン）中で、このアミンと反応されて、このアミドが得られる。

50

【0533】

あるいは、このカルボン酸は、まず、活性化誘導体（例えば、その酸塩化物または無水物）に変換され得、次いで、有機塩基（例えば、ピリジン）の存在下にて、このアミンと反応され得、このアミドが得られる。

【0534】

カルボン酸の対応する酸塩化物への変換は、不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、このカルボン酸を試薬（例えば、塩化チオニルまたは塩化オキサリル）で処理することにより、行われる。好ましくは、酸 9. 2 は、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、塩化オキサリルで処理され、続いて、数滴の DMF が加えられ、次いで、アミド 9. 1 で処理されて、アミド 9. 3 が得られる。酸 9. 2 は、本明細書中で記述した方法により、調製される。

10

【0535】

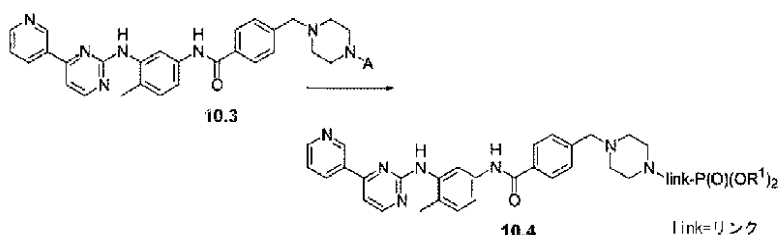
（実施例 10）

（式 4～7 の代表的な化合物の合成）

本発明の代表的な化合物の調製は、以下のようにして行うことができる：

【0536】

【化 199】



20

実施例 9 で示した反応は、化合物 10. 3（ここで、置換基 A は、リンカー P（O）（OR¹）₂ 基または前駆体（例えば、[OH]、[SH]、[NH]、Br など）のいずれかである）の調製を図示している。化合物 10. 3（ここで、A は、[OH]、[SH]、[NH]、Br などである）のホスホン酸エステル 10. 4 への変換は、本明細書中で記述されている。この手順では、化合物 10. 3 は、以下で記述する手順を使用して、化合物 10. 4 に変換される。

30

【0537】

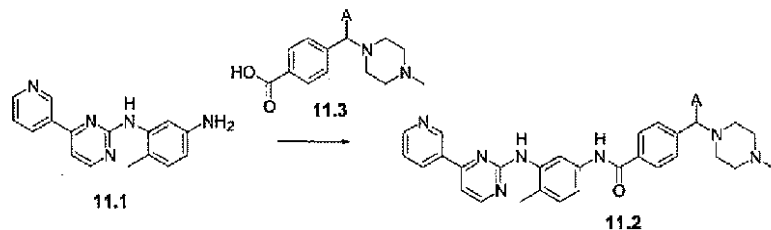
（実施例 11）

（式 4～7 の代表的な化合物の合成）

本発明の代表的な化合物の調製は、以下のようにして行うことができる：

【0538】

【化 200】



40

本発明の代表的な化合物（ここで、A は、Br、I、[SH]、[NH] など、またはリンカー P（O）（OR¹）₂ 基である）の調製が図示されている。アミン 11. 1 は、上記のようにして、酸 11. 3 で処理されて、アミド 11. 2 が得られる。酸 11. 3 の調製は、以下で記述する。

【0539】

50

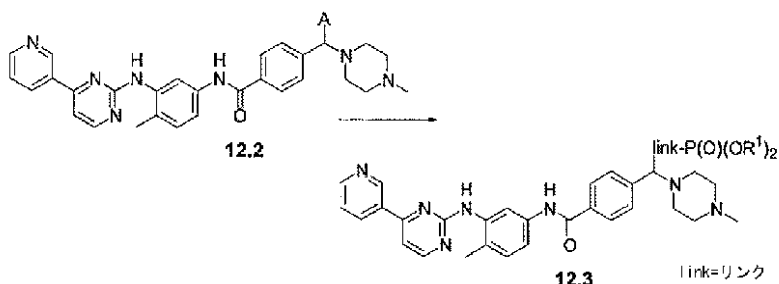
(実施例 1 2)

(式 4 ~ 7 の代表的な化合物の合成)

本発明の代表的な化合物の調製は、以下のようにして行うことができる：

【0540】

【化201】



10

実施例 1 1 で示した反応は、本発明の化合物（ここで、置換基 A は、リンカー P (O) (OR¹)₂ 基または前駆体（例えば、[OH]、[SH]、[NH]、Br など）のいずれかである）の調製を図示している。化合物 12. 2（ここで、A は、[OH]、[SH]、[NH]、Br などである）のホスホン酸エステル 12. 3 への変換は、本明細書中で記述されている。この手順では、化合物 12. 2 は、以下で記述する手順を使用して、化合物 12. 3 に変換される。

【0541】

20

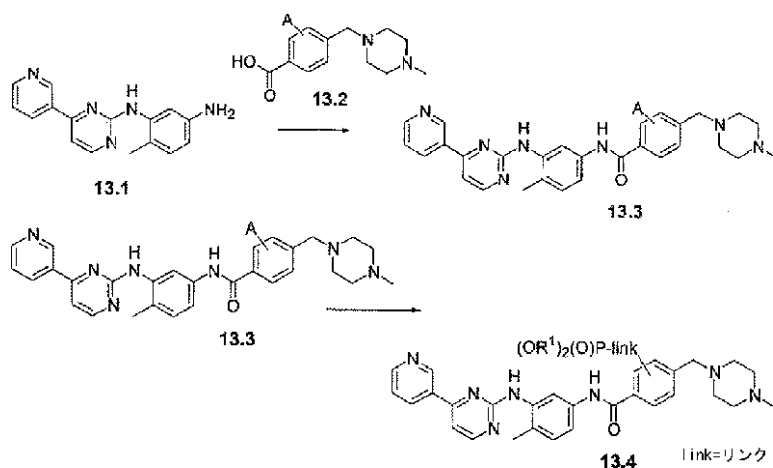
(実施例 1 3)

(式 4 ~ 7 の代表的な化合物の合成)

式 4 ~ 7 の代表的な化合物の調製は、以下のようにして行うことができる：

【0542】

【化202】



30

本発明の化合物（ここで、A は、Br、I、[SH]、[NH] など、またはリンカー P (O) (OR¹)₂ 基である）の調製。アミン 13. 1 は、上記のようにして、酸 13. 2 で処理されて、アミド 13. 3 が得られる。酸 13. 2 の調製は、以下で記述する。

【0543】

上で示した反応は、化合物 13. 3（ここで、置換基 A は、リンカー P (O) (OR¹)₂ 基または前駆体（例えば、[OH]、[SH]、[NH]、Br など）のいずれかである）の調製を図示している。化合物 13. 3（ここで、A は、[OH]、[SH]、[NH]、Br などである）のホスホン酸エステル 13. 4 への変換は、本明細書中で記述されている。この手順では、化合物 13. 3 は、以下で記述する手順を使用して変換され、これもまた、上で示されている。

【0544】

50

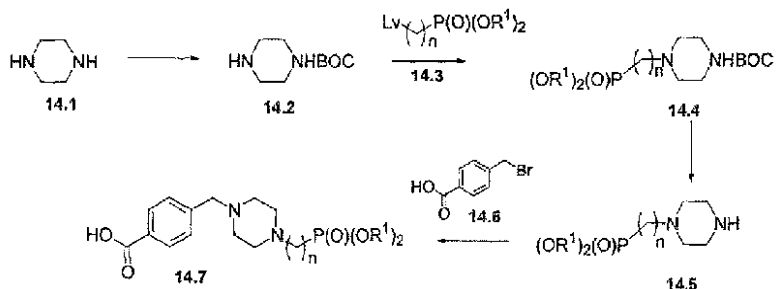
(实施例 14)

(式 4 ~ 7 の代表的な化合物の合成)

本発明の化合物（ここで、Aは、Br、Cl、[OH]、[NH]またはリンクーP（O）（OR¹）₂基であり、これらは、本発明のホスホン酸エステル中間体の調製で使用する）のホスホネート含有誘導体の調製は、以下で図示している。

【 0 5 4 5 】

【化 2 0 3】



10

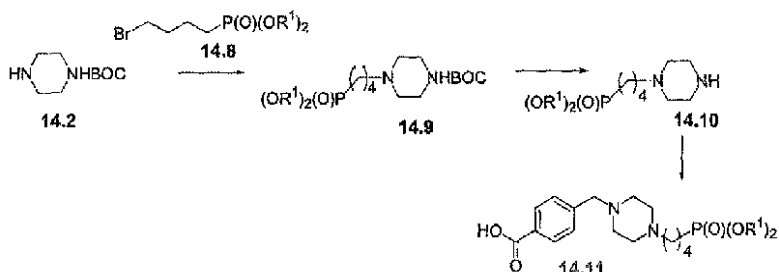
ピペラジン14.1は、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 p. 518 ffで記述された方法に従って、BOC基で保護される。1実施形態では、ピペラジンは、1当量のBOC無水物（メタノールまたはDMF中）および1当量のトリエチルアミンで処理されて、BOCアミン14.2が得られる。14.2を、適当な塩基の存在下にて、ホスホン酸アルキル14.3（ここで、Lvは、脱離基（例えば、トリフレート、Br、Cl、メシルなど）で処理すると、生成物14.4が得られる。この変換に必要な塩基は、典型的には、有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）の存在下にて、無機塩基（例えば、炭酸カリウム）である。その反応は、室温～約80℃で進行して、置換生成物14.4が得られる。「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 p. 520 ffで記述されたように、このBOC-アミン基を脱保護すると、アミン14.5が得られる。次いで、アミン14.5は、塩基の存在下にて、酸14.6（Aldrich）と反応されて、生成物である酸14.7が得られる。

20

30

【 0 5 4 6 】

【化 2 0 4】



40

例えば、上で図示したように、上記のようにピペラジンから調製された14.2は、ブ
ロモホスホネート14.8（これは、Syn、9：909（1999）で記述されたよう
に調製した）および炭酸カリウム（THF中）で処理されて、アミン14.9が得られる
。次いで、BOCアミン14.9は、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で処理するこ
とにより脱保護されて、アミン14.10が得られる。次いで、アミン14.10は、T
HFまたはジオキサン中で、トリエチルアミンの存在下にて、プロモメチル安息香酸14
.6と反応されて、酸14.11が得られる。上記手順を使用するが、ブロモホスホネー
ト化合物に代えて、異なるホスホネート14.3を使用して、対応する生成物14.7が

50

得られる。

【0547】

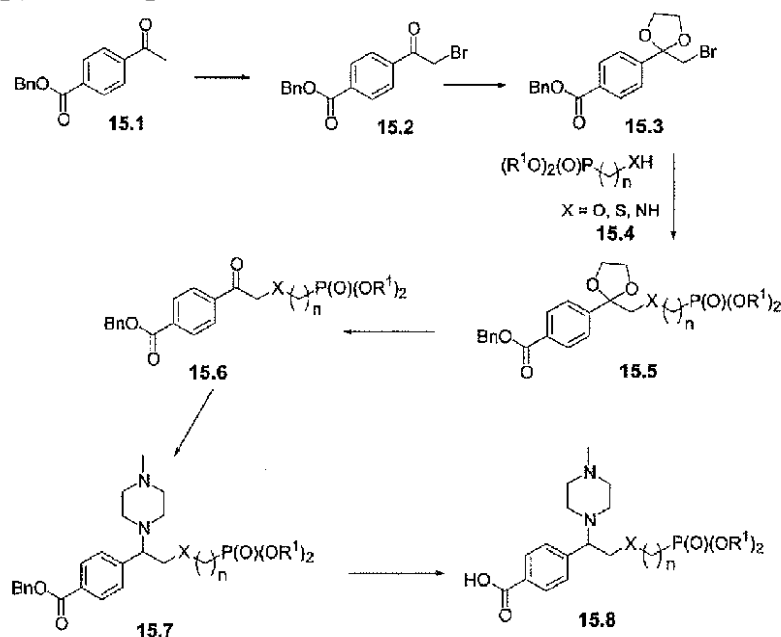
(実施例15)

(式4~7の代表的な化合物の合成)

本発明の代表的な化合物の調製は、以下のようにして、行うことができる：

【0548】

【化205】



10

20

本発明の化合物の酸（そのホスホネートは、ヘテロ原子および炭素リンカーを介して、その足場に結合されている）の調製は、以下で示す。ベンジル保護ケトン15.1（これは、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 p. 373 ffで記述されているように、DMF中のDCCおよびDMAPの存在下にて、ベンジルアルコールで処理することにより、対応する酸から調製される）は、臭素化剤で処理されて、ブロモケトン15.2が得られる。

30

【0549】

「Protective Groups in Organic Synthesis」のp. 312 ffで記述されているように、このケトンを経環状ジオキサロンとして保護すると、15.3が得られる。次いで、ジオキサロン15.3は、ジアルキルヒドロキシ、チオまたはアミノ置換ホスホン酸アルキルで処理されて、ジオキサロン15.5が得られる。この反応は、塩基の存在下にて、極性溶媒（例えば、ジオキサンまたはN-メチルピロリドン）中で、実行される。この反応で使用される塩基は、反応物15.4の性質に依存している。例えば、もしXがOなら、強塩基（例えば、リチウムヘキサメチルジシリルアジドまたはカリウム第三級ブトキシド）が使用される。もし、XがS、NHまたはN-アルキルなら、無機塩基（例えば、炭酸セシウムなど）が使用される。次いで、「Protective Groups in Organic Synthesis」のp. 317 ffで記述されているように、このジオキサロンを脱保護すると、ケトン15.6が得られる。次いで、ケトン15.6は、還元アミノ化条件下にて、N-メチルピペラジンで処理されて、アミン15.7が得られる。

40

【0550】

還元アミノ化によるアミンの調製は、例えば、「Comprehensive Organic Transformations」、R. C. Larock, 2nd edition, p. 835で記述されている。この手順では、アミン成分およびアルデヒド成分は、還元剤（例えば、ボラン、シアノホウ水素化ナトリウムまたは水素化ジイソブチル

50

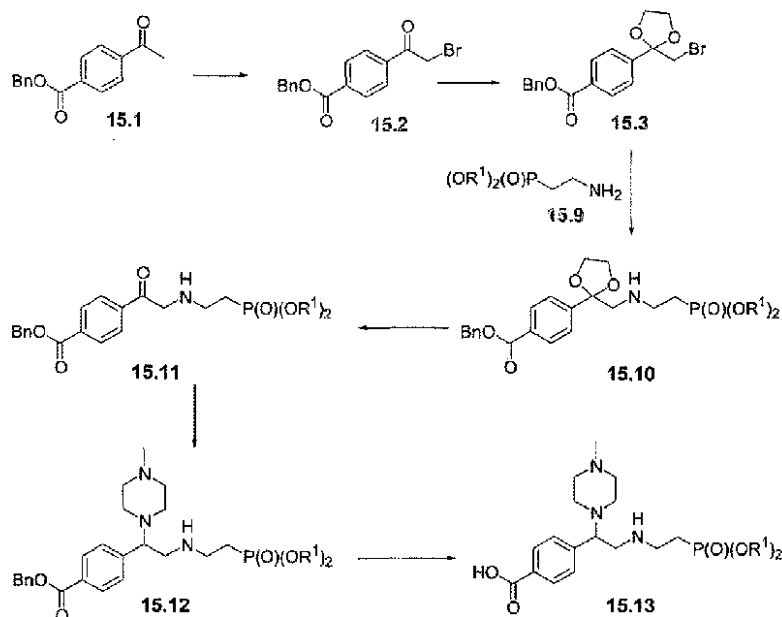
アルミニウム)の存在下にて、共に反応されて、このアミン生成物が得られる。

【0551】

「Protective Groups in Organic Synthesis」のp. 373ffで記述されているように、そのエステル基を脱保護すると、酸15.8が得られる。

【0552】

【化206】



10

20

例えば、本発明の特定の化合物の調製は、上で示している。4-アセチル安息香酸は、炭酸カリウムの存在下にて、THF水溶液中で、臭化ベンジルで処理されて、エステル15.1が得られる。エステル15.1を臭素(酢酸中)またはNBSおよびAIBN(CCl₄中)で処理すると、臭化物15.2が得られる。次いで、臭化物15.2は、トルエン中にて、還流状態で、ディーン-スタークヘッド下で、触媒量のp-TsOHの存在下にて、1,2-エタンジオールで処理されて、ジオキサロン15.3が得られる。ジオキサロン15.3は、ジメチルホルムアミド中にて、80℃で、2-アミノエチルホスホン酸ジアルキル15.9(これは、J. Org. Chem.、65:676(2000)で記述されたように、調製した)と反応されて、アミン15.10が得られる。次いで、ジオキサロン15.10は、THF中にて、1N塩酸で処理されて、ケトン15.11が得られる。ケトン15.11は、トリエチルアミンの存在下にて、N-メチルピペラジンと反応され、続いて、30分後、シアノホウ水素化ナトリウムが加えられて、アミン15.12が得られる。THF水溶液中の水酸化ナトリウムを使用する加水分解により、そのベンジルエステルを除去すると、酸15.13が得られる。

30

【0553】

上記手順を使用するが、アミノホスホネート化合物15.9に代えて、異なるホスホネート15.4を使用して、対応する生成物15.8が得られる。

40

【0554】

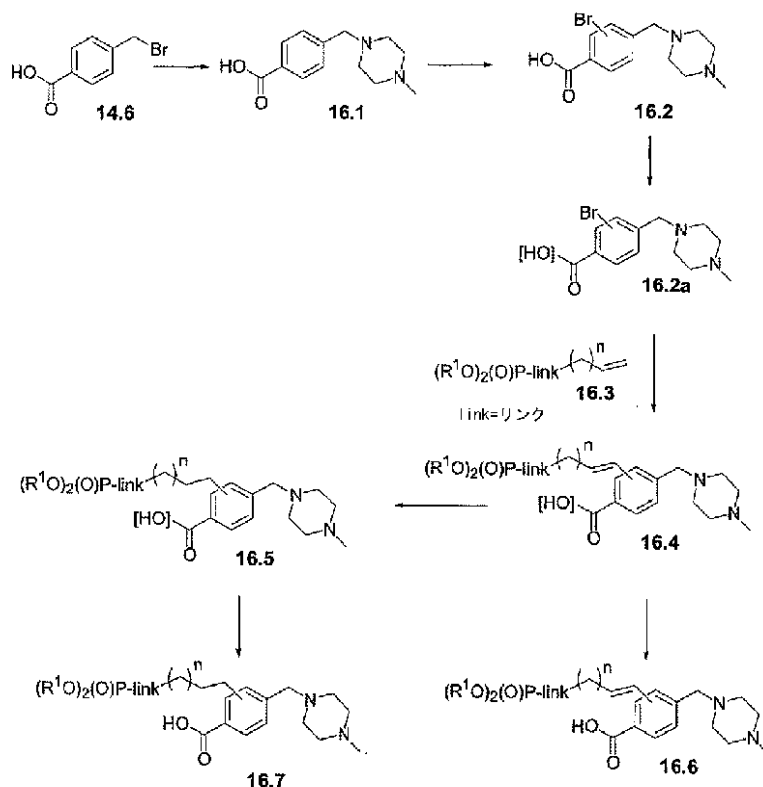
(実施例16)

(式4~7の代表的な化合物の合成)

本発明の代表的な化合物の調製は、以下のようにして、行うことができる：

【0555】

【化 2 0 7】



10

20

本発明の酸（ここで、そのホスホネートは、不飽和または飽和炭素リンカーを介して、結合されている）の調製は、上で示されている。この手順では、酸 14.6 (Aldrich) は、14.7 の調製について実施例 14 で記述したようにして、N-メチルピペラジンで処理されて、酸 16.1 が得られる。次いで、酸 16.1 は、臭素または NBS で臭素化されて、臭化物 16.2 が得られる。臭化物 16.2 は、必要に応じて、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 p 373 ff で記述されているように、そのベンジルエステルまたは t-ブチルエステルとして保護されて、16.2a が得られる。

30

【0556】

次いで、エステル 16.2a は、ホスホン酸ジアルキルアルケニル 16.3 とのパラジウム触媒 Heck 反応によりカップリングされて、カップリング生成物 16.4 が得られる。この Heck 反応によるハロゲン化アリールとオレフィンとのカップリングは、例えば、「Advanced Organic Chemistry」、F. A. Carey and R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 503 ff および Acc. Chem. Res., 12:146 (1979) で記述されている。この臭化アリールおよびオレフィンは、極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはジオキサン）中で、パラジウム(0)触媒（例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)）またはパラジウム(II)触媒（例えば、酢酸パラジウム(II)）の存在下にて、必要に応じて、塩基（例えば、トリエチルアミンまたは炭酸カリウム）の存在下にて、カップリングされて、カップリング生成物 16.4 が得られる。必要に応じて、生成物 16.4 は、還元でき、飽和ホスホネート 16.5 が得られる。炭素-炭素二重結合を還元する方法は、例えば、「Comprehensive Organic Transformations」、R. C. Larock, VCH, 1989, p. 6 で記述されている。これらの方法には、触媒還元および化学還元が挙げられ、後者は、例えば、ジボランまたはジイミンを使用する。

40

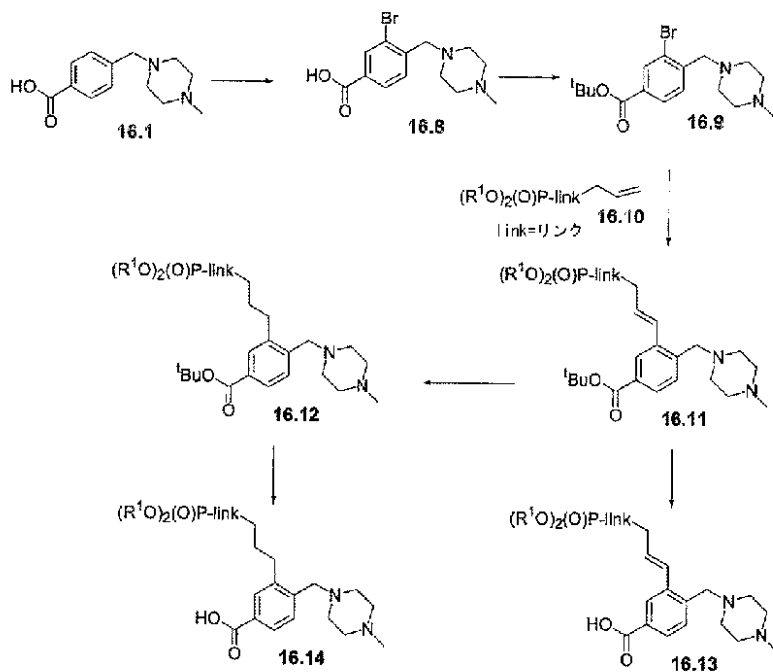
【0557】

例えば、本発明の特定の化合物の調製は、以下で図示する。

50

【 0 5 5 8 】

【 化 2 0 8 】



10

20

次いで、アミン 16.1 は、還流状態で、NBS および AIBN（炭素テトラクロロメタン中）で処理されて、臭化物 16.8 が得られる。次いで、臭化物 16.8 は、*t*-ブタノール中にて、DCC および DMAP と反応されて、*t*-ブチルエステル 16.9 が得られる。次いで、エステル 16.9 は、J. Med. Chem., 35:1371 (1992) で記述されているように、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）の存在下にて、ホスホン酸ジアルキルプロペニル 16.10（その調製は、J. Med. Chem., 39:949 (1996) で記述されている）と反応されて、カップリング生成物 16.11 が得られる。次いで、この生成物 16.11 は、ジオキサン中の HCl 水溶液で処理されて、酸 16.13 が得られる。必要に応じて、アルケン 16.11 は、J. Org. Chem., 30:3965 (1965) で記述されているように、ジイミンとの反応により還元でき、飽和生成物 16.12 が得られる。上記エステルをジオキサン中の HCl 水溶液で加水分解すると、酸 16.14 が得られる。

30

【 0 5 5 9 】

上記手順を使用するが、ホスホネート化合物 16.10 に代えて、異なるホスホネート 16.3 を使用して、対応する生成物 16.6 および 16.7 が得られる。

【 0 5 6 0 】

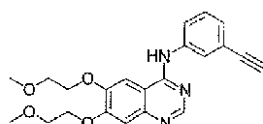
（実施例 17～26）

（式 8～11 の代表的な化合物の合成）

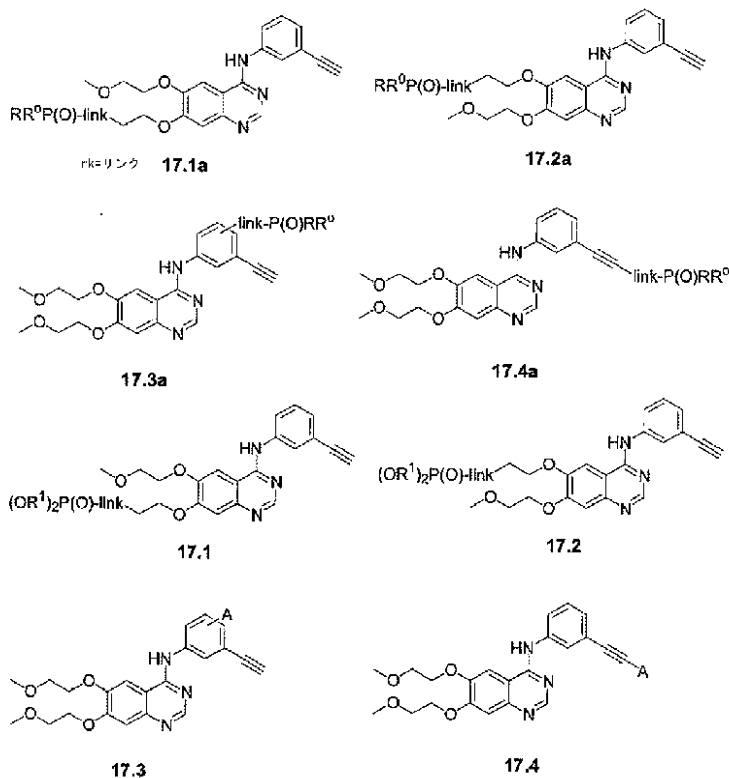
【 0 5 6 1 】

40

【化 2 0 9】



タルロキサニブ (Erlotinib)
EP 0817775 B1



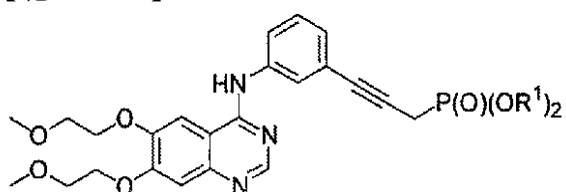
10

20

炭素

【 0 5 6 2】

【化 2 1 0】

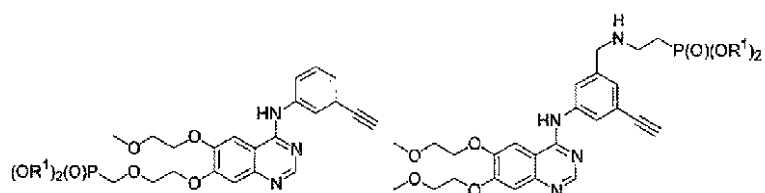


30

ヘテロ原子連結

【 0 5 6 3】

【化 2 1 1】



40

例えば、上に示したような本発明の代表的化合物は、以下の方法に従って合成され得る。

【 0 5 6 4】

50

(ホスホネート相互変換)

上記最終化合物は、本明細書中で記述した方法に従って、合成される。それらの中間体エステルは、上で示され(17. 1、17. 2、17. 3および17. 4)、それらの化合物は、置換ホスホネートを合成する公知方法を使用して、当業者により、上記最終化合物(17. 1a、17. 2a、17. 3aおよび17. 4a)を調製するのに使用できる。これらの化合物は、アミドを合成するために記述した方法と類似している。カルボン酸および誘導体からのアミドの調製は、例えば、「Organic Functional Group Preparations」、S. R. SandlerおよびW. Karo, Academic Press, 1968, p. 274で記述されている。さらに他の方法は、ホスホン酸ジエステルの合成について以下で記述されており、ある場合には、ホスホンアミドの合成に適用できる。

10

【0565】

以下のスキームでは、種々の置換基のリンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基(ここで、上で定義されているか、または実際、上で定義したように、 $P(O)RR^o$ の最終段階である)への変換は、この合成手順の任意の好都合な段階で、または最終工程にて、行うことができる。このホスホネート置換基を導入するのに適当な工程の選択は、必要な化学操作およびそれらの操作に対する基質の安定性を考慮した後、行われる。リンカー $P(O)(OR^1)_2$ または $P(O)RR^o$ 基の導入中には、反応基(例えば、ヒドロキシル、アミノ)を保護する必要があると得る。

【0566】

20

成功例では、ホスホン酸エステル基 $P(O)(OR^1)_2$ の性質は、この足場の取り込み前または後のいずれかにおいて、化学変換によって、変えることができる。これらの変換、およびそれらを達成する方法は、以下で記述する。

【0567】

(反応性置換基の保護)

使用する反応条件に依存して、当業者の知見に従って、記述した手順の前に保護することにより、特定の反応性置換基を望ましくない反応から保護すること、また、これらの置換基を後に脱保護することが必要であり得る。官能基の保護および脱保護は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999で記述されている。保護され得る反応性置換基は、添付のスキームで示されている(例えば、[OH]、[SH]など)。

30

【0568】

ホスホネート部分を導入する実施例17~26で記述した手順は、当業者に公知の適当な変更を加えて、異なる化学基質に移転可能である。それゆえ、例えば、25. 6のアリール環にホスホネート基を導入する本明細書中で記述した方法はまた、アルキン26. 8へのホスホネート部分の導入に適用可能であり、逆もまた正しい。

【0569】

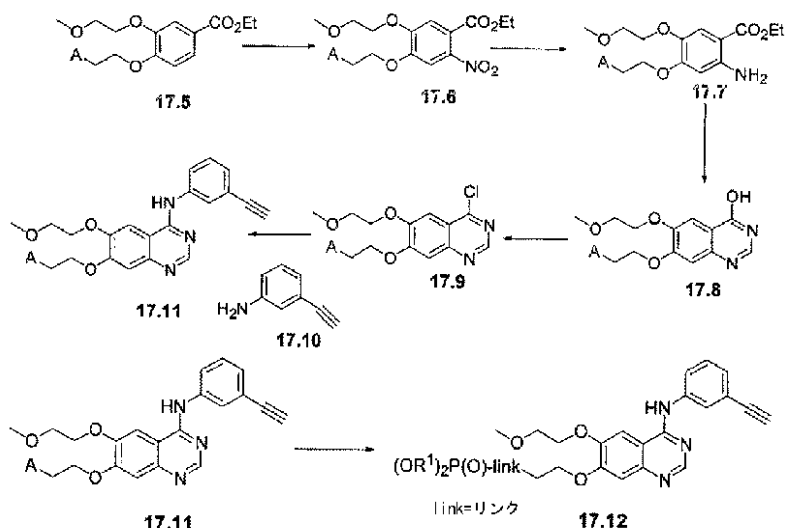
(実施例17)

(式8~11の代表的な化合物の合成)

40

【0570】

【化 2 1 2】



10

本発明の標的分子（ここで、Aは、Br、Cl、[OH]、[NH]またはリンカーP(O)(OR¹)₂基である）の合成は、上で図示している。17.5（ここで、Aは、ホスホネートである）の調製は、以下で記述する。17.5の17.11（ここで、Aは、メトキシメチルである）への変換は、EP 0817775 B1で記述されており、類似の条件は、17.5を17.11（ここで、Aは、リンカーP(O)(OR¹)₂基である）に変換するのに使用される。ジエテル17.5をニトロ化すると、ニトロ化合物17.6が得られ、これを、続いて、「Comprehensive Organic Transformations」、R. C. Larock、2nd Edition、1999、p821で記述されているように、標準的な還元条件下にて還元すると、アミン17.7が得られる。例えば、17.5は、酢酸中の冷硝酸で処理され、続いて、そのニトロ化合物を、酸性エタノール中にて、高温で、酸化白金で触媒水素化分解して、アミン17.7を得る。次いで、単離される塩酸塩は、約160℃で、ギ酸アンモニウムおよびホルムアミドと共に加熱されて、キナゾリン17.8が産生する。このキナゾリンは、EP 0817775 B1で記述されているように、塩化物17.9に変換される。1実施形態では、キナゾリン17.8は、クロロホルムおよびDMF中にて、塩化オキサリルで処理されて、塩化物17.9が得られる。次いで、この塩化物をアミン17.10で置換すると、生成物17.11が得られる。例えば、塩化物17.9を3-エチニルアニリンと共に、イソプロパノール中にて、還流状態で加熱すると、17.11が得られる。

20

30

【0571】

上で示した反応は、化合物17.11（ここで、置換基Aは、リンカーP(O)(OR¹)₂基または前駆体（例えば、[OH]、[SH]、[NH]、Brなど）のいずれかである）の調製を図示している。化合物17.11（ここで、Aは、[OH]、[SH]、[NH]、Brなどである）のホスホン酸エステル17.12への変換もまた、上で描写されている。この手順では、化合物17.11は、実施例17～26で記述する手順を使用して、化合物17.12に変換される。

40

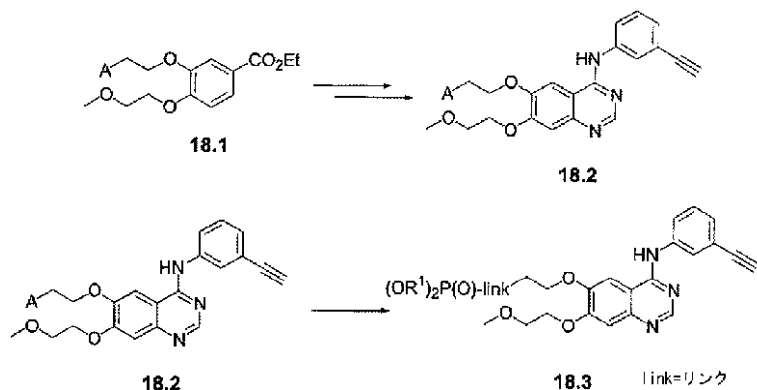
【0572】

（実施例18）

（式8～11の代表的な化合物の合成）

【0573】

【化 2 1 3】



10

本発明の標的分子（ここで、Aは、Br、Cl、[OH]、[NH]またはリンカーP(O)(OR¹)₂基である）の合成は、上で図示している。18.1の18.2への変換は、17.5の17.11への変換について実施例17で上述した条件を使用して、完結される。18.1（ここで、Aは、ホスホネートである）の調製、実施例23にて、以下で記述する。

【0574】

上で示した反応は、化合物18.2（ここで、置換基Aは、リンカーP(O)(OR¹)₂基または前駆体（例えば、[OH]、[SH]、[NH]、Brなど）のいずれかである）の調製を図示している。化合物18.2（ここで、Aは、[OH]、[SH]、[NH]、Brなどである）のホスホン酸エステル18.3への変換もまた、上で描写されている。この手順では、化合物18.2は、本明細書中で記述した手順を使用して、化合物18.3に変換される。

20

【0575】

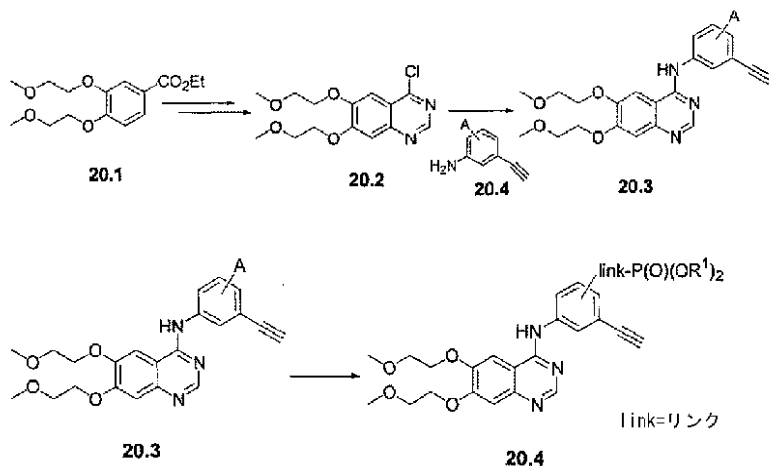
（実施例20）

（式8～11の代表的な化合物の合成）

【0576】

【化 2 1 4】

30



40

本発明の標的分子（ここで、Aは、Br、Cl、[OH]、[NH]またはリンカーP(O)(OR¹)₂基である）の合成は、上で図示している。20.1の調製は、EP 0817775 B1で記述されている。ジエテル20.1は、EP 0817775 B1で記述された条件を使用して、または実施例17で記述されているように、塩化物20.2に変換される。塩化物20.2を、還流しているイソプロパノール中にて、アミン20.4で処理すると、20.3が得られる。20.4（ここで、Aは、リンカーP(O)(OR¹)₂基である）の調製は、実施例25で示されている。

50

【0577】

上で示した反応は、化合物 20.3（ここで、置換基 A は、リンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基または前駆体（例えば、 $[OH]$ 、 $[SH]$ 、 $[NH]$ 、Br など）のいずれかである）の調製を図示している。化合物 20.3（ここで、A は、 $[OH]$ 、 $[SH]$ 、 $[NH]$ 、Br などである）のホスホン酸エステル 20.4 への変換もまた、上で描写されている。この手順では、化合物 20.3 は、実施例 17～26 で記述する手順を使用して、化合物 20.4 に変換される。

【0578】

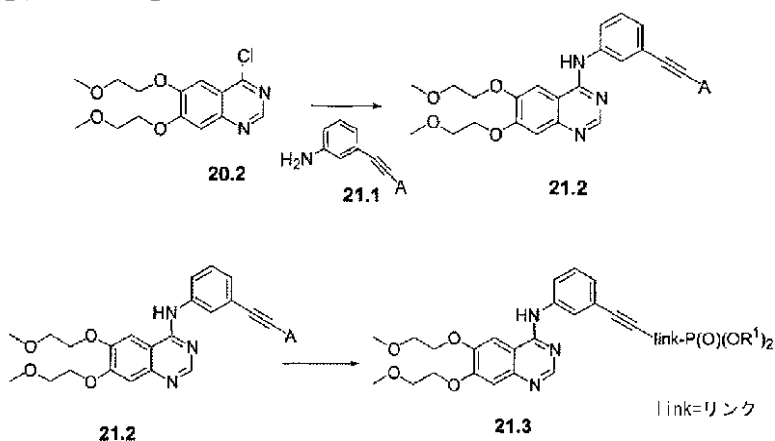
（実施例 21）

（式 8～11 の代表的な化合物の合成）

10

【0579】

【化 215】



20

本発明の標的分子（ここで、A は、Br、Cl、 $[OH]$ 、 $[NH]$ またはリンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基である）の合成は、上で図示している。20.2 の調製は、実施例 20 で記述されている。塩化物 20.2 は、還流しているイソプロパノール中にて、アミン 21.1 で処理することにより、アミン 21.2 に変換される。21.1（ここで、A は、リンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基である）の調製は、実施例 26 で示されている。

30

【0580】

上で示した反応は、化合物 21.2（ここで、置換基 A は、リンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基または前駆体（例えば、 $[OH]$ 、 $[SH]$ 、 $[NH]$ 、Br など）のいずれかである）の調製を図示している。化合物 21.2（ここで、A は、 $[OH]$ 、 $[SH]$ 、 $[NH]$ 、Br などである）のホスホン酸エステル 21.3 への変換もまた、上で描写されている。この手順では、化合物 21.2 は、実施例 17～26 で記述する手順を使用して、化合物 21.3 に変換される。

【0581】

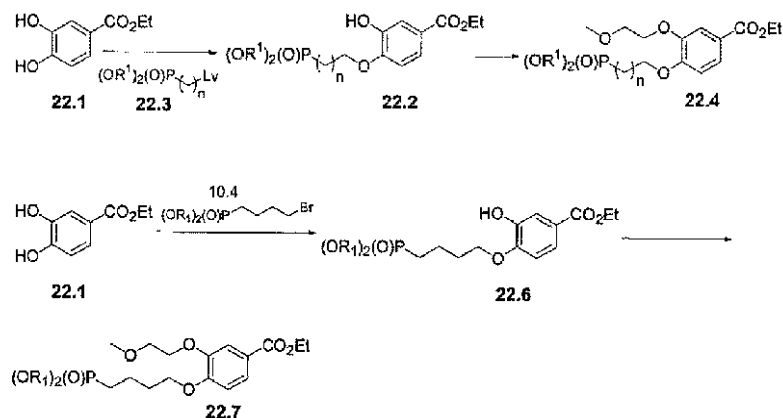
（実施例 22）

（式 8～11 の代表的な化合物の合成）

40

【0582】

【化 2 1 6】



10

ここでは、ホスホネート含有誘導体 22. 11 および 22. 12（これらは、ホスホン酸エステル中間体 17. 1 の調製で使用される）の調製を記述している。ジヒドロキシ安息香酸 22. 1 は、EP 0 8 1 7 7 7 5 B1 で記述されているように、塩基の存在下にて、1 当量のホスホネートアルキル化剤（ここで、Lv は、脱離基（例えば、メシル、トリフルオロメタンスルホニル、Br、I、Cl、トシルなど）である）で処理されて、エーテル 22. 2 が得られる。次いで、このエーテルは、2-ブロモエチルメチルエーテル（Aldrich）の存在下にて、同じアルキル化条件に晒されて、ジエーテル 12. 12 が得られる。

20

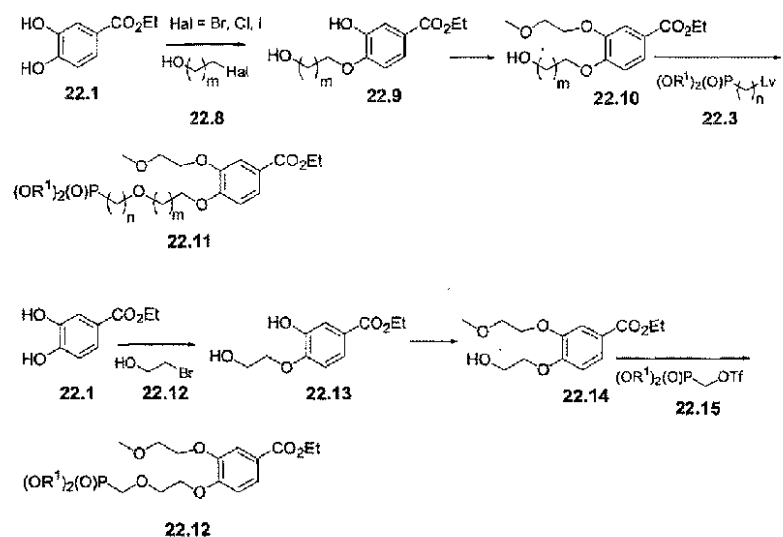
【0 5 8 3】

例えば、上で示したように、エステル 22. 1（これは、濃 HCl およびエタノール中で還流することにより、対応する酸（Aldrich）から調製した）は、アセトン中にて、4-ブロモブチルホスホン酸ジアルキル 22. 4（これは、Syn, 9: 909 (1999) で記述されている）、炭酸カリウムおよびヨウ化テトラブチルアンモニウムで処理されて、エーテル 22. 6 が得られる。次いで、エーテル 22. 6 は、2-ブロモエチルメチルエーテル（Aldrich）、炭酸カリウムおよびヨウ化テトラブチルアンモニウムで処理されて、ジエーテル 22. 7 が得られる。上記手順を使用するが、ホスホン酸ブロモブチル 22. 5 に代えて、異なるホスホネート 22. 3 を使用して、対応する生成物が得られる。

30

【0 5 8 4】

【化 2 1 7】



40

ホスホネート含有誘導体 22. 11 および 22. 12 の調製は、上で示している。ジヒドロキシ安息香酸 22. 1 は、上記のように、1 当量のアルコール 22. 8 で処理されて

50

、エーテル 22.9 が得られる。次いで、このエーテル 22.9 は、上記のように、1 当量の 2-ブロモエチルメチルエーテル (Aldrich) および 1 当量の塩基でさらに処理されて、ジエーテル 22.10 が得られる。もう一度、塩基の存在下にて、ホスホネートアルキル化剤 22.3 (ここで、Lv は、メシル、トリフルオロメタンスルホニル、Br、I、Cl、トシルなどのような基である) で処理すると、エーテル 22.11 が得られる。

【0585】

例えば、22.1 は、22.1 からの 22.2 の調製について上で記述したように、アセトン中にて、2-ブロモフェノールで処理されて、22.13 が得られる。次いで、DMF 中にて、2-ブロモエチルメチルエーテル (Aldrich) および 1 当量の水素化ナトリウムと反応させると、ジエーテル 22.14 が得られる。次いで、DMF 中にて、ジエーテル 22.14 をトリフレート 22.15 (これは、Tet. Lett., 27: 1497 (1986) で記述されたように、調製した) および炭酸カリウムと反応させると、エーテル 22.12 が得られる。上記手順を使用するが、ホスホン酸プロモブチル 22.15 に代えて、異なるホスホネート 22.3 を使用し、そしてアルコール 22.12 に代えて、異なるアルコール 22.8 を使用して、対応する生成物が得られる。

10

【0586】

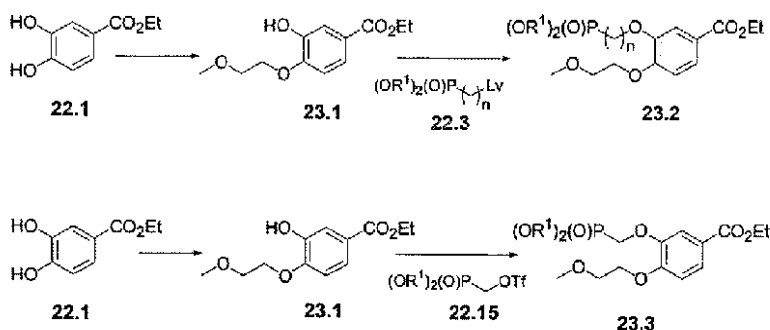
(実施例 23)

(式 8 ~ 11 の代表的な化合物の合成)

【0587】

20

【化 218】



30

上では、本発明の化合物のホスホネート含有誘導体 (これらは、ホスホン酸エステル中間体 17.2 の調製で使用される) の調製を記述している。ジヒドロキシ安息香酸 22.1 は、まず、実施例 22 で記述したように、2-ブロモエチルメチルエーテル (Aldrich) で処理されて、エーテル 23.1 が得られる。次いで、エーテル 23.1 は、EP 0817775 B1 で記述されているように、塩基の存在下にて、1 当量のホスホネートアルキル化剤 (ここで、Lv は、メシル、トリフルオロメタンスルホニル、Br、I、Cl、トシルなどのような基である) で処理されて、エーテル 23.2 が得られる。例えば、上で示したように、エーテル 23.1 は、DMF 中にて、トリフレート 22.15 (これは、Tet. Lett., 27: 1497 (1986) で記述されたように調製される) および炭酸カリウムで処理されて、エーテル 23.3 が得られる。

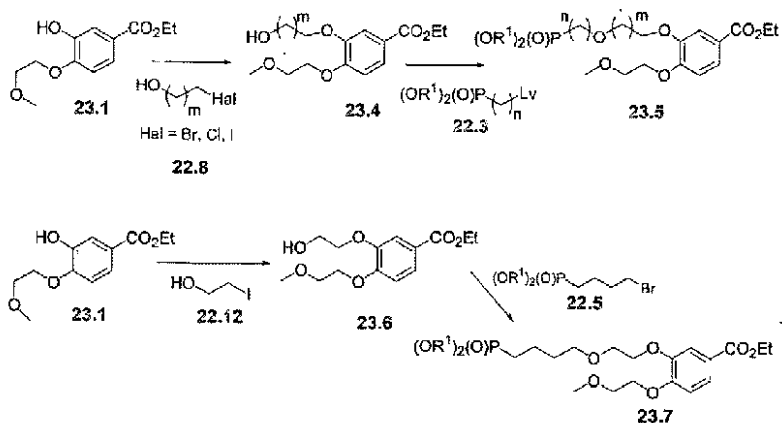
40

【0588】

上記手順を使用するが、ホスホネート 22.5 に代えて、異なるホスホネート 22.3 を使用して、対応する生成物 23.2 が得られる。

【0589】

【化 2 1 9】



10

上では、ホスホネート含有誘導体 23. 5（これらは、ホスホン酸エステル中間体 17. 1 の調製で使用される）の調製を記述している。エーテル 23. 1 は、22. 1 からの 23. 2 の調製について実施例 22 で記述されているように、2-ブロモエタノールと反応されて、23. 4 が得られる。次いで、塩基の存在下にて、ジエーテル 23. 4 をホスホネートアルキル化剤 22. 3（ここで、Lv は、メシル、トリフルオロメタンスルホニル、Br、I、Cl、トシルなどのような基である）で処理すると、エーテル 23. 5 が得られる。

20

【0 5 9 0】

例えば、23. 1 は、22. 1 からの 22. 2 の調製について実施例 22 で記述されているように、アセトン中にて、2-ブロモエタノール 22. 1 で処理されて、23. 6 が得られる。次いで、上記のようなホスホン酸ブロモブチル 22. 5 との反応により、23. 7 が得られる。

【0 5 9 1】

上記手順を使用するが、ホスホン酸ブロモブチル 22. 5 に代えて、異なるホスホネート 22. 3 を使用し、そしてアルコール 22. 12 に代えて、異なるアルコール 22. 8 を使用して、対応する生成物 23. 5 が得られる。

【0 5 9 2】

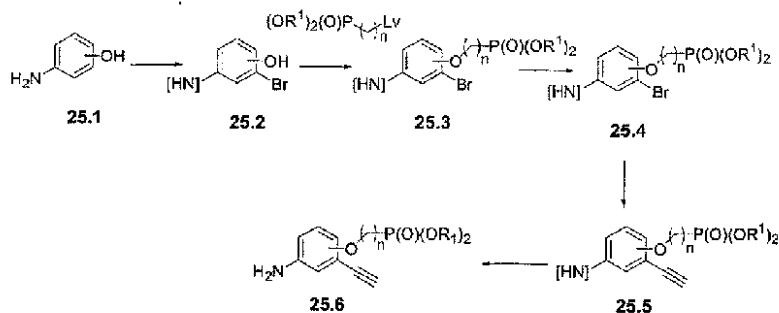
（実施例 25）

（式 8～11 の代表的な化合物の合成）

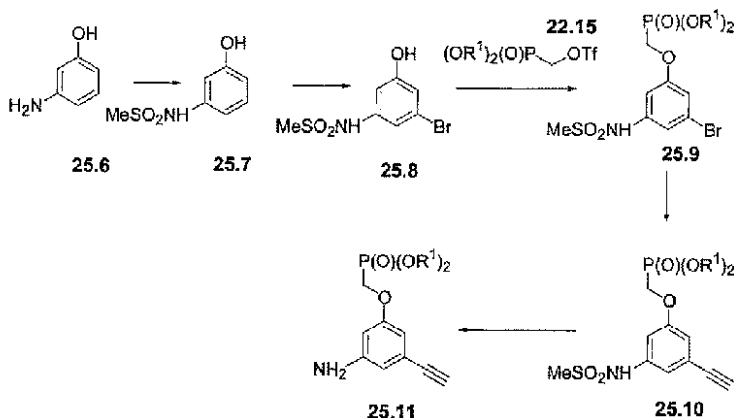
【0 5 9 3】

30

【化 2 2 0】



10



20

ホスホネート含有誘導体の調製は、上で描写されている。アニリン 25.1 は、まず、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7 で記述された方法を使用して、保護される。次いで、還流状態で、AIBN の存在下にて、酢酸中の臭素またはテトラクロロメタン中の NBS で処理することにより、25.2 を臭素化すると、ブロモフェノール 25.3 が得られる。次いで、実施例 22 で記述したように、ホスホネートアルキル化剤 22.3 でアルキル化すると、ホスホネート 25.4 が得られる。パラジウム媒介反応により TMS アセチレンでカップリングすると、アルキン 25.5 が得られ、これは、次いで、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7 で記述された条件を使用して脱保護でき、アミン 25.6 が得られる。ハロゲン化アールのアルキンでのカップリングは、例えば、「Comprehensive Organic Synthesis」、Eds. Trost and Fleming, Oxford, 1991, 3, part 2. 4, p 521. で記述されている。

【0594】

例えば、上で示したように、3-アミノフェノール 25.6 は、ピリジンの存在下にて、1 当量の塩化メシルで処理されて、25.7 が得られる。次いで、メシル化合物 25.7 は、酢酸中にて、臭素で処理されて、臭化物 25.8 が得られる。臭化物 25.8 は、実施例 23 で記述したように、22.15 でアルキル化されて、ホスホネート 25.9 が得られる。25.9 を、極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル）中で、パラジウム（0）触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0））またはパラジウム（II）触媒（例えば、酢酸パラジウム（II））の存在下にて、必要に応じて、塩基（例えば、トリエチルアミンまたは炭酸カリウム）およびヨウ化銅（I）の存在下にて、TMS-アセチレンで処理すると、カップリング生成物 25.10 が得られる。THF または水中の水酸化カリウムで処理することにより、そのメシル基を脱保護すると、アミン 25.11 が得られる。上記手順を使用するが、ホスホネー

50

ト 2 2 . 1 5 に代えて、異なるホスホネート 2 2 . 3 を使用し、そしてアルコール 2 5 . 6 に代えて、異なるアルコール 2 5 . 1 を使用して、対応する生成物 2 5 . 6 が得られる。

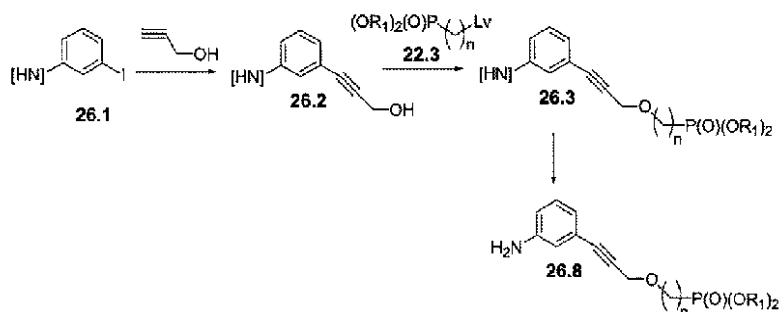
【 0 5 9 5 】

(実施例 2 6)

(式 8 ～ 1 1 の代表的な化合物の合成)

【 0 5 9 6 】

【 化 2 2 1 】

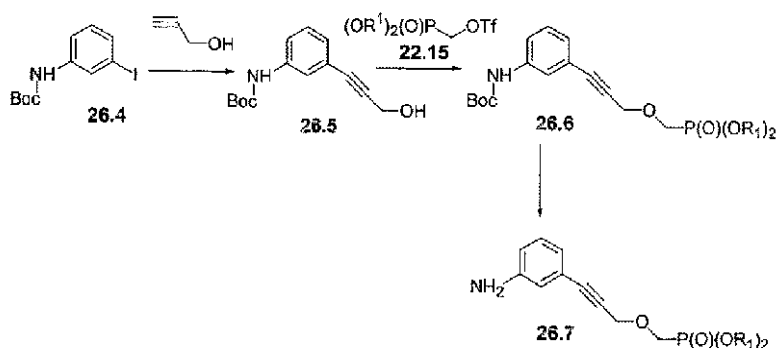


10

【 0 5 9 7 】

20

【 化 2 2 2 】



30

ホスホネート含有誘導体 2 6 . 8 の調製は、上で示されている。3-ヨードアニリンは、まず、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7 で記述された方法を使用して、保護される。実施例 2 5 で記述したように、パラジウム媒介反応によりプロパルギルアルコールでカップリングすると、アルキン 2 6 . 2 が得られる。実施例 2 2 で記述したように、ホスホネートアルキル化剤 2 2 . 3 でアルキル化すると、ホスホネート 2 6 . 3 が得られる。最後に、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7 で記述された条件を使用して脱保護すると、アミン 2 6 . 8 が得られる。例えば、3-ヨードアニリン (Aldrich) は、ピリジンおよび DMA P の存在下にて、BOC 無水物で処理されて、2 6 . 4 が得られる。2 6 . 4 は、極性溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル) 中で、パラジウム (0) 触媒 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)) またはパラジウム (II) 触媒 (例えば、酢酸パラジウム (II)) の存在下にて、必要に応じて、塩基 (例えば、トリエチルアミンまたは炭酸カリウム) およびヨウ化銅 (I) の存在下にて、プロパルギルアルコールで処理すると、カップリング生成物 2 6 . 5 が得られる。次いで、実施例 2 2 で記述したように、2 6 . 5 をトリフレート 2 2 . 1 5 でアルキル化

40

50

すると、ホスホネート 26.6 が得られる。T H F または ジオキサン 中 に て T F A で 処 理 することにより、その B O C 基を脱保護すると、アミン 26.7 が得られる。

【0598】

上記手順を使用するが、ホスホネート 22.15 に代えて、異なるホスホネート 22.3 を使用し、そしてヨードアニリン 26.4 に代えて、異なるアニリン 26.1 を使用して、対応する生成物 26.8 が得られる。

【0599】

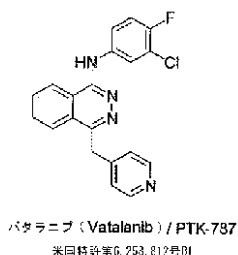
(実施例 27 ~ 33)

(式 12 ~ 13 の代表的な化合物の調製)

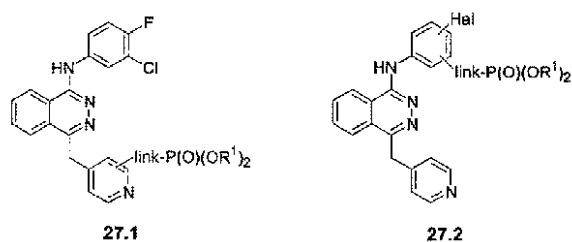
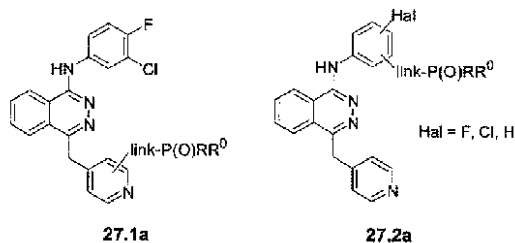
一般に、実施例 27 ~ 33 について、本発明の代表的な化合物は、以下のようにして調製できる： 10

【0600】

【化 223】



20

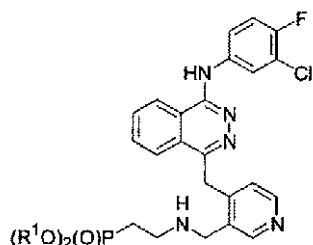
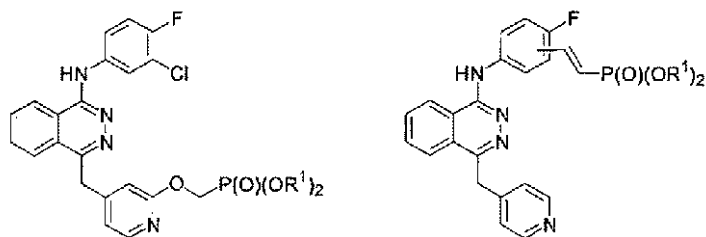


30

R = H、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリール

【0601】

【化 2 2 4】



(ホスホネート相互変換)

上記最終化合物は、一般に、実施例 27～33 で記述した方法に従って、合成される。中間体エステル 27.1 および 27.2 およびそれらの化合物は、置換ホスホネートを合成する公知方法を使用して、当業者により、最終化合物 27.1a および 27.2a を調製するのに使用できる。これらの化合物は、アミドを合成するために記述した方法と類似している。カルボン酸および誘導体からのアミドの調製は、例えば、「Organic Functional Group Preparations」、S. R. Sandler および W. Karo, Academic Press, 1968, p. 274 で記述されている。さらに他の方法は、ホスホン酸ジエステルの合成について以下で記述されており、ある場合には、ホスホンアミドの合成に適用できる。

10

20

30

40

50

【0602】

以下のスキームでは、種々の置換基のリンカー $P(O)(OR^1)_2$ 基（ここで、上で定義されているか、または実際、上で定義したように、 $P(O)RR^0$ の最終段階である）への変換は、この合成手順の任意の好都合な段階で、または最終工程にて、行うことができる。このホスホネート置換基を導入するのに適当な工程の選択は、必要な化学操作およびそれらの操作に対する基質の安定性を考慮した後、行われる。リンカー $P(O)(OR^1)_2$ または $P(O)RR^0$ 基の導入中には、反応基（例えば、ヒドロキシル、アミノ）を保護する必要があると得る。

【0603】

成功例では、ホスホン酸エステル基 $P(O)(OR^1)_2$ の性質は、この足場の取り込み前または後のいずれかにおいて、化学変換によって、変えることができる。これらの変換、およびそれらを達成する方法は、以下で記述する。

【0604】

(反応性置換基の保護)

使用する反応条件に依存して、当業者の知見に従って、記述した手順の前に保護することにより、特定の反応性置換基を望ましくない反応から保護すること、また、これらの置換基を後に脱保護することが必要であり得る。官能基の保護および脱保護は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 で記述されている。保護され得る反応性置換基は、実施例 27～33 で示されている（例えば、 $[OH]$ 、 $[SH]$ など）。

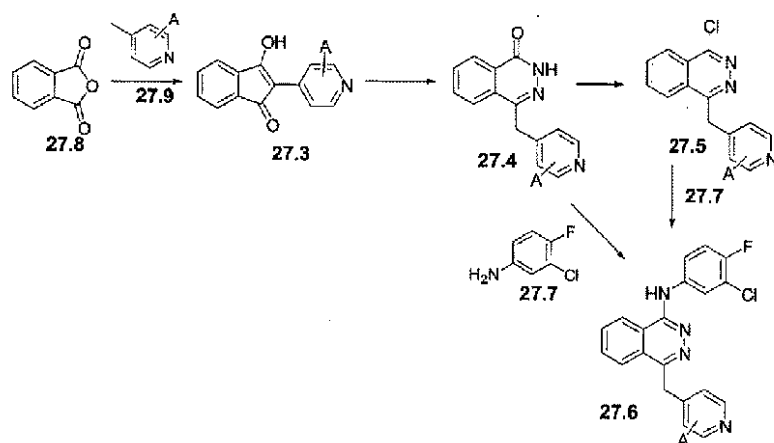
【0605】

(実施例 27)

(式 1 2 ~ 1 3 の代表的な化合物の調製)

【 0 6 0 6 】

【 化 2 2 5 】



10

化合物 2 7 . 1 (ここで、A は、B r、I、[S H]、[N H] など、またはリンカー P (O) (O R ¹) ₂ 基である) の調製は、上で図示している。これらの化合物の調製は、J . M e d . C h e m . , 4 3 (1 2) : 2 3 1 0 (2 0 0 0) で記述された手順に従う。無水フタル酸 2 7 . 8 は、メチルピリジン 2 7 . 9 (ここで、A は、B r、I、[S H]、[N H] など、またはリンカー P (O) (O R ¹) ₂ 基である) と共に、高温で融解されて、2 7 . 3 が得られる (2 7 . 9 の合成は、以下で記述する)。生成物 2 7 . 3 は、水および必要に応じてエタノール中にて、ヒドラジンで処理され、次いで、再配列されて、ピリジノン 2 7 . 4 が得られる。次いで、ピリジノン 2 7 . 4 は、不活性溶媒 (例えば、アセトニトリル) 中にて、約 5 0 ° C で、オキシ塩化リンで処理することにより、塩化物 2 7 . 5 に変換される。アミン 2 7 . 7 は、このアミンの存在下にて、必要に応じて、高沸点溶媒 (例えば、キシレンまたは D M F) 中で、塩化物 2 7 . 5 を加熱することにより導入され、アミン 2 7 . 6 が得られる。

20

【 0 6 0 7 】

あるいは、ピリジノン 2 7 . 4 は、J . M e d . C h e m . , 4 3 (1 2) : 2 3 1 0 (2 0 0 0) で記述されているように、1 工程手順 (これは、脱水剤 (例えば、五酸化リン) の存在下にて、アニリン 2 7 . 7 をピリジノンと共に融解する工程を包含する) で、生成物 2 7 . 6 に直接変換できる。

30

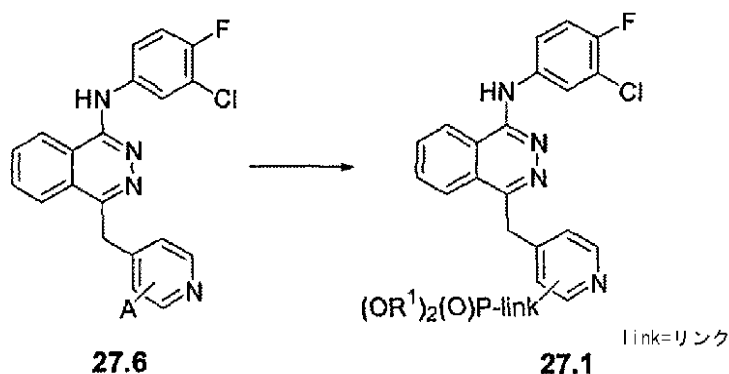
【 0 6 0 8 】

上で示した反応は、化合物 2 7 . 6 (ここで、置換基 A は、リンカー P (O) (O R ¹) ₂ 基または前駆体 (例えば、[O H]、[S H]、[N H]、B r など) のいずれかである) の調製を図示している。以下では、化合物 2 7 . 6 (ここで、A は、[O H]、[S H]、[N H]、B r などである) のホスホン酸エステル 2 7 . 1 への変換を描写する。

【 0 6 0 9 】

40

【化 2 2 6】



10

この手順では、化合物 27. 6 は、本明細書中で記述した手順を使用して、化合物 27. 1 に変換される。

【0 6 1 0】

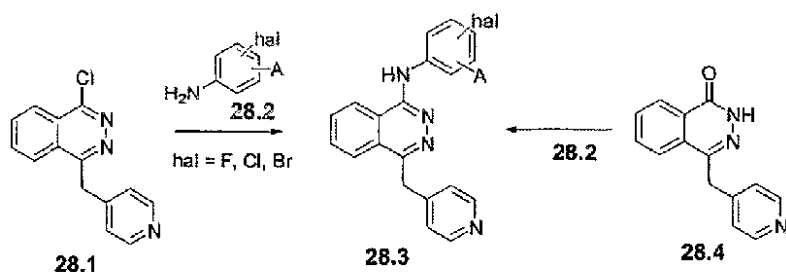
(実施例 2 8)

(式 1 2 ~ 1 3 の代表的な化合物の調製)

【0 6 1 1】

【化 2 2 7】

20



化合物 27. 2 (ここで、A は、Br、I、[SH]、[NH] など、またはリンカー P(O)(OR¹)₂ 基である) の調製は、上で図示している。塩化物 28. 1 (これは、J. Med. Chem., 43 (12): 2310 (2000) で記述されている) は、実施例 27 で記述したように、アニリン 28. 2 (ここで、A は、Br、I、[SH]、[NH] など、またはリンカー P(O)(OR¹)₂ 基である) で処理されて、アミン 28. 3 が得られる。あるいは、ピリジノン 28. 4 (これは、J. Med. Chem., 43 (12): 2310 (2000) で記述されている) は、実施例 27 で記述したように、アニリン 28. 2 (ここで、A は、Br、I、[SH]、[NH] など、またはリンカー P(O)(OR¹)₂ 基である) で処理されて、アミン 28. 3 が得られる。

30

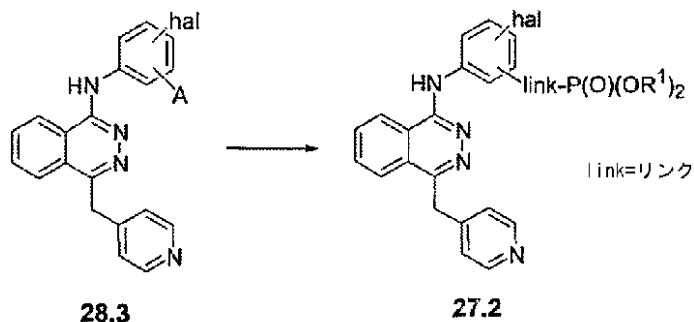
【0 6 1 2】

上で示した反応は、化合物 28. 3 (ここで、置換基 A は、リンカー P(O)(OR¹)₂ 基または前駆体 (例えば、[OH]、[SH]、[NH]、Br など) のいずれかである) の調製を図示している。以下では、化合物 28. 3 (ここで、A は、[OH]、[SH]、[NH]、Br などである) のホスホン酸エステル 27. 2 への変換を描写する。この手順では、化合物 28. 3 は、本明細書中で記述した手順を使用して、化合物 27. 2 に変換される。

40

【0 6 1 3】

【化 2 2 8】



10

(実施例 2 9 ~ 3 1)

一般に、実施例 2 9 ~ 3 1 について、本発明の代表的な化合物の合成で使用する試薬は、以下のとおりである：

(ホスホネート置換基を導入する方法の一般的な適用性)

ホスホネート部分を導入するために記述した手順（実施例 2 9 ~ 3 3）は、当業者に公知の適当な変更を加えて、異なる化学基質に移転可能である。それゆえ、2 7 . 9 のピリジル環にホスホネート基を導入する上で記述した方法はまた、アニリン 2 8 . 2 へのホスホネート部分の導入に適用可能であり、逆もまた正しい。

20

【0 6 1 4】

一般に、実施例 2 9 ~ 3 1 では、ホスホネート含有誘導体 2 7 . 9（ここで、A は、B r、C l、[O H]、[N H]、およびリンク - P (O) (O R¹)₂ 基であり、これらは、ホスホネートエステル中間体 2 7 . 1 の調製で使用する）の調製が記述されている。

【0 6 1 5】

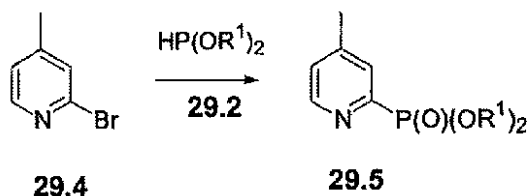
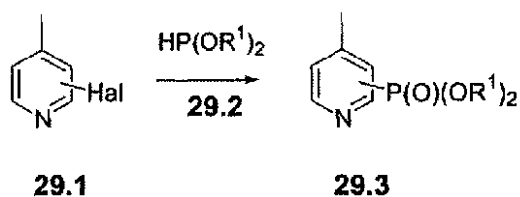
(実施例 2 9)

(式 1 2 ~ 1 3 の代表的な化合物の調製)

【0 6 1 6】

【化 2 2 9】

30



40

2 7 . 9（ここで、ホスホネートは、環に直接接合される）の調製が上で記述されている。ハロピリジン 2 9 . 1 は、亜リン酸ジアルキル 2 9 . 2 で処理されて、ホスホネート 2 9 . 3 が得られる。このカップリング反応は、例えば、J . M e d . C h e m . , 3 5 : 1 3 7 1 (1 9 9 2) で記述されているように、パラジウム (0) 触媒の存在下にて、行われる。例えば、2-ブロモ-4-メチルピリジン (A l d r i c h) 2 9 . 4 は、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) およびトリエチルアミンの存在下

50

にて、トルエン中で、還流状態で、等モル量の亜リン酸ジアルキルナトリウム 29.2 と反応されて、ホスホネート 29.5 が得られる。上記手順を使用するが、ハロピリジンビス(クロロメチル)化合物 29.4 に代えて、異なるピリジン 29.1 を使用し、および/または異なる亜リン酸ジアルキルナトリウム 29.2 を使用して、対応する生成物 29.3 が得られる。

【0617】

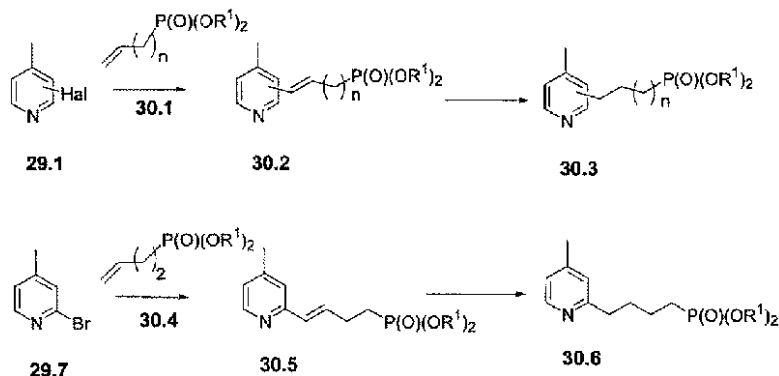
(実施例 30)

(式 12 ~ 13 の代表的な化合物の調製)

【0618】

【化 230】

10



20

27.9 (ここで、そのホスホネートは、不飽和または飽和炭素リンカーを介して、結合されている) の調製を上で図示している。この手順では、ハロ置換ピリジン 29.1 は、ホスホン酸ジアルキルアルケニル 30.1 とのパラジウム触媒 Heck 反応によってカップリングされる。この Heck 反応によるハロゲン化アリールとオレフィンとのカップリングは、「Advanced Organic Chemistry」、F. A. Carey and R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 503 ff および Acc. Chem. Res., 12:146 (1979) で記述されている。この臭化アリールおよびオレフィンは、極性溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミドまたはジオキサン) 中で、パラジウム (0) 触媒 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)) またはパラジウム (II) 触媒 (例えば、酢酸パラジウム (II)) の存在下にて、必要に応じて、塩基 (例えば、トリエチルアミンまたは炭酸カリウム) の存在下にて、カップリングされて、カップリング生成物 30.2 が得られる。アニリンの保護は、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene および P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999, ch 7 で記述されている。

30

【0619】

必要に応じて、生成物 30.2 は、還元されて、飽和ホスホネート 30.3 を得ることができる。炭素-炭素二重結合を還元する方法は、例えば、「Comprehensive Organic Transformations」、R. C. Larock, VCH, 1989, p. 6 で記述されている。これらの方法には、触媒還元および化学還元が挙げられ、後者は、例えば、ジボランまたはジイミンを使用する。

40

【0620】

例えば、上で示したように、2-ブロモ-4-メチルピリジン 29.4 は、J. Med. Chem., 35:1371 (1992) で記述されているように、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライドの存在下にて、ホスホン酸ジアルキルブテニル 30.4 (その調製は、J. Med. Chem., 39:949 (1996) で記述されている) と反応されて、カップリング生成物 30.5 が得られる。必要に応じて、生成物 30.5 は、例えば、J. Org. Chem., 30:3965 (1965) で記述されているように、ジイミンで還元することにより還元されて、飽和生成物 30.6 が得

50

られる。上記手順を使用するが、ハロピリジン化合物 29.4 に代えて、異なるピリジン 29.1 を使用し、および／または異なるホスホネート 30.1 を使用して、対応する生成物 30.2 および 30.3 が得られる。

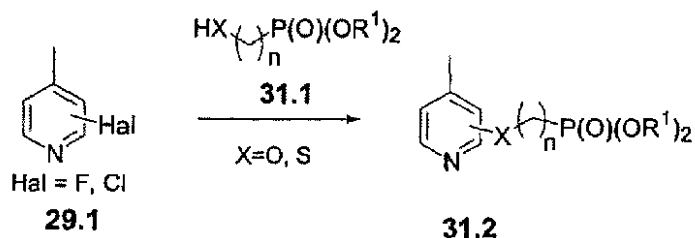
【0621】

(実施例 31)

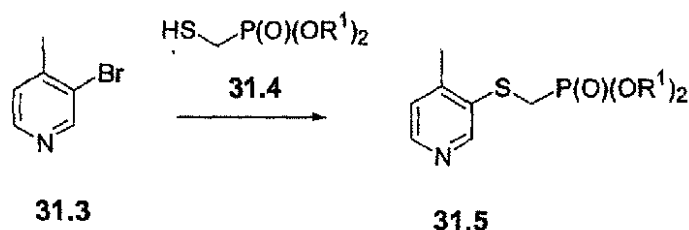
(式 12 ~ 13 の代表的な化合物の調製)

【0622】

【化 231】



10



20

27.9 (ここで、ホスホネートは、ヘテロ原子 (例えば、O、S または N) および炭素鎖に結合している) の調製は、上で図示している。この手順では、ハロ置換ピリジン 29.1 は、ホスホン酸ジアルキルヒドロキシ-またはチオールアルキル 31.1 と反応される。アルコキシドとハロピリジンとの反応によるアルコキシピリジンの調製は、例えば、J. Am. Chem. Soc., 82:4414 (1960) で記述されている。ハロピリジンとチオールとの反応によるピリジンチオエーテルの調製は、例えば、「Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyridine and its Derivatives」、E. Klingsberg, Ed, part 4, p. 358 で記述されている。これらのアルコールおよびチオールは、金属塩 (例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩) に変換され、次いで、高温で、必要に応じて、銅粉触媒の存在下にて、これらのハロピリジン基質と反応されて、エーテルまたはチオエーテル生成物 31.2 が得られる。例えば、3-ブロモ-4-メチルピリジン 31.3 (Aldrich) のテトラヒドロフラン溶液は、還流状態で、炭酸ナトリウムの存在下にて、等モル量の 2-メルカプトエチルホスホン酸ジアルキル 31.4 (その調製は、Aust. J. Chem., 43:1123 (1990) で記述されている) と共に加熱されて、チオエーテル生成物 31.5 が得られる。

30

40

【0623】

上記手順を使用するが、ハロピリジン 31.3 に代えて、異なるハロピリジン 29.1 を使用し、および／または異なるヒドロキシまたはチオールアルキルホスホネート 31.1 を使用して、対応する生成物 31.2 が得られる。

【0624】

(実施例 32 ~ 33)

一般に、実施例 32 ~ 33 では、ホスホネート含有誘導体 28.3 (ここで、A は、Br、Cl、[OH]、[NH] およびリンク-P(O)(OR¹)₂ 基であり、これらは、ホスホン酸エステル中間体 27.2 の調製で使用される) を記述している。

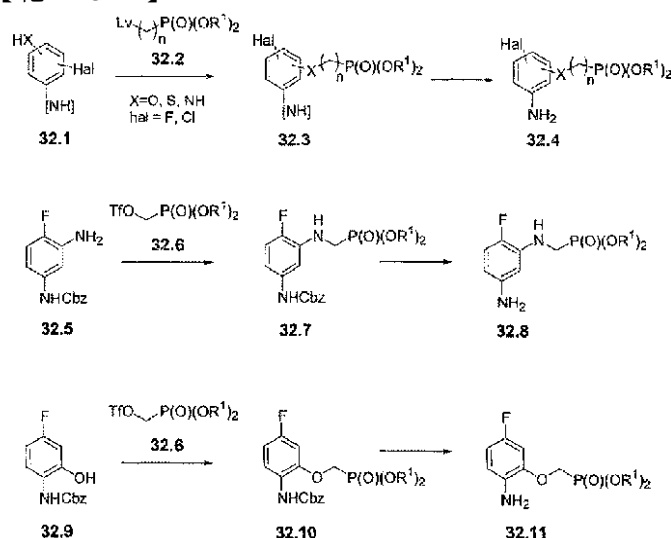
【0625】

50

(実施例 3 2)

【0 6 2 6】

【化 2 3 2】



10

2 8 . 2 (実施例 2 8 を参照) (ここで、そのホスホネートは、ヘテロ原子 (例えば、O、S または N) および炭素リンカーに結合されている) の調製が図示されている。この手順では、必要に応じて保護されたアニリンは、適当な塩基の存在下にて、ホスホン酸アルキル 3 2 . 2 (ここで、Lv は、脱離基 (例えば、トリフレート、Br、Cl、メシルなど) である) と反応される。この変換に必要な塩基は、ヘテロ原子 X の性質に依存している。例えば、もし、X が N または S であるなら、有機溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミド) の存在下にて、過剰の無機塩基 (例えば、炭酸カリウム) が適当である。その反応は、室温～約 8 0 °C で進行して、置換生成物 3 2 . 3 が得られる。もし、X が O であるなら、テトラヒドロフランのような溶媒の存在下にて、等モル量の強酸 (例えば、リチウムヘキサメチルジシリルアジドなど) が使用される。次いで、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 c h 7 . で記述されているように、このアミン基を脱保護すると、アミン 3 2 . 4 が得られる。

20

30

40

【0 6 2 7】

例えば、ジアミン 3 2 . 5 (Aldrich) (これは、CBZ カルバメートとしてモノ保護される) は、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999, p 531 ff で記述されているように、過剰の炭酸カリウムを含有するジメチルホルムアミド中にて、約 6 0 °C で、等モル量のトリフレート 3 2 . 6 (その調製は、Tet. Lett., 27:1497 (1986) で記述されている) で処理されて、ホスホネート生成物 3 2 . 7 が得られる。次いで、水素の存在下にて、炭素上パラジウムで還元することにより脱保護すると、アミン 3 2 . 8 が得られる。上記手順を使用するが、アニリン 3 2 . 5 に代えて、異なるアニリン 3 2 . 1 を使用し、および/または異なるホスホン酸アルキル 3 2 . 2 を使用して、対応する生成物 3 2 . 4 が得られる。

【0 6 2 8】

あるいは、アミノフェノール 3 2 . 9 (これは、上記のように、CBZ カルバメートとして保護された) は、上記のように、1 当量のホスホン酸アルキル 3 2 . 6 と反応されて、ホスホネート 3 2 . 1 0 が得られる。水素の存在下にて、炭素上パラジウムで触媒還元することにより、CBZ 基を除去すると、アミン 3 2 . 1 1 が得られる。

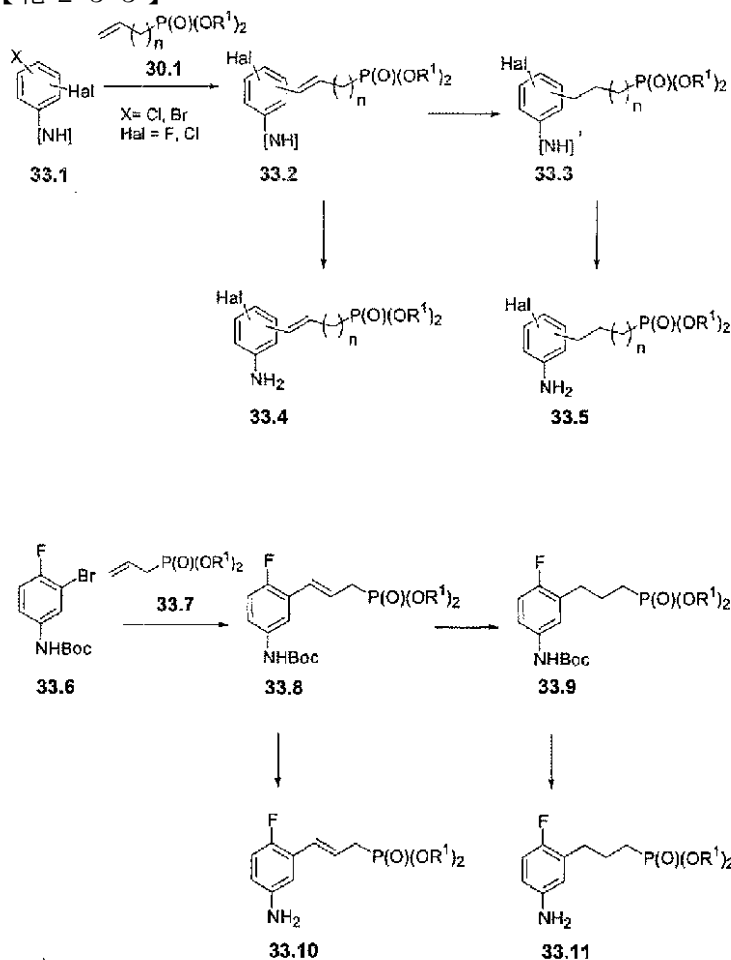
【0 6 2 9】

50

(実施例 33)

【0630】

【化233】



10

20

28. 2 (実施例 28を参照) (ここで、そのホスホネートは、不飽和または飽和炭素リンカーを介して、結合されている) の調製を上で図示している。この手順では、ハロ置換アニリン 33. 1 は、実施例 30 で記述されているように、ホスホン酸ジアルキルアルケニル 30. 1 とのパラジウム触媒 Heck 反応によってカップリングされて、カップリング生成物 33. 2 が得られる。アニリンの保護は、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene および P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999, ch 7 で記述されている。好ましくは、このアニリンは、DMA P および塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下にて、BOC 試薬 (例えば、BOC クロライドまたは BOC 無水物) で処理されて、その保護アニリンが得られる。

30

【0631】

40

必要に応じて、カップリング生成物 33. 2 は、実施例 30 で記述されているように、還元されて、飽和ホスホネート 33. 3 を得ることができる。「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7. で記述されているように、これらの保護基を除去すると、アニリン 33. 4 および 33. 5 が得られる。

【0632】

例えば、BOC 保護 3-ブロモ-4-フルオロアニリン 33. 6 (Aldrich) は、J. Med. Chem., 35:1371 (1992) で記述されているように、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライドの存在下にて、ホスホン酸ジ

50

アルキルプロペニル 33. 7 (その調製は、J. Med. Chem., 39:949 (1996) で記述されている) と反応されて、カップリング生成物 33. 8 が得られる。このアニリンの BOC 保護は、DMA P の存在下にて、このアニリンを BOC 無水物で処理することにより、実行される。生成物 33. 8 は、例えば、J. Org. Chem., 30:3965 (1965) で記述されているように、ジイミドと反応させることにより還元されて、飽和生成物 33. 9 が得られる。THF またはジオキサン中にて、33. 8 および 33. 9 を処理すると、それぞれ、生成物 33. 10 および 33. 11 が得られる。上記手順を使用するが、ハロピリジン化合物 33. 6 に代えて、異なるピリジン 33. 1 を使用し、および／または異なるホスホネート 30. 1 を使用して、対応する生成物 33. 4 および 33. 5 が得られる。

10

【0633】

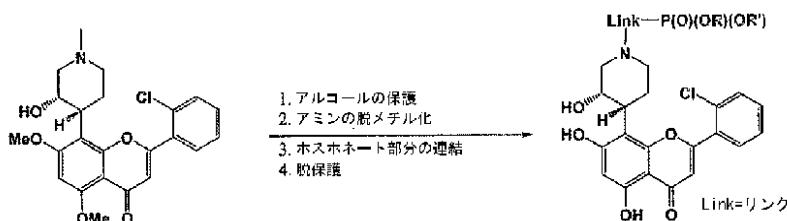
(実施例 34)

(式 14 ~ 15 の代表的な化合物の調製)

本発明の代表的な化合物は、以下の方法に従って、調製できる。

【0634】

【化 234】



20

フラボピリドールのビスーアニソール誘導体 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 10:1037 (2000) を参照) は、このピペリジン窒素にホスホネート部分を結合するのに理想的な出発点として役立つ。そのアルコールの保護に続いて、この第三級アミンは、脱メチル化され、そして特別な試薬で誘導体化される。それらのメチルエーテルおよびアルコール上の保護基を除去すると、所望類似物が得られる。

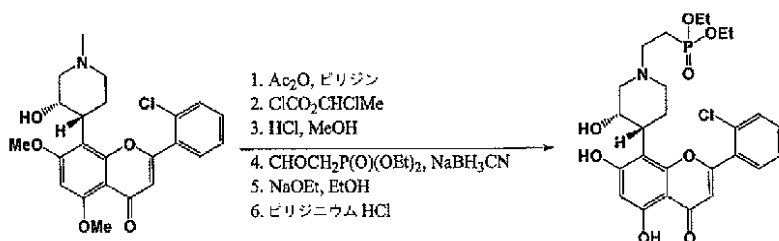
【0635】

本発明の特定の化合物 (このピペリジン窒素に連結されたホスホネート部分を有するアルボシディブ (alvocidib) 類似物) の合成は、以下で図示されている。

30

【0636】

【化 235】



40

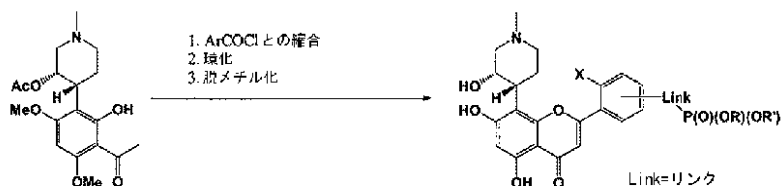
このアルコールは、標準的な条件下にて、その酢酸塩として保護される (Greene, T., 「Protective groups in Organic Synthesis」, Wiley-Interscience, 1999 を参照)。この N-メチルピペリジンの脱メチル化は、塩基 (例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)) の存在下でのクロロギ酸 a-クロロエチルとの反応に続いて酸性エタノール中での簡単な加熱により、達成される。遊離された第二級アミンは、還元条件 (例えば、溶媒 (例えば、メタノールまたはジメチルホルムアミド) 中にてシアノホウ水素化ナトリウムを使用することにより達成されるもの) 下にて、(2-オキソエチル)-ホスホン酸ジエチルエステルで縮合される (Tet. Lett., 31:5595 (1990) を参照

50

）。このアルコールは、エタノール中にてナトリウムエトキシドで処理することにより、脱アセチル化される。最後に、ビスジメチル化は、ピリジニウム塩酸塩と共に加熱することにより、達成される（Bioorg. Med. Chem. Lett., 10:1037 (2000)を参照）。

【0637】

【化236】

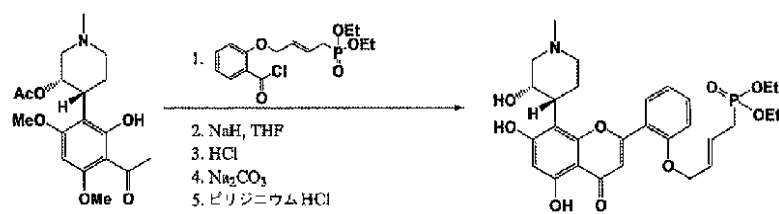


10

この2-ヒドロキシアセトフェノン（Bioorg. Med. Chem. Lett., 10:1037 (2000)を参照）は、適当なホスホネート保持塩化ベンゾイル誘導体で処理される。そのフラボン環系は、環化により形成され、それらのメチル基は、除去される。このような合成は、以下で例示されている。

【0638】

【化237】



20

〔4-（2-クロロカルボニルフェノキシ）-ブター-2-エニル〕-ホスホン酸ジエチルエステル（以下の合成）との縮合に続いて、水素化ナトリウム、塩酸および炭酸ナトリウムで連続的に処理すると、5, 7-ジメトキシフラボンが産生する。脱メチル化して5, 7-ジヒドロキシフラボン最終生成物を得ることは、上記のように達成される（また、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10:1037 (2000)を参照）。

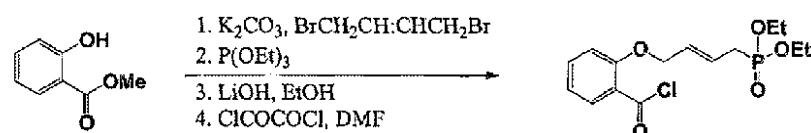
30

【0639】

本発明の他の特定の化合物である〔4-（2-クロロカルボニルフェノキシ）-ブター-2-エニル〕-ホスホン酸ジエチルエステルの合成は、以下で図示されている。

【0640】

【化238】



40

サリチル酸メチルエステルは、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中にて、塩基（例えば、水素化ナトリウム）で処理される。泡立ちが止まると、E-1, 4-ジプロモブテンが過剰に加えられる。塩化アンモニウム水溶液との反応をクエンチし生成物を有機溶媒（例えば、酢酸エチル）で抽出した後、そのモノアルキル化生成物は、クロマトグラフィーで単離される。得られた一臭化物は、溶媒（例えば、トルエン）中にて、（または他のArbuzov反応条件で：Engel, R., 「Synthesis of Carbon-phosphorus Bonds」、CRC pr

50

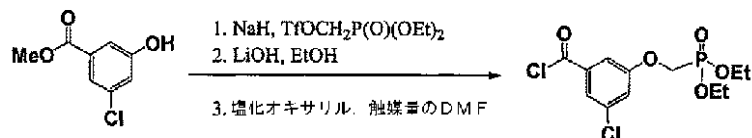
ess, 1988を参照)、亜リン酸トリエチルと共に加熱されて、所望のホスホン酸のジエチルエステルが産生する。このメチルエステルは、水酸化リチウムでケン化され、この酸塩化物は、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、触媒量のジメチルホルムアミドの存在下にて、塩化オキサリルで処理することにより、産生される。

【0641】

本発明の他の特定の化合物の合成は、以下で示される。

【0642】

【化239】



10

このフェノールは、溶媒（例えば、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド）中にて、塩基（例えば、水素化ナトリウム）で処理される。泡立ちが止まると、ホスホノメチルトリフリト酸ジエチル（これは、Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986)に従って、調製した）が加えられ、所望のホスホン酸ジエステルが得られる。

【0643】

20

同様に、そのフラボンの2位置にあるフェニル環の4位置に結合されたホスホネート部分を有する類似物を産生するのに適当な試薬は、4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルから産生され得る。

【0644】

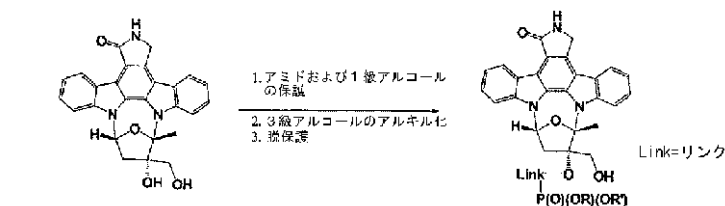
（実施例35）

（式16～18の代表的な化合物の調製）

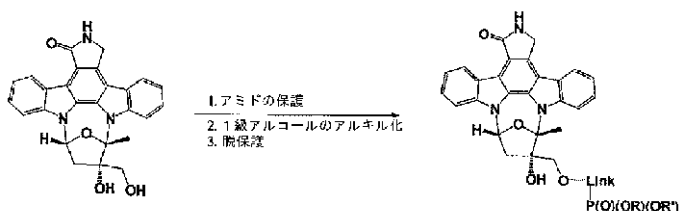
一般に、本発明の代表的な化合物は、以下のようにして調製できる：

【0645】

【化240】



30



40

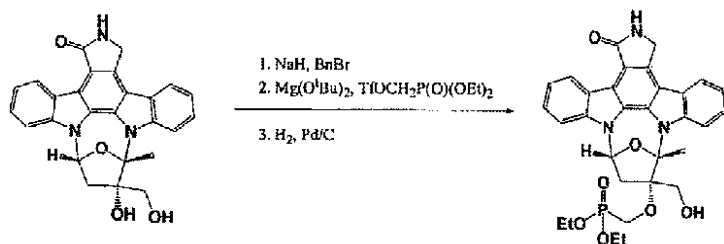


50

本発明の特定の化合物の調製は、以下で示す：

【0646】

【化241】



10

CEP-701は、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中にて、2当量の塩基（例えば、水素化ナトリウム）で処理できる。泡立ちが止まると、臭化ベンジルが過剰に加えられ、二重に保護された中間体を得られる。塩基（例えば、マグネシウム第三級ブトキシド、ホスホノメチルトリフリト酸ジエチル（これは、Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986)に従って、調製した））でさらに処理した後、所望のホスホン酸ジエステルを得られる。Greene, T., 「Protective groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience, 1999で記述されているように、溶媒（例えば、メタノール）中にて、触媒（例えば、木炭上パラジウム）で水素化することにより最終的に脱保護すると、所望生成物を得られる。

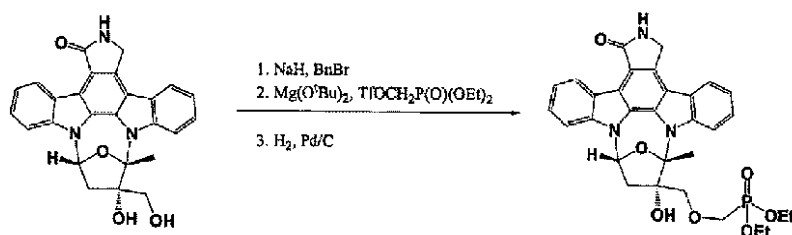
20

【0647】

本発明の他の特定の化合物は、以下のようにして調製できる：

【0648】

【化242】



30

CEP-701は、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中にて、1当量の塩基（例えば、水素化ナトリウムまたは炭酸セシウム）で処理できる。臭化ベンジルが加えられ、N-ベンジル化生成物を得られる。塩基（例えば、マグネシウム第三級ブトキシド、ホスホノメチルトリフリト酸ジエチル）でさらに処理した後、所望のホスホン酸ジエステルを得られる。Greene（上記参照）で記述された方法を利用して、溶媒（例えば、メタノール）中にて、触媒（例えば、木炭上パラジウム）で水素化することにより最終的に脱保護すると、所望生成物を得られる。

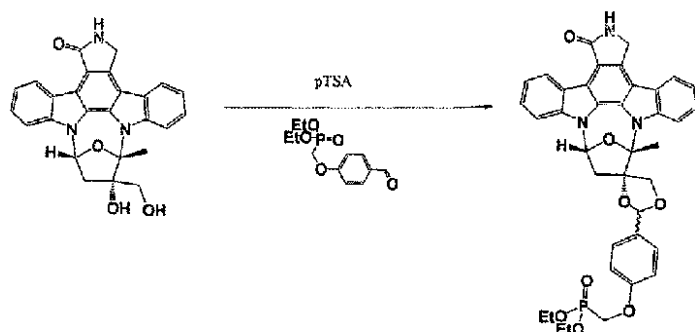
40

【0649】

本発明の他の特定の化合物は、以下のようにして調製できる：

【0650】

【化 2 4 3】



10

(4-ホルミルフェノキシメチル)-ホスホン酸ジエチルエステルは、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中にて、4-ヒドロキシベンズアルデヒドを塩基（例えば、水素化ナトリウムおよびホスホノメチルトリフリト酸ジエチル）で処理することにより、產生される。その生成物は、溶媒（例えば、トルエン）中で、触媒量の *p*-トルエンスルホン酸の存在下にて、そのように形成された水を共沸的に除去しつつ、CEP-701と縮合されて、所望のアセタールが得られる。

【0651】

(実施例 36)

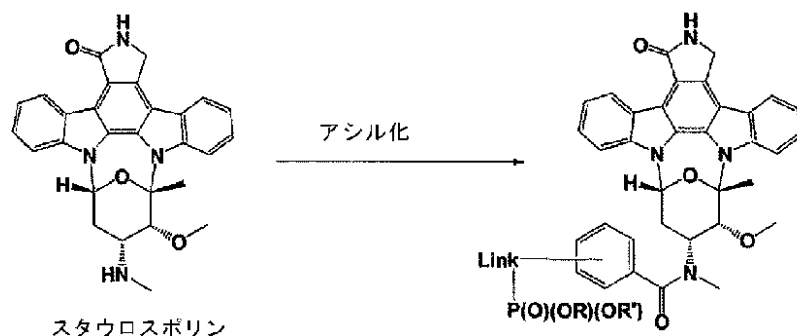
(式 19～21 の代表的な化合物の調製)

本発明の代表的な化合物は、以下に従って、製造できる：

20

【0652】

【化 2 4 4】

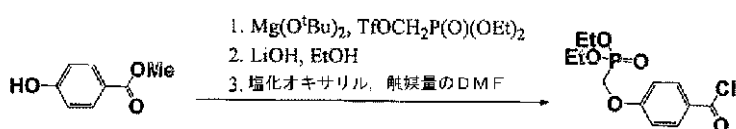


30

スタウロスポリンは、溶媒（例えば、クロロホルム）中で、塩基（例えば、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)）の存在下にて、活性化安息香酸誘導体（例えば、塩化ベンゾイル）でアセチル化される (Bioorg. Med. Chem. Lett., 4:399 (1994))。具体的には、適当なホスホネート含有ミドスタウリン類似物の合成で使用される塩化ベンゾイルの例は、以下で図示している。

【0653】

【化 2 4 5】



40

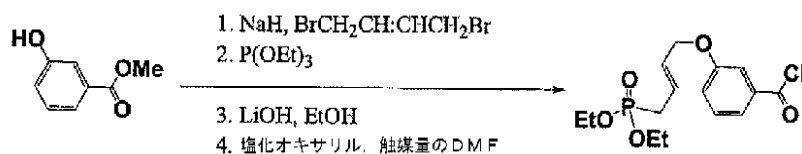
4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルは、溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中にて、マグネシウム第三級ブトキシドおよびホスホノメチルトリフリト酸ジエチル（これは、Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986)に従って、調製した）で処理される。得られた4-(ジエトキシホスホリルメトキシ)安息香酸メチルエ

50

テルは、エタノール中にて、水酸化リチウムでケン化され、その酸塩化物は、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、塩化オキサリルとの反応（これは、ジメチルホルムアミドで触媒される）により、この安息香酸から産生される。

【0654】

【化246】



10

3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルは、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中にて、塩基（例えば、水素化ナトリウム）で処理される。泡立ちが止まると、E-1, 4-ジブロモブテンが過剰に加えられる。塩化アンモニウム水溶液との反応をクエンチし生成物を有機溶媒（例えば、酢酸エチル）で抽出した後、そのモノアルキル化生成物は、クロマトグラフィーにより単離される。その臭化物は、溶媒（例えば、トルエン）中にて、（または他のArbuzov反応条件で：Engel, R., 「Synthesis of Carbon-phosphorus Bonds」、CRC press, 1988を参照）、垂リン酸トリエチルと共に加熱されて、3-[4-(ジエトキシ-ホスホリル)-ブタ-2-エニルオキシ]-安息香酸メチルエステルが産生される。残りの工程は、上記のものと類似している。

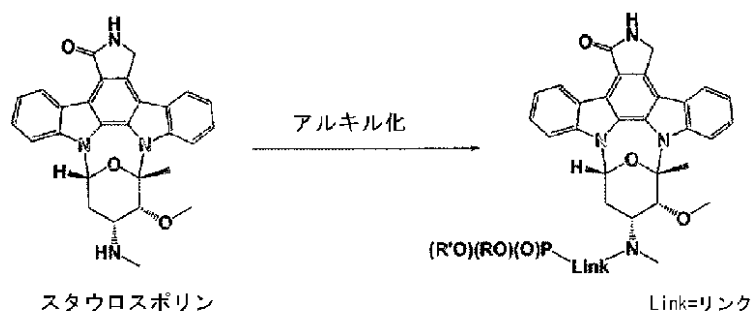
20

【0655】

それに加えて、本発明の代表的な化合物は、以下のようにして調製できる：

【0656】

【化247】



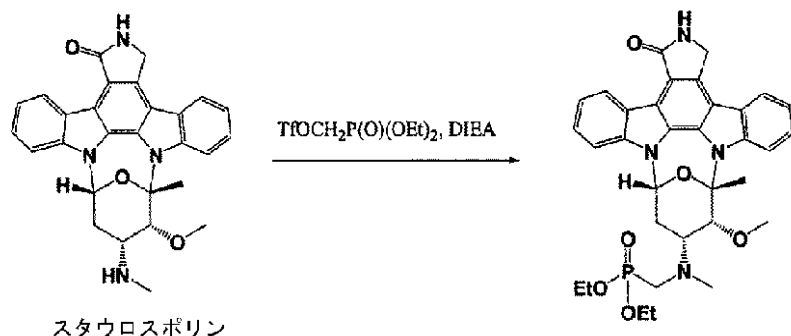
30

スタウロスポリンの第二級アミンのアルキル化は、種々の標準的な条件下にて、実行した：Bioorg. Med. Chem. Lett., 4:399 (1994)を参照。ホスホネート含有アルキル誘導体（これは、本発明の他の特定の化合物である）の合成の一例は、以下で示す：

【0657】

40

【化 2 4 8】



10

スタウロスポリンは、塩基（例えば、D I E A）の存在下にて、ホスホノメチルトリフリト酸ジエチルでアルキル化される。

【0 6 5 8】

（実施例 3 7）

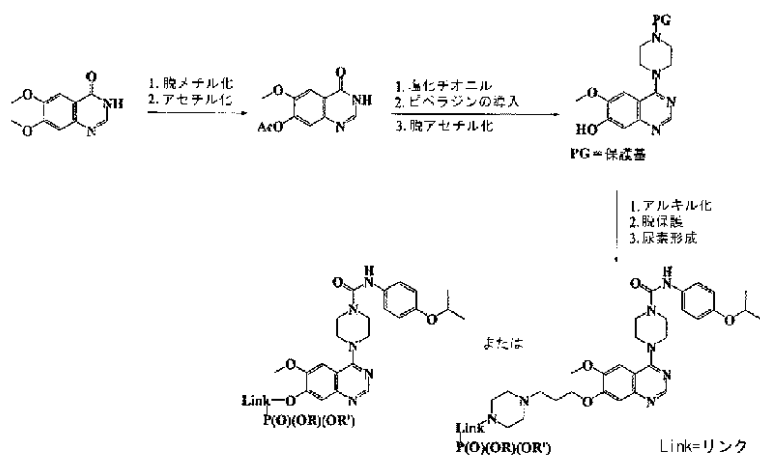
（式 2 2 ～ 2 4 の代表的な化合物の調製）

本発明の代表的な化合物は、以下で一般に記述しているように、調製できる：

【0 6 5 9】

【化 2 4 9】

20



30

このキナゾリンの 7 位置でのホスホネート保持要素の導入は、最も好都合には、尿素形成前に、適当に保護された 4-ピペラジニルキナゾリンをアルキル化することにより、達成される。

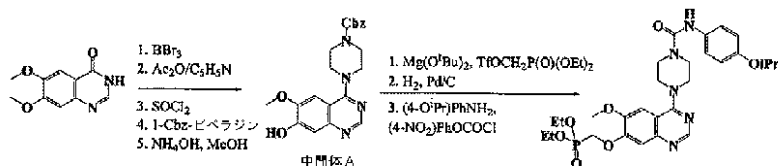
【0 6 6 0】

本発明の特定の化合物は、以下のようにして、調製できる：

【0 6 6 1】

【化 2 5 0】

40



6, 7-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オンは、三臭化ホウ素と反応されて、モノ脱メチル化生成物の混合物が得られる。これらは、この段階にて、クロマトグラフィーにより分離され得るものの、この分離は、さらに好都合には、塩基（例えば、ピリジン）の存在下でのアセチル化剤（例えば、塩化アセチル）との反応から生じるアセテートの混合物で、達成され得る。所望の異性体は、塩化チオニルと反応され（B i o o

50

rg. Med. Chem. Lett., 11:1911 (2001)を参照)、得られた4-クロロキナゾリンは、ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルで処理される。そのアセチル保護基は、標準的な条件下にて、例えば、メタノール中のアンモニアで処理することにより除去され (Greene, T., 「Protective groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience, 1999を参照)、中間体Aが産生する。

【0662】

塩基 (例えば、マグネシウム第三級ブトキシドおよびホスホノメチルトリフリト酸ジエチル (これは、Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986)に従って、調製した) で処理すると、そのホスホネート保持部分は、キナゾリンの7位置で、
導入される。その後、溶媒 (例えば、メタノール) 中での触媒 (例えば、木炭上パラジウム) による水素化 (Greene (同書) を参照) および4-イソプロポキシアニリン (これは、市販されている) およびクロロギ酸4-ニトロフェニルとの縮合により、そのカルバミン酸ベンジル保護基を除去すると、所望の化合物が得られる。

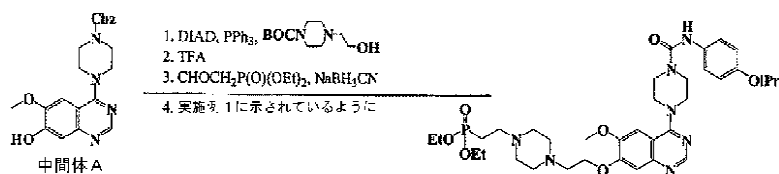
10

【0663】

本発明の他の特定の化合物は、以下のように調製される：

【0664】

【化251】



20

中間体Aは、Mitsunobu (Bull. Chem. Soc. Japan., 44:3427 (1971)) で記述されているように、アゾジカルボン酸ジエステル (例えば、アゾジカルボン酸ジイソプロピルおよびトリフェニルホスフィン) の存在下にて、4-(2-ヒドロキシーエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステルと反応させることにより、このフェノール上でアルキル化され得る。トリフルオロ酢酸で脱保護することによって、遊離された第二級アミンは、還元条件 (例えば、溶媒 (例えば、メタノールまたはジメチルホルムアミド) 中にてシアノホウ水素化ナトリウムを使用することにより達成されるもの) 下にて、(2-オキソエチル)-ホスホン酸ジエチルエステルで縮合される (Tet. Lett., 31:5595 (1990) を参照)。残りの工程は、上で記述したものと類似している。

30

【0665】

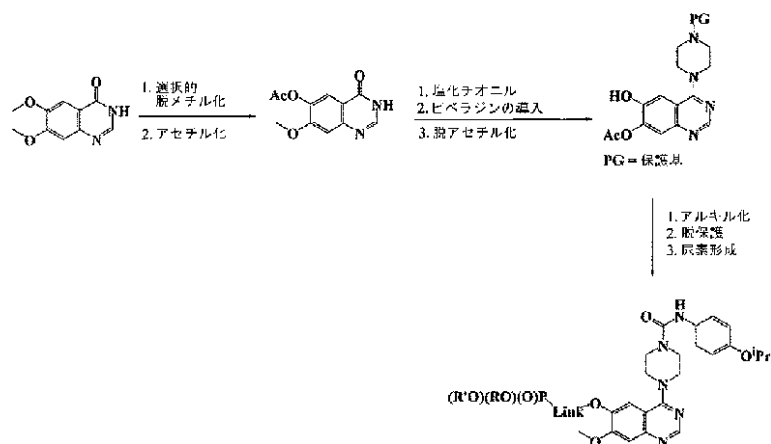
(実施例38)

(式22~24の代表的な化合物の調製)

本発明の代表的な化合物は、以下のようにして調製できる：

【0666】

【化 2 5 2】



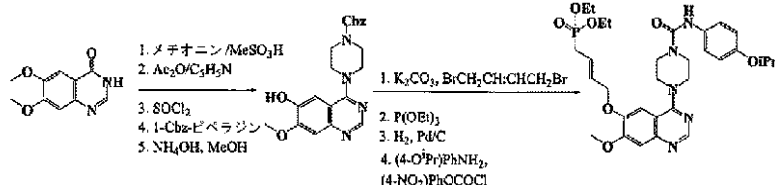
10

この経路は、実施例 37 で示したものと類似しているが、6 位置での 6, 7-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オンの選択的な脱アセチル化を利用する (Bioorg. Med. Chem. Lett., 11:1911 (2001) を参照)。このような合成の特定の例は、以下で示す。

【0667】

20

【化 2 5 3】



この選択的な脱メチル化に続いて、これらの工程は、フェノールがアルキル化される時点まで、先の実施例で述べたものと類似している。しかしながら、この実施例では、そのアルキル化は、E-1, 4-ジブロモブテンを使って実行され、その一臭化物生成物は、溶媒 (例えば、トルエン) 中にて、(または他の Arbuzov 反応条件で: Engel, R., 「Synthesis of Carbon-phosphorus Bonds」、CRC press, 1988 を参照)、亜リン酸トリエチルと反応されて、所望のホスホン酸のジエチルエステルが産生する。その後、これらの工程は、再度、先の実施例で記述されたものと類似している。

30

【0668】

(実施例 39)

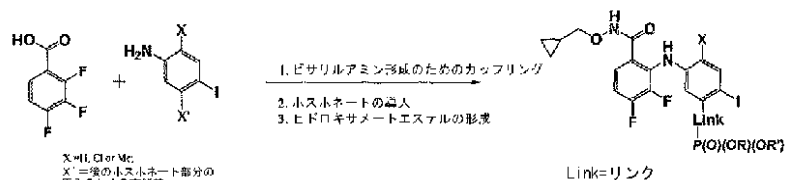
(式 25 ~ 26 の代表的な化合物の調製)

本発明の化合物は、以下で一般に記述されているように、調製できる。

40

【0669】

【化 2 5 4】



アニリンと 2, 3, 4-トリフルオロ安息香酸とのカップリングは、特許出願 WO 2001-US 22948 で記述されているように、大過剰の塩基 (例えば、リチウムジイ

50

ソプロピルアミン)の存在下にて、溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)中で、室温以下の温度で、実行される。ホスホネート部分の引き続いた導入は、種々の手段(例えば、以下で図示しているもの)により、達成され得る。その後、このヒドロキサム酸エステルは、特許出願WO 2000-US18347 20000705で記述されているように、カップリング試薬(例えば、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP))の存在下にて、溶媒(例えば、テトラヒドロフランまたはジクロロメタン)中で、この安息香酸をO-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンで処理することにより、続いて、含エタノール塩酸で処理することにより、産生される。

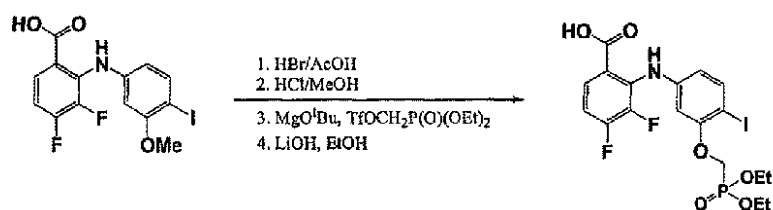
10

【0670】

本発明の特定の化合物は、以下のようにして合成できる：

【0671】

【化255】



20

2, 3, 4-トリフルオロ安息香酸を2-ヨード-5-ニトロアニソール(これは、市販されている)でカップリングして、そのメチルエーテルは、標準的な条件(例えば、酢酸中での臭化水素酸による処理)下にて、除去される(Greene, T., 「Protective groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience, 1999を参照)。この安息香酸は、酸性メタノールに溶解することにより、エステル化される。次いで、このフェノールは、溶媒(例えば、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド)中にて、塩基(例えば、水素化ナトリウム)で処理される。泡立ちが止まると、ホスホノメチルトリフリト酸ジエチル(これは、Tetrahedron Lett., 27:1477(1986)に従って、調製した)が加えられ、所望のホスホン酸ジエステルが得られる。この安息香酸(これは、カップリングしてヒドロキサム酸エステルを形成する準備ができている；上記参照)のケン化は、溶媒(例えば、テトラヒドロフランまたはエタノール)中にて、水酸化リチウムを使って達成される。

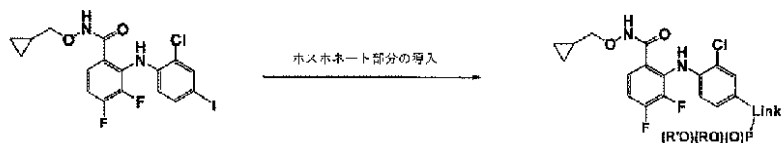
30

【0672】

それに加えて、本発明の代表的な化合物は、以下のようにして調製される：

【0673】

【化256】

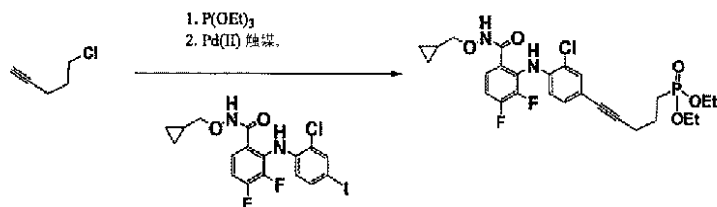


40

PD-184352で存在しているヨード置換基は、以下で図示しているように、ホスホネート保持部分を導入するのに使用され得る。

【0674】

【化 2 5 7】



5-クロロ-1-ペンチンは、溶媒（例えば、トルエン）中にて、（または他の Arbuzov 反応条件で：Engel, R., 「Synthesis of Carbon-phosphorus Bonds」、CRC press, 1988 を参照）、亜リン酸トリエチルで処理されて、所望のホスホン酸のジエチルエステルが酸性される。このアセチレンは、Sonagashira (Sonogashira ら、Tetrahedron Lett., 4467 (1975)) が開拓した条件のような条件下にて、PD-184352 とカップリングされる。

10

【0675】

（実施例 40）

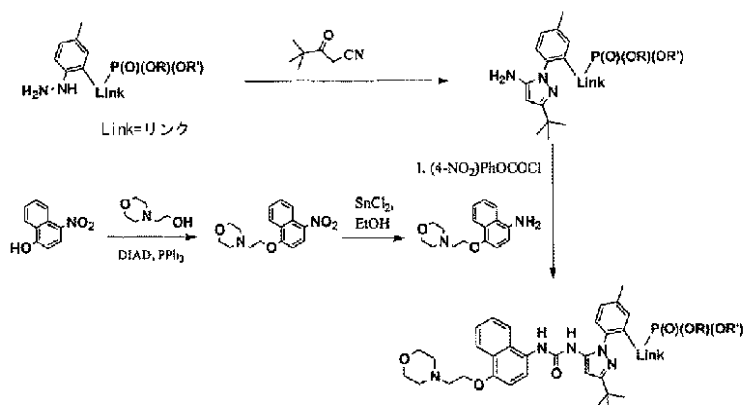
（式 27～30 の代表的な化合物の調製）

本発明の化合物は、以下で一般に概説されているように、調製できる。

【0676】

20

【化 2 5 8】



30

このアリールヒドラジンは、（J. Med. Chem., 45:2994 (2002) で記述されているように）、4, 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリルと縮合されて、アミノピラゾールが形成される。尿素の形成は、クロロギ酸 4-ニトロフェニルおよび必要なアニリンとの連続的な縮合により、達成される。後者は、Mitsunobu (Bull. Chem. Soc. Japan, 44:3427 (1971)) により記述された方法のような方法を使用して、2-モルホリン-4-イルエタノールとの反応により、続いて、そのニトロ基をスズ (II) 媒介還元でアニリンを得ることにより、4-ニトロナフタレン-1-オールから産生される。

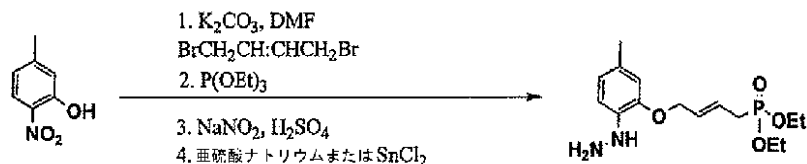
40

【0677】

本発明の特定の化合物（例えば、適当なホスホネート含有アリールヒドラジン）の合成は、以下で図示している。

【0678】

【化 2 5 9】



5-メチル-2-ニトロフェノールは、E-1, 4-ジブロモブテンでアルキル化される。得られた一臭化物は、溶媒（例えば、トルエン）中にて、（または他の Arbuzov 10
 v 反応条件で：Engel, R., 「Synthesis of Carbon-phosphorus Bonds」、CRC press, 1988を参照）、亜リン酸トリエチルと共に加熱されて、所望のホスホン酸のジエチルエステルが産生する。そのニトロ基は、亜硫酸ナトリウム（Chem. Ber., 93:540 (1960)）または塩化スズ（I I）（J. Med. Chem., 44:4031 (2001)）を使ったジアゾ10
 化および還元により、そのアリールヒドラジンに変換される。

【0679】

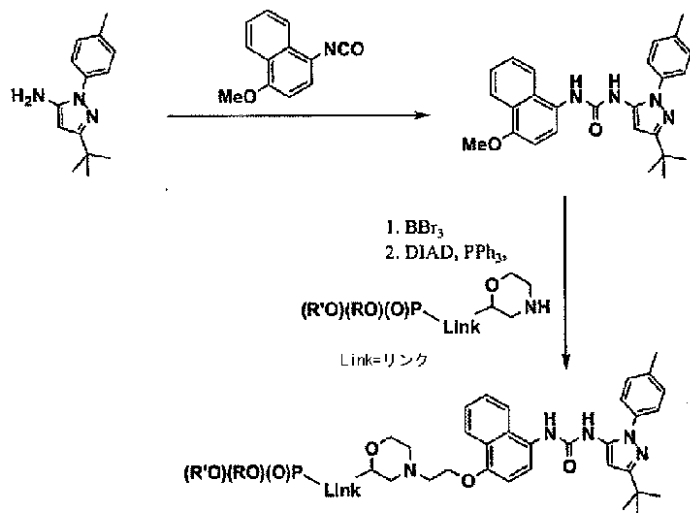
リンクがフェニル環の3位置または4位置に結合された適当なホスホネート含有アリールヒドラジンの合成は、それぞれ、2-メチル-5-ニトロフェノールおよび4-ニトロ10
 フェノールから開始して、上で示したものと類似している。

【0680】

それに加えて、本発明の代表的な化合物は、以下で示すようにして合成できる：

【0681】

【化 2 6 0】



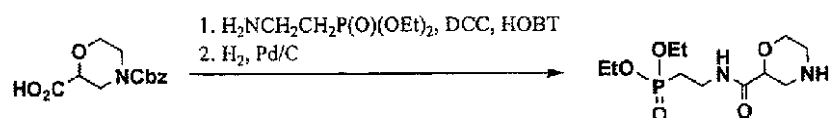
この尿素を5-第三級ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミンおよび1-イソシアナト-4-メトキシナフタレンの縮合により合成することにより、10
 その生成物は、ルイス酸（例えば、三臭化ホウ素）で処理することにより、脱メチル化される。得られたフェノールは、Mitsunobu（Bull. Chem. Soc. Japan., 44:3427 (1971)）により記述された方法のような方法を使用して、10
 適当なモルホリン誘導体とカップリングされる。

【0682】

本発明の特定の化合物（例えば、適当なホスホネート含有モルホリン誘導体）の合成は、以下で例示する。

【0683】

【化 2 6 1】



モルホリン-2, 4-ジカルボン酸 4-ベンジルエステル（これは、標準的な保護条件（例えば、Greene, T., 「Protective groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience, 1999 で記述されたもの）下にて、クロロギ酸ベンジルと反応させることにより、モルホリン-2, 4-ジカルボン酸から調製される）は、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中にて、第二級アミド（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）およびヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT））の形成に標準的な試薬を使用して、2-アミノエチルホスホン酸ジエチルエステル（これは、市販されている）とカップリングされる。（Greene, T.（同書）で記述されているように）、溶媒（例えば、メタノール）中にて、パラジウムで水素化することにより、このカルバミン酸ベンジル保護基を除去すると、所望生成物が得られる。

【0 6 8 4】

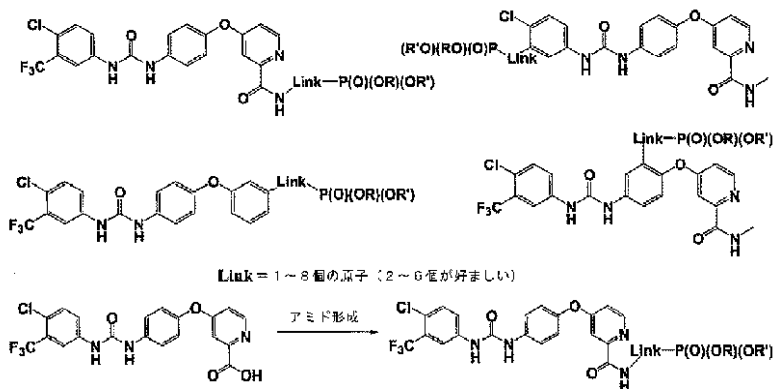
（実施例 4 1）

（式 3 1～3 4 の代表的な化合物の調製）

本発明の代表的な化合物は、以下のようにして調製できる。

【0 6 8 5】

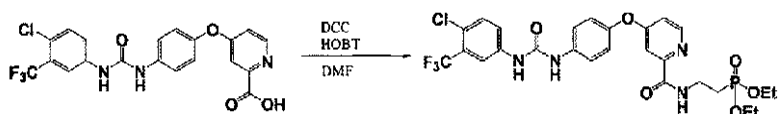
【化 2 6 2】



本発明の特定の化合物は、以下のようにして調製できる：

【0 6 8 6】

【化 2 6 3】



この酸は、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、第二級アミドの形成に標準的な試薬（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）およびヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT））を使用して、2-アミノエチルホスホン酸ジエチルエステル（これは、市販されている）とカップリングされる。

【0 6 8 7】

10

20

30

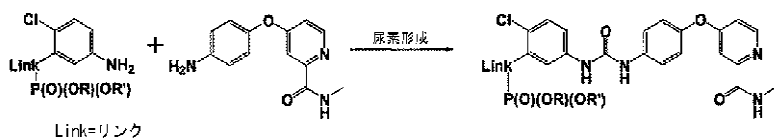
40

50

本発明の代表的な化合物はまた、以下のようにして調製され得る：

【0688】

【化264】



アニリン保持ホスホネート部分は、試薬（例えば、ホスゲン）の存在下にて、溶媒（例えば、トルエン）中で、4-（4-アミノフェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド（US 2002/0165394）とカップリングされて、尿素を形成する（Bioorg. Med. Chem. Lett., 11:2775（2001）を参照）。 10

【0689】

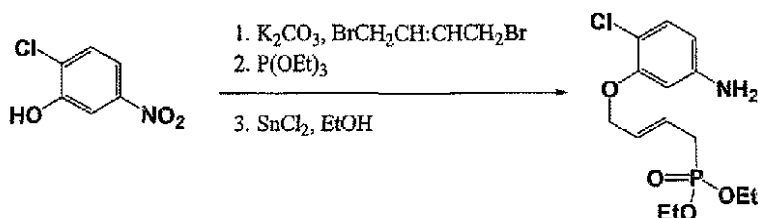
4-（4-アミノフェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドは、塩基（例えば、炭酸セシウム）を使って、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、4-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチルアミドを4-フルオロニトロベンゼンでアルキル化することにより、続いて、そのニトロ基を塩化スズ（II）で還元することにより、形成される。

【0690】

本発明の化合物（例えば、適当なホスホネート保持アニリン）の合成は、以下で図示している。 20

【0691】

【化265】



30

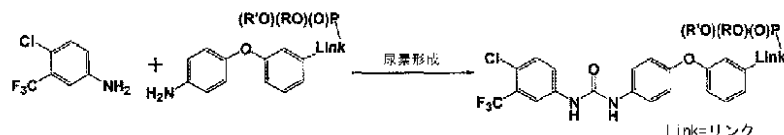
2-クロロ-5-ニトロフェノールは、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下にて、過剰の E-1, 4-ジブロモブテンでアルキル化される。この一臭化物生成物は、溶媒（例えば、トルエン）中にて、（または他の Arbuzov 反応条件で：Engel, R., 「Synthesis of Carbon-phosphorus Bonds」、CRC press, 1988を参照）、亜リン酸トリエチルと共に加熱される。最後に、そのニトロ基は、溶媒（例えば、エタノール）中にて、塩化スズ（II）で還元される。

【0692】

本発明の代表的な化合物の合成は、以下で示す。 40

【0693】

【化266】

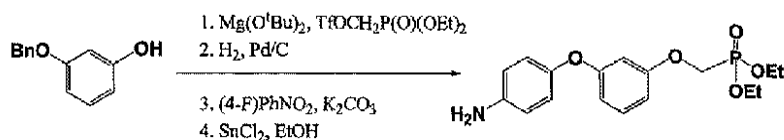


4-クロロ-3-トリフルオロメチルアニリンは、スキーム2で示されたものと類似の様式で、4-フェノキシ置換アニリン保持ホスホネート部分でカップリングされて、尿素が形成される。本発明の特定の化合物（例えば、適当なホスホネート保持アニリン）の合 50

成は、以下で図示している。

【0694】

【化267】



(3-ベンジルオキシ)フェノールは、溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中にて、マグネシウム t -ブトキシドおよびホスホノメチルトリフリト酸ジエチル（これは、Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986)に従って、調製した）で処理される。そのベンジル基は、Greene, T., 「Protective groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience, 1999で記述されているように、溶媒（例えば、メタノール）中にて、触媒（例えば、木炭上パラジウム）で水素化することにより除去され、得られたフェノールは、塩基（例えば、炭酸カリウム）を使って、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中にて、4-フルオロニトロベンゼンでアルキル化される。最後に、そのニトロ基は、還元される。

10

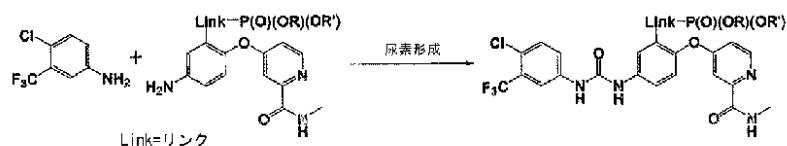
【0695】

それに加えて、本発明の代表的な化合物は、以下のようにして調製できる：

20

【0696】

【化268】

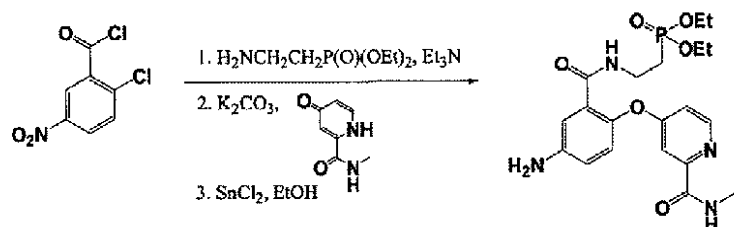


4-クロロ-3-トリフルオロメチルアニリンは、この上で示されたものと類似の様式で、4-フェノキシ置換アニリン保持ホスホネート部分でカップリングされて、尿素が形成される。本発明の特定の化合物である適当なホスホネート保持アニリンの合成は、以下で図示している。

30

【0697】

【化269】



40

塩化2-クロロ-5-ニトロベンゾイルは、2-アミノエチルホスホン酸ジエチルエステルと反応される。その後、塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下にて、溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチルアミドと反応させることにより、この塩化物を置換すると、そのビアリアルエテルモチーフが産生し、先の実施例のようにニトロ基を還元すると、この尿素形成工程でのカップリング用のアニリンが得られる。

【0698】

（実施例42）

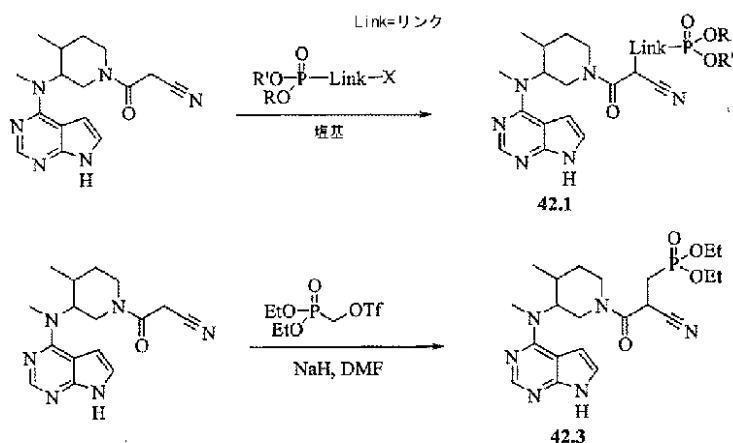
50

(式 35 ~ 36 の代表的な化合物の調製)

本発明の代表的な化合物は、以下に従って調製できる：

【0699】

【化270】



10

CP-690, 550である3-{4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロピオニトリルは、WO 02, 096, 909およびWO 03, 048, 162で記述されているように、調製できる。2当量の塩基を使用してα-シアノアミド位置でエノラートを形成することについて、ホスホノメチルトリフリト酸ジエチル（これは、Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986)に従って調製した）を加えると、所望化合物42.1が得られる。この反応には、THF、DMFのような溶媒または他の溶媒が使用され得る。そのピロールの窒素が所望のアルキル化を妨害する場合、このアルキル化反応の前に、保護基（例えば、BOC）が導入され得る。このBOC基の除去は、Greene, T., 「Protective groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience, 1999で記述されているように、その反応生成物をTFAに晒すことにより、達成できる。

20

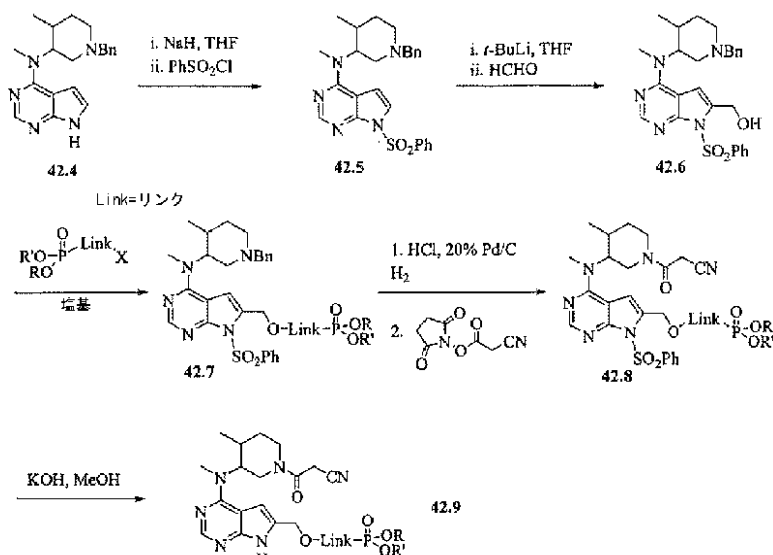
【0700】

30

第二系列のプロドラッグは、その2位置にて、このホスホネート基をピロール環に結合することにより、調製できる。42.9のような化合物は、以下で概説する一般経路に従って、製造できる。

【0701】

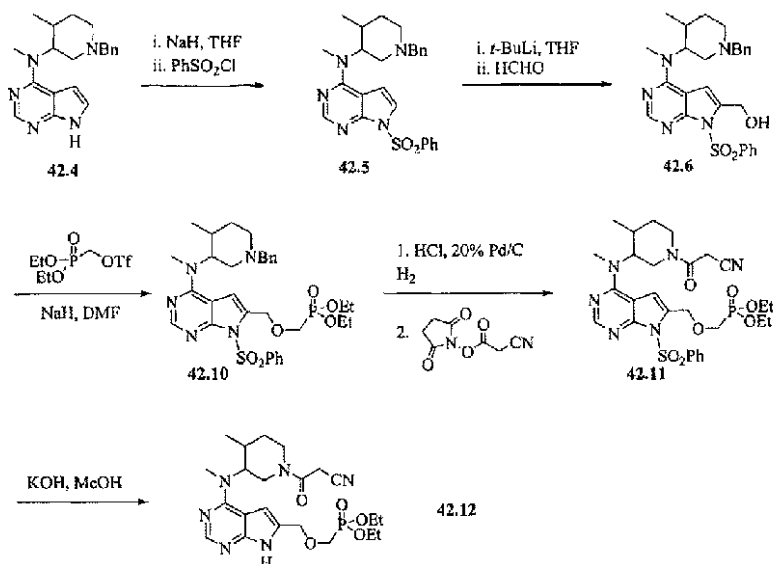
【化 2 7 1】



化合物 42. 4 は、WO 02, 096, 909 に従って、調製される。そのピロール窒素のトシル基での保護は、Sakamoto ら、Tetrahedron Lett., 35 (18) : 2919 (1994) で記述されているように、達成される。上記参考文献だけでなく、Seela ら、Chem. Ber., 110 (4) : 1462 (1977) で記述されているように、*t*-BuLi を使用するオルトリチエーション (Ortholithiation) およびホルムアルデヒドでのクエンチにより、必要な部位で置換基が導入される。そのように形成された第一級アルコールは、塩基およびホスホノメチルトリフリト酸ジエチル (これは、Tetrahedron Lett., 27 : 1477 (1986) に従って、調製した) を使用して、無水溶媒中で、エーテル形成を介して、このホスホネート部分の結合に使用され得る。そのベンジル保護基の除去は、水素化分解条件を使用して、達成される。次いで、このピペリジン窒素は、シアノ酢酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルとカップリングされて、化合物 42. 8 が得られる。このトシル保護基の除去は、塩基性条件を使用して達成でき、所望生成物 42. 9 が得られる。

【0702】

【化 2 7 2】



具体的には、上で示したように、(1-ベンジル-4-メチル-ピペリジン-3-イル 50

)-メチル-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミンである化合物42.4(これは、WO 02,096,909で記述されるようにして、調製した)は、まず、トシル基を使用して、そのピロール窒素にて保護される。Sakamotoら、(Tetrahedron Lett., 35:2919(1994))で報告された手順を使用する引き続いたホルミル化により、化合物42.6が得られる。次いで、この第一級アルコールは、溶媒(例えば、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド)中にて、塩基(例えば、水素化ナトリウム)で処理される、泡立ちが止まると、ホスホノメチルトリフリト酸ジエチル(これは、Tetrahedron Lett., 27:1477(1986))に従って、調製した)が加えられ、所望生成物42.10が得られる。このピペリジン窒素のジベンジル化に続いて、シアノー酢酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルにカップリングすると、化合物42.4が得られる。このトシル保護基を除去すると、所望のプロドラッグ42.12が得られる。

10

【0703】

(実施例43;式4~7の代表的な化合物の調製)

本発明の代表的な化合物は、以下のようにして調製され得る:

[2-(4-{4-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニルカルバモイル]-ベンジル}-ピペラジン-1-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル

DMF(2.5mL)中のN-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニル]-4-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド(30mg、0.06mmol、Zimmermannら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1221)、ホスホネートジエチル2-ブromoエチル(30μL、0.12mmol)およびK₂CO₃(20mg、0.16mmol)の混合物を、110℃で、8時間加熱し、そのとき、LCMSで判断すると、出発物質の殆どが消費されていた。その固形物質を濾過により除いた。その濾液を水で希釈し、次いで、EtOAcで抽出した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(これは、10%MeOH/CH₂Cl₂を使用する)で精製して、28mg(55%)の所望生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.32(t, 6H), 1.92-2.03(m, 4H), 2.35(s, 3H), 2.5(bs, 6H), 2.64(m, 2H), 3.56(s, 2H), 4.05-4.14(m, 4H), 7.07(s, 1H), 7.18(d, 2H, J=5 Hz), 7.30(dd, 1H, J=6, 8 Hz), 7.33-7.45(m, 3H), 7.84(d, 2H, J=8 Hz), 8.01(s, 1H), 8.51(dd, 2H, J=4, 9 Hz), 8.58(d, 1H, J=2 Hz), 8.70(dd, 1H, J=2, 5 Hz), 9.25(s, 1H); ³¹P(121.4 MHz, CDCl₃) δ 30.5; MS(m/z) 644 [M+H]⁺。

20

30

【0704】

【化273】



40

[2-(4-{4-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニルカルバモイル]-ベンジル}-ピペラジン-1-イル)-エチル]-ホスホン酸

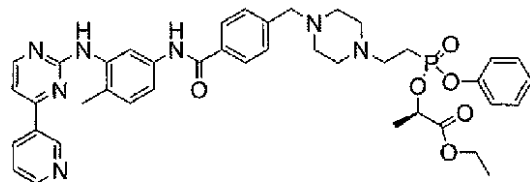
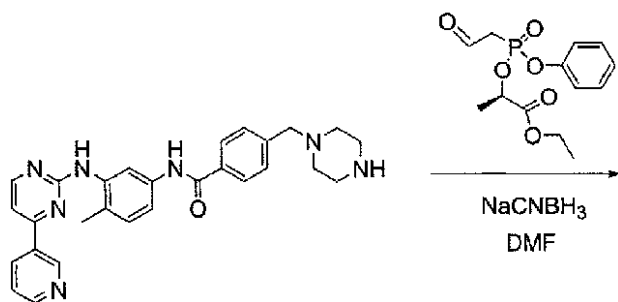
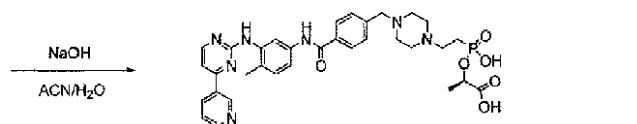
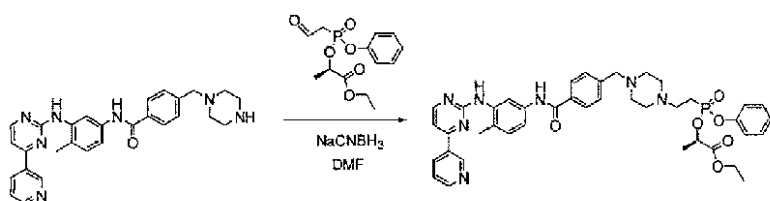
[2-(4-{4-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニルカルバモイル]-ベンジル}-ピペラジン-1-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル(8mg、0.012mmol)のDMF(1mL)溶液に、室温で、TMSBr(15μL、0.12mmol)を加えた。その反応を、室温

50

で、14時間進行させた。TMSBrの他の部分(20 μ L)を加え、そして110℃で、12時間加熱し、そのとき、この反応の完結は、LCMSにより検出した。この反応物を室温まで冷却し、そしてMeOHを加えてクエンチした。その反応混合物を減圧下にて乾燥し、その残留物をRP HPLC(これは、H₂O-アセトニトリル(5~100%)勾配で、20分間にわたって、C18カラムを使用する)で精製して、モノTFA塩として、4.2mg(50%)の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 1.80-1.84(m, 2H), 2.08-2.02(m, 2H), 2.23(s, 3H), 3.07(bs, 4H), 3.30-3.32(2H, 溶媒との重なるの可能性), 3.89(m, 2H), 4.01(s, 2H), 6.87(s, 1H), 7.23-7.3(m, 3H), 7.52-7.60(m, 3H), 8.01(d, 2H, J = 8 Hz), 8.08(dd, 1H, J = 2, 5 Hz), 8.30(s, 1H), 8.58(d, 1H, J = 5 Hz), 8.89(d, 1H, J = 2 Hz), 9.22(dd, 1H, J = 2, 5 Hz), 9.63(s, 1H); ³¹P(121.4 MHz, CD₃OD) δ 21.9; MS(m/z) 588 [M+H]⁺。

【0705】

【化274】



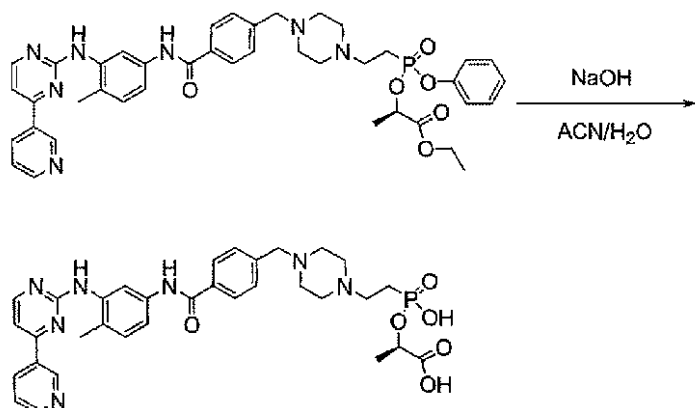
2- { [2- (4- {4- [4-メチル-3- (4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニルカルバモイル]-ベンジル}-ピペラジン-1-イル)-エチル]-フェノキシ-ホスフィノイルオキシ}-プロピオン酸エチルエステル

1%酢酸/DMF(1.5mL)溶液中のN-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニル]-4-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド(20mg、0.04mmol)および2-[(2-オキソ-エチル)-フェノキシ-ホスフィノイルオキシ]-プロピオン酸エチルエステル(60mg、0.2mmol)の溶液を、室温で、7時間攪拌し、続いて、NaCNBH₃(30mg、0.24mmol)を加えた。得られた混合物をさらに30分間攪拌し、そのとき、この反応

の完結は、LCMSで観察した。溶媒を蒸発した後、その残留物をCH₂Cl₂に吸収させ、次いで、NaHCO₃飽和水溶液で抽出した。有機抽出物を真空中で乾燥し、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（これは、MeOH-CH₂Cl₂（7%）を使用する）で精製して、8mg（26%）の生成物を得た。³¹P NMR（121.4 MHz, CDCl₃）δ 27.2, 28.6; MS（m/z）764 [M+H]⁺。

【0706】

【化275】



10

2- {ヒドロキシ- [2- (4- {4- [4-メチル-3- (4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニルカルバモイル]-ベンジル}-ピペラジン-1-イル)-エチル]-ホスフィノイルオキシ}-プロピオン酸 20

2- { [2- (4- {4- [4-メチル-3- (4-ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニルカルバモイル]-ベンジル}-ピペラジン-1-イル)-エチル]-フェノキシ-ホスフィノイルオキシ}-プロピオン酸エチルエステル (6 mg、0.008 mmol) の2:1 アセトニトリル/水 (0.3 mL) 溶液に、1 N NaOH (50 μL、0.048 mmol) を加えた。この溶液を、室温で、1時間攪拌し、そのとき、この反応の完結は、LCMSで観察した。その反応物を1 N HCl (50 μL) 溶液で酸性化し、そしてRP HPLC（これは、H₂O-アセトニトリル (5~100%) 勾配で、20分間にわたって、C18カラムを使用する）で精製して、2 mg 30

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.51 (d, 3H, J = 7 Hz), 2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.96 (bs, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.4 (bs, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.88 (1H, 溶媒との重なるの可能性), 7.30 (m, 2H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.96-7.99 (m, 4H), 8.32 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 5 Hz), 8.86 (d, 1H, J = 2 Hz), 9.10 (dd, 1H, J = 2, 5 Hz), 9.59 (s, 1H); ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 20.0; MS (m/z) 660 [M+H]⁺。

【0707】

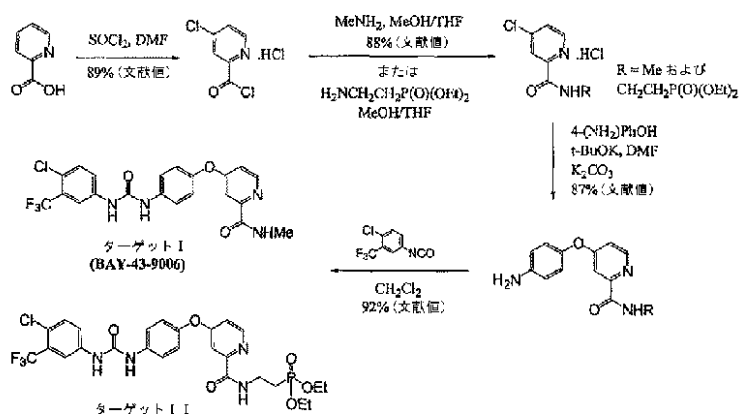
40

（実施例44；式31~34の代表的な化合物の調製）

本発明の代表的な化合物の調製は、以下で述べるとおりであり得る。

【0708】

【化 2 7 6】

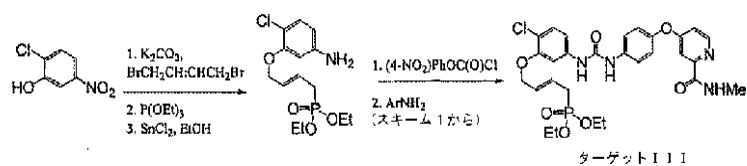


10

それに加えて、本発明の代表的な化合物は、以下のようにして、合成できる：

【0 7 0 9】

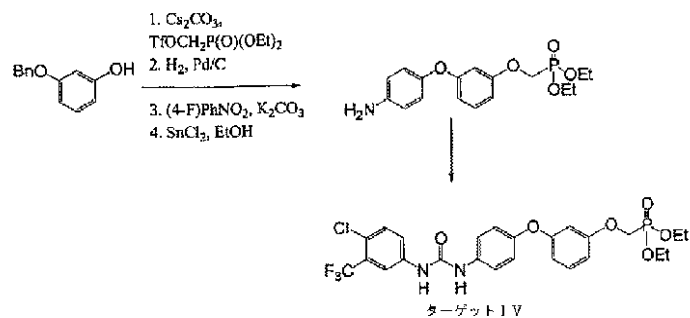
【化 2 7 7】



20

【0 7 1 0】

【化 2 7 8】



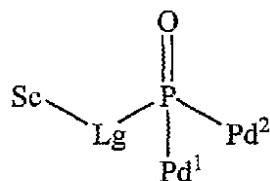
30

(実施例 4 5)

限定ではなく例として、本発明の実施形態は、表の形式（表 1 0 6）で、以下で指名する。これらの実施形態は、一般式「MBF」である：

【0 7 1 1】

【化 2 7 9】



MBF

40

MBFの各実施形態は、置換した核（Sc）として描写されている。Scは、本明細書 50

中の式 1～36（ここで、 A^0 は、Sc が Lg に共有結合する点である）だけでなく、以下の表 1. 1～1. 5 で記述されている。表 106 で記述された実施形態について、Sc は、一定の数字で指定された核であり、そして各置換基は、英字または数字で指定されている。表 1. 1～1. 5 は、表 106 の実施形態を形成する際に使用される核の一覧表である。各核（Sc）は、表 1. 1～1. 5 の数字で指定され、そしてこの指定は、まず、各実施形態名で見える。同様に、表 10. 1～10. 9 および 20. 1～20. 36 は、再度、英字および数字の名称により、それぞれ、選択した結合基（Lg）およびプロドラッグ（ Pd^1 および Pd^2 ）置換基を列挙する。従って、式 MBF の化合物は、本明細書中の式 1～36 に基づいた Sc 基を有する化合物だけでなく、以下の表 100 に従った化合物を含む。全ての場合において、式 1～36 の化合物は、以下の表で示した Lg 基、 Pd^1 基および Pd^2 基を有する。 10

【0712】

従って、表 106 の指名した各実施形態は、表 1. 1～1. 5 の核の由来を指名する数字に続いて、表 10. 1～10. 19 に由来の結合基（Lg）を指名する英字および表 20. 1～20. 36 に由来の 2 個のプロドラッグ基（ Pd^1 および Pd^2 ）を示す数字により、描写される。図解の表形式では、表 106 の各実施形態は、以下の記法を有する名称として、見える：

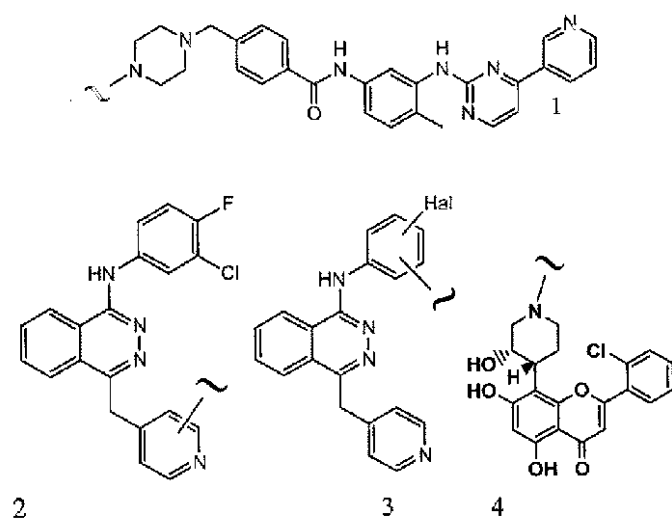


各 Sc 基は、波形符号（「～」）を有して示される。この波形符号は、Sc が Lg に共有結合する点である。結合基（Lg）の Q^1 および Q^2 は、基または原子を表わすのではなく、単に、結合性の名称であることが理解されるべきである。 Q^1 は、核（Sc）への共有結合部位であり、そして Q^2 は、式 MBF のリン原子への共有結合部位である。各プロドラッグ基（ Pd^1 および Pd^2 ）は、波形符号（「～」）で、MBF のリン原子に共有結合される。表 10. 1～10. 19 および 20. 1～20. 36 の一部の実施形態は、英字および数字（表 10. 1～10. 19）または数字および英字（表 20. 1～20. 36）の組合せとして、指定され得る。例えば、BJ1 および BJ2 に対する表 10 の入力が存在している。いずれにしても、表 10. 1～10. 19 の入力は、常に、英字から開始し、そして表 20. 1～20. 36 のものは、常に、数字から開始する。核（Sc）が大括弧（ $[]$ ）に囲まれて示され、この括弧から外側に共有結合が伸長するとき、Sc が Lg に共有結合する点は、Sc 上の任意の置換可能な部位であり得る。この結合点の選択は、本明細書中で記述する。限定ではなく例として、この結合点は、スキームおよび実施例で描写したものから選択される。 20 30

【0713】

【化 2 8 0】

表 1. 1



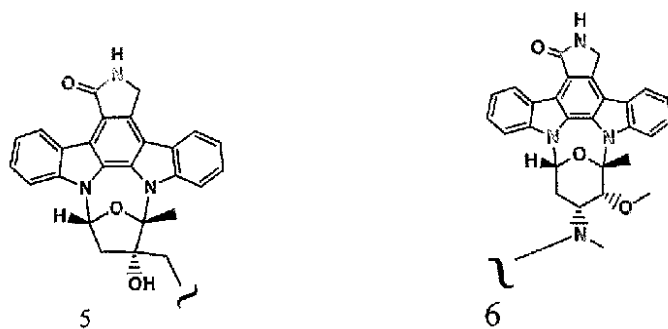
10

【 0 7 1 4 】

20

【化 2 8 1】

表 1. 2

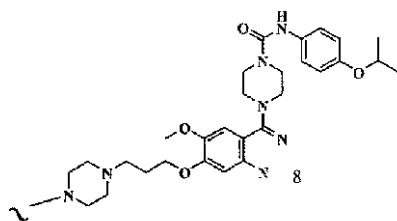
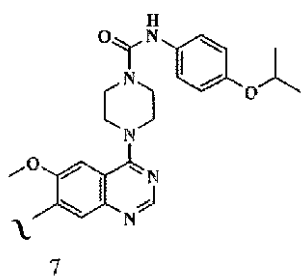


30

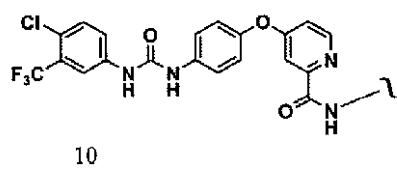
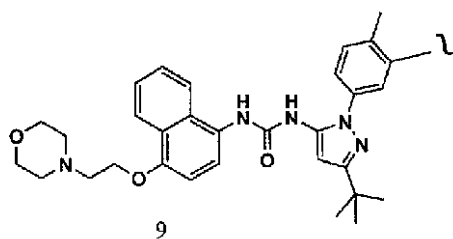
【 0 7 1 5 】

【化 2 8 2】

表 1. 3



10

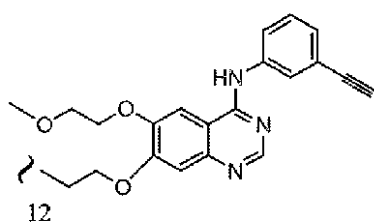
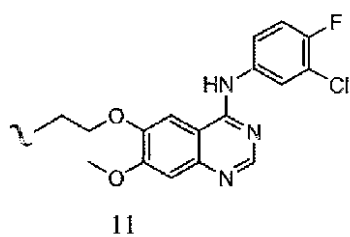


20

【 0 7 1 6 】

【化 2 8 3】

表 1. 4

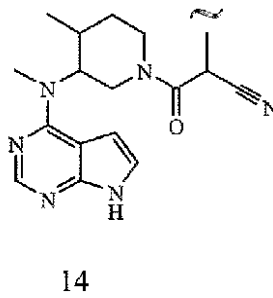
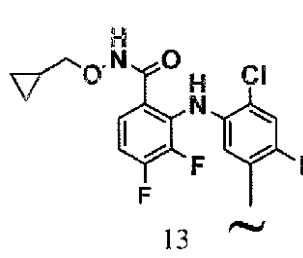


30

【 0 7 1 7 】

【化 2 8 4】

表 1. 5

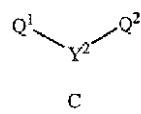
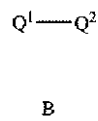
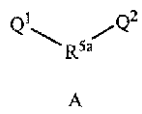


10

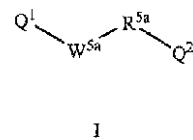
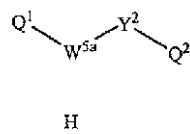
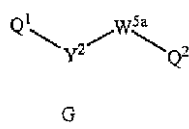
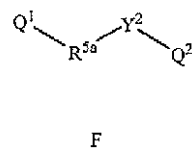
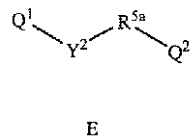
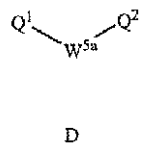
【0 7 1 8】

【化 2 8 5】

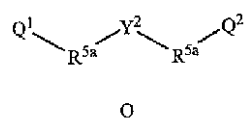
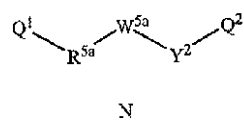
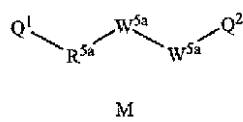
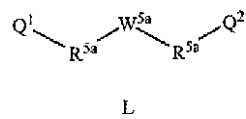
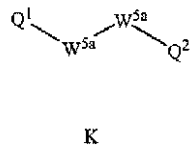
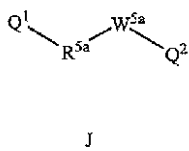
表 1 0. 1



20



30

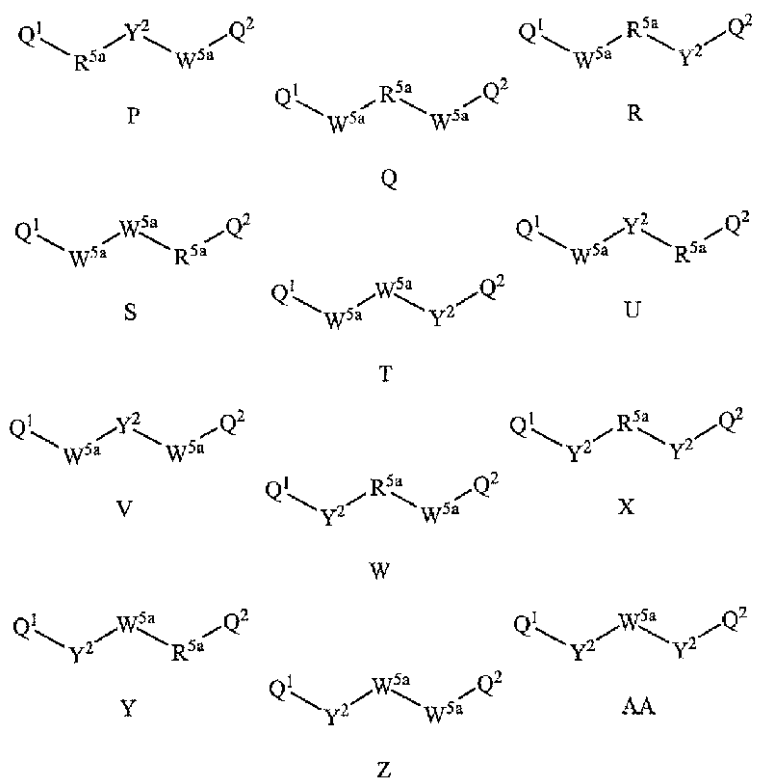


40

【0 7 1 9】

【化 2 8 6】

表 10.2



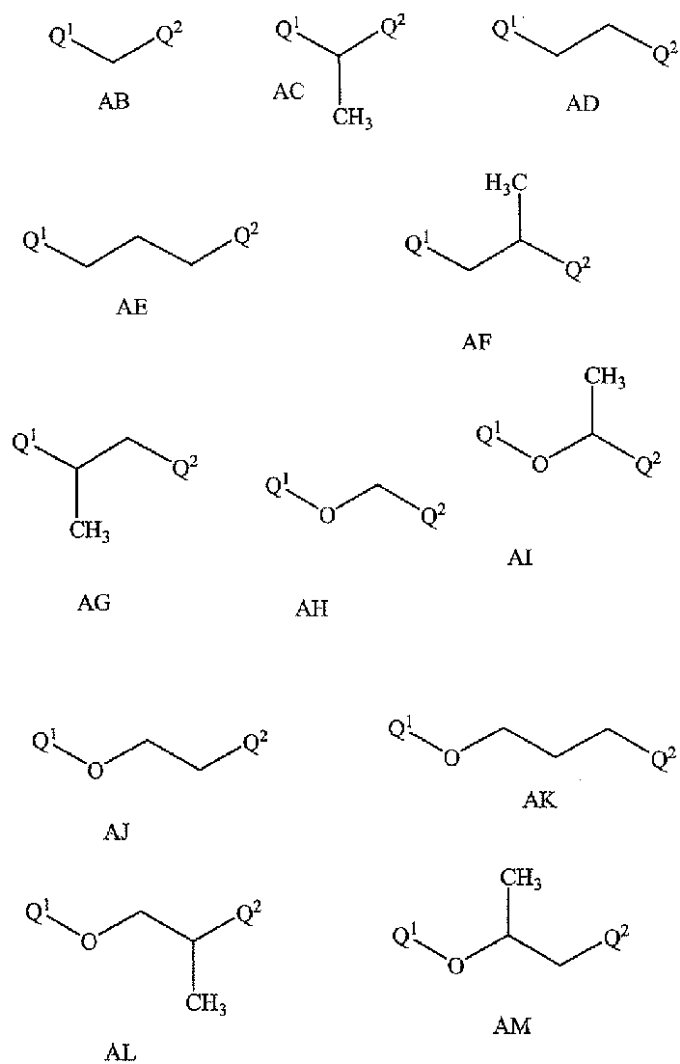
10

20

【0 7 2 0】

【化 2 8 7】

表 1 0 . 3



10

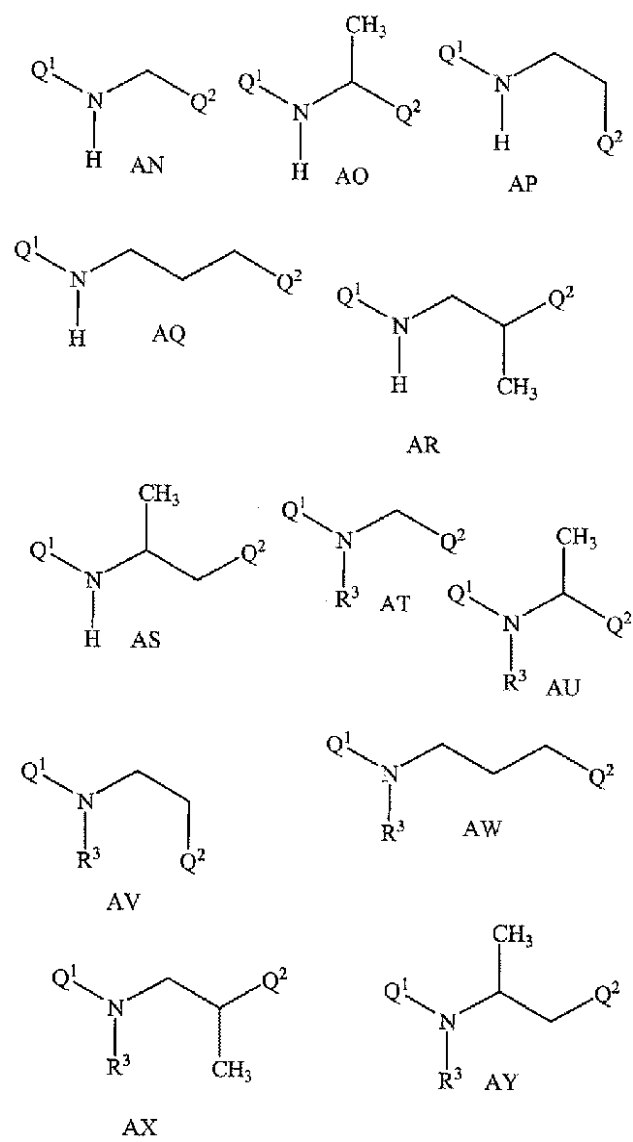
20

30

【 0 7 2 1 】

【化 2 8 8】

表 1 0 . 4



10

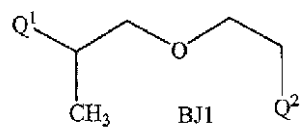
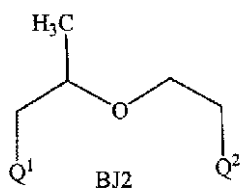
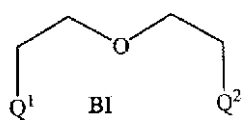
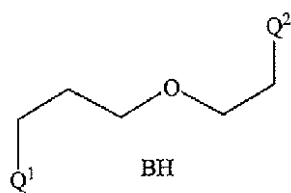
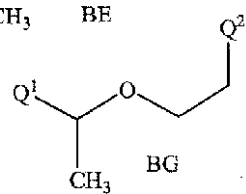
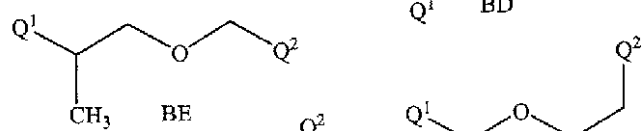
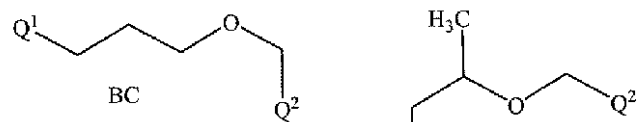
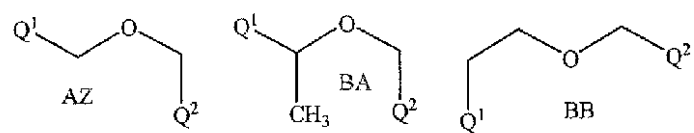
20

30

【 0 7 2 2 】

【化 2 8 9】

表 1 0 . 5



10

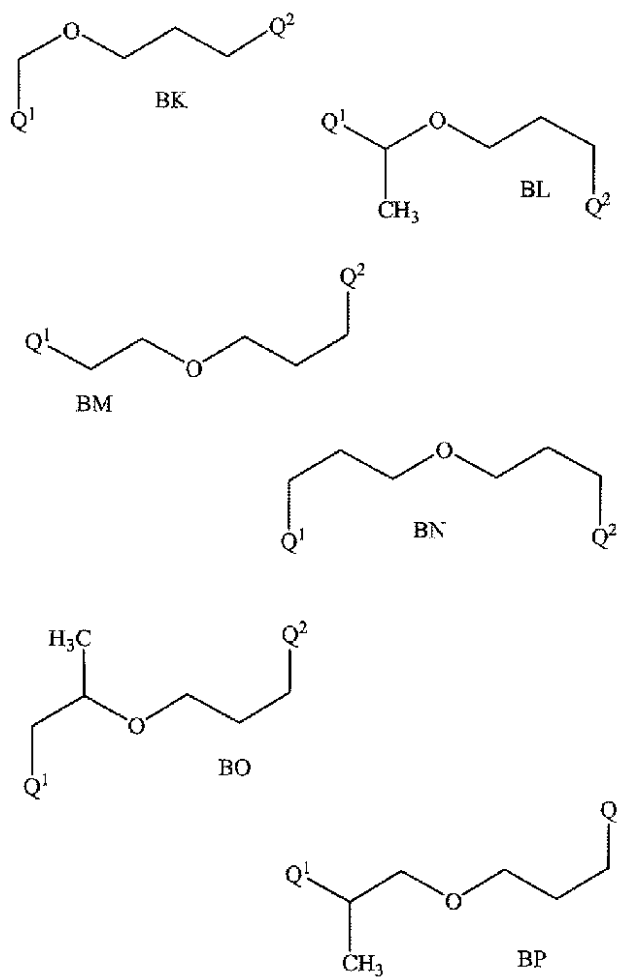
20

30

【 0 7 2 3 】

【化 2 9 0】

表 10. 6



10

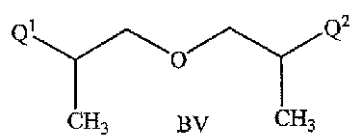
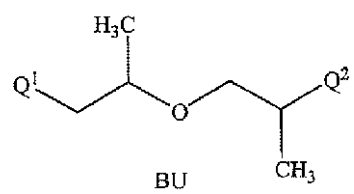
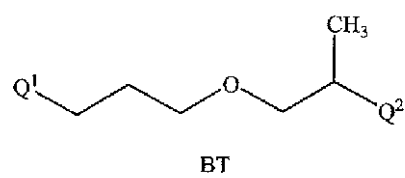
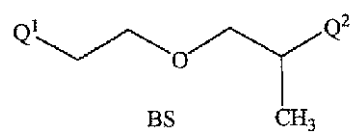
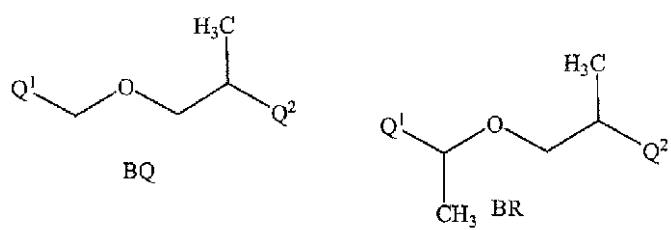
20

30

【 0 7 2 4】

【化 2 9 1】

表 1 0 . 7



10

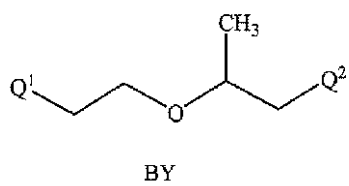
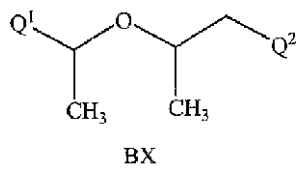
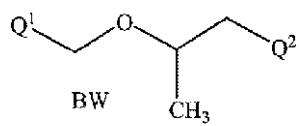
20

【 0 7 2 5】

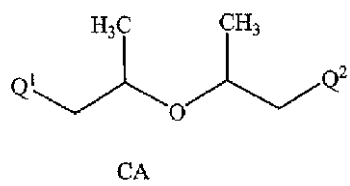
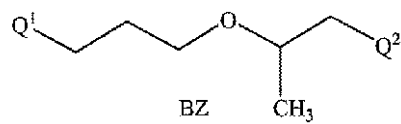
30

【化 2 9 2】

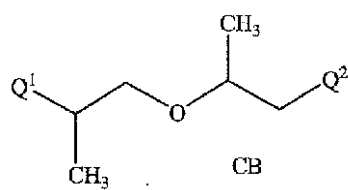
表 1 0 . 8



10



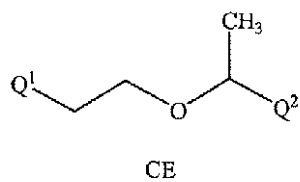
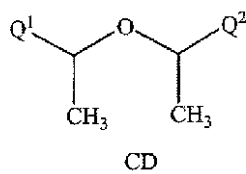
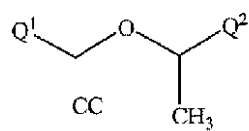
20



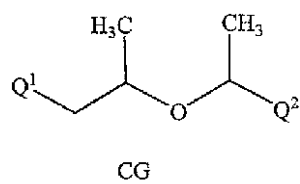
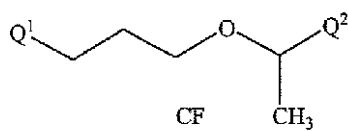
【 0 7 2 6 】

【化 2 9 3】

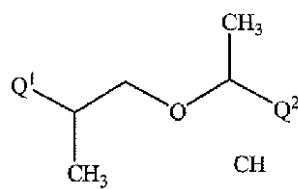
表 1 0 . 9



10



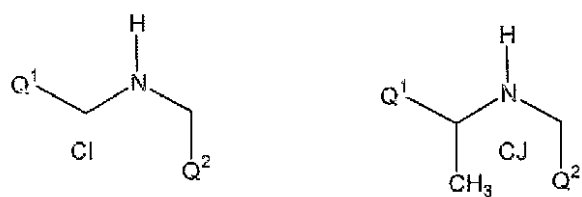
20



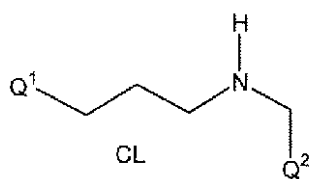
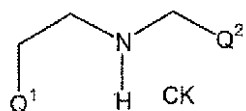
【 0 7 2 7 】

【化 2 9 4】

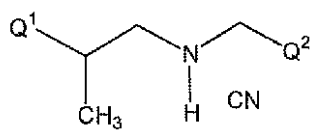
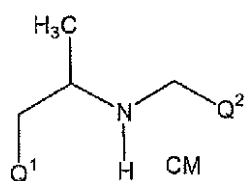
表 1 0 . 1 0



10



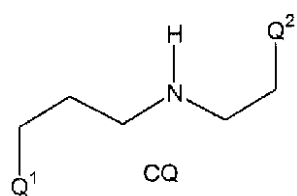
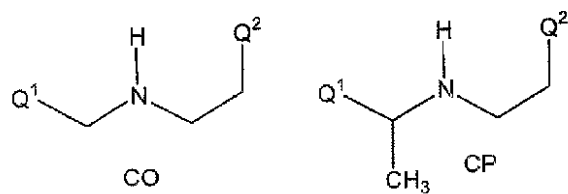
20



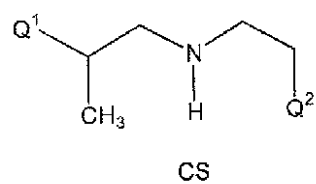
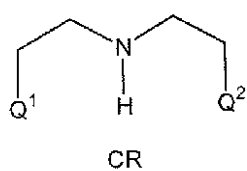
30

【 0 7 2 8 】

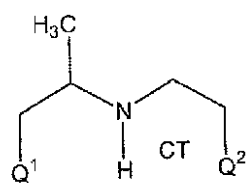
【化 2 9 5】



10



20

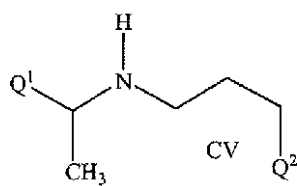
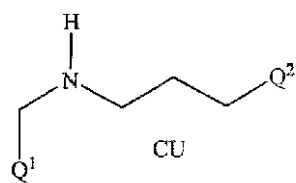


30

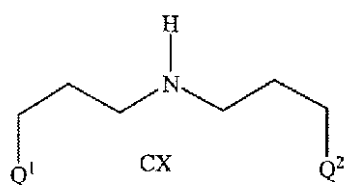
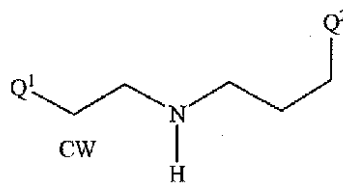
【 0 7 2 9 】

【化 2 9 6】

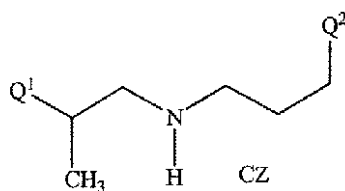
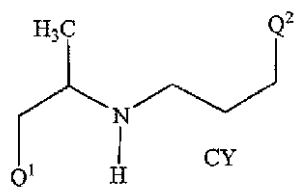
表 1 0 . 1 1



10



20

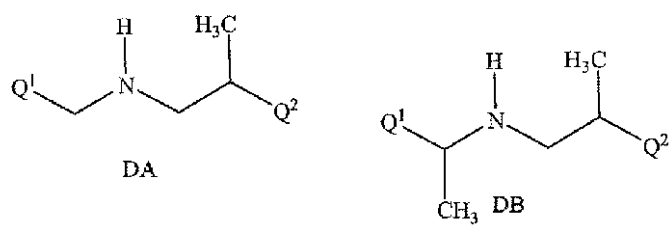


30

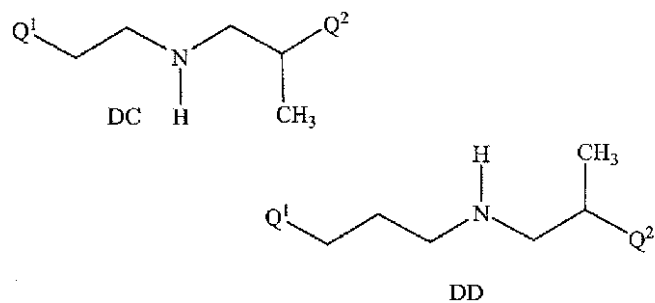
【 0 7 3 0 】

【化 2 9 7】

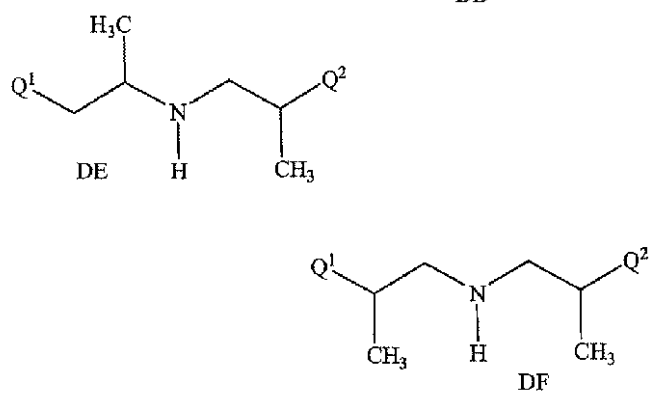
表 10.12



10



20

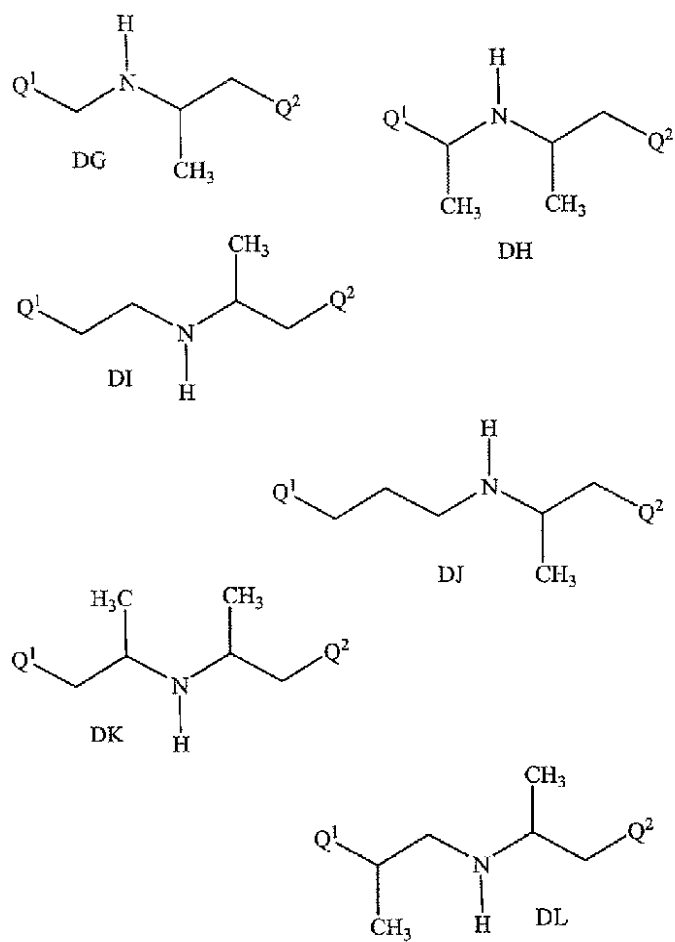


30

【 0 7 3 1 】

【化 2 9 8】

表 10.13



10

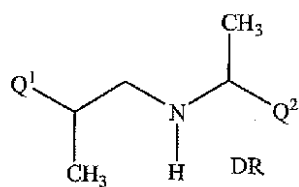
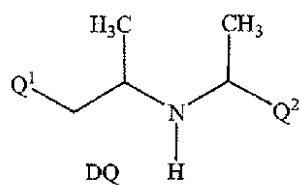
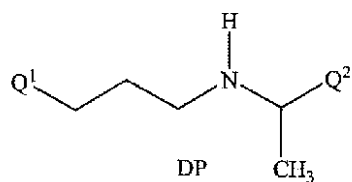
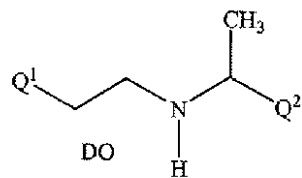
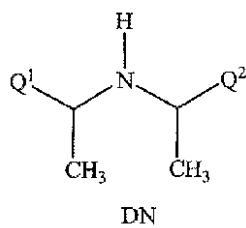
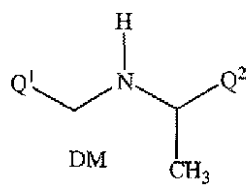
20

【 0 7 3 2 】

30

【化 2 9 9】

表 1 0 . 1 4



10

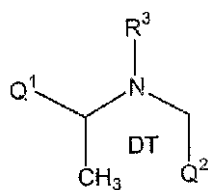
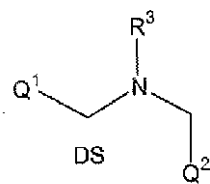
20

【 0 7 3 3】

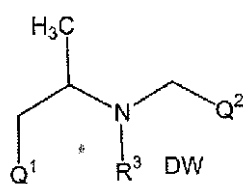
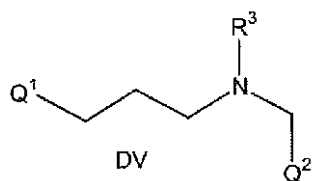
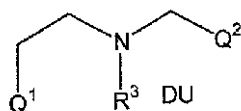
30

【化 3 0 0】

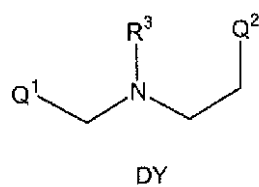
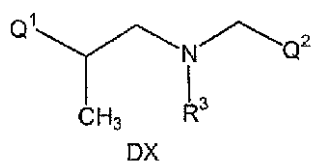
表 1 0 . 1 5



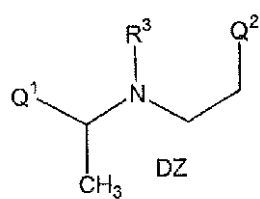
10



20

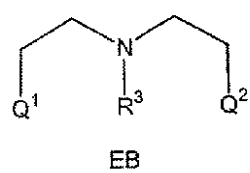
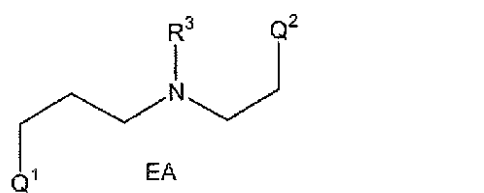


30

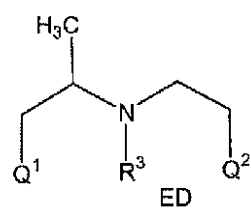
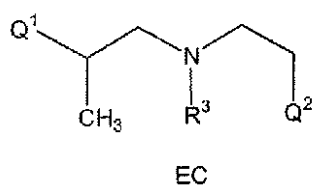


【 0 7 3 4】

【化 3 0 1】



10

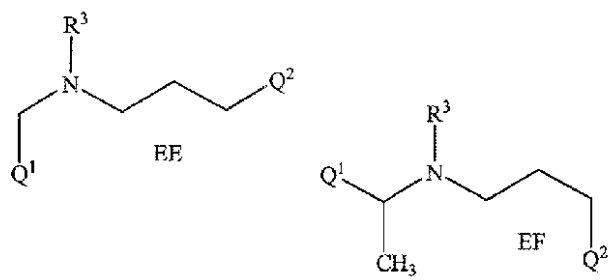


20

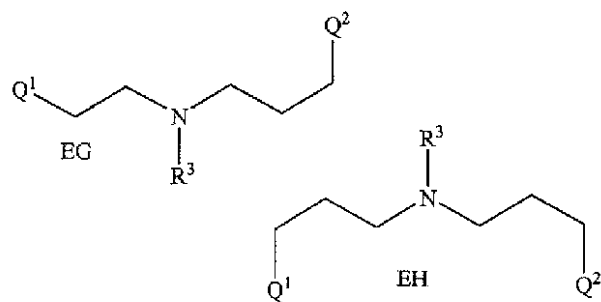
【 0 7 3 5】

【化 3 0 2】

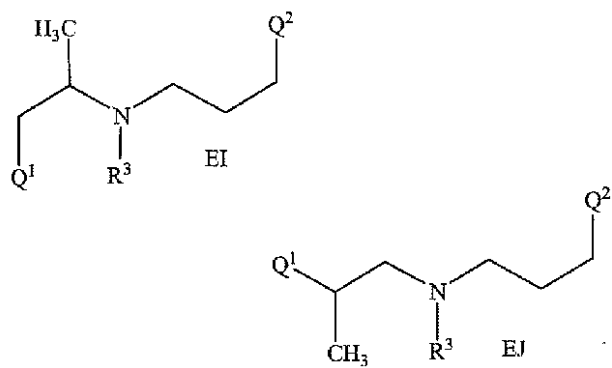
表 1 0 . 1 6



10



20

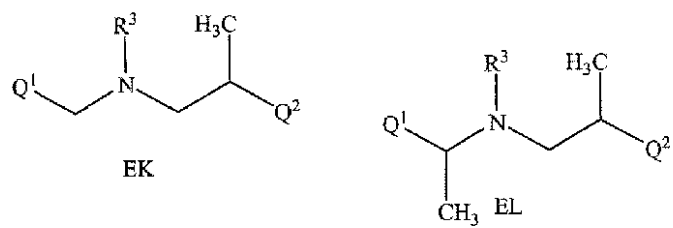


30

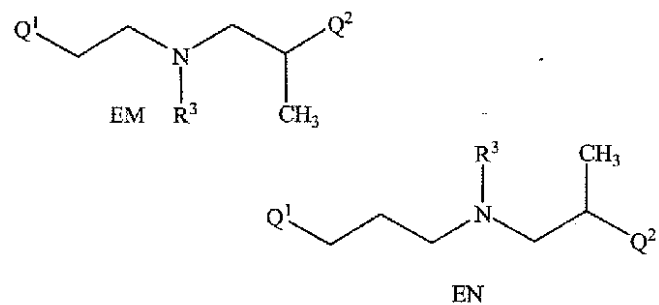
【 0 7 3 6】

【化 3 0 3】

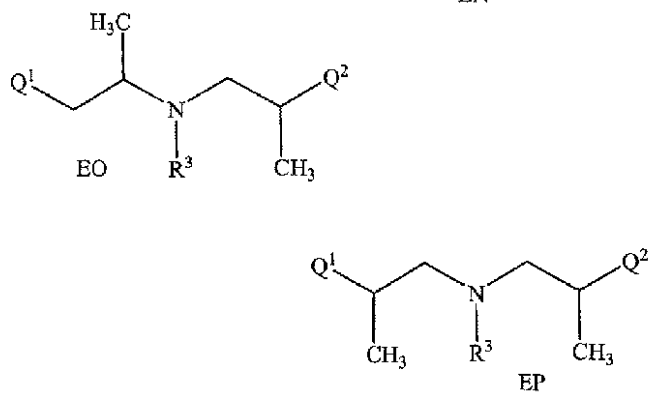
表 1 0 . 1 7



10



20

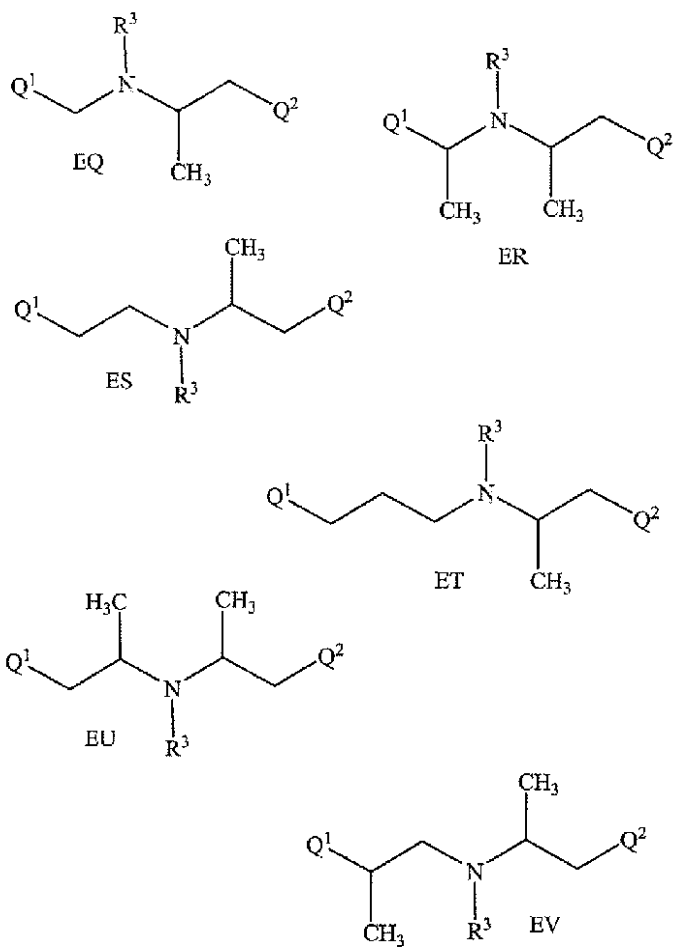


30

【 0 7 3 7 】

【化 3 0 4】

表 1 0 . 1 8



10

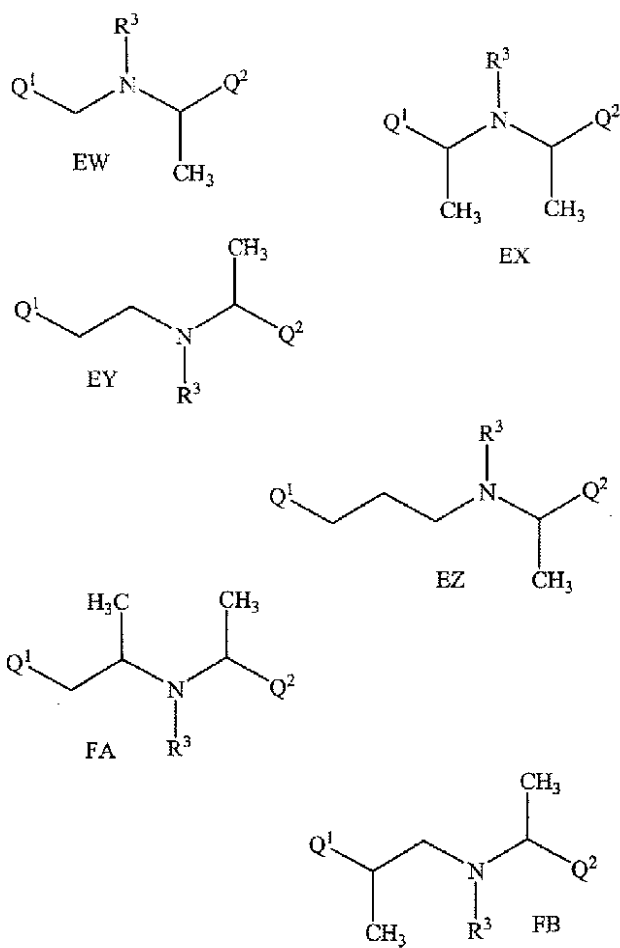
20

【 0 7 3 8 】

30

【化 3 0 5】

表 1 0 . 1 9



10

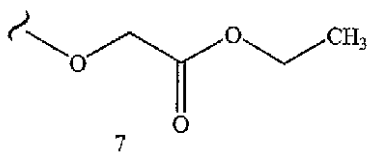
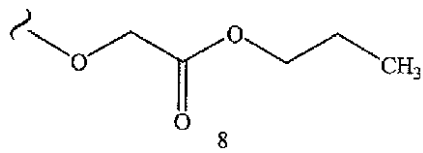
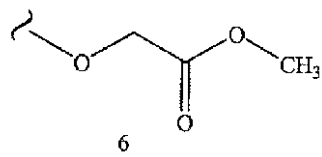
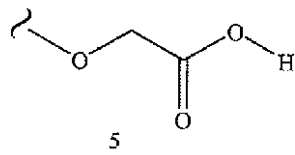
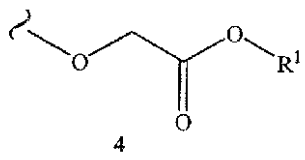
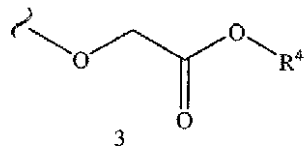
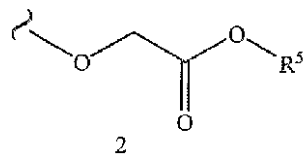
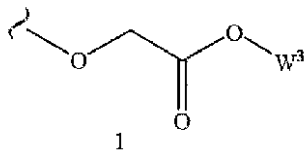
20

【 0 7 3 9】

30

【化 3 0 6】

表 2 0 . 1



10

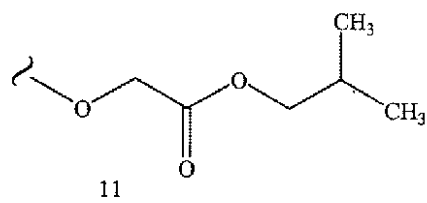
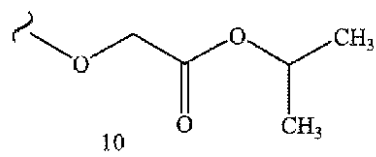
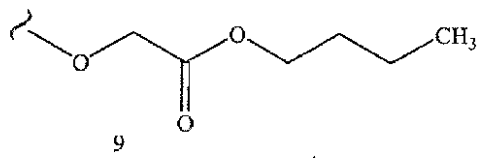
20

30

【 0 7 4 0】

【化 3 0 7】

表 2 0 . 2



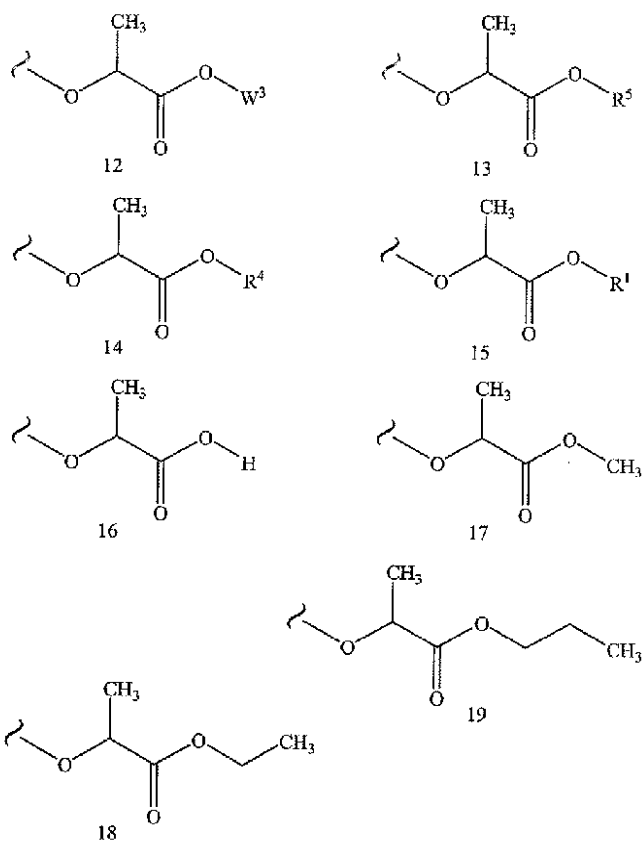
40

50

【0741】

【化308】

表20.3



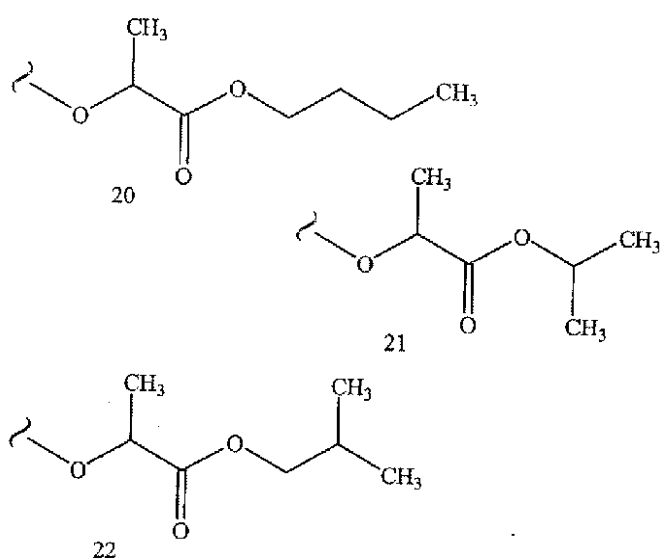
10

20

【0742】

【化309】

表20.4



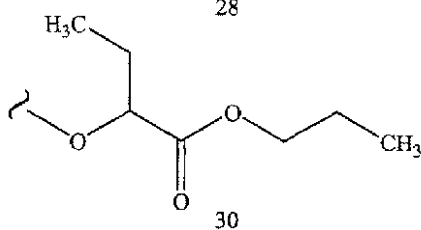
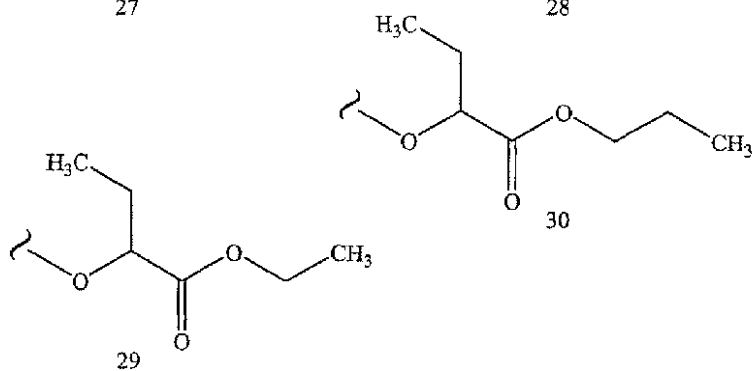
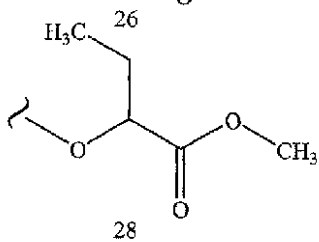
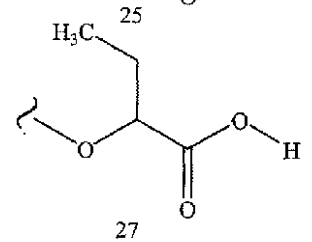
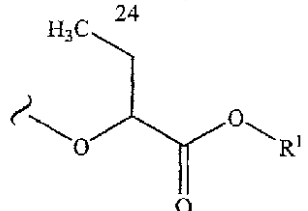
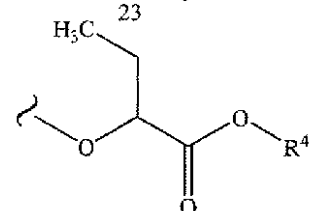
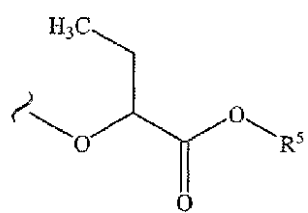
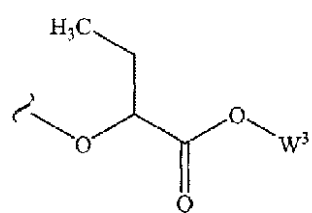
30

40

【0743】

【化 3 1 0】

表 2 0 . 5



10

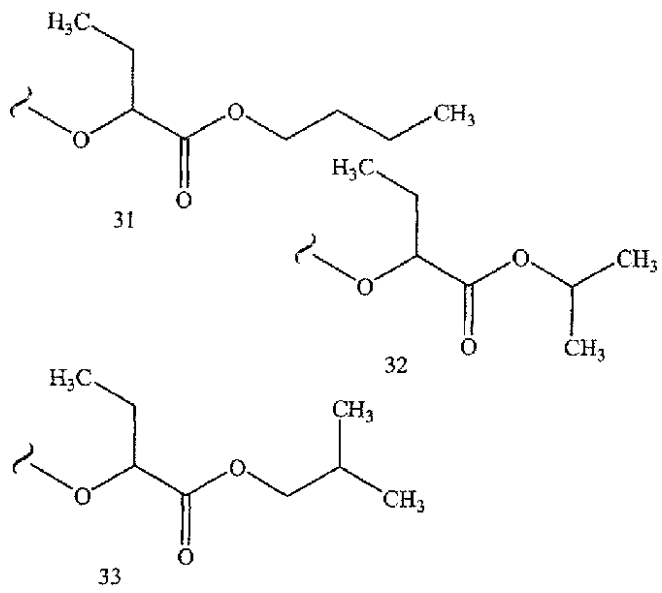
20

30

【 0 7 4 4 】

【化 3 1 1】

表 2 0 . 6



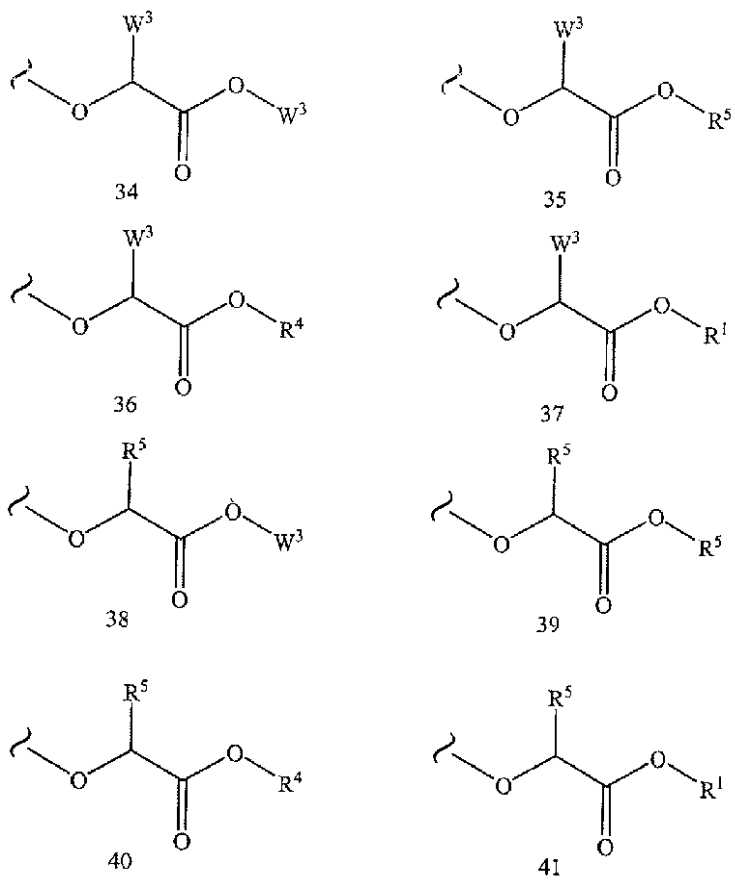
10

20

【 0 7 4 5】

【化 3 1 2】

表 2 0 . 7



30

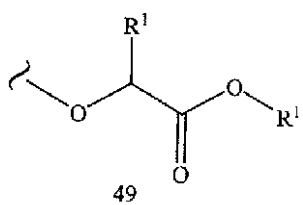
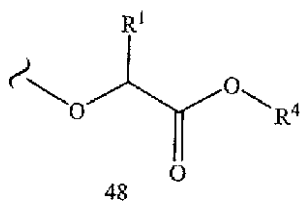
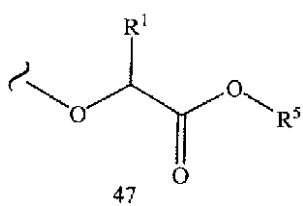
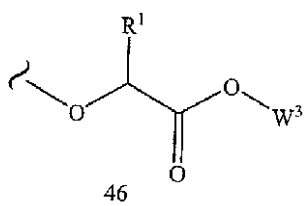
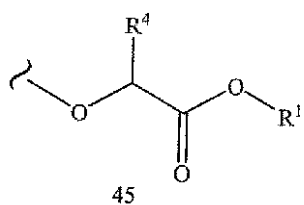
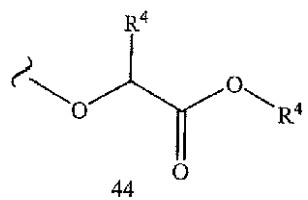
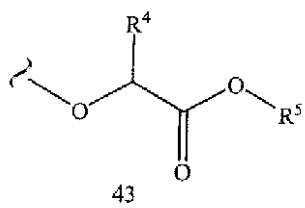
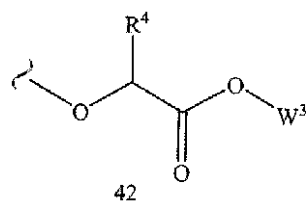
40

【 0 7 4 6】

50

【化 3 1 3】

表 2.0.8



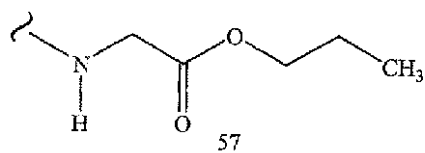
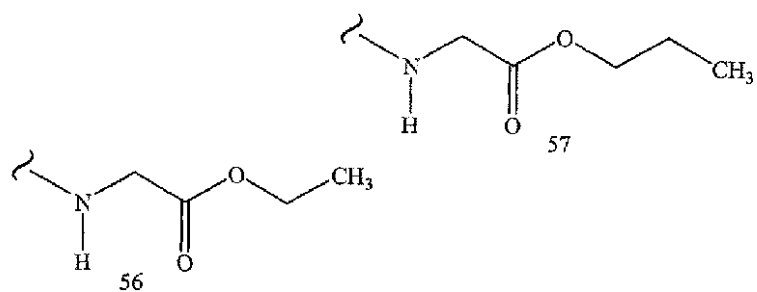
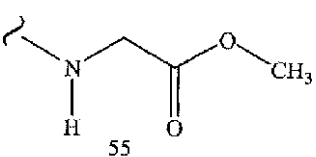
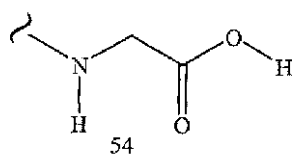
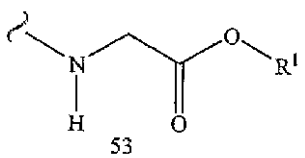
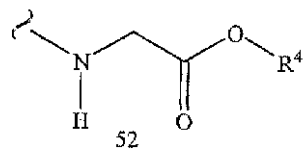
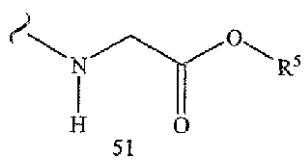
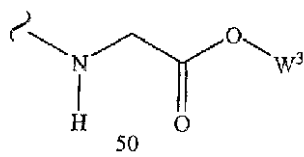
10

20

【 0 7 4 7 】

【化 3 1 4】

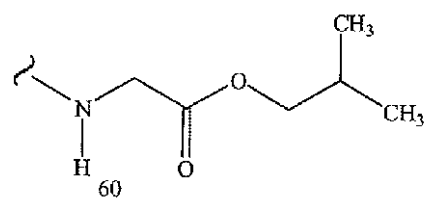
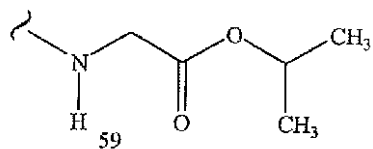
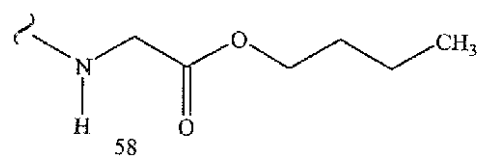
表 2 0 . 9



【 0 7 4 8 】

【化 3 1 5】

表 2 0 . 10



【 0 7 4 9 】

10

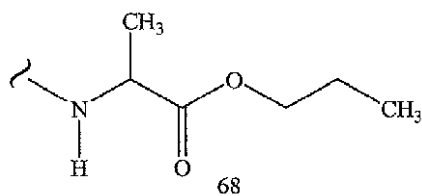
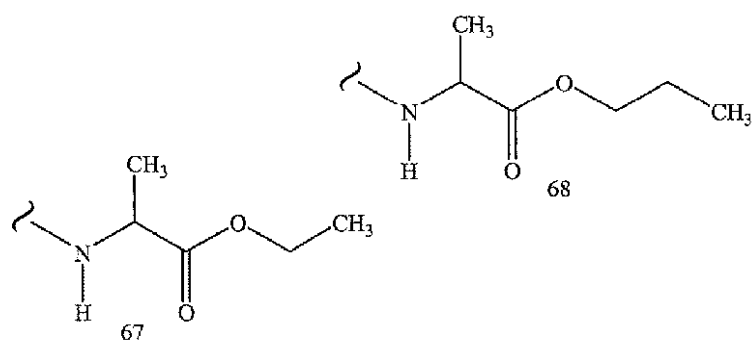
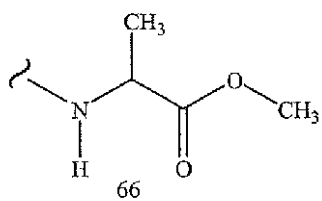
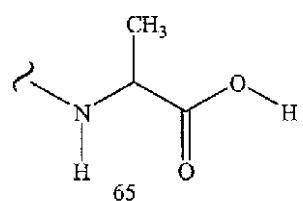
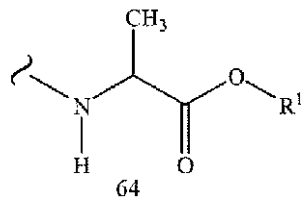
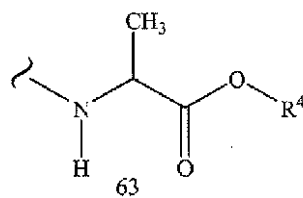
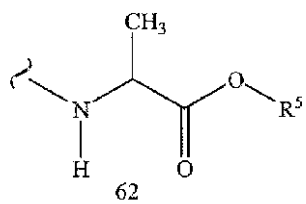
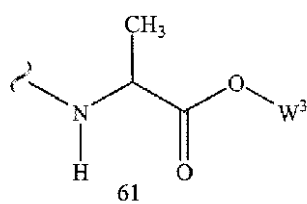
20

30

40

【化 3 1 6】

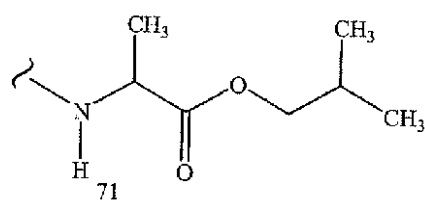
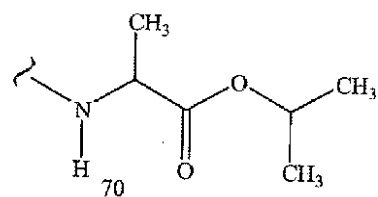
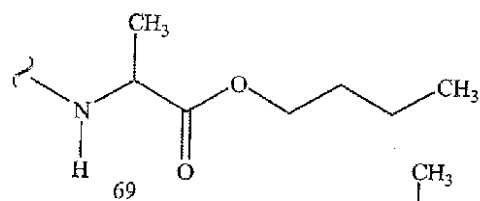
表 2 0 . 1 1



【 0 7 5 0 】

【化 3 1 7】

表 2 0 . 1 2



10

20

30

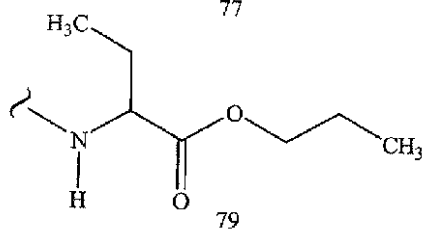
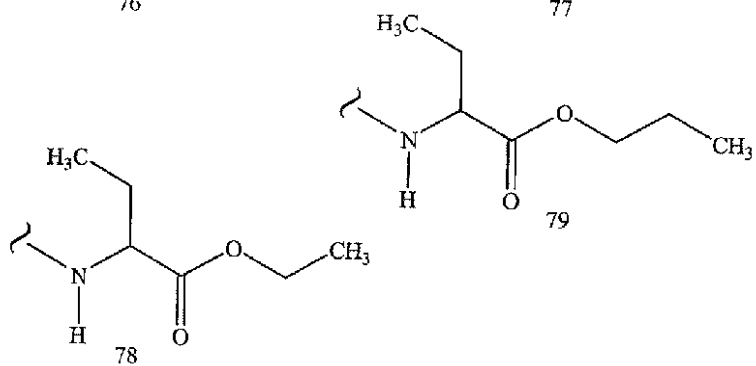
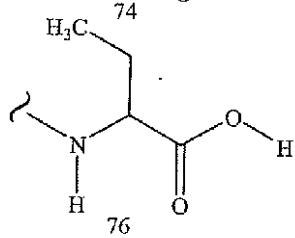
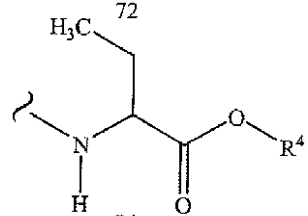
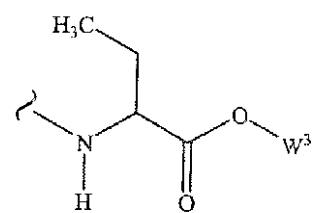
40

50

【 0 7 5 1 】

【 化 3 1 8 】

表 2 0 . 1 3



10

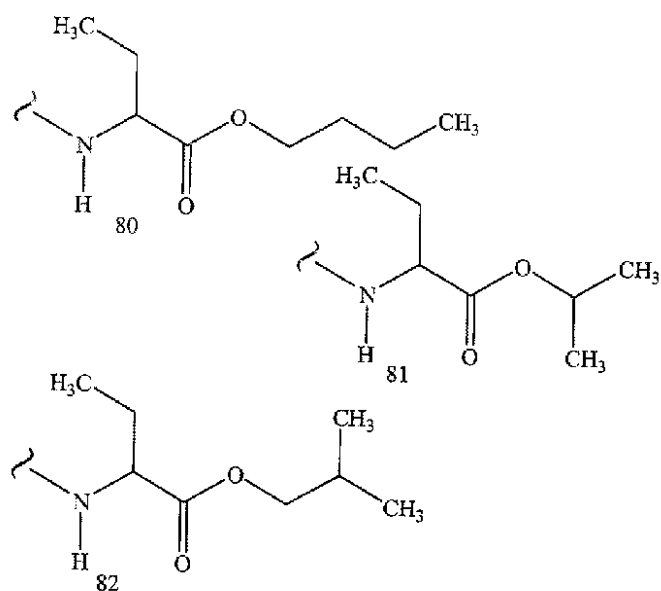
20

30

【 0 7 5 2 】

【化 3 1 9】

表 2 0 . 1 4



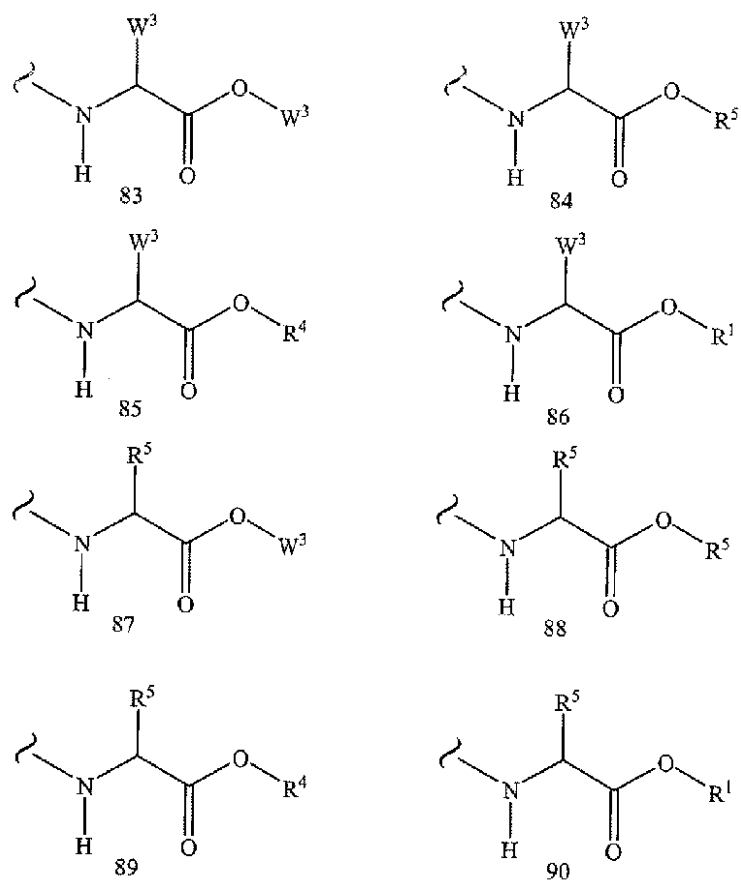
10

20

【 0 7 5 3】

【化 3 2 0】

表 2 0 . 1 5



30

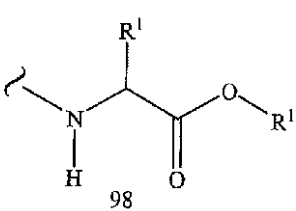
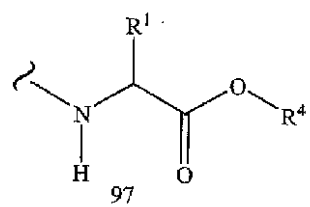
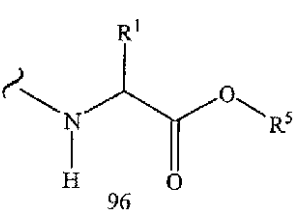
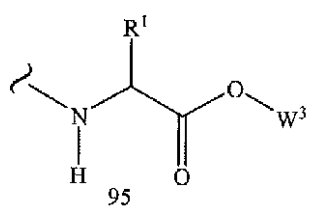
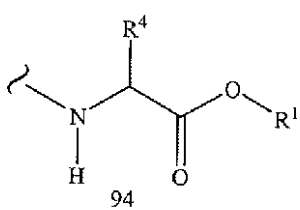
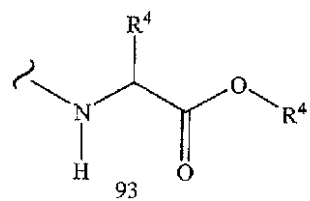
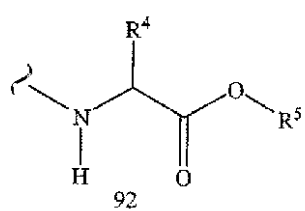
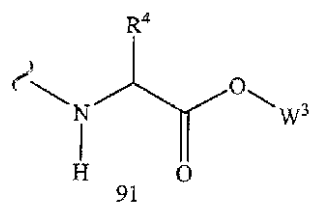
40

【 0 7 5 4】

50

【化 3 2 1】

表 2 0 . 1 6



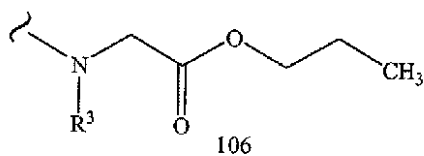
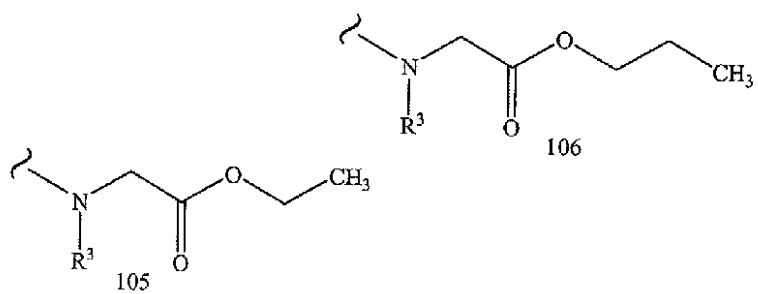
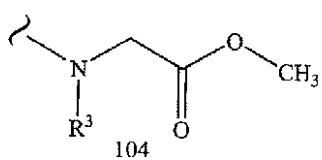
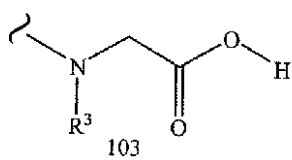
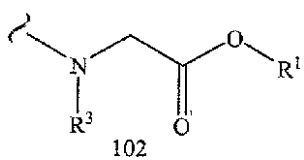
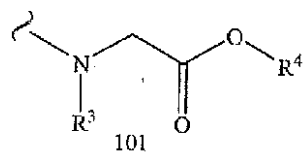
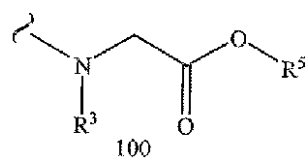
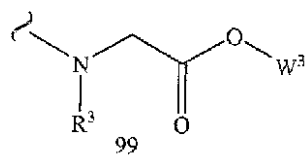
10

20

【 0 7 5 5 】

【化 3 2 2】

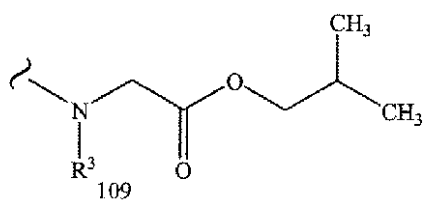
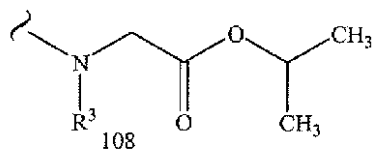
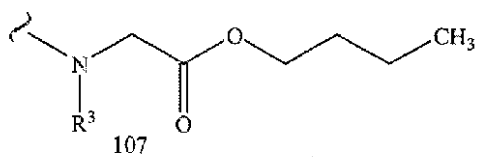
表 2 0 . 1 7



【 0 7 5 6】

【化 3 2 3】

表 2 0 . 1 8



【 0 7 5 7】

10

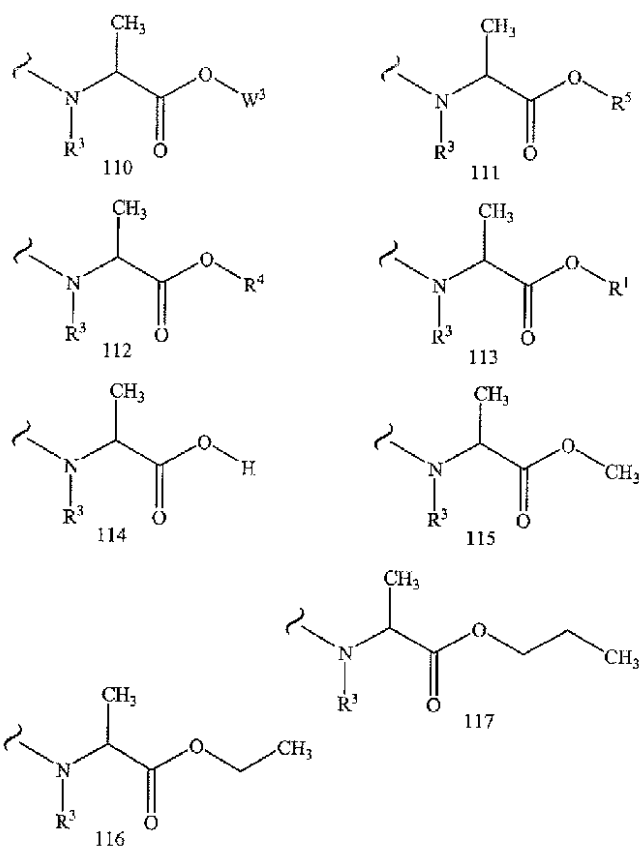
20

30

40

【化 3 2 4】

表 2 0 . 1 9



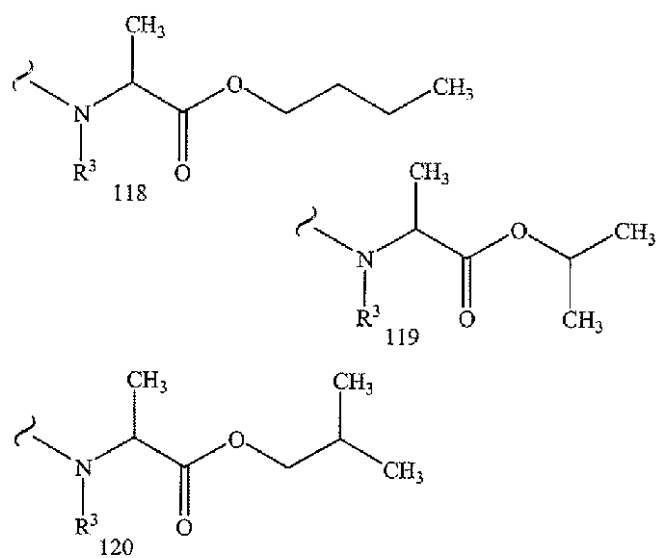
10

20

【 0 7 5 8】

【化 3 2 5】

表 2 0 . 2 0



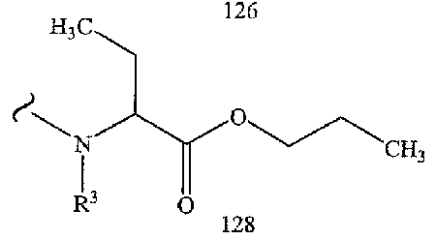
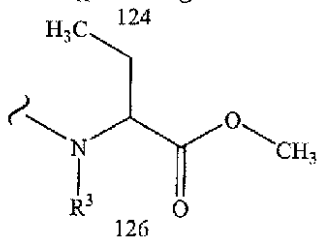
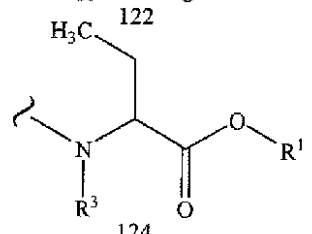
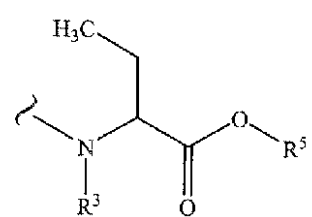
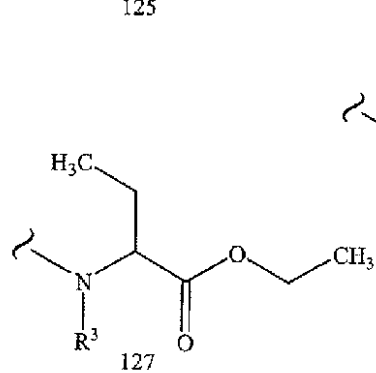
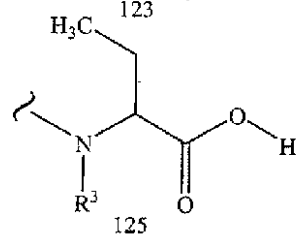
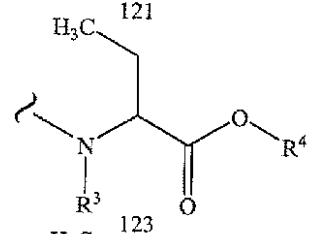
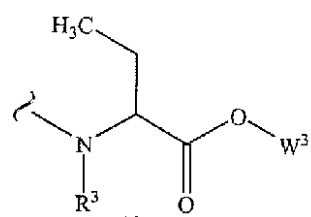
30

40

【 0 7 5 9】

【化 3 2 6】

表 2 0 . 2 1



10

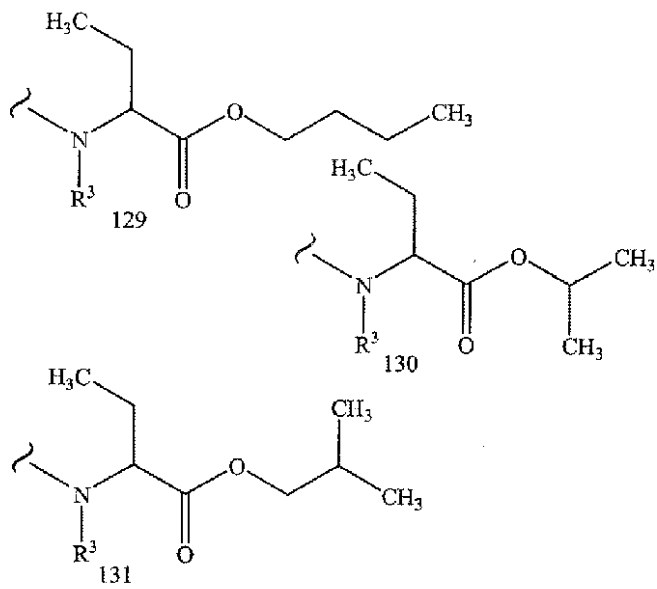
20

30

【 0 7 6 0 】

【化 3 2 7】

表 2 0 . 2 2



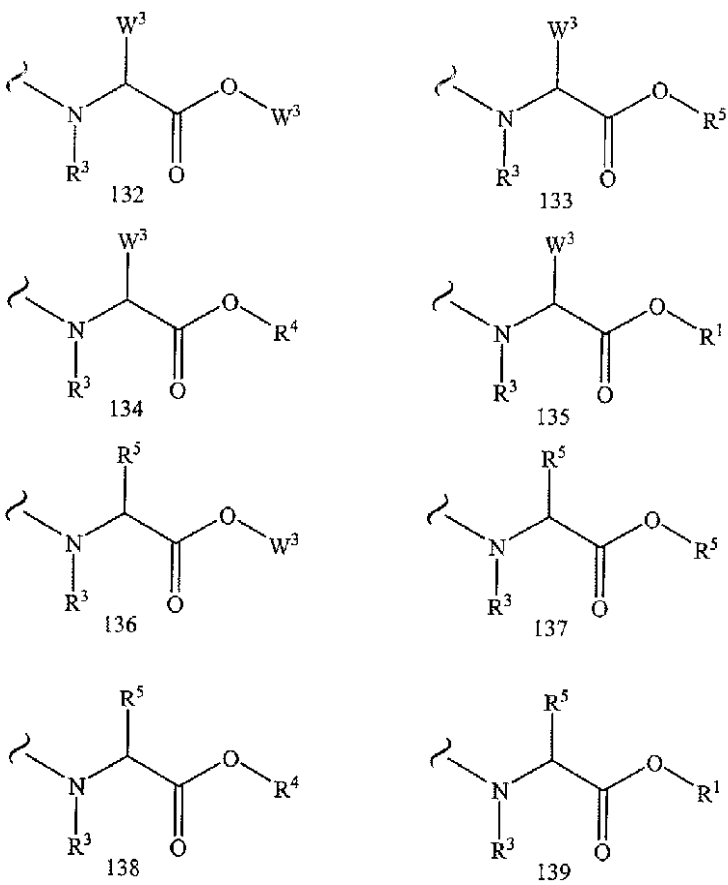
10

20

【 0 7 6 1】

【化 3 2 8】

表 2 0 . 2 3



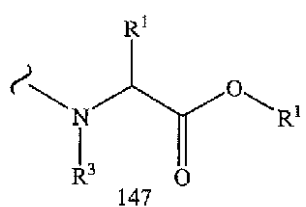
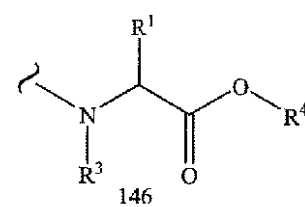
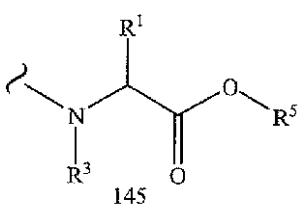
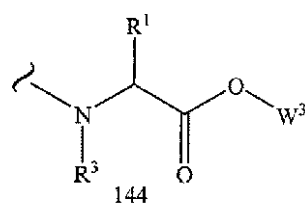
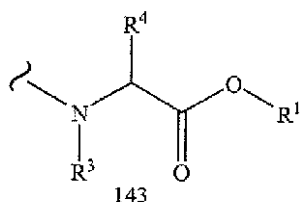
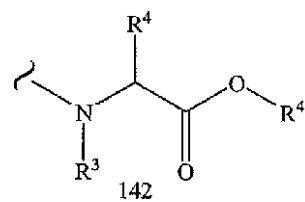
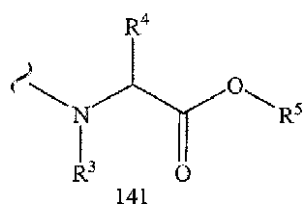
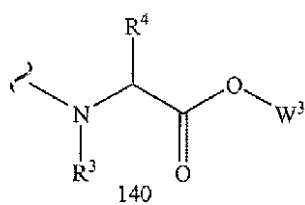
30

40

【 0 7 6 2】

【化 3 2 9】

表 2 0 . 2 4

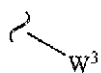


10

20

【 0 7 6 3 】

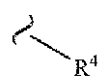
【化 3 3 0】

表 2 0 . 2 5

148



149



150

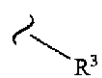
10



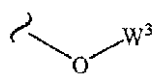
151



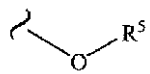
152



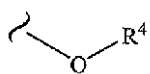
153



154

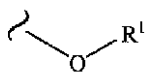


155

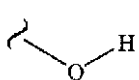


156

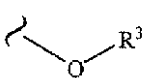
20



157



158



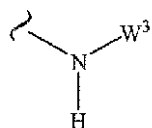
159

30

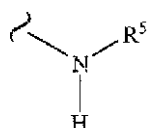
【 0 7 6 4 】

【化 3 3 1】

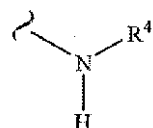
表 2 0 . 2 6



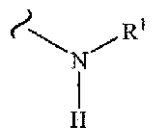
160



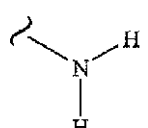
161



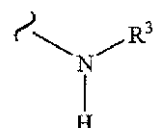
162



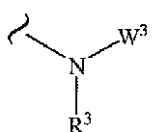
163



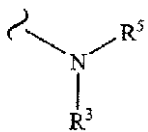
164



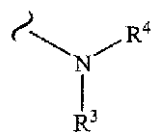
165



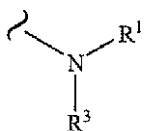
166



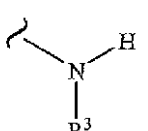
167



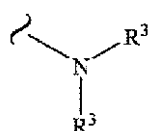
168



169



170



171

【 0 7 6 5 】

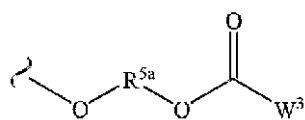
10

20

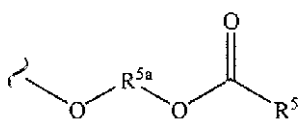
30

【化 3 3 2】

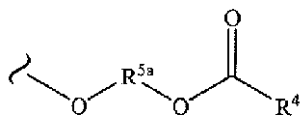
表 2 0 . 2 7



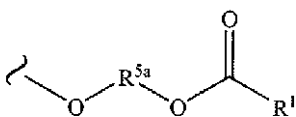
172



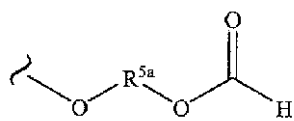
173



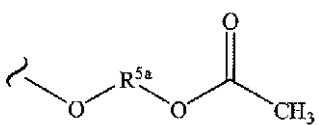
174



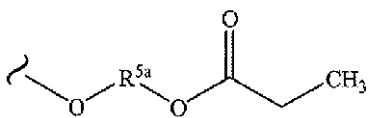
175



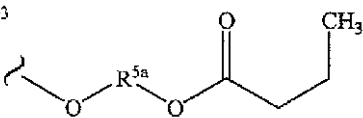
176



177



178



179

【 0 7 6 6 】

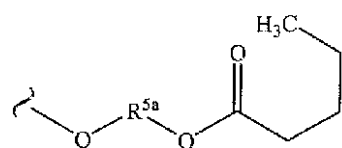
10

20

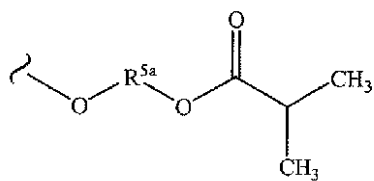
30

【化 3 3 3】

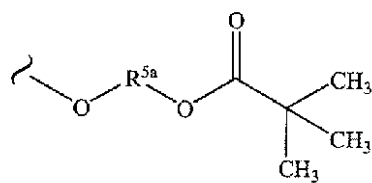
表 2 0 . 2 8



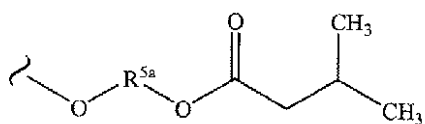
180



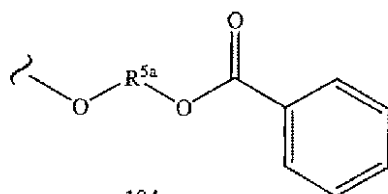
181



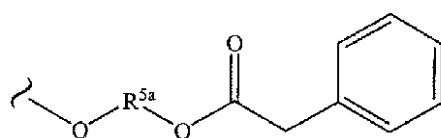
182



183



184



185

10

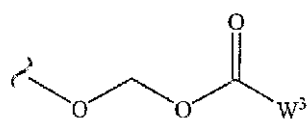
20

30

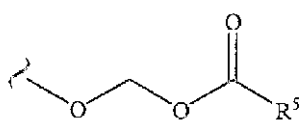
【 0 7 6 7 】

【化 3 3 4】

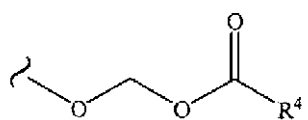
表 20.29



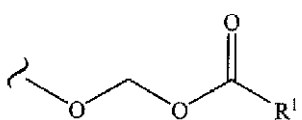
186



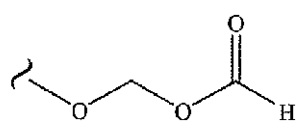
187



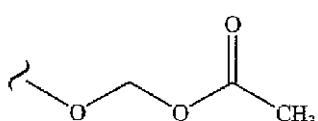
188



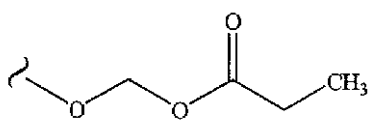
189



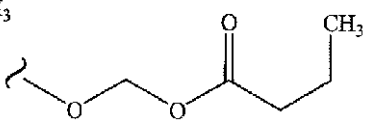
190



191



192



193

【 0 7 6 8 】

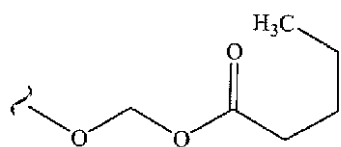
10

20

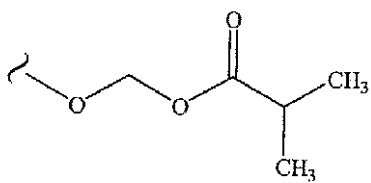
30

【化 3 3 5】

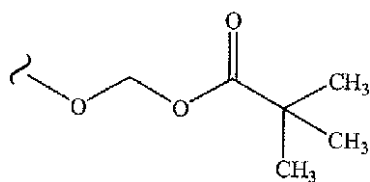
表 2 0 . 3 0



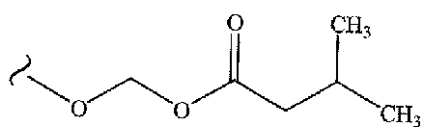
194



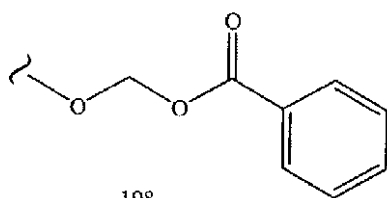
195



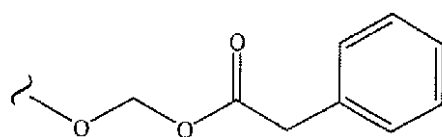
196



197



198



199

【 0 7 6 9 】

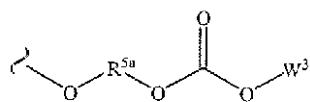
10

20

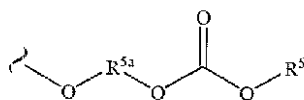
30

【化 3 3 6】

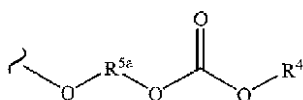
表 2 0 . 3 1



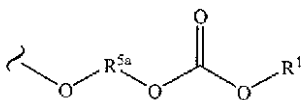
200



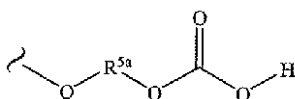
201



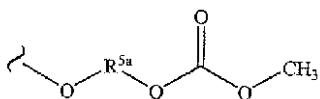
202



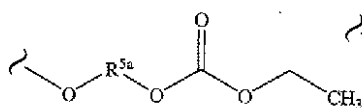
203



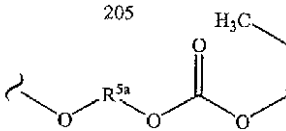
204



205



206



207

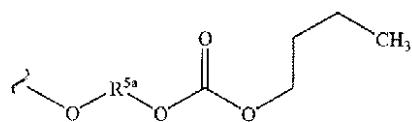
【 0 7 7 0 】

10

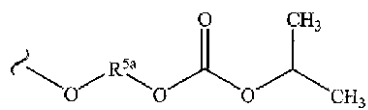
20

【化 3 3 7】

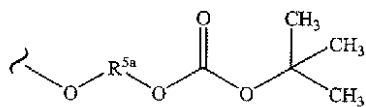
表 2 0 . 3 2



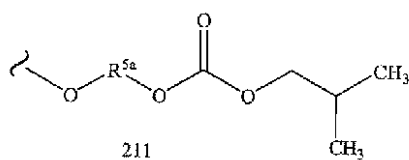
208



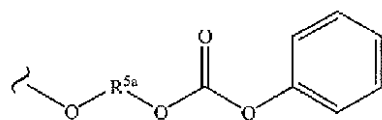
209



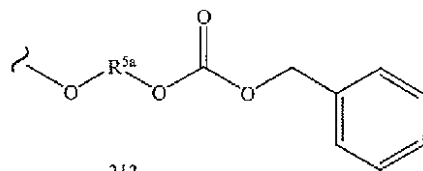
210



211



212



213

10

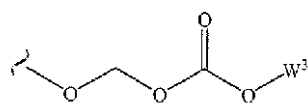
20

【 0 7 7 1 】

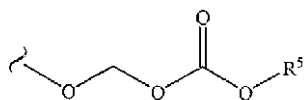
30

【化 3 3 8】

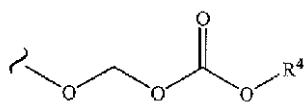
表 2 0 . 3 3



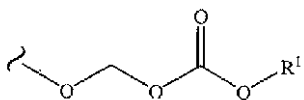
214



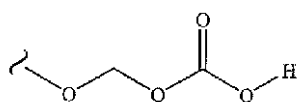
215



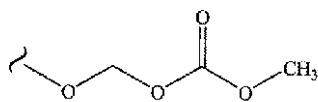
216



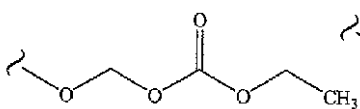
217



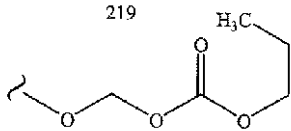
218



219



220



221

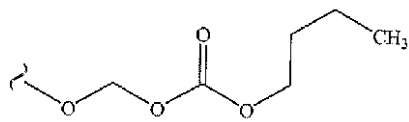
【 0 7 7 2 】

10

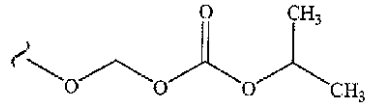
20

【化 3 3 9】

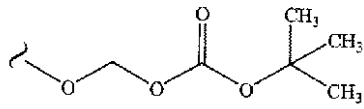
表 2 0 . 3 1



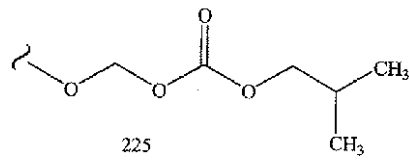
222



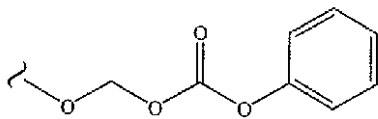
223



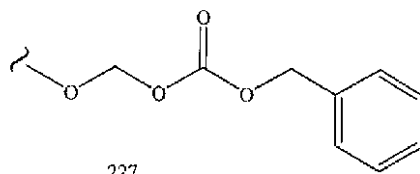
224



225



226



227

【 0 7 7 3 】

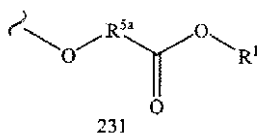
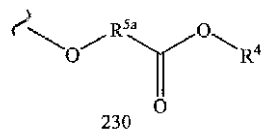
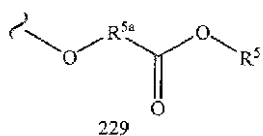
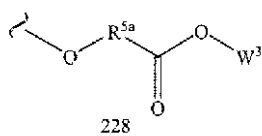
10

20

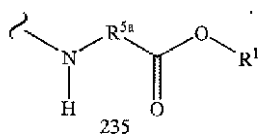
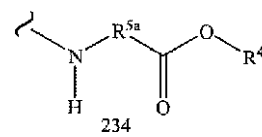
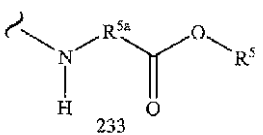
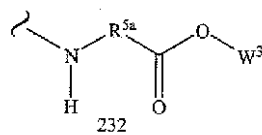
30

【化 3 4 0】

表 2 0 . 3 5



10

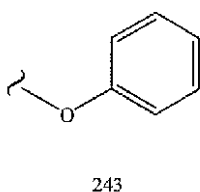
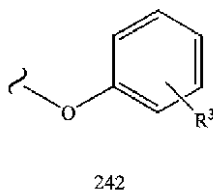
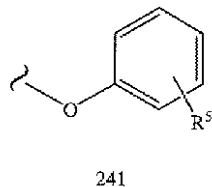
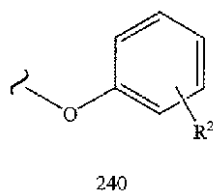
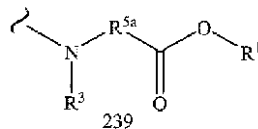
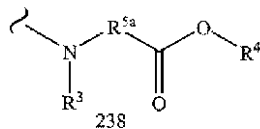
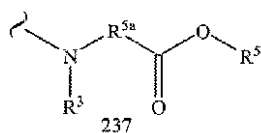
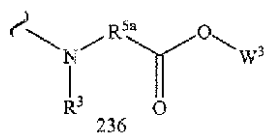


20

【 0 7 7 4 】

【化 3 4 1】

表 2 0 . 3 6



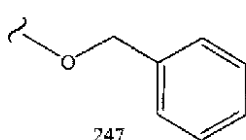
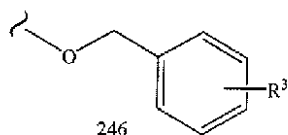
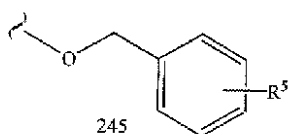
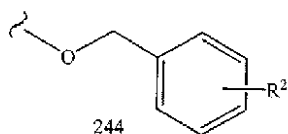
10

20

【 0 7 7 5】

【化 3 4 2】

表 2 0 . 3 7



30

40

(表 1 0 6)

(1.Bのプロドラッグ)

1.B.228.228; 1.B.228.229; 1.B.228.230; 1.B.228.231; 1.B.228.236; 1.B.228.237; 1.B.228.238; 1.B.228.239; 1.B.228.154; 1.B.228.157; 1.B.228.166; 1.B.228.169; 1.B.228.172; 1.B.228.175; 1.B.228.240; 1.B.228.244; 1.B.229.228; 1.B.229.229; 1.B.229.230; 1.B.229.231; 1.B.229.236; 1.B.229.237; 1.B.229.238; 1.B.229.239; 1.B.229.154; 1.B.229.157; 1.B.229.166; 1.B.229.169; 1.B.229.172; 1.B.229.175; 1.B.229.240; 1.B.229.244; 1.B.230.228; 1.B.230.229; 1.B.230.230; 1.B.230.231; 1.B.230.236; 1.B.230.237; 1.B.230.238; 1.B.230.239; 1.B.230.154; 1.B.230.157; 1.B.230.166; 1.B.230.

50

169; 1.B.230.172;1.B.230.175; 1.B.230.240; 1.B.230.244; 1.B.231.228; 1.B.231.229
 ; 1.B.231.230;1.B.231.231; 1.B.231.236; 1.B.231.237; 1.B.231.238; 1.B.231.239; 1
 .B.231.154;1.B.231.157; 1.B.231.166; 1.B.231.169; 1.B.231.172; 1.B.231.175; 1.B.
 231.240;1.B.231.244; 1.B.236.228; 1.B.236.229; 1.B.236.230; 1.B.236.231; 1.B.236
 .236;1.B.236.237; 1.B.236.238; 1.B.236.239; 1.B.236.154; 1.B.236.157; 1.B.236.16
 6;1.B.236.169; 1.B.236.172; 1.B.236.175; 1.B.236.240; 1.B.236.244; 1.B.237.228;1
 .B.237.229; 1.B.237.230; 1.B.237.231; 1.B.237.236; 1.B.237.237; 1.B.237.238;1.B.
 237.239; 1.B.237.154; 1.B.237.157; 1.B.237.166; 1.B.237.169; 1.B.237.172;1.B.237
 .175; 1.B.237.240; 1.B.237.244; 1.B.238.228; 1.B.238.229; 1.B.238.230;1.B.238.23
 1; 1.B.238.236; 1.B.238.237; 1.B.238.238; 1.B.238.239; 1.B.238.154;1.B.238.157; 10
 1.B.238.166; 1.B.238.169; 1.B.238.172; 1.B.238.175; 1.B.238.240;1.B.238.244; 1.B
 .239.228; 1.B.239.229; 1.B.239.230; 1.B.239.231; 1.B.239.236;1.B.239.237; 1.B.23
 9.238; 1.B.239.239; 1.B.239.154; 1.B.239.157; 1.B.239.166;1.B.239.169; 1.B.239.1
 72; 1.B.239.175; 1.B.239.240; 1.B.239.244; 1.B.154.228;1.B.154.229; 1.B.154.230;
 1.B.154.231; 1.B.154.236; 1.B.154.237; 1.B.154.238;1.B.154.239; 1.B.154.154; 1.
 B.154.157; 1.B.154.166; 1.B.154.169; 1.B.154.172;1.B.154.175; 1.B.154.240; 1.B.1
 54.244; 1.B.157.228; 1.B.157.229; 1.B.157.230;1.B.157.231; 1.B.157.236; 1.B.157.
 237; 1.B.157.238; 1.B.157.239; 1.B.157.154;1.B.157.157; 1.B.157.166; 1.B.157.169
 ; 1.B.157.172; 1.B.157.175; 1.B.157.240;1.B.157.244; 1.B.166.228; 1.B.166.229; 1
 .B.166.230; 1.B.166.231; 1.B.166.236;1.B.166.237; 1.B.166.238; 1.B.166.239; 1.B. 20
 166.154; 1.B.166.157; 1.B.166.166;1.B.166.169; 1.B.166.172; 1.B.166.175; 1.B.166
 .240; 1.B.166.244; 1.B.169.228;1.B.169.229; 1.B.169.230; 1.B.169.231; 1.B.169.23
 6; 1.B.169.237; 1.B.169.238;1.B.169.239; 1.B.169.154; 1.B.169.157; 1.B.169.166;
 1.B.169.169; 1.B.169.172;1.B.169.175; 1.B.169.240; 1.B.169.244; 1.B.172.228; 1.B
 .172.229; 1.B.172.230;1.B.172.231; 1.B.172.236; 1.B.172.237; 1.B.172.238; 1.B.17
 2.239; 1.B.172.154;1.B.172.157; 1.B.172.166; 1.B.172.169; 1.B.172.172; 1.B.172.1
 75; 1.B.172.240;1.B.172.244; 1.B.175.228; 1.B.175.229; 1.B.175.230; 1.B.175.231;
 1.B.175.236;1.B.175.237; 1.B.175.238; 1.B.175.239; 1.B.175.154; 1.B.175.157; 1.
 B.175.166;1.B.175.169; 1.B.175.172; 1.B.175.175; 1.B.175.240; 1.B.175.244; 1.B.2
 40.228;1.B.240.229; 1.B.240.230; 1.B.240.231; 1.B.240.236; 1.B.240.237; 1.B.240. 30
 238;1.B.240.239; 1.B.240.154; 1.B.240.157; 1.B.240.166; 1.B.240.169; 1.B.240.172
 ;1.B.240.175; 1.B.240.240; 1.B.240.244; 1.B.244.228; 1.B.244.229; 1.B.244.230;1.
 B.244.231; 1.B.244.236; 1.B.244.237; 1.B.244.238; 1.B.244.239; 1.B.244.154;1.B.2
 44.157; 1.B.244.166; 1.B.244.169; 1.B.244.172; 1.B.244.175; 1.B.244.240;1.B.244.
 244。

【0776】

(1.Dのプロドラッグ)

1.D.228.228; 1.D.228.229; 1.D.228.230;1.D.228.231; 1.D.228.236; 1.D.228.237; 1.D
 .228.238; 1.D.228.239; 1.D.228.154;1.D.228.157; 1.D.228.166; 1.D.228.169; 1.D.22
 8.172; 1.D.228.175; 1.D.228.240;1.D.228.244; 1.D.229.228; 1.D.229.229; 1.D.229.2 40
 30; 1.D.229.231; 1.D.229.236;1.D.229.237; 1.D.229.238; 1.D.229.239; 1.D.229.154;
 1.D.229.157; 1.D.229.166;1.D.229.169; 1.D.229.172; 1.D.229.175; 1.D.229.240; 1.
 D.229.244; 1.D.230.228;1.D.230.229; 1.D.230.230; 1.D.230.231; 1.D.230.236; 1.D.2
 30.237; 1.D.230.238;1.D.230.239; 1.D.230.154; 1.D.230.157; 1.D.230.166; 1.D.230.
 169; 1.D.230.172;1.D.230.175; 1.D.230.240; 1.D.230.244; 1.D.231.228; 1.D.231.229
 ; 1.D.231.230;1.D.231.231; 1.D.231.236; 1.D.231.237; 1.D.231.238; 1.D.231.239; 1
 .D.231.154;1.D.231.157; 1.D.231.166; 1.D.231.169; 1.D.231.172; 1.D.231.175; 1.D.
 231.240;1.D.231.244; 1.D.236.228; 1.D.236.229; 1.D.236.230; 1.D.236.231; 1.D.236
 .236;1.D.236.237; 1.D.236.238; 1.D.236.239; 1.D.236.154; 1.D.236.157; 1.D.236.16
 6;1.D.236.169; 1.D.236.172; 1.D.236.175; 1.D.236.240; 1.D.236.244; 1.D.237.228;1 50

.D.237.229; 1.D.237.230; 1.D.237.231; 1.D.237.236; 1.D.237.237; 1.D.237.238; 1.D.237.239; 1.D.237.154; 1.D.237.157; 1.D.237.166; 1.D.237.169; 1.D.237.172; 1.D.237.175; 1.D.237.240; 1.D.237.244; 1.D.238.228; 1.D.238.229; 1.D.238.230; 1.D.238.231; 1.D.238.236; 1.D.238.237; 1.D.238.238; 1.D.238.239; 1.D.238.154; 1.D.238.157; 1.D.238.166; 1.D.238.169; 1.D.238.172; 1.D.238.175; 1.D.238.240; 1.D.238.244; 1.D.239.228; 1.D.239.229; 1.D.239.230; 1.D.239.231; 1.D.239.236; 1.D.239.237; 1.D.239.238; 1.D.239.239; 1.D.239.154; 1.D.239.157; 1.D.239.166; 1.D.239.169; 1.D.239.172; 1.D.239.175; 1.D.239.240; 1.D.239.244; 1.D.154.228; 1.D.154.229; 1.D.154.230; 1.D.154.231; 1.D.154.236; 1.D.154.237; 1.D.154.238; 1.D.154.239; 1.D.154.154; 1.D.154.157; 1.D.154.166; 1.D.154.169; 1.D.154.172; 1.D.154.175; 1.D.154.240; 1.D.154.244; 1.D.157.228; 1.D.157.229; 1.D.157.230; 1.D.157.231; 1.D.157.236; 1.D.157.237; 1.D.157.238; 1.D.157.239; 1.D.157.154; 1.D.157.157; 1.D.157.166; 1.D.157.169; 1.D.157.172; 1.D.157.175; 1.D.157.240; 1.D.157.244; 1.D.166.228; 1.D.166.229; 1.D.166.230; 1.D.166.231; 1.D.166.236; 1.D.166.237; 1.D.166.238; 1.D.166.239; 1.D.166.154; 1.D.166.157; 1.D.166.166; 1.D.166.169; 1.D.166.172; 1.D.166.175; 1.D.166.240; 1.D.166.244; 1.D.169.228; 1.D.169.229; 1.D.169.230; 1.D.169.231; 1.D.169.236; 1.D.169.237; 1.D.169.238; 1.D.169.239; 1.D.169.154; 1.D.169.157; 1.D.169.166; 1.D.169.169; 1.D.169.172; 1.D.169.175; 1.D.169.240; 1.D.169.244; 1.D.172.228; 1.D.172.229; 1.D.172.230; 1.D.172.231; 1.D.172.236; 1.D.172.237; 1.D.172.238; 1.D.172.239; 1.D.172.154; 1.D.172.157; 1.D.172.166; 1.D.172.169; 1.D.172.172; 1.D.172.175; 1.D.172.240; 1.D.172.244; 1.D.175.228; 1.D.175.229; 1.D.175.230; 1.D.175.231; 1.D.175.236; 1.D.175.237; 1.D.175.238; 1.D.175.239; 1.D.175.154; 1.D.175.157; 1.D.175.166; 1.D.175.169; 1.D.175.172; 1.D.175.175; 1.D.175.240; 1.D.175.244; 1.D.240.228; 1.D.240.229; 1.D.240.230; 1.D.240.231; 1.D.240.236; 1.D.240.237; 1.D.240.238; 1.D.240.239; 1.D.240.154; 1.D.240.157; 1.D.240.166; 1.D.240.169; 1.D.240.172; 1.D.240.175; 1.D.240.240; 1.D.240.244; 1.D.244.228; 1.D.244.229; 1.D.244.230; 1.D.244.231; 1.D.244.236; 1.D.244.237; 1.D.244.238; 1.D.244.239; 1.D.244.154; 1.D.244.157; 1.D.244.166; 1.D.244.169; 1.D.244.172; 1.D.244.175; 1.D.244.240; 1.D.244.244。

【０７７７】

(1.Eのプロドラッグ)

1.E.228.228; 1.E.228.229; 1.E.228.230; 1.E.228.231; 1.E.228.236; 1.E.228.237; 1.E.228.238; 1.E.228.239; 1.E.228.154; 1.E.228.157; 1.E.228.166; 1.E.228.169; 1.E.228.172; 1.E.228.175; 1.E.228.240; 1.E.228.244; 1.E.229.228; 1.E.229.229; 1.E.229.230; 1.E.229.231; 1.E.229.236; 1.E.229.237; 1.E.229.238; 1.E.229.239; 1.E.229.154; 1.E.229.157; 1.E.229.166; 1.E.229.169; 1.E.229.172; 1.E.229.175; 1.E.229.240; 1.E.229.244; 1.E.230.228; 1.E.230.229; 1.E.230.230; 1.E.230.231; 1.E.230.236; 1.E.230.237; 1.E.230.238; 1.E.230.239; 1.E.230.154; 1.E.230.157; 1.E.230.166; 1.E.230.169; 1.E.230.172; 1.E.230.175; 1.E.230.240; 1.E.230.244; 1.E.231.228; 1.E.231.229; 1.E.231.230; 1.E.231.231; 1.E.231.236; 1.E.231.237; 1.E.231.238; 1.E.231.239; 1.E.231.154; 1.E.231.157; 1.E.231.166; 1.E.231.169; 1.E.231.172; 1.E.231.175; 1.E.231.240; 1.E.231.244; 1.E.236.228; 1.E.236.229; 1.E.236.230; 1.E.236.231; 1.E.236.236; 1.E.236.237; 1.E.236.238; 1.E.236.239; 1.E.236.154; 1.E.236.157; 1.E.236.166; 1.E.236.169; 1.E.236.172; 1.E.236.175; 1.E.236.240; 1.E.236.244; 1.E.237.228; 1.E.237.229; 1.E.237.230; 1.E.237.231; 1.E.237.236; 1.E.237.237; 1.E.237.238; 1.E.237.239; 1.E.237.154; 1.E.237.157; 1.E.237.166; 1.E.237.169; 1.E.237.172; 1.E.237.175; 1.E.237.240; 1.E.237.244; 1.E.238.228; 1.E.238.229; 1.E.238.230; 1.E.238.231; 1.E.238.236; 1.E.238.237; 1.E.238.238; 1.E.238.239; 1.E.238.154; 1.E.238.157; 1.E.238.166; 1.E.238.169; 1.E.238.172; 1.E.238.175; 1.E.238.240; 1.E.238.244; 1.E.239.228; 1.E.239.229; 1.E.239.230; 1.E.239.231; 1.E.239.236; 1.E.239.237; 1.E.23

9.238; 1.E.239.239; 1.E.239.154; 1.E.239.157; 1.E.239.166; 1.E.239.169; 1.E.239.172; 1.E.239.175; 1.E.239.240; 1.E.239.244; 1.E.154.228; 1.E.154.229; 1.E.154.230; 1.E.154.231; 1.E.154.236; 1.E.154.237; 1.E.154.238; 1.E.154.239; 1.E.154.154; 1.E.154.157; 1.E.154.166; 1.E.154.169; 1.E.154.172; 1.E.154.175; 1.E.154.240; 1.E.154.244; 1.E.157.228; 1.E.157.229; 1.E.157.230; 1.E.157.231; 1.E.157.236; 1.E.157.237; 1.E.157.238; 1.E.157.239; 1.E.157.154; 1.E.157.157; 1.E.157.166; 1.E.157.169; 1.E.157.172; 1.E.157.175; 1.E.157.240; 1.E.157.244; 1.E.166.228; 1.E.166.229; 1.E.166.230; 1.E.166.231; 1.E.166.236; 1.E.166.237; 1.E.166.238; 1.E.166.239; 1.E.166.154; 1.E.166.157; 1.E.166.166; 1.E.166.169; 1.E.166.172; 1.E.166.175; 1.E.166.240; 1.E.166.244; 1.E.169.228; 1.E.169.229; 1.E.169.230; 1.E.169.231; 1.E.169.236; 1.E.169.237; 1.E.169.238; 1.E.169.239; 1.E.169.154; 1.E.169.157; 1.E.169.166; 1.E.169.169; 1.E.169.172; 1.E.169.175; 1.E.169.240; 1.E.169.244; 1.E.172.228; 1.E.172.229; 1.E.172.230; 1.E.172.231; 1.E.172.236; 1.E.172.237; 1.E.172.238; 1.E.172.239; 1.E.172.154; 1.E.172.157; 1.E.172.166; 1.E.172.169; 1.E.172.172; 1.E.172.175; 1.E.172.240; 1.E.172.244; 1.E.175.228; 1.E.175.229; 1.E.175.230; 1.E.175.231; 1.E.175.236; 1.E.175.237; 1.E.175.238; 1.E.175.239; 1.E.175.154; 1.E.175.157; 1.E.175.166; 1.E.175.169; 1.E.175.172; 1.E.175.175; 1.E.175.240; 1.E.175.244; 1.E.240.228; 1.E.240.229; 1.E.240.230; 1.E.240.231; 1.E.240.236; 1.E.240.237; 1.E.240.238; 1.E.240.239; 1.E.240.154; 1.E.240.157; 1.E.240.166; 1.E.240.169; 1.E.240.172; 1.E.240.175; 1.E.240.240; 1.E.240.244; 1.E.244.228; 1.E.244.229; 1.E.244.230; 1.E.244.231; 1.E.244.236; 1.E.244.237; 1.E.244.238; 1.E.244.239; 1.E.244.154; 1.E.244.157; 1.E.244.166; 1.E.244.169; 1.E.244.172; 1.E.244.175; 1.E.244.240; 1.E.244.244。

【 0 7 7 8 】

(1.Gのプロドラッグ)

1.G.228.228; 1.G.228.229; 1.G.228.230; 1.G.228.231; 1.G.228.236; 1.G.228.237; 1.G.228.238; 1.G.228.239; 1.G.228.154; 1.G.228.157; 1.G.228.166; 1.G.228.169; 1.G.228.172; 1.G.228.175; 1.G.228.240; 1.G.228.244; 1.G.229.228; 1.G.229.229; 1.G.229.230; 1.G.229.231; 1.G.229.236; 1.G.229.237; 1.G.229.238; 1.G.229.239; 1.G.229.154; 1.G.229.157; 1.G.229.166; 1.G.229.169; 1.G.229.172; 1.G.229.175; 1.G.229.240; 1.G.229.244; 1.G.230.228; 1.G.230.229; 1.G.230.230; 1.G.230.231; 1.G.230.236; 1.G.230.237; 1.G.230.238; 1.G.230.239; 1.G.230.154; 1.G.230.157; 1.G.230.166; 1.G.230.169; 1.G.230.172; 1.G.230.175; 1.G.230.240; 1.G.230.244; 1.G.231.228; 1.G.231.229; 1.G.231.230; 1.G.231.231; 1.G.231.236; 1.G.231.237; 1.G.231.238; 1.G.231.239; 1.G.231.154; 1.G.231.157; 1.G.231.166; 1.G.231.169; 1.G.231.172; 1.G.231.175; 1.G.231.240; 1.G.231.244; 1.G.236.228; 1.G.236.229; 1.G.236.230; 1.G.236.231; 1.G.236.236; 1.G.236.237; 1.G.236.238; 1.G.236.239; 1.G.236.154; 1.G.236.157; 1.G.236.166; 1.G.236.169; 1.G.236.172; 1.G.236.175; 1.G.236.240; 1.G.236.244; 1.G.237.228; 1.G.237.229; 1.G.237.230; 1.G.237.231; 1.G.237.236; 1.G.237.237; 1.G.237.238; 1.G.237.239; 1.G.237.154; 1.G.237.157; 1.G.237.166; 1.G.237.169; 1.G.237.172; 1.G.237.175; 1.G.237.240; 1.G.237.244; 1.G.238.228; 1.G.238.229; 1.G.238.230; 1.G.238.231; 1.G.238.236; 1.G.238.237; 1.G.238.238; 1.G.238.239; 1.G.238.154; 1.G.238.157; 1.G.238.166; 1.G.238.169; 1.G.238.172; 1.G.238.175; 1.G.238.240; 1.G.238.244; 1.G.239.228; 1.G.239.229; 1.G.239.230; 1.G.239.231; 1.G.239.236; 1.G.239.237; 1.G.239.238; 1.G.239.239; 1.G.239.154; 1.G.239.157; 1.G.239.166; 1.G.239.169; 1.G.239.172; 1.G.239.175; 1.G.239.240; 1.G.239.244; 1.G.154.228; 1.G.154.229; 1.G.154.230; 1.G.154.231; 1.G.154.236; 1.G.154.237; 1.G.154.238; 1.G.154.239; 1.G.154.154; 1.G.154.157; 1.G.154.166; 1.G.154.169; 1.G.154.172; 1.G.154.175; 1.G.154.240; 1.G.154.244; 1.G.157.228; 1.G.157.229; 1.G.157.230; 1.G.157.231; 1.G.157.236; 1.G.157.237; 1.G.157.238; 1.G.157.239; 1.G.157.154; 1.G.157.157; 1.G.157.166; 1.G.157.169

; 1.G.157.172; 1.G.157.175; 1.G.157.240;1.G.157.244; 1.G.166.228; 1.G.166.229; 1.G.166.230; 1.G.166.231; 1.G.166.236;1.G.166.237; 1.G.166.238; 1.G.166.239; 1.G.166.154; 1.G.166.157; 1.G.166.166;1.G.166.169; 1.G.166.172; 1.G.166.175; 1.G.166.240; 1.G.166.244; 1.G.169.228;1.G.169.229; 1.G.169.230; 1.G.169.231; 1.G.169.236; 1.G.169.237; 1.G.169.238;1.G.169.239; 1.G.169.154; 1.G.169.157; 1.G.169.166; 1.G.169.169; 1.G.169.172;1.G.169.175; 1.G.169.240; 1.G.169.244; 1.G.172.228; 1.G.172.229; 1.G.172.230;1.G.172.231; 1.G.172.236; 1.G.172.237; 1.G.172.238; 1.G.172.239; 1.G.172.154;1.G.172.157; 1.G.172.166; 1.G.172.169; 1.G.172.172; 1.G.172.175; 1.G.172.240;1.G.172.244; 1.G.175.228; 1.G.175.229; 1.G.175.230; 1.G.175.231; 1.G.175.236;1.G.175.237; 1.G.175.238; 1.G.175.239; 1.G.175.154; 1.G.175.157; 1.G.175.166;1.G.175.169; 1.G.175.172; 1.G.175.175; 1.G.175.240; 1.G.175.244; 1.G.240.228;1.G.240.229; 1.G.240.230; 1.G.240.231; 1.G.240.236; 1.G.240.237; 1.G.240.238;1.G.240.239; 1.G.240.154; 1.G.240.157; 1.G.240.166; 1.G.240.169; 1.G.240.172; 1.G.240.175; 1.G.240.240; 1.G.240.244; 1.G.244.228; 1.G.244.229; 1.G.244.230; 1.G.244.231;1.G.244.236; 1.G.244.237; 1.G.244.238; 1.G.244.239; 1.G.244.154; 1.G.244.157;1.G.244.166; 1.G.244.169; 1.G.244.172; 1.G.244.175; 1.G.244.240; 1.G.244.244。

【 0 7 7 9 】

(1.Iのプロドラッグ)

1.I.228.228; 1.I.228.229; 1.I.228.230;1.I.228.231; 1.I.228.236; 1.I.228.237; 1.I.228.238; 1.I.228.239; 1.I.228.154;1.I.228.157; 1.I.228.166; 1.I.228.169; 1.I.228.172; 1.I.228.175; 1.I.228.240;1.I.228.244; 1.I.229.228; 1.I.229.229; 1.I.229.230; 1.I.229.231; 1.I.229.236;1.I.229.237; 1.I.229.238; 1.I.229.239; 1.I.229.154; 1.I.229.157; 1.I.229.166;1.I.229.169; 1.I.229.172; 1.I.229.175; 1.I.229.240; 1.I.229.244; 1.I.230.228;1.I.230.229; 1.I.230.230; 1.I.230.231; 1.I.230.236; 1.I.230.237; 1.I.230.238;1.I.230.239; 1.I.230.154; 1.I.230.157; 1.I.230.166; 1.I.230.169; 1.I.230.172; 1.I.230.175;1.I.230.240; 1.I.230.244; 1.I.231.228; 1.I.231.229; 1.I.231.230; 1.I.231.231;1.I.231.236; 1.I.231.237; 1.I.231.238; 1.I.231.239; 1.I.231.154; 1.I.231.157;1.I.231.166; 1.I.231.169; 1.I.231.172; 1.I.231.175; 1.I.231.240; 1.I.231.244;1.I.236.228; 1.I.236.229; 1.I.236.230; 1.I.236.231; 1.I.236.236; 1.I.236.237;1.I.236.238; 1.I.236.239; 1.I.236.154; 1.I.236.157; 1.I.236.166; 1.I.236.169;1.I.236.172; 1.I.236.175; 1.I.236.240; 1.I.236.244; 1.I.237.228; 1.I.237.229;1.I.237.230; 1.I.237.231; 1.I.237.236; 1.I.237.237; 1.I.237.238; 1.I.237.239;1.I.237.154; 1.I.237.157; 1.I.237.166; 1.I.237.169; 1.I.237.172; 1.I.237.175;1.I.237.240; 1.I.237.244; 1.I.238.228; 1.I.238.229; 1.I.238.230; 1.I.238.231;1.I.238.236; 1.I.238.237; 1.I.238.238; 1.I.238.239; 1.I.238.154; 1.I.238.157; 1.I.238.166; 1.I.238.169; 1.I.238.172; 1.I.238.175; 1.I.238.240; 1.I.238.244;1.I.239.228; 1.I.239.229; 1.I.239.230; 1.I.239.231; 1.I.239.236; 1.I.239.237;1.I.239.238; 1.I.239.239; 1.I.239.154; 1.I.239.157; 1.I.239.166; 1.I.239.169;1.I.239.172; 1.I.239.175; 1.I.239.240; 1.I.239.244; 1.I.154.228; 1.I.154.229;1.I.154.230; 1.I.154.231; 1.I.154.236; 1.I.154.237; 1.I.154.238; 1.I.154.239;1.I.154.154; 1.I.154.157; 1.I.154.166; 1.I.154.169; 1.I.154.172; 1.I.154.175;1.I.154.240; 1.I.154.244; 1.I.157.228; 1.I.157.229; 1.I.157.230; 1.I.157.231;1.I.157.236; 1.I.157.237; 1.I.157.238; 1.I.157.239; 1.I.157.154; 1.I.157.157;1.I.157.166; 1.I.157.169; 1.I.157.172; 1.I.157.175; 1.I.157.240; 1.I.157.244;1.I.166.228; 1.I.166.229; 1.I.166.230; 1.I.166.231; 1.I.166.236; 1.I.166.237;1.I.166.238; 1.I.166.239; 1.I.166.154; 1.I.166.157; 1.I.166.166; 1.I.166.169;1.I.166.172; 1.I.166.175; 1.I.166.240; 1.I.166.244; 1.I.169.228; 1.I.169.229;1.I.169.230; 1.I.169.231; 1.I.169.236; 1.I.169.237; 1.I.169.238; 1.I.169.239;1.I.169.154; 1.I.169.157; 1.I.169.166; 1.I.169.169; 1.I.169.172; 1.I.169.175;1.I.169.240; 1.I.169.244; 1.I.172.228; 1.I.172.229; 1.I.172.230; 1.I.172.231; 1.I.172.236; 1.I.172.237; 1.I.172.238; 1.I.172.239; 1.I.172.154; 1.I.172.157; 1.I.172.166; 1.I.172.169; 1.I.172.172; 1.I.172.175; 1.I.172.240; 1.I.172.244; 1.I.175.228; 1.I.175.229; 1.I.175.230; 1.I.175.231; 1.I.175.236; 1.I.175.237; 1.I.175.238; 1.I.175.239; 1.I.175.154; 1.I.175.157; 1.I.175.166; 1.I.175.169; 1.I.175.172; 1.I.175.175; 1.I.175.240; 1.I.175.244; 1.I.240.228; 1.I.240.229; 1.I.240.230; 1.I.240.231; 1.I.240.236; 1.I.240.237; 1.I.240.238; 1.I.240.239; 1.I.240.154; 1.I.240.157; 1.I.240.166; 1.I.240.169; 1.I.240.172; 1.I.240.175; 1.I.240.240; 1.I.240.244; 1.I.244.228; 1.I.244.229; 1.I.244.230; 1.I.244.231; 1.I.244.236; 1.I.244.237; 1.I.244.238; 1.I.244.239; 1.I.244.154; 1.I.244.157; 1.I.244.166; 1.I.244.169; 1.I.244.172; 1.I.244.175; 1.I.244.240; 1.I.244.244。

.172.229; 1.I.172.230; 1.I.172.231;1.I.172.236; 1.I.172.237; 1.I.172.238; 1.I.172.239; 1.I.172.154; 1.I.172.157;1.I.172.166; 1.I.172.169; 1.I.172.172; 1.I.172.175; 1.I.172.240; 1.I.172.244;1.I.175.228; 1.I.175.229; 1.I.175.230; 1.I.175.231; 1.I.175.236; 1.I.175.237;1.I.175.238; 1.I.175.239; 1.I.175.154; 1.I.175.157; 1.I.175.166; 1.I.175.169;1.I.175.172; 1.I.175.175; 1.I.175.240; 1.I.175.244; 1.I.240.228; 1.I.240.229;1.I.240.230; 1.I.240.231; 1.I.240.236; 1.I.240.237; 1.I.240.238; 1.I.240.239;1.I.240.154; 1.I.240.157; 1.I.240.166; 1.I.240.169; 1.I.240.172; 1.I.240.175;1.I.240.240; 1.I.240.244; 1.I.244.228; 1.I.244.229; 1.I.244.230; 1.I.244.231;1.I.244.236; 1.I.244.237; 1.I.244.238; 1.I.244.239; 1.I.244.154; 1.I.244.157;1.I.244.166; 1.I.244.169; 1.I.244.172; 1.I.244.175; 1.I.244.240; 1.I.244.244。

10

【 0 7 8 0 】

(1.Jのプロドラッグ)

1.J.228.228; 1.J.228.229; 1.J.228.230;1.J.228.231; 1.J.228.236; 1.J.228.237; 1.J.228.238; 1.J.228.239; 1.J.228.154;1.J.228.157; 1.J.228.166; 1.J.228.169; 1.J.228.172; 1.J.228.175; 1.J.228.240;1.J.228.244; 1.J.229.228; 1.J.229.229; 1.J.229.230; 1.J.229.231; 1.J.229.236;1.J.229.237; 1.J.229.238; 1.J.229.239; 1.J.229.154; 1.J.229.157; 1.J.229.166;1.J.229.169; 1.J.229.172; 1.J.229.175; 1.J.229.240; 1.J.229.244; 1.J.230.228;1.J.230.229; 1.J.230.230; 1.J.230.231; 1.J.230.236; 1.J.230.237; 1.J.230.238;1.J.230.239; 1.J.230.154; 1.J.230.157; 1.J.230.166; 1.J.230.169; 1.J.230.172;1.J.230.175; 1.J.230.240; 1.J.230.244; 1.J.231.228; 1.J.231.229; 1.J.231.230;1.J.231.231; 1.J.231.236; 1.J.231.237; 1.J.231.238; 1.J.231.239; 1.J.231.154;1.J.231.157; 1.J.231.166; 1.J.231.169; 1.J.231.172; 1.J.231.175; 1.J.231.240;1.J.231.244; 1.J.236.228; 1.J.236.229; 1.J.236.230; 1.J.236.231; 1.J.236.236;1.J.236.237; 1.J.236.238; 1.J.236.239; 1.J.236.154; 1.J.236.157; 1.J.236.166;1.J.236.169; 1.J.236.172; 1.J.236.175; 1.J.236.240; 1.J.236.244; 1.J.237.228;1.J.237.229; 1.J.237.230; 1.J.237.231; 1.J.237.236; 1.J.237.237; 1.J.237.238;1.J.237.239; 1.J.237.154; 1.J.237.157; 1.J.237.166; 1.J.237.169; 1.J.237.172;1.J.237.175; 1.J.237.240; 1.J.237.244; 1.J.238.228; 1.J.238.229; 1.J.238.230;1.J.238.231; 1.J.238.236; 1.J.238.237; 1.J.238.238; 1.J.238.239; 1.J.238.154;1.J.238.157; 1.J.238.166; 1.J.238.169; 1.J.238.172; 1.J.238.175; 1.J.238.240;1.J.238.244; 1.J.239.228; 1.J.239.229; 1.J.239.230; 1.J.239.231; 1.J.239.236;1.J.239.237; 1.J.239.238; 1.J.239.239; 1.J.239.154; 1.J.239.157; 1.J.239.166;1.J.239.169; 1.J.239.172; 1.J.239.175; 1.J.239.240; 1.J.239.244; 1.J.154.228;1.J.154.229; 1.J.154.230; 1.J.154.231; 1.J.154.236; 1.J.154.237; 1.J.154.238;1.J.154.239; 1.J.154.154; 1.J.154.157; 1.J.154.166; 1.J.154.169; 1.J.154.172;1.J.154.175; 1.J.154.240; 1.J.154.244; 1.J.157.228; 1.J.157.229; 1.J.157.230;1.J.157.231; 1.J.157.236; 1.J.157.237; 1.J.157.238; 1.J.157.239; 1.J.157.154;1.J.157.157; 1.J.157.166; 1.J.157.169; 1.J.157.172; 1.J.157.175; 1.J.157.240;1.J.157.244; 1.J.166.228; 1.J.166.229; 1.J.166.230; 1.J.166.231; 1.J.166.236;1.J.166.237; 1.J.166.238; 1.J.166.239; 1.J.166.154; 1.J.166.157; 1.J.166.166;1.J.166.169; 1.J.166.172; 1.J.166.175; 1.J.166.240; 1.J.166.244; 1.J.169.228;1.J.169.229; 1.J.169.230; 1.J.169.231; 1.J.169.236; 1.J.169.237; 1.J.169.238;1.J.169.239; 1.J.169.154; 1.J.169.157; 1.J.169.166; 1.J.169.169; 1.J.169.172;1.J.169.175; 1.J.169.240; 1.J.169.244; 1.J.172.228; 1.J.172.229; 1.J.172.230;1.J.172.231; 1.J.172.236; 1.J.172.237; 1.J.172.238; 1.J.172.239; 1.J.172.154;1.J.172.157; 1.J.172.166; 1.J.172.169; 1.J.172.172; 1.J.172.175; 1.J.172.240;1.J.172.244; 1.J.175.228; 1.J.175.229; 1.J.175.230; 1.J.175.231; 1.J.175.236;1.J.175.237; 1.J.175.238; 1.J.175.239; 1.J.175.154; 1.J.175.157; 1.J.175.166;1.J.175.169; 1.J.175.172; 1.J.175.175; 1.J.175.240; 1.J.175.244; 1.J.240.228;1.J.240.229; 1.J.240.230; 1.J.240.231;1.J.240.236; 1.J.240.237; 1.J.240.

20

30

40

50

238;1.J.240.239; 1.J.240.154; 1.J.240.157; 1.J.240.166; 1.J.240.169; 1.J.240.172
;1.J.240.175; 1.J.240.240; 1.J.240.244; 1.J.244.228; 1.J.244.229; 1.J.244.230;1.
J.244.231; 1.J.244.236; 1.J.244.237; 1.J.244.238; 1.J.244.239; 1.J.244.154;1.J.2
44.157; 1.J.244.166; 1.J.244.169; 1.J.244.172; 1.J.244.175; 1.J.244.240;1.J.244.
244。

【 0 7 8 1 】

(1.Lのプロドラッグ)

1.L.228.228; 1.L.228.229; 1.L.228.230;1.L.228.231; 1.L.228.236; 1.L.228.237; 1.L.
.228.238; 1.L.228.239; 1.L.228.154;1.L.228.157; 1.L.228.166; 1.L.228.169; 1.L.22
8.172; 1.L.228.175; 1.L.228.240;1.L.228.244; 1.L.229.228; 1.L.229.229; 1.L.229.2 10
30; 1.L.229.231; 1.L.229.236;1.L.229.237; 1.L.229.238; 1.L.229.239; 1.L.229.154;
1.L.229.157; 1.L.229.166;1.L.229.169; 1.L.229.172; 1.L.229.175; 1.L.229.240; 1.
L.229.244; 1.L.230.228;1.L.230.229; 1.L.230.230; 1.L.230.231; 1.L.230.236; 1.L.2
30.237; 1.L.230.238;1.L.230.239; 1.L.230.154; 1.L.230.157; 1.L.230.166; 1.L.230.
169; 1.L.230.172;1.L.230.175; 1.L.230.240; 1.L.230.244; 1.L.231.228; 1.L.231.229
; 1.L.231.230;1.L.231.231; 1.L.231.236; 1.L.231.237; 1.L.231.238; 1.L.231.239; 1
.L.231.154;1.L.231.157; 1.L.231.166; 1.L.231.169; 1.L.231.172; 1.L.231.175; 1.L.
231.240;1.L.231.244; 1.L.236.228; 1.L.236.229; 1.L.236.230; 1.L.236.231; 1.L.236
.236;1.L.236.237; 1.L.236.238; 1.L.236.239; 1.L.236.154; 1.L.236.157; 1.L.236.16
6;1.L.236.169; 1.L.236.172; 1.L.236.175; 1.L.236.240; 1.L.236.244; 1.L.237.228;1 20
.L.237.229; 1.L.237.230; 1.L.237.231; 1.L.237.236; 1.L.237.237; 1.L.237.238;1.L.
237.239; 1.L.237.154; 1.L.237.157; 1.L.237.166; 1.L.237.169; 1.L.237.172;1.L.237
.175; 1.L.237.240; 1.L.237.244; 1.L.238.228; 1.L.238.229; 1.L.238.230;1.L.238.23
1; 1.L.238.236; 1.L.238.237; 1.L.238.238; 1.L.238.239; 1.L.238.154;1.L.238.157;
1.L.238.166; 1.L.238.169; 1.L.238.172; 1.L.238.175; 1.L.238.240;1.L.238.244; 1.L
.239.228; 1.L.239.229; 1.L.239.230; 1.L.239.231; 1.L.239.236;1.L.239.237; 1.L.23
9.238; 1.L.239.239; 1.L.239.154; 1.L.239.157; 1.L.239.166;1.L.239.169; 1.L.239.1
72; 1.L.239.175; 1.L.239.240; 1.L.239.244; 1.L.154.228;1.L.154.229; 1.L.154.230;
1.L.154.231; 1.L.154.236; 1.L.154.237; 1.L.154.238;1.L.154.239; 1.L.154.154; 1.
L.154.157; 1.L.154.166; 1.L.154.169; 1.L.154.172;1.L.154.175; 1.L.154.240; 1.L.1 30
54.244; 1.L.157.228; 1.L.157.229; 1.L.157.230;1.L.157.231; 1.L.157.236; 1.L.157.
237; 1.L.157.238; 1.L.157.239; 1.L.157.154;1.L.157.157; 1.L.157.166; 1.L.157.169
; 1.L.157.172; 1.L.157.175; 1.L.157.240;1.L.157.244; 1.L.166.228; 1.L.166.229; 1
.L.166.230; 1.L.166.231; 1.L.166.236;1.L.166.237; 1.L.166.238; 1.L.166.239; 1.L.
166.154; 1.L.166.157; 1.L.166.166;1.L.166.169; 1.L.166.172; 1.L.166.175; 1.L.166
.240; 1.L.166.244; 1.L.169.228;1.L.169.229; 1.L.169.230; 1.L.169.231; 1.L.169.23
6; 1.L.169.237; 1.L.169.238;1.L.169.239; 1.L.169.154; 1.L.169.157; 1.L.169.166;
1.L.169.169; 1.L.169.172;1.L.169.175; 1.L.169.240; 1.L.169.244; 1.L.172.228; 1.L
.172.229; 1.L.172.230;1.L.172.231; 1.L.172.236; 1.L.172.237; 1.L.172.238; 1.L.17
2.239; 1.L.172.154;1.L.172.157; 1.L.172.166; 1.L.172.169; 1.L.172.172; 1.L.172.1 40
75; 1.L.172.240;1.L.172.244; 1.L.175.228; 1.L.175.229; 1.L.175.230; 1.L.175.231;
1.L.175.236;1.L.175.237; 1.L.175.238; 1.L.175.239; 1.L.175.154; 1.L.175.157; 1.
L.175.166;1.L.175.169; 1.L.175.172; 1.L.175.175; 1.L.175.240; 1.L.175.244; 1.L.2
40.228;1.L.240.229; 1.L.240.230; 1.L.240.231; 1.L.240.236; 1.L.240.237; 1.L.240.
238;1.L.240.239; 1.L.240.154; 1.L.240.157; 1.L.240.166; 1.L.240.169; 1.L.240.172
;1.L.240.175; 1.L.240.240; 1.L.240.244; 1.L.244.228; 1.L.244.229; 1.L.244.230;1.
L.244.231; 1.L.244.236; 1.L.244.237; 1.L.244.238; 1.L.244.239; 1.L.244.154;1.L.2
44.157; 1.L.244.166; 1.L.244.169; 1.L.244.172; 1.L.244.175; 1.L.244.240;1.L.244.
244。

【 0 7 8 2 】

(1.0のプロドラッグ)

1.0.228.228; 1.0.228.229; 1.0.228.230;1.0.228.231; 1.0.228.236; 1.0.228.237; 1.0.
 .228.238; 1.0.228.239; 1.0.228.154;1.0.228.157; 1.0.228.166; 1.0.228.169; 1.0.22
 8.172; 1.0.228.175; 1.0.228.240;1.0.228.244; 1.0.229.228; 1.0.229.229; 1.0.229.2
 30; 1.0.229.231; 1.0.229.236;1.0.229.237; 1.0.229.238; 1.0.229.239; 1.0.229.154;
 1.0.229.157; 1.0.229.166;1.0.229.169; 1.0.229.172; 1.0.229.175; 1.0.229.240; 1.
 0.229.244; 1.0.230.228;1.0.230.229; 1.0.230.230; 1.0.230.231; 1.0.230.236; 1.0.2
 30.237; 1.0.230.238;1.0.230.239; 1.0.230.154; 1.0.230.157; 1.0.230.166; 1.0.230.
 169; 1.0.230.172;1.0.230.175; 1.0.230.240; 1.0.230.244; 1.0.231.228; 1.0.231.229
 ; 1.0.231.230;1.0.231.231; 1.0.231.236; 1.0.231.237; 1.0.231.238; 1.0.231.239; 1 10
 .0.231.154;1.0.231.157; 1.0.231.166; 1.0.231.169; 1.0.231.172; 1.0.231.175; 1.0.
 231.240;1.0.231.244; 1.0.236.228; 1.0.236.229; 1.0.236.230; 1.0.236.231; 1.0.236
 .236;1.0.236.237; 1.0.236.238; 1.0.236.239; 1.0.236.154; 1.0.236.157; 1.0.236.16
 6;1.0.236.169; 1.0.236.172; 1.0.236.175; 1.0.236.240; 1.0.236.244; 1.0.237.228;1
 .0.237.229; 1.0.237.230; 1.0.237.231; 1.0.237.236; 1.0.237.237; 1.0.237.238;1.0.
 237.239; 1.0.237.154; 1.0.237.157; 1.0.237.166; 1.0.237.169; 1.0.237.172;1.0.237
 .175; 1.0.237.240; 1.0.237.244; 1.0.238.228; 1.0.238.229; 1.0.238.230;1.0.238.23
 1; 1.0.238.236; 1.0.238.237; 1.0.238.238; 1.0.238.239; 1.0.238.154;1.0.238.157;
 1.0.238.166; 1.0.238.169; 1.0.238.172; 1.0.238.175; 1.0.238.240;1.0.238.244; 1.0
 .239.228; 1.0.239.229; 1.0.239.230; 1.0.239.231; 1.0.239.236;1.0.239.237; 1.0.23 20
 9.238; 1.0.239.239; 1.0.239.154; 1.0.239.157; 1.0.239.166;1.0.239.169; 1.0.239.1
 72; 1.0.239.175; 1.0.239.240; 1.0.239.244; 1.0.154.228;1.0.154.229; 1.0.154.230;
 1.0.154.231; 1.0.154.236; 1.0.154.237; 1.0.154.238;1.0.154.239; 1.0.154.154; 1.
 0.154.157; 1.0.154.166; 1.0.154.169; 1.0.154.172;1.0.154.175; 1.0.154.240; 1.0.1
 54.244; 1.0.157.228; 1.0.157.229; 1.0.157.230;1.0.157.231; 1.0.157.236; 1.0.157.
 237; 1.0.157.238; 1.0.157.239; 1.0.157.154;1.0.157.157; 1.0.157.166; 1.0.157.169
 ; 1.0.157.172; 1.0.157.175; 1.0.157.240;1.0.157.244; 1.0.166.228; 1.0.166.229; 1
 .0.166.230; 1.0.166.231; 1.0.166.236;1.0.166.237; 1.0.166.238; 1.0.166.239; 1.0.
 166.154; 1.0.166.157; 1.0.166.166;1.0.166.169; 1.0.166.172; 1.0.166.175; 1.0.166
 .240; 1.0.166.244; 1.0.169.228; 1.0.169.229;1.0.169.230; 1.0.169.231; 1.0.169.23 30
 6; 1.0.169.237; 1.0.169.238; 1.0.169.239;1.0.169.154; 1.0.169.157; 1.0.169.166;
 1.0.169.169; 1.0.169.172; 1.0.169.175;1.0.169.240; 1.0.169.244; 1.0.172.228; 1.0
 .172.229; 1.0.172.230; 1.0.172.231;1.0.172.236; 1.0.172.237; 1.0.172.238; 1.0.17
 2.239; 1.0.172.154; 1.0.172.157;1.0.172.166; 1.0.172.169; 1.0.172.172; 1.0.172.1
 75; 1.0.172.240; 1.0.172.244;1.0.175.228; 1.0.175.229; 1.0.175.230; 1.0.175.231;
 1.0.175.236; 1.0.175.237;1.0.175.238; 1.0.175.239; 1.0.175.154; 1.0.175.157; 1.
 0.175.166; 1.0.175.169;1.0.175.172; 1.0.175.175; 1.0.175.240; 1.0.175.244; 1.0.2
 40.228; 1.0.240.229;1.0.240.230; 1.0.240.231; 1.0.240.236; 1.0.240.237; 1.0.240.
 238; 1.0.240.239;1.0.240.154; 1.0.240.157; 1.0.240.166; 1.0.240.169; 1.0.240.172
 ; 1.0.240.175;1.0.240.240; 1.0.240.244; 1.0.244.228; 1.0.244.229; 1.0.244.230; 1 40
 .0.244.231;1.0.244.236; 1.0.244.237; 1.0.244.238; 1.0.244.239; 1.0.244.154; 1.0.
 244.157;1.0.244.166; 1.0.244.169; 1.0.244.172; 1.0.244.175; 1.0.244.240; 1.0.244
 .244。

【0783】

(1.Pのプロドラッグ)

1.P.228.228; 1.P.228.229; 1.P.228.230;1.P.228.231; 1.P.228.236; 1.P.228.237; 1.P
 .228.238; 1.P.228.239; 1.P.228.154;1.P.228.157; 1.P.228.166; 1.P.228.169; 1.P.22
 8.172; 1.P.228.175; 1.P.228.240;1.P.228.244; 1.P.229.228; 1.P.229.229; 1.P.229.2
 30; 1.P.229.231; 1.P.229.236;1.P.229.237; 1.P.229.238; 1.P.229.239; 1.P.229.154;
 1.P.229.157; 1.P.229.166;1.P.229.169; 1.P.229.172; 1.P.229.175; 1.P.229.240; 1. 50
 0.229.244; 1.0.230.228;1.0.230.229; 1.0.230.230; 1.0.230.231; 1.0.230.236; 1.0.2

P.229.244; 1.P.230.228;1.P.230.229; 1.P.230.230; 1.P.230.231; 1.P.230.236; 1.P.230.237; 1.P.230.238;1.P.230.239; 1.P.230.154; 1.P.230.157; 1.P.230.166; 1.P.230.169; 1.P.230.172;1.P.230.175; 1.P.230.240; 1.P.230.244; 1.P.231.228; 1.P.231.229; 1.P.231.230;1.P.231.231; 1.P.231.236; 1.P.231.237; 1.P.231.238; 1.P.231.239; 1.P.231.154;1.P.231.157; 1.P.231.166; 1.P.231.169; 1.P.231.172; 1.P.231.175; 1.P.231.240;1.P.231.244; 1.P.236.228; 1.P.236.229; 1.P.236.230; 1.P.236.231; 1.P.236.236;1.P.236.237; 1.P.236.238; 1.P.236.239; 1.P.236.154; 1.P.236.157; 1.P.236.166;1.P.236.169; 1.P.236.172; 1.P.236.175; 1.P.236.240; 1.P.236.244; 1.P.237.228;1.P.237.229; 1.P.237.230; 1.P.237.231; 1.P.237.236; 1.P.237.237; 1.P.237.238;1.P.237.239; 1.P.237.154; 1.P.237.157; 1.P.237.166; 1.P.237.169; 1.P.237.172;1.P.237.175; 1.P.237.240; 1.P.237.244; 1.P.238.228; 1.P.238.229; 1.P.238.230;1.P.238.231; 1.P.238.236; 1.P.238.237; 1.P.238.238; 1.P.238.239; 1.P.238.154;1.P.238.157; 1.P.238.166; 1.P.238.169; 1.P.238.172; 1.P.238.175; 1.P.238.240;1.P.238.244; 1.P.239.228; 1.P.239.229; 1.P.239.230; 1.P.239.231; 1.P.239.236; 1.P.239.237;1.P.239.238; 1.P.239.239; 1.P.239.154; 1.P.239.157; 1.P.239.166; 1.P.239.169;1.P.239.172; 1.P.239.175; 1.P.239.240; 1.P.239.244; 1.P.154.228; 1.P.154.229;1.P.154.230; 1.P.154.231; 1.P.154.236; 1.P.154.237; 1.P.154.238; 1.P.154.239;1.P.154.154; 1.P.154.157; 1.P.154.166; 1.P.154.169; 1.P.154.172; 1.P.154.175;1.P.154.240; 1.P.154.244; 1.P.157.228; 1.P.157.229; 1.P.157.230; 1.P.157.231;1.P.157.236; 1.P.157.237; 1.P.157.238; 1.P.157.239; 1.P.157.154; 1.P.157.157;1.P.157.166; 1.P.157.169; 1.P.157.172; 1.P.157.175; 1.P.157.240; 1.P.157.244;1.P.166.228; 1.P.166.229; 1.P.166.230; 1.P.166.231; 1.P.166.236; 1.P.166.237;1.P.166.238; 1.P.166.239; 1.P.166.154; 1.P.166.157; 1.P.166.166; 1.P.166.169;1.P.166.172; 1.P.166.175; 1.P.166.240; 1.P.166.244; 1.P.169.228; 1.P.169.229;1.P.169.230; 1.P.169.231; 1.P.169.236; 1.P.169.237; 1.P.169.238; 1.P.169.239;1.P.169.154; 1.P.169.157; 1.P.169.166; 1.P.169.169; 1.P.169.172; 1.P.169.175;1.P.169.240; 1.P.169.244; 1.P.172.228; 1.P.172.229; 1.P.172.230; 1.P.172.231;1.P.172.236; 1.P.172.237; 1.P.172.238; 1.P.172.239; 1.P.172.154; 1.P.172.157;1.P.172.166; 1.P.172.169; 1.P.172.172; 1.P.172.175; 1.P.172.240; 1.P.172.244;1.P.175.228; 1.P.175.229; 1.P.175.230; 1.P.175.231; 1.P.175.236; 1.P.175.237;1.P.175.238; 1.P.175.239; 1.P.175.154; 1.P.175.157; 1.P.175.166; 1.P.175.169;1.P.175.172; 1.P.175.175; 1.P.175.240; 1.P.175.244; 1.P.240.228; 1.P.240.229;1.P.240.230; 1.P.240.231; 1.P.240.236; 1.P.240.237; 1.P.240.238; 1.P.240.239;1.P.240.154; 1.P.240.157; 1.P.240.166; 1.P.240.169; 1.P.240.172; 1.P.240.175;1.P.240.240; 1.P.240.244; 1.P.244.228; 1.P.244.229; 1.P.244.230; 1.P.244.231;1.P.244.236; 1.P.244.237; 1.P.244.238; 1.P.244.239; 1.P.244.154; 1.P.244.157;1.P.244.166; 1.P.244.169; 1.P.244.172; 1.P.244.175; 1.P.244.240; 1.P.244.244。

【0784】

(1.Uのプロドラッグ)

1.U.228.228; 1.U.228.229; 1.U.228.230;1.U.228.231; 1.U.228.236; 1.U.228.237; 1.U.228.238; 1.U.228.239; 1.U.228.154;1.U.228.157; 1.U.228.166; 1.U.228.169; 1.U.228.172; 1.U.228.175; 1.U.228.240;1.U.228.244; 1.U.229.228; 1.U.229.229; 1.U.229.230; 1.U.229.231; 1.U.229.236;1.U.229.237; 1.U.229.238; 1.U.229.239; 1.U.229.154; 1.U.229.157; 1.U.229.166;1.U.229.169; 1.U.229.172; 1.U.229.175; 1.U.229.240; 1.U.229.244; 1.U.230.228;1.U.230.229; 1.U.230.230; 1.U.230.231; 1.U.230.236; 1.U.230.237; 1.U.230.238;1.U.230.239; 1.U.230.154; 1.U.230.157; 1.U.230.166; 1.U.230.169; 1.U.230.172;1.U.230.175; 1.U.230.240; 1.U.230.244; 1.U.231.228; 1.U.231.229; 1.U.231.230;1.U.231.231; 1.U.231.236; 1.U.231.237; 1.U.231.238; 1.U.231.239; 1.U.231.154;1.U.231.157; 1.U.231.166; 1.U.231.169; 1.U.231.172; 1.U.231.175; 1.U.231.240;1.U.231.244; 1.U.236.228; 1.U.236.229; 1.U.236.230; 1.U.236.231; 1.U.236

.236;1.U.236.237; 1.U.236.238; 1.U.236.239; 1.U.236.154; 1.U.236.157; 1.U.236.166;1.U.236.169; 1.U.236.172; 1.U.236.175; 1.U.236.240; 1.U.236.244; 1.U.237.228;1.U.237.229; 1.U.237.230; 1.U.237.231; 1.U.237.236; 1.U.237.237; 1.U.237.238;1.U.237.239; 1.U.237.154; 1.U.237.157; 1.U.237.166; 1.U.237.169; 1.U.237.172;1.U.237.175; 1.U.237.240; 1.U.237.244; 1.U.238.228; 1.U.238.229; 1.U.238.230;1.U.238.231; 1.U.238.236; 1.U.238.237; 1.U.238.238; 1.U.238.239; 1.U.238.154;1.U.238.157; 1.U.238.166; 1.U.238.169; 1.U.238.172; 1.U.238.175; 1.U.238.240;1.U.238.244; 1.U.239.228; 1.U.239.229; 1.U.239.230; 1.U.239.231; 1.U.239.236;1.U.239.237; 1.U.239.238; 1.U.239.239; 1.U.239.154; 1.U.239.157; 1.U.239.166;1.U.239.169; 1.U.239.172; 1.U.239.175; 1.U.239.240; 1.U.239.244; 1.U.154.228;1.U.154.229; 1.U.154.230; 1.U.154.231; 1.U.154.236; 1.U.154.237; 1.U.154.238;1.U.154.239; 1.U.154.154; 1.U.154.157; 1.U.154.166; 1.U.154.169; 1.U.154.172;1.U.154.175; 1.U.154.240; 1.U.154.244; 1.U.157.228; 1.U.157.229; 1.U.157.230;1.U.157.231; 1.U.157.236; 1.U.157.237; 1.U.157.238; 1.U.157.239; 1.U.157.154;1.U.157.157; 1.U.157.166; 1.U.157.169; 1.U.157.172; 1.U.157.175; 1.U.157.240;1.U.157.244; 1.U.166.228; 1.U.166.229; 1.U.166.230; 1.U.166.231; 1.U.166.236;1.U.166.237; 1.U.166.238; 1.U.166.239; 1.U.166.154; 1.U.166.157; 1.U.166.166;1.U.166.169; 1.U.166.172; 1.U.166.175; 1.U.166.240; 1.U.166.244; 1.U.169.228;1.U.169.229; 1.U.169.230; 1.U.169.231; 1.U.169.236; 1.U.169.237; 1.U.169.238;1.U.169.239; 1.U.169.154; 1.U.169.157; 1.U.169.166; 1.U.169.169; 1.U.169.172;1.U.169.175; 1.U.169.240; 1.U.169.244; 1.U.172.228; 1.U.172.229; 1.U.172.230;1.U.172.231; 1.U.172.236; 1.U.172.237; 1.U.172.238; 1.U.172.239; 1.U.172.154;1.U.172.157; 1.U.172.166; 1.U.172.169; 1.U.172.172; 1.U.172.175; 1.U.172.240;1.U.172.244; 1.U.175.228; 1.U.175.229; 1.U.175.230; 1.U.175.231; 1.U.175.236;1.U.175.237; 1.U.175.238; 1.U.175.239; 1.U.175.154; 1.U.175.157; 1.U.175.166;1.U.175.169; 1.U.175.172; 1.U.175.175; 1.U.175.240; 1.U.175.244; 1.U.240.228;1.U.240.229; 1.U.240.230; 1.U.240.231; 1.U.240.236; 1.U.240.237; 1.U.240.238;1.U.240.239; 1.U.240.154; 1.U.240.157; 1.U.240.166; 1.U.240.169; 1.U.240.172; 1.U.240.175; 1.U.240.240; 1.U.240.244; 1.U.244.228; 1.U.244.229; 1.U.244.230;1.U.244.231; 1.U.244.236; 1.U.244.237; 1.U.244.238; 1.U.244.239; 1.U.244.154;1.U.244.157; 1.U.244.166; 1.U.244.169; 1.U.244.172; 1.U.244.175; 1.U.244.240;1.U.244.244。

【0785】

(1.Wのプロドラッグ)

1.W.228.228; 1.W.228.229; 1.W.228.230;1.W.228.231; 1.W.228.236; 1.W.228.237; 1.W.228.238; 1.W.228.239; 1.W.228.154;1.W.228.157; 1.W.228.166; 1.W.228.169; 1.W.228.172; 1.W.228.175; 1.W.228.240;1.W.228.244; 1.W.229.228; 1.W.229.229; 1.W.229.230; 1.W.229.231; 1.W.229.236;1.W.229.237; 1.W.229.238; 1.W.229.239; 1.W.229.154; 1.W.229.157; 1.W.229.166;1.W.229.169; 1.W.229.172; 1.W.229.175; 1.W.229.240; 1.W.229.244; 1.W.230.228;1.W.230.229; 1.W.230.230; 1.W.230.231; 1.W.230.236; 1.W.230.237; 1.W.230.238;1.W.230.239; 1.W.230.154; 1.W.230.157; 1.W.230.166; 1.W.230.169; 1.W.230.172;1.W.230.175; 1.W.230.240; 1.W.230.244; 1.W.231.228; 1.W.231.229; 1.W.231.230;1.W.231.231; 1.W.231.236; 1.W.231.237; 1.W.231.238; 1.W.231.239; 1.W.231.154;1.W.231.157; 1.W.231.166; 1.W.231.169; 1.W.231.172; 1.W.231.175; 1.W.231.240;1.W.231.244; 1.W.236.228; 1.W.236.229; 1.W.236.230; 1.W.236.231; 1.W.236.236;1.W.236.237; 1.W.236.238; 1.W.236.239; 1.W.236.154; 1.W.236.157; 1.W.236.166;1.W.236.169; 1.W.236.172; 1.W.236.175; 1.W.236.240; 1.W.236.244; 1.W.237.228;1.W.237.229; 1.W.237.230; 1.W.237.231; 1.W.237.236; 1.W.237.237; 1.W.237.238;1.W.237.239; 1.W.237.154; 1.W.237.157; 1.W.237.166; 1.W.237.169; 1.W.237.172;1.W.237.175; 1.W.237.240; 1.W.237.244; 1.W.238.228; 1.W.238.229; 1.W.238.230;1.W.238.231; 1.W.238.236; 1.W.238.237; 1.W.238.238; 1.W.238.239; 1.W.238.154;1.W.238.157;

1.W.238.166; 1.W.238.169; 1.W.238.172; 1.W.238.175; 1.W.238.240;1.W.238.244; 1.W.
 .239.228; 1.W.239.229; 1.W.239.230; 1.W.239.231; 1.W.239.236;1.W.239.237; 1.W.23
 9.238; 1.W.239.239; 1.W.239.154; 1.W.239.157; 1.W.239.166;1.W.239.169; 1.W.239.1
 72; 1.W.239.175; 1.W.239.240; 1.W.239.244; 1.W.154.228;1.W.154.229; 1.W.154.230;
 1.W.154.231; 1.W.154.236; 1.W.154.237; 1.W.154.238;1.W.154.239; 1.W.154.154; 1.
 W.154.157; 1.W.154.166; 1.W.154.169; 1.W.154.172;1.W.154.175; 1.W.154.240; 1.W.1
 54.244; 1.W.157.228; 1.W.157.229; 1.W.157.230;1.W.157.231; 1.W.157.236; 1.W.157.
 237; 1.W.157.238; 1.W.157.239; 1.W.157.154;1.W.157.157; 1.W.157.166; 1.W.157.169
 ; 1.W.157.172; 1.W.157.175; 1.W.157.240;1.W.157.244; 1.W.166.228; 1.W.166.229; 1
 .W.166.230; 1.W.166.231; 1.W.166.236;1.W.166.237; 1.W.166.238; 1.W.166.239; 1.W. 10
 166.154; 1.W.166.157; 1.W.166.166;1.W.166.169; 1.W.166.172; 1.W.166.175; 1.W.166
 .240; 1.W.166.244; 1.W.169.228;1.W.169.229; 1.W.169.230; 1.W.169.231; 1.W.169.23
 6; 1.W.169.237; 1.W.169.238;1.W.169.239; 1.W.169.154; 1.W.169.157; 1.W.169.166;
 1.W.169.169; 1.W.169.172;1.W.169.175; 1.W.169.240; 1.W.169.244; 1.W.172.228; 1.W
 .172.229; 1.W.172.230;1.W.172.231; 1.W.172.236; 1.W.172.237; 1.W.172.238; 1.W.17
 2.239; 1.W.172.154;1.W.172.157; 1.W.172.166; 1.W.172.169; 1.W.172.172; 1.W.172.1
 75; 1.W.172.240;1.W.172.244; 1.W.175.228; 1.W.175.229; 1.W.175.230; 1.W.175.231;
 1.W.175.236; 1.W.175.237;1.W.175.238; 1.W.175.239; 1.W.175.154; 1.W.175.157; 1.
 W.175.166; 1.W.175.169;1.W.175.172; 1.W.175.175; 1.W.175.240; 1.W.175.244; 1.W.2
 40.228; 1.W.240.229;1.W.240.230; 1.W.240.231; 1.W.240.236; 1.W.240.237; 1.W.240. 20
 238; 1.W.240.239;1.W.240.154; 1.W.240.157; 1.W.240.166; 1.W.240.169; 1.W.240.172
 ; 1.W.240.175;1.W.240.240; 1.W.240.244; 1.W.244.228; 1.W.244.229; 1.W.244.230; 1
 .W.244.231;1.W.244.236; 1.W.244.237; 1.W.244.238; 1.W.244.239; 1.W.244.154; 1.W.
 244.157;1.W.244.166; 1.W.244.169; 1.W.244.172; 1.W.244.175; 1.W.244.240; 1.W.244
 .244。

【0786】

(1.Yのプロドラッグ)

1.Y.228.228; 1.Y.228.229; 1.Y.228.230;1.Y.228.231; 1.Y.228.236; 1.Y.228.237; 1.Y
 .228.238; 1.Y.228.239; 1.Y.228.154;1.Y.228.157; 1.Y.228.166; 1.Y.228.169; 1.Y.22
 8.172; 1.Y.228.175; 1.Y.228.240; 1.Y.228.244;1.Y.229.228; 1.Y.229.229; 1.Y.229.2 30
 30; 1.Y.229.231; 1.Y.229.236; 1.Y.229.237;1.Y.229.238; 1.Y.229.239; 1.Y.229.154;
 1.Y.229.157; 1.Y.229.166; 1.Y.229.169;1.Y.229.172; 1.Y.229.175; 1.Y.229.240; 1.
 Y.229.244; 1.Y.230.228; 1.Y.230.229;1.Y.230.230; 1.Y.230.231; 1.Y.230.236; 1.Y.2
 30.237; 1.Y.230.238; 1.Y.230.239;1.Y.230.154; 1.Y.230.157; 1.Y.230.166; 1.Y.230.
 169; 1.Y.230.172; 1.Y.230.175;1.Y.230.240; 1.Y.230.244; 1.Y.231.228; 1.Y.231.229
 ; 1.Y.231.230; 1.Y.231.231;1.Y.231.236; 1.Y.231.237; 1.Y.231.238; 1.Y.231.239; 1
 .Y.231.154; 1.Y.231.157;1.Y.231.166; 1.Y.231.169; 1.Y.231.172; 1.Y.231.175; 1.Y.
 231.240; 1.Y.231.244;1.Y.236.228; 1.Y.236.229; 1.Y.236.230; 1.Y.236.231; 1.Y.236
 .236; 1.Y.236.237;1.Y.236.238; 1.Y.236.239; 1.Y.236.154; 1.Y.236.157; 1.Y.236.16
 6; 1.Y.236.169;1.Y.236.172; 1.Y.236.175; 1.Y.236.240; 1.Y.236.244; 1.Y.237.228; 40
 1.Y.237.229;1.Y.237.230; 1.Y.237.231; 1.Y.237.236; 1.Y.237.237; 1.Y.237.238; 1.Y
 .237.239;1.Y.237.154; 1.Y.237.157; 1.Y.237.166; 1.Y.237.169; 1.Y.237.172; 1.Y.23
 7.175;1.Y.237.240; 1.Y.237.244; 1.Y.238.228; 1.Y.238.229; 1.Y.238.230; 1.Y.238.2
 31;1.Y.238.236; 1.Y.238.237; 1.Y.238.238; 1.Y.238.239; 1.Y.238.154; 1.Y.238.157;
 1.Y.238.166; 1.Y.238.169; 1.Y.238.172; 1.Y.238.175; 1.Y.238.240; 1.Y.238.244;1.Y
 .239.228; 1.Y.239.229; 1.Y.239.230; 1.Y.239.231; 1.Y.239.236; 1.Y.239.237;1.Y.23
 9.238; 1.Y.239.239; 1.Y.239.154; 1.Y.239.157; 1.Y.239.166; 1.Y.239.169;1.Y.239.1
 72; 1.Y.239.175; 1.Y.239.240; 1.Y.239.244; 1.Y.154.228; 1.Y.154.229;1.Y.154.230;
 1.Y.154.231; 1.Y.154.236; 1.Y.154.237; 1.Y.154.238; 1.Y.154.239;1.Y.154.154; 1.
 Y.154.157; 1.Y.154.166; 1.Y.154.169; 1.Y.154.172; 1.Y.154.175;1.Y.154.240; 1.Y.1 50

54.244; 1.Y.157.228; 1.Y.157.229; 1.Y.157.230; 1.Y.157.231; 1.Y.157.236; 1.Y.157.237; 1.Y.157.238; 1.Y.157.239; 1.Y.157.154; 1.Y.157.157; 1.Y.157.166; 1.Y.157.169; 1.Y.157.172; 1.Y.157.175; 1.Y.157.240; 1.Y.157.244; 1.Y.166.228; 1.Y.166.229; 1.Y.166.230; 1.Y.166.231; 1.Y.166.236; 1.Y.166.237; 1.Y.166.238; 1.Y.166.239; 1.Y.166.154; 1.Y.166.157; 1.Y.166.166; 1.Y.166.169; 1.Y.166.172; 1.Y.166.175; 1.Y.166.240; 1.Y.166.244; 1.Y.169.228; 1.Y.169.229; 1.Y.169.230; 1.Y.169.231; 1.Y.169.236; 1.Y.169.237; 1.Y.169.238; 1.Y.169.239; 1.Y.169.154; 1.Y.169.157; 1.Y.169.166; 1.Y.169.169; 1.Y.169.172; 1.Y.169.175; 1.Y.169.240; 1.Y.169.244; 1.Y.172.228; 1.Y.172.229; 1.Y.172.230; 1.Y.172.231; 1.Y.172.236; 1.Y.172.237; 1.Y.172.238; 1.Y.172.239; 1.Y.172.154; 1.Y.172.157; 1.Y.172.166; 1.Y.172.169; 1.Y.172.172; 1.Y.172.175; 1.Y.172.240; 1.Y.172.244; 1.Y.175.228; 1.Y.175.229; 1.Y.175.230; 1.Y.175.231; 1.Y.175.236; 1.Y.175.237; 1.Y.175.238; 1.Y.175.239; 1.Y.175.154; 1.Y.175.157; 1.Y.175.166; 1.Y.175.169; 1.Y.175.172; 1.Y.175.175; 1.Y.175.240; 1.Y.175.244; 1.Y.240.228; 1.Y.240.229; 1.Y.240.230; 1.Y.240.231; 1.Y.240.236; 1.Y.240.237; 1.Y.240.238; 1.Y.240.239; 1.Y.240.154; 1.Y.240.157; 1.Y.240.166; 1.Y.240.169; 1.Y.240.172; 1.Y.240.175; 1.Y.240.240; 1.Y.240.244; 1.Y.244.228; 1.Y.244.229; 1.Y.244.230; 1.Y.244.231; 1.Y.244.236; 1.Y.244.237; 1.Y.244.238; 1.Y.244.239; 1.Y.244.154; 1.Y.244.157; 1.Y.244.166; 1.Y.244.169; 1.Y.244.172; 1.Y.244.175; 1.Y.244.240; 1.Y.244.244。

10

20

【 〇 7 8 7 】

(2.Bのプロドラッグ)

2.B.228.228; 2.B.228.229; 2.B.228.230; 2.B.228.231; 2.B.228.236; 2.B.228.237; 2.B.228.238; 2.B.228.239; 2.B.228.154; 2.B.228.157; 2.B.228.166; 2.B.228.169; 2.B.228.172; 2.B.228.175; 2.B.228.240; 2.B.228.244; 2.B.229.228; 2.B.229.229; 2.B.229.230; 2.B.229.231; 2.B.229.236; 2.B.229.237; 2.B.229.238; 2.B.229.239; 2.B.229.154; 2.B.229.157; 2.B.229.166; 2.B.229.169; 2.B.229.172; 2.B.229.175; 2.B.229.240; 2.B.229.244; 2.B.230.228; 2.B.230.229; 2.B.230.230; 2.B.230.231; 2.B.230.236; 2.B.230.237; 2.B.230.238; 2.B.230.239; 2.B.230.154; 2.B.230.157; 2.B.230.166; 2.B.230.169; 2.B.230.172; 2.B.230.175; 2.B.230.240; 2.B.230.244; 2.B.231.228; 2.B.231.229; 2.B.231.230; 2.B.231.231; 2.B.231.236; 2.B.231.237; 2.B.231.238; 2.B.231.239; 2.B.231.154; 2.B.231.157; 2.B.231.166; 2.B.231.169; 2.B.231.172; 2.B.231.175; 2.B.231.240; 2.B.231.244; 2.B.236.228; 2.B.236.229; 2.B.236.230; 2.B.236.231; 2.B.236.236; 2.B.236.237; 2.B.236.238; 2.B.236.239; 2.B.236.154; 2.B.236.157; 2.B.236.166; 2.B.236.169; 2.B.236.172; 2.B.236.175; 2.B.236.240; 2.B.236.244; 2.B.237.228; 2.B.237.229; 2.B.237.230; 2.B.237.231; 2.B.237.236; 2.B.237.237; 2.B.237.238; 2.B.237.239; 2.B.237.154; 2.B.237.157; 2.B.237.166; 2.B.237.169; 2.B.237.172; 2.B.237.175; 2.B.237.240; 2.B.237.244; 2.B.238.228; 2.B.238.229; 2.B.238.230; 2.B.238.231; 2.B.238.236; 2.B.238.237; 2.B.238.238; 2.B.238.239; 2.B.238.154; 2.B.238.157; 2.B.238.166; 2.B.238.169; 2.B.238.172; 2.B.238.175; 2.B.238.240; 2.B.238.244; 2.B.239.228; 2.B.239.229; 2.B.239.230; 2.B.239.231; 2.B.239.236; 2.B.239.237; 2.B.239.238; 2.B.239.239; 2.B.239.154; 2.B.239.157; 2.B.239.166; 2.B.239.169; 2.B.239.172; 2.B.239.175; 2.B.239.240; 2.B.239.244; 2.B.154.228; 2.B.154.229; 2.B.154.230; 2.B.154.231; 2.B.154.236; 2.B.154.237; 2.B.154.238; 2.B.154.239; 2.B.154.154; 2.B.154.157; 2.B.154.166; 2.B.154.169; 2.B.154.172; 2.B.154.175; 2.B.154.240; 2.B.154.244; 2.B.157.228; 2.B.157.229; 2.B.157.230; 2.B.157.231; 2.B.157.236; 2.B.157.237; 2.B.157.238; 2.B.157.239; 2.B.157.154; 2.B.157.157; 2.B.157.166; 2.B.157.169; 2.B.157.172; 2.B.157.175; 2.B.157.240; 2.B.157.244; 2.B.166.228; 2.B.166.229; 2.B.166.230; 2.B.166.231; 2.B.166.236; 2.B.166.237; 2.B.166.238; 2.B.166.239; 2.B.166.154; 2.B.166.157; 2.B.166.166; 2.B.166.169; 2.B.166.172; 2.B.166.175; 2.B.166.240; 2.B.166.244; 2.B.169.228; 2.B.169.229; 2.B.169.230; 2.B.169.231; 2.B.169.236; 2.B.169.237; 2.B.169.238; 2.B.169.239; 2.B.169.154; 2.B.169.157; 2.B.169.166; 2.B.169.169; 2.B.169.172; 2.B.169.175; 2.B.169.240; 2.B.169.244; 2.B.172.228; 2.B.172.229; 2.B.172.230; 2.B.172.231; 2.B.172.236; 2.B.172.237; 2.B.172.238; 2.B.172.239; 2.B.172.154; 2.B.172.157; 2.B.172.166; 2.B.172.169; 2.B.172.172; 2.B.172.175; 2.B.172.240; 2.B.172.244; 2.B.175.228; 2.B.175.229; 2.B.175.230; 2.B.175.231; 2.B.175.236; 2.B.175.237; 2.B.175.238; 2.B.175.239; 2.B.175.154; 2.B.175.157; 2.B.175.166; 2.B.175.169; 2.B.175.172; 2.B.175.175; 2.B.175.240; 2.B.175.244; 2.B.240.228; 2.B.240.229; 2.B.240.230; 2.B.240.231; 2.B.240.236; 2.B.240.237; 2.B.240.238; 2.B.240.239; 2.B.240.154; 2.B.240.157; 2.B.240.166; 2.B.240.169; 2.B.240.172; 2.B.240.175; 2.B.240.240; 2.B.240.244; 2.B.244.228; 2.B.244.229; 2.B.244.230; 2.B.244.231; 2.B.244.236; 2.B.244.237; 2.B.244.238; 2.B.244.239; 2.B.244.154; 2.B.244.157; 2.B.244.166; 2.B.244.169; 2.B.244.172; 2.B.244.175; 2.B.244.240; 2.B.244.244。

30

40

50

6; 2.B.169.237; 2.B.169.238; 2.B.169.239; 2.B.169.154; 2.B.169.157; 2.B.169.166;
 2.B.169.169; 2.B.169.172; 2.B.169.175; 2.B.169.240; 2.B.169.244; 2.B.172.228; 2.B.
 .172.229; 2.B.172.230; 2.B.172.231; 2.B.172.236; 2.B.172.237; 2.B.172.238; 2.B.17
 2.239; 2.B.172.154; 2.B.172.157; 2.B.172.166; 2.B.172.169; 2.B.172.172; 2.B.172.1
 75; 2.B.172.240; 2.B.172.244; 2.B.175.228; 2.B.175.229; 2.B.175.230; 2.B.175.231;
 2.B.175.236; 2.B.175.237; 2.B.175.238; 2.B.175.239; 2.B.175.154; 2.B.175.157; 2.
 B.175.166; 2.B.175.169; 2.B.175.172; 2.B.175.175; 2.B.175.240; 2.B.175.244; 2.B.2
 40.228; 2.B.240.229; 2.B.240.230; 2.B.240.231; 2.B.240.236; 2.B.240.237; 2.B.240.
 238; 2.B.240.239; 2.B.240.154; 2.B.240.157; 2.B.240.166; 2.B.240.169; 2.B.240.172
 ; 2.B.240.175; 2.B.240.240; 2.B.240.244; 2.B.244.228; 2.B.244.229; 2.B.244.230; 2.
 B.244.231; 2.B.244.236; 2.B.244.237; 2.B.244.238; 2.B.244.239; 2.B.244.154; 2.B.2
 44.157; 2.B.244.166; 2.B.244.169; 2.B.244.172; 2.B.244.175; 2.B.244.240; 2.B.244.
 244。

10

【0788】

(2.Dのプロドラッグ)

2.D.228.228; 2.D.228.229; 2.D.228.230; 2.D.228.231; 2.D.228.236; 2.D.228.237; 2.D.
 .228.238; 2.D.228.239; 2.D.228.154; 2.D.228.157; 2.D.228.166; 2.D.228.169; 2.D.22
 8.172; 2.D.228.175; 2.D.228.240; 2.D.228.244; 2.D.229.228; 2.D.229.229; 2.D.229.2
 30; 2.D.229.231; 2.D.229.236; 2.D.229.237; 2.D.229.238; 2.D.229.239; 2.D.229.154;
 2.D.229.157; 2.D.229.166; 2.D.229.169; 2.D.229.172; 2.D.229.175; 2.D.229.240; 2.
 D.229.244; 2.D.230.228; 2.D.230.229; 2.D.230.230; 2.D.230.231; 2.D.230.236; 2.D.2
 30.237; 2.D.230.238; 2.D.230.239; 2.D.230.154; 2.D.230.157; 2.D.230.166; 2.D.230.
 169; 2.D.230.172; 2.D.230.175; 2.D.230.240; 2.D.230.244; 2.D.231.228; 2.D.231.229
 ; 2.D.231.230; 2.D.231.231; 2.D.231.236; 2.D.231.237; 2.D.231.238; 2.D.231.239; 2
 .D.231.154; 2.D.231.157; 2.D.231.166; 2.D.231.169; 2.D.231.172; 2.D.231.175; 2.D.
 231.240; 2.D.231.244; 2.D.236.228; 2.D.236.229; 2.D.236.230; 2.D.236.231; 2.D.236
 .236; 2.D.236.237; 2.D.236.238; 2.D.236.239; 2.D.236.154; 2.D.236.157; 2.D.236.16
 6; 2.D.236.169; 2.D.236.172; 2.D.236.175; 2.D.236.240; 2.D.236.244; 2.D.237.228; 2
 .D.237.229; 2.D.237.230; 2.D.237.231; 2.D.237.236; 2.D.237.237; 2.D.237.238; 2.D.
 237.239; 2.D.237.154; 2.D.237.157; 2.D.237.166; 2.D.237.169; 2.D.237.172; 2.D.237
 .175; 2.D.237.240; 2.D.237.244; 2.D.238.228; 2.D.238.229; 2.D.238.230; 2.D.238.23
 1; 2.D.238.236; 2.D.238.237; 2.D.238.238; 2.D.238.239; 2.D.238.154; 2.D.238.157;
 2.D.238.166; 2.D.238.169; 2.D.238.172; 2.D.238.175; 2.D.238.240; 2.D.238.244; 2.D
 .239.228; 2.D.239.229; 2.D.239.230; 2.D.239.231; 2.D.239.236; 2.D.239.237; 2.D.23
 9.238; 2.D.239.239; 2.D.239.154; 2.D.239.157; 2.D.239.166; 2.D.239.169; 2.D.239.1
 72; 2.D.239.175; 2.D.239.240; 2.D.239.244; 2.D.154.228; 2.D.154.229; 2.D.154.230;
 2.D.154.231; 2.D.154.236; 2.D.154.237; 2.D.154.238; 2.D.154.239; 2.D.154.154; 2.
 D.154.157; 2.D.154.166; 2.D.154.169; 2.D.154.172; 2.D.154.175; 2.D.154.240; 2.D.1
 54.244; 2.D.157.228; 2.D.157.229; 2.D.157.230; 2.D.157.231; 2.D.157.236; 2.D.157.
 237; 2.D.157.238; 2.D.157.239; 2.D.157.154; 2.D.157.157; 2.D.157.166; 2.D.157.169
 ; 2.D.157.172; 2.D.157.175; 2.D.157.240; 2.D.157.244; 2.D.166.228; 2.D.166.229; 2
 .D.166.230; 2.D.166.231; 2.D.166.236; 2.D.166.237; 2.D.166.238; 2.D.166.239; 2.D.
 166.154; 2.D.166.157; 2.D.166.166; 2.D.166.169; 2.D.166.172; 2.D.166.175; 2.D.166
 .240; 2.D.166.244; 2.D.169.228; 2.D.169.229; 2.D.169.230; 2.D.169.231; 2.D.169.23
 6; 2.D.169.237; 2.D.169.238; 2.D.169.239; 2.D.169.154; 2.D.169.157; 2.D.169.166;
 2.D.169.169; 2.D.169.172; 2.D.169.175; 2.D.169.240; 2.D.169.244; 2.D.172.228; 2.D
 .172.229; 2.D.172.230; 2.D.172.231; 2.D.172.236; 2.D.172.237; 2.D.172.238; 2.D.17
 2.239; 2.D.172.154; 2.D.172.157; 2.D.172.166; 2.D.172.169; 2.D.172.172; 2.D.172.1
 75; 2.D.172.240; 2.D.172.244; 2.D.175.228; 2.D.175.229; 2.D.175.230; 2.D.175.231;
 2.D.175.236; 2.D.175.237; 2.D.175.238; 2.D.175.239; 2.D.175.154; 2.D.175.157; 2.

20

30

40

50

D.175.166; 2.D.175.169; 2.D.175.172; 2.D.175.175; 2.D.175.240; 2.D.175.244; 2.D.240.228; 2.D.240.229; 2.D.240.230; 2.D.240.231; 2.D.240.236; 2.D.240.237; 2.D.240.238; 2.D.240.239; 2.D.240.154; 2.D.240.157; 2.D.240.166; 2.D.240.169; 2.D.240.172; 2.D.240.175; 2.D.240.240; 2.D.240.244; 2.D.244.228; 2.D.244.229; 2.D.244.230; 2.D.244.231; 2.D.244.236; 2.D.244.237; 2.D.244.238; 2.D.244.239; 2.D.244.154; 2.D.244.157; 2.D.244.166; 2.D.244.169; 2.D.244.172; 2.D.244.175; 2.D.244.240; 2.D.244.244。

【 0 7 8 9 】

(2.E の プロ ド ラ ッ グ)

2.E.228.228; 2.E.228.229; 2.E.228.230; 2.E.228.231; 2.E.228.236; 2.E.228.237; 2.E.228.238; 2.E.228.239; 2.E.228.154; 2.E.228.157; 2.E.228.166; 2.E.228.169; 2.E.228.172; 2.E.228.175; 2.E.228.240; 2.E.228.244; 2.E.229.228; 2.E.229.229; 2.E.229.230; 2.E.229.231; 2.E.229.236; 2.E.229.237; 2.E.229.238; 2.E.229.239; 2.E.229.154; 2.E.229.157; 2.E.229.166; 2.E.229.169; 2.E.229.172; 2.E.229.175; 2.E.229.240; 2.E.229.244; 2.E.230.228; 2.E.230.229; 2.E.230.230; 2.E.230.231; 2.E.230.236; 2.E.230.237; 2.E.230.238; 2.E.230.239; 2.E.230.154; 2.E.230.157; 2.E.230.166; 2.E.230.169; 2.E.230.172; 2.E.230.175; 2.E.230.240; 2.E.230.244; 2.E.231.228; 2.E.231.229; 2.E.231.230; 2.E.231.231; 2.E.231.236; 2.E.231.237; 2.E.231.238; 2.E.231.239; 2.E.231.154; 2.E.231.157; 2.E.231.166; 2.E.231.169; 2.E.231.172; 2.E.231.175; 2.E.231.240; 2.E.231.244; 2.E.236.228; 2.E.236.229; 2.E.236.230; 2.E.236.231; 2.E.236.236; 2.E.236.237; 2.E.236.238; 2.E.236.239; 2.E.236.154; 2.E.236.157; 2.E.236.166; 2.E.236.169; 2.E.236.172; 2.E.236.175; 2.E.236.240; 2.E.236.244; 2.E.237.228; 2.E.237.229; 2.E.237.230; 2.E.237.231; 2.E.237.236; 2.E.237.237; 2.E.237.238; 2.E.237.239; 2.E.237.154; 2.E.237.157; 2.E.237.166; 2.E.237.169; 2.E.237.172; 2.E.237.175; 2.E.237.240; 2.E.237.244; 2.E.238.228; 2.E.238.229; 2.E.238.230; 2.E.238.231; 2.E.238.236; 2.E.238.237; 2.E.238.238; 2.E.238.239; 2.E.238.154; 2.E.238.157; 2.E.238.166; 2.E.238.169; 2.E.238.172; 2.E.238.175; 2.E.238.240; 2.E.238.244; 2.E.239.228; 2.E.239.229; 2.E.239.230; 2.E.239.231; 2.E.239.236; 2.E.239.237; 2.E.239.238; 2.E.239.239; 2.E.239.154; 2.E.239.157; 2.E.239.166; 2.E.239.169; 2.E.239.172; 2.E.239.175; 2.E.239.240; 2.E.239.244; 2.E.154.228; 2.E.154.229; 2.E.154.230; 2.E.154.231; 2.E.154.236; 2.E.154.237; 2.E.154.238; 2.E.154.239; 2.E.154.154; 2.E.154.157; 2.E.154.166; 2.E.154.169; 2.E.154.172; 2.E.154.175; 2.E.154.240; 2.E.154.244; 2.E.157.228; 2.E.157.229; 2.E.157.230; 2.E.157.231; 2.E.157.236; 2.E.157.237; 2.E.157.238; 2.E.157.239; 2.E.157.154; 2.E.157.157; 2.E.157.166; 2.E.157.169; 2.E.157.172; 2.E.157.175; 2.E.157.240; 2.E.157.244; 2.E.166.228; 2.E.166.229; 2.E.166.230; 2.E.166.231; 2.E.166.236; 2.E.166.237; 2.E.166.238; 2.E.166.239; 2.E.166.154; 2.E.166.157; 2.E.166.166; 2.E.166.169; 2.E.166.172; 2.E.166.175; 2.E.166.240; 2.E.166.244; 2.E.169.228; 2.E.169.229; 2.E.169.230; 2.E.169.231; 2.E.169.236; 2.E.169.237; 2.E.169.238; 2.E.169.239; 2.E.169.154; 2.E.169.157; 2.E.169.166; 2.E.169.169; 2.E.169.172; 2.E.169.175; 2.E.169.240; 2.E.169.244; 2.E.172.228; 2.E.172.229; 2.E.172.230; 2.E.172.231; 2.E.172.236; 2.E.172.237; 2.E.172.238; 2.E.172.239; 2.E.172.154; 2.E.172.157; 2.E.172.166; 2.E.172.169; 2.E.172.172; 2.E.172.175; 2.E.172.240; 2.E.172.244; 2.E.175.228; 2.E.175.229; 2.E.175.230; 2.E.175.231; 2.E.175.236; 2.E.175.237; 2.E.175.238; 2.E.175.239; 2.E.175.154; 2.E.175.157; 2.E.175.166; 2.E.175.169; 2.E.175.172; 2.E.175.175; 2.E.175.240; 2.E.175.244; 2.E.240.228; 2.E.240.229; 2.E.240.230; 2.E.240.231; 2.E.240.236; 2.E.240.237; 2.E.240.238; 2.E.240.239; 2.E.240.154; 2.E.240.157; 2.E.240.166; 2.E.240.169; 2.E.240.172; 2.E.240.175; 2.E.240.240; 2.E.240.244; 2.E.244.228; 2.E.244.229; 2.E.244.230; 2.E.244.231; 2.E.244.236; 2.E.244.237; 2.E.244.238; 2.E.244.239; 2.E.244.154; 2.E.244.157; 2.E.244.166; 2.E.244.169; 2.E.244.172; 2.E.244.175; 2.E.244.240; 2.E.244.244

.244。

【0790】

(2.Gのプロドラッグ)

2.G.228.228; 2.G.228.229; 2.G.228.230; 2.G.228.231; 2.G.228.236; 2.G.228.237; 2.G.
 .228.238; 2.G.228.239; 2.G.228.154; 2.G.228.157; 2.G.228.166; 2.G.228.169; 2.G.22
 8.172; 2.G.228.175; 2.G.228.240; 2.G.228.244; 2.G.229.228; 2.G.229.229; 2.G.229.2
 30; 2.G.229.231; 2.G.229.236; 2.G.229.237; 2.G.229.238; 2.G.229.239; 2.G.229.154;
 2.G.229.157; 2.G.229.166; 2.G.229.169; 2.G.229.172; 2.G.229.175; 2.G.229.240; 2.
 G.229.244; 2.G.230.228; 2.G.230.229; 2.G.230.230; 2.G.230.231; 2.G.230.236; 2.G.2
 30.237; 2.G.230.238; 2.G.230.239; 2.G.230.154; 2.G.230.157; 2.G.230.166; 2.G.230. 10
 169; 2.G.230.172; 2.G.230.175; 2.G.230.240; 2.G.230.244; 2.G.231.228; 2.G.231.229
 ; 2.G.231.230; 2.G.231.231; 2.G.231.236; 2.G.231.237; 2.G.231.238; 2.G.231.239; 2
 .G.231.154; 2.G.231.157; 2.G.231.166; 2.G.231.169; 2.G.231.172; 2.G.231.175; 2.G.
 231.240; 2.G.231.244; 2.G.236.228; 2.G.236.229; 2.G.236.230; 2.G.236.231; 2.G.236
 .236; 2.G.236.237; 2.G.236.238; 2.G.236.239; 2.G.236.154; 2.G.236.157; 2.G.236.16
 6; 2.G.236.169; 2.G.236.172; 2.G.236.175; 2.G.236.240; 2.G.236.244; 2.G.237.228; 2
 .G.237.229; 2.G.237.230; 2.G.237.231; 2.G.237.236; 2.G.237.237; 2.G.237.238; 2.G.
 237.239; 2.G.237.154; 2.G.237.157; 2.G.237.166; 2.G.237.169; 2.G.237.172; 2.G.237
 .175; 2.G.237.240; 2.G.237.244; 2.G.238.228; 2.G.238.229; 2.G.238.230; 2.G.238.23
 1; 2.G.238.236; 2.G.238.237; 2.G.238.238; 2.G.238.239; 2.G.238.154; 2.G.238.157; 20
 2.G.238.166; 2.G.238.169; 2.G.238.172; 2.G.238.175; 2.G.238.240; 2.G.238.244; 2.G
 .239.228; 2.G.239.229; 2.G.239.230; 2.G.239.231; 2.G.239.236; 2.G.239.237; 2.G.23
 9.238; 2.G.239.239; 2.G.239.154; 2.G.239.157; 2.G.239.166; 2.G.239.169; 2.G.239.1
 72; 2.G.239.175; 2.G.239.240; 2.G.239.244; 2.G.154.228; 2.G.154.229; 2.G.154.230;
 2.G.154.231; 2.G.154.236; 2.G.154.237; 2.G.154.238; 2.G.154.239; 2.G.154.154; 2.
 G.154.157; 2.G.154.166; 2.G.154.169; 2.G.154.172; 2.G.154.175; 2.G.154.240; 2.G.1
 54.244; 2.G.157.228; 2.G.157.229; 2.G.157.230; 2.G.157.231; 2.G.157.236; 2.G.157.
 237; 2.G.157.238; 2.G.157.239; 2.G.157.154; 2.G.157.157; 2.G.157.166; 2.G.157.169
 ; 2.G.157.172; 2.G.157.175; 2.G.157.240; 2.G.157.244; 2.G.166.228; 2.G.166.229; 2
 .G.166.230; 2.G.166.231; 2.G.166.236; 2.G.166.237; 2.G.166.238; 2.G.166.239; 2.G. 30
 166.154; 2.G.166.157; 2.G.166.166; 2.G.166.169; 2.G.166.172; 2.G.166.175; 2.G.166
 .240; 2.G.166.244; 2.G.169.228; 2.G.169.229; 2.G.169.230; 2.G.169.231; 2.G.169.23
 6; 2.G.169.237; 2.G.169.238; 2.G.169.239; 2.G.169.154; 2.G.169.157; 2.G.169.166;
 2.G.169.169; 2.G.169.172; 2.G.169.175; 2.G.169.240; 2.G.169.244; 2.G.172.228; 2.G
 .172.229; 2.G.172.230; 2.G.172.231; 2.G.172.236; 2.G.172.237; 2.G.172.238; 2.G.17
 2.239; 2.G.172.154; 2.G.172.157; 2.G.172.166; 2.G.172.169; 2.G.172.172; 2.G.172.1
 75; 2.G.172.240; 2.G.172.244; 2.G.175.228; 2.G.175.229; 2.G.175.230; 2.G.175.231;
 2.G.175.236; 2.G.175.237; 2.G.175.238; 2.G.175.239; 2.G.175.154; 2.G.175.157; 2.
 G.175.166; 2.G.175.169; 2.G.175.172; 2.G.175.175; 2.G.175.240; 2.G.175.244; 2.G.2
 40.228; 2.G.240.229; 2.G.240.230; 2.G.240.231; 2.G.240.236; 2.G.240.237; 2.G.240. 40
 238; 2.G.240.239; 2.G.240.154; 2.G.240.157; 2.G.240.166; 2.G.240.169; 2.G.240.172
 ; 2.G.240.175; 2.G.240.240; 2.G.240.244; 2.G.244.228; 2.G.244.229; 2.G.244.230; 2.
 G.244.231; 2.G.244.236; 2.G.244.237; 2.G.244.238; 2.G.244.239; 2.G.244.154; 2.G.2
 44.157; 2.G.244.166; 2.G.244.169; 2.G.244.172; 2.G.244.175; 2.G.244.240; 2.G.244.
 244。

【0791】

(2.Iのプロドラッグ)

2.I.228.228; 2.I.228.229; 2.I.228.230; 2.I.228.231; 2.I.228.236; 2.I.228.237; 2.I.
 .228.238; 2.I.228.239; 2.I.228.154; 2.I.228.157; 2.I.228.166; 2.I.228.169; 2.I.22
 8.172; 2.I.228.175; 2.I.228.240; 2.I.228.244; 2.I.229.228; 2.I.229.229; 2.I.229.2 50

30; 2.I.229.231; 2.I.229.236; 2.I.229.237; 2.I.229.238; 2.I.229.239; 2.I.229.154;
 2.I.229.157; 2.I.229.166; 2.I.229.169; 2.I.229.172; 2.I.229.175; 2.I.229.240; 2.
 I.229.244; 2.I.230.228; 2.I.230.229; 2.I.230.230; 2.I.230.231; 2.I.230.236; 2.I.2
 30.237; 2.I.230.238; 2.I.230.239; 2.I.230.154; 2.I.230.157; 2.I.230.166; 2.I.230.
 169; 2.I.230.172; 2.I.230.175; 2.I.230.240; 2.I.230.244; 2.I.231.228; 2.I.231.229
 ; 2.I.231.230; 2.I.231.231; 2.I.231.236; 2.I.231.237; 2.I.231.238; 2.I.231.239; 2
 .I.231.154; 2.I.231.157; 2.I.231.166; 2.I.231.169; 2.I.231.172; 2.I.231.175; 2.I.
 231.240; 2.I.231.244; 2.I.236.228; 2.I.236.229; 2.I.236.230; 2.I.236.231; 2.I.236
 .236; 2.I.236.237; 2.I.236.238; 2.I.236.239; 2.I.236.154; 2.I.236.157; 2.I.236.16
 6; 2.I.236.169; 2.I.236.172; 2.I.236.175; 2.I.236.240; 2.I.236.244; 2.I.237.228; 2 10
 .I.237.229; 2.I.237.230; 2.I.237.231; 2.I.237.236; 2.I.237.237; 2.I.237.238; 2.I.
 237.239; 2.I.237.154; 2.I.237.157; 2.I.237.166; 2.I.237.169; 2.I.237.172; 2.I.237
 .175; 2.I.237.240; 2.I.237.244; 2.I.238.228; 2.I.238.229; 2.I.238.230; 2.I.238.23
 1; 2.I.238.236; 2.I.238.237; 2.I.238.238; 2.I.238.239; 2.I.238.154; 2.I.238.157;
 2.I.238.166; 2.I.238.169; 2.I.238.172; 2.I.238.175; 2.I.238.240; 2.I.238.244; 2.I
 .239.228; 2.I.239.229; 2.I.239.230; 2.I.239.231; 2.I.239.236; 2.I.239.237; 2.I.23
 9.238; 2.I.239.239; 2.I.239.154; 2.I.239.157; 2.I.239.166; 2.I.239.169; 2.I.239.1
 72; 2.I.239.175; 2.I.239.240; 2.I.239.244; 2.I.154.228; 2.I.154.229; 2.I.154.230;
 2.I.154.231; 2.I.154.236; 2.I.154.237; 2.I.154.238; 2.I.154.239; 2.I.154.154; 2.
 I.154.157; 2.I.154.166; 2.I.154.169; 2.I.154.172; 2.I.154.175; 2.I.154.240; 2.I.1 20
 54.244; 2.I.157.228; 2.I.157.229; 2.I.157.230; 2.I.157.231; 2.I.157.236; 2.I.157.
 237; 2.I.157.238; 2.I.157.239; 2.I.157.154; 2.I.157.157; 2.I.157.166; 2.I.157.169
 ; 2.I.157.172; 2.I.157.175; 2.I.157.240; 2.I.157.244; 2.I.166.228; 2.I.166.229; 2
 .I.166.230; 2.I.166.231; 2.I.166.236; 2.I.166.237; 2.I.166.238; 2.I.166.239; 2.I.
 166.154; 2.I.166.157; 2.I.166.166; 2.I.166.169; 2.I.166.172; 2.I.166.175; 2.I.166
 .240; 2.I.166.244; 2.I.169.228; 2.I.169.229; 2.I.169.230; 2.I.169.231; 2.I.169.23
 6; 2.I.169.237; 2.I.169.238; 2.I.169.239; 2.I.169.154; 2.I.169.157; 2.I.169.166;
 2.I.169.169; 2.I.169.172; 2.I.169.175; 2.I.169.240; 2.I.169.244; 2.I.172.228; 2.I
 .172.229; 2.I.172.230; 2.I.172.231; 2.I.172.236; 2.I.172.237; 2.I.172.238; 2.I.17
 2.239; 2.I.172.154; 2.I.172.157; 2.I.172.166; 2.I.172.169; 2.I.172.172; 2.I.172.1 30
 75; 2.I.172.240; 2.I.172.244; 2.I.175.228; 2.I.175.229; 2.I.175.230; 2.I.175.231;
 2.I.175.236; 2.I.175.237; 2.I.175.238; 2.I.175.239; 2.I.175.154; 2.I.175.157; 2.
 I.175.166; 2.I.175.169; 2.I.175.172; 2.I.175.175; 2.I.175.240; 2.I.175.244; 2.I.2
 40.228; 2.I.240.229; 2.I.240.230; 2.I.240.231; 2.I.240.236; 2.I.240.237; 2.I.240.
 238; 2.I.240.239; 2.I.240.154; 2.I.240.157; 2.I.240.166; 2.I.240.169; 2.I.240.172
 ; 2.I.240.175; 2.I.240.240; 2.I.240.244; 2.I.244.228; 2.I.244.229; 2.I.244.230; 2
 .I.244.231; 2.I.244.236; 2.I.244.237; 2.I.244.238; 2.I.244.239; 2.I.244.154; 2.I.
 244.157; 2.I.244.166; 2.I.244.169; 2.I.244.172; 2.I.244.175; 2.I.244.240; 2.I.244
 .244。

【0792】

40

(2.Jのプロドラッグ)

2.J.228.228; 2.J.228.229; 2.J.228.230; 2.J.228.231; 2.J.228.236; 2.J.228.237; 2.J
 .228.238; 2.J.228.239; 2.J.228.154; 2.J.228.157; 2.J.228.166; 2.J.228.169; 2.J.22
 8.172; 2.J.228.175; 2.J.228.240; 2.J.228.244; 2.J.229.228; 2.J.229.229; 2.J.229.2
 30; 2.J.229.231; 2.J.229.236; 2.J.229.237; 2.J.229.238; 2.J.229.239; 2.J.229.154;
 2.J.229.157; 2.J.229.166; 2.J.229.169; 2.J.229.172; 2.J.229.175; 2.J.229.240; 2.
 J.229.244; 2.J.230.228; 2.J.230.229; 2.J.230.230; 2.J.230.231; 2.J.230.236; 2.J.2
 30.237; 2.J.230.238; 2.J.230.239; 2.J.230.154; 2.J.230.157; 2.J.230.166; 2.J.230.
 169; 2.J.230.172; 2.J.230.175; 2.J.230.240; 2.J.230.244; 2.J.231.228; 2.J.231.229
 ; 2.J.231.230; 2.J.231.231; 2.J.231.236; 2.J.231.237; 2.J.231.238; 2.J.231.239; 2 50

.J.231.154;2.J.231.157; 2.J.231.166; 2.J.231.169; 2.J.231.172; 2.J.231.175; 2.J.231.240;2.J.231.244; 2.J.236.228; 2.J.236.229; 2.J.236.230; 2.J.236.231; 2.J.236.236;2.J.236.237; 2.J.236.238; 2.J.236.239; 2.J.236.154; 2.J.236.157; 2.J.236.166;2.J.236.169; 2.J.236.172; 2.J.236.175; 2.J.236.240; 2.J.236.244; 2.J.237.228;2.J.237.229; 2.J.237.230; 2.J.237.231; 2.J.237.236; 2.J.237.237; 2.J.237.238;2.J.237.239; 2.J.237.154; 2.J.237.157; 2.J.237.166; 2.J.237.169; 2.J.237.172;2.J.237.175; 2.J.237.240; 2.J.237.244; 2.J.238.228; 2.J.238.229; 2.J.238.230;2.J.238.231; 2.J.238.236; 2.J.238.237; 2.J.238.238; 2.J.238.239; 2.J.238.154;2.J.238.157; 2.J.238.166; 2.J.238.169; 2.J.238.172; 2.J.238.175; 2.J.238.240;2.J.238.244; 2.J.239.228; 2.J.239.229; 2.J.239.230; 2.J.239.231; 2.J.239.236;2.J.239.237; 2.J.239.238; 2.J.239.239; 2.J.239.154; 2.J.239.157; 2.J.239.166;2.J.239.169; 2.J.239.172; 2.J.239.175; 2.J.239.240; 2.J.239.244; 2.J.154.228;2.J.154.229; 2.J.154.230; 2.J.154.231; 2.J.154.236; 2.J.154.237; 2.J.154.238;2.J.154.239; 2.J.154.154; 2.J.154.157; 2.J.154.166; 2.J.154.169; 2.J.154.172;2.J.154.175; 2.J.154.240; 2.J.154.244; 2.J.157.228; 2.J.157.229; 2.J.157.230;2.J.157.231; 2.J.157.236; 2.J.157.237; 2.J.157.238; 2.J.157.239; 2.J.157.154;2.J.157.157; 2.J.157.166; 2.J.157.169; 2.J.157.172; 2.J.157.175; 2.J.157.240;2.J.157.244; 2.J.166.228; 2.J.166.229; 2.J.166.230; 2.J.166.231; 2.J.166.236;2.J.166.237; 2.J.166.238; 2.J.166.239; 2.J.166.154; 2.J.166.157; 2.J.166.166;2.J.166.169; 2.J.166.172; 2.J.166.175; 2.J.166.240; 2.J.166.244; 2.J.169.228;2.J.169.229; 2.J.169.230; 2.J.169.231; 2.J.169.236; 2.J.169.237; 2.J.169.238;2.J.169.239; 2.J.169.154; 2.J.169.157; 2.J.169.166; 2.J.169.169; 2.J.169.172;2.J.169.175; 2.J.169.240; 2.J.169.244; 2.J.172.228; 2.J.172.229; 2.J.172.230;2.J.172.231; 2.J.172.236; 2.J.172.237; 2.J.172.238; 2.J.172.239; 2.J.172.154;2.J.172.157; 2.J.172.166; 2.J.172.169; 2.J.172.172; 2.J.172.175; 2.J.172.240;2.J.172.244; 2.J.175.228; 2.J.175.229; 2.J.175.230; 2.J.175.231; 2.J.175.236;2.J.175.237; 2.J.175.238; 2.J.175.239; 2.J.175.154; 2.J.175.157; 2.J.175.166;2.J.175.169; 2.J.175.172; 2.J.175.175; 2.J.175.240; 2.J.175.244; 2.J.240.228;2.J.240.229; 2.J.240.230; 2.J.240.231; 2.J.240.236; 2.J.240.237; 2.J.240.238;2.J.240.239; 2.J.240.154; 2.J.240.157; 2.J.240.166; 2.J.240.169; 2.J.240.172; 2.J.240.175; 2.J.240.240; 2.J.240.244; 2.J.244.228; 2.J.244.229; 2.J.244.230;2.J.244.231; 2.J.244.236; 2.J.244.237; 2.J.244.238; 2.J.244.239; 2.J.244.154;2.J.244.157; 2.J.244.166; 2.J.244.169; 2.J.244.172; 2.J.244.175; 2.J.244.240;2.J.244.244。

【 0 7 9 3 】

(2.Lのプロドラッグ)

2.L.228.228; 2.L.228.229; 2.L.228.230;2.L.228.231; 2.L.228.236; 2.L.228.237; 2.L.228.238; 2.L.228.239; 2.L.228.154;2.L.228.157; 2.L.228.166; 2.L.228.169; 2.L.228.172; 2.L.228.175; 2.L.228.240;2.L.228.244; 2.L.229.228; 2.L.229.229; 2.L.229.230; 2.L.229.231; 2.L.229.236;2.L.229.237; 2.L.229.238; 2.L.229.239; 2.L.229.154; 2.L.229.157; 2.L.229.166;2.L.229.169; 2.L.229.172; 2.L.229.175; 2.L.229.240; 2.L.229.244; 2.L.230.228;2.L.230.229; 2.L.230.230; 2.L.230.231; 2.L.230.236; 2.L.230.237; 2.L.230.238;2.L.230.239; 2.L.230.154; 2.L.230.157; 2.L.230.166; 2.L.230.169; 2.L.230.172;2.L.230.175; 2.L.230.240; 2.L.230.244; 2.L.231.228; 2.L.231.229; 2.L.231.230;2.L.231.231; 2.L.231.236; 2.L.231.237; 2.L.231.238; 2.L.231.239; 2.L.231.154;2.L.231.157; 2.L.231.166; 2.L.231.169; 2.L.231.172; 2.L.231.175; 2.L.231.240;2.L.231.244; 2.L.236.228; 2.L.236.229; 2.L.236.230; 2.L.236.231; 2.L.236.236;2.L.236.237; 2.L.236.238; 2.L.236.239; 2.L.236.154; 2.L.236.157; 2.L.236.166;2.L.236.169; 2.L.236.172; 2.L.236.175; 2.L.236.240; 2.L.236.244; 2.L.237.228;2.L.237.229; 2.L.237.230; 2.L.237.231; 2.L.237.236; 2.L.237.237; 2.L.237.238;2.L.237.239; 2.L.237.154; 2.L.237.157; 2.L.237.166; 2.L.237.169; 2.L.237.172;2.L.237.175; 2.L.237.240; 2.L.237.244; 2.L.238.228; 2.L.238.229; 2.L.238.230;2.L.238.231; 2.L.238.236; 2.L.238.237; 2.L.238.238; 2.L.238.239; 2.L.238.154;2.L.238.157; 2.L.238.166; 2.L.238.169; 2.L.238.172; 2.L.238.175; 2.L.238.240;2.L.238.244; 2.L.239.228; 2.L.239.229; 2.L.239.230; 2.L.239.231; 2.L.239.236;2.L.239.237; 2.L.239.238; 2.L.239.239; 2.L.239.154; 2.L.239.157; 2.L.239.166;2.L.239.169; 2.L.239.172; 2.L.239.175; 2.L.239.240; 2.L.239.244; 2.L.154.228;2.L.154.229; 2.L.154.230; 2.L.154.231; 2.L.154.236; 2.L.154.237; 2.L.154.238;2.L.154.239; 2.L.154.154; 2.L.154.157; 2.L.154.166; 2.L.154.169; 2.L.154.172;2.L.154.175; 2.L.154.240; 2.L.154.244; 2.L.157.228; 2.L.157.229; 2.L.157.230;2.L.157.231; 2.L.157.236; 2.L.157.237; 2.L.157.238; 2.L.157.239; 2.L.157.154;2.L.157.157; 2.L.157.166; 2.L.157.169; 2.L.157.172; 2.L.157.175; 2.L.157.240;2.L.157.244; 2.L.166.228; 2.L.166.229; 2.L.166.230; 2.L.166.231; 2.L.166.236;2.L.166.237; 2.L.166.238; 2.L.166.239; 2.L.166.154; 2.L.166.157; 2.L.166.166;2.L.166.169; 2.L.166.172; 2.L.166.175; 2.L.166.240; 2.L.166.244; 2.L.169.228;2.L.169.229; 2.L.169.230; 2.L.169.231; 2.L.169.236; 2.L.169.237; 2.L.169.238;2.L.169.239; 2.L.169.154; 2.L.169.157; 2.L.169.166; 2.L.169.169; 2.L.169.172;2.L.169.175; 2.L.169.240; 2.L.169.244; 2.L.172.228; 2.L.172.229; 2.L.172.230;2.L.172.231; 2.L.172.236; 2.L.172.237; 2.L.172.238; 2.L.172.239; 2.L.172.154;2.L.172.157; 2.L.172.166; 2.L.172.169; 2.L.172.172; 2.L.172.175; 2.L.172.240;2.L.172.244; 2.L.175.228; 2.L.175.229; 2.L.175.230; 2.L.175.231; 2.L.175.236;2.L.175.237; 2.L.175.238; 2.L.175.239; 2.L.175.154; 2.L.175.157; 2.L.175.166;2.L.175.169; 2.L.175.172; 2.L.175.175; 2.L.175.240; 2.L.175.244; 2.L.240.228;2.L.240.229; 2.L.240.230; 2.L.240.231; 2.L.240.236; 2.L.240.237; 2.L.240.238;2.L.240.239; 2.L.240.154; 2.L.240.157; 2.L.240.166; 2.L.240.169; 2.L.240.172; 2.L.240.175; 2.L.240.240; 2.L.240.244; 2.L.244.228; 2.L.244.229; 2.L.244.230;2.L.244.231; 2.L.244.236; 2.L.244.237; 2.L.244.238; 2.L.244.239; 2.L.244.154;2.L.244.157; 2.L.244.166; 2.L.244.169; 2.L.244.172; 2.L.244.175; 2.L.244.240;2.L.244.244。

.175; 2.L.237.240; 2.L.237.244; 2.L.238.228; 2.L.238.229; 2.L.238.230; 2.L.238.231; 2.L.238.236; 2.L.238.237; 2.L.238.238; 2.L.238.239; 2.L.238.154; 2.L.238.157; 2.L.238.166; 2.L.238.169; 2.L.238.172; 2.L.238.175; 2.L.238.240; 2.L.238.244; 2.L.239.228; 2.L.239.229; 2.L.239.230; 2.L.239.231; 2.L.239.236; 2.L.239.237; 2.L.239.238; 2.L.239.239; 2.L.239.154; 2.L.239.157; 2.L.239.166; 2.L.239.169; 2.L.239.172; 2.L.239.175; 2.L.239.240; 2.L.239.244; 2.L.154.228; 2.L.154.229; 2.L.154.230; 2.L.154.231; 2.L.154.236; 2.L.154.237; 2.L.154.238; 2.L.154.239; 2.L.154.154; 2.L.154.157; 2.L.154.166; 2.L.154.169; 2.L.154.172; 2.L.154.175; 2.L.154.240; 2.L.154.244; 2.L.157.228; 2.L.157.229; 2.L.157.230; 2.L.157.231; 2.L.157.236; 2.L.157.237; 2.L.157.238; 2.L.157.239; 2.L.157.154; 2.L.157.157; 2.L.157.166; 2.L.157.169; 2.L.157.172; 2.L.157.175; 2.L.157.240; 2.L.157.244; 2.L.166.228; 2.L.166.229; 2.L.166.230; 2.L.166.231; 2.L.166.236; 2.L.166.237; 2.L.166.238; 2.L.166.239; 2.L.166.154; 2.L.166.157; 2.L.166.166; 2.L.166.169; 2.L.166.172; 2.L.166.175; 2.L.166.240; 2.L.166.244; 2.L.169.228; 2.L.169.229; 2.L.169.230; 2.L.169.231; 2.L.169.236; 2.L.169.237; 2.L.169.238; 2.L.169.239; 2.L.169.154; 2.L.169.157; 2.L.169.166; 2.L.169.169; 2.L.169.172; 2.L.169.175; 2.L.169.240; 2.L.169.244; 2.L.172.228; 2.L.172.229; 2.L.172.230; 2.L.172.231; 2.L.172.236; 2.L.172.237; 2.L.172.238; 2.L.172.239; 2.L.172.154; 2.L.172.157; 2.L.172.166; 2.L.172.169; 2.L.172.172; 2.L.172.175; 2.L.172.240; 2.L.172.244; 2.L.175.228; 2.L.175.229; 2.L.175.230; 2.L.175.231; 2.L.175.236; 2.L.175.237; 2.L.175.238; 2.L.175.239; 2.L.175.154; 2.L.175.157; 2.L.175.166; 2.L.175.169; 2.L.175.172; 2.L.175.175; 2.L.175.240; 2.L.175.244; 2.L.240.228; 2.L.240.229; 2.L.240.230; 2.L.240.231; 2.L.240.236; 2.L.240.237; 2.L.240.238; 2.L.240.239; 2.L.240.154; 2.L.240.157; 2.L.240.166; 2.L.240.169; 2.L.240.172; 2.L.240.175; 2.L.240.240; 2.L.240.244; 2.L.244.228; 2.L.244.229; 2.L.244.230; 2.L.244.231; 2.L.244.236; 2.L.244.237; 2.L.244.238; 2.L.244.239; 2.L.244.154; 2.L.244.157; 2.L.244.166; 2.L.244.169; 2.L.244.172; 2.L.244.175; 2.L.244.240; 2.L.244.244。

【0794】

(2.0のプロドラッグ)

2.0.228.228; 2.0.228.229; 2.0.228.230; 2.0.228.231; 2.0.228.236; 2.0.228.237; 2.0.228.238; 2.0.228.239; 2.0.228.154; 2.0.228.157; 2.0.228.166; 2.0.228.169; 2.0.228.172; 2.0.228.175; 2.0.228.240; 2.0.228.244; 2.0.229.228; 2.0.229.229; 2.0.229.230; 2.0.229.231; 2.0.229.236; 2.0.229.237; 2.0.229.238; 2.0.229.239; 2.0.229.154; 2.0.229.157; 2.0.229.166; 2.0.229.169; 2.0.229.172; 2.0.229.175; 2.0.229.240; 2.0.229.244; 2.0.230.228; 2.0.230.229; 2.0.230.230; 2.0.230.231; 2.0.230.236; 2.0.230.237; 2.0.230.238; 2.0.230.239; 2.0.230.154; 2.0.230.157; 2.0.230.166; 2.0.230.169; 2.0.230.172; 2.0.230.175; 2.0.230.240; 2.0.230.244; 2.0.231.228; 2.0.231.229; 2.0.231.230; 2.0.231.231; 2.0.231.236; 2.0.231.237; 2.0.231.238; 2.0.231.239; 2.0.231.154; 2.0.231.157; 2.0.231.166; 2.0.231.169; 2.0.231.172; 2.0.231.175; 2.0.231.240; 2.0.231.244; 2.0.236.228; 2.0.236.229; 2.0.236.230; 2.0.236.231; 2.0.236.236; 2.0.236.237; 2.0.236.238; 2.0.236.239; 2.0.236.154; 2.0.236.157; 2.0.236.166; 2.0.236.169; 2.0.236.172; 2.0.236.175; 2.0.236.240; 2.0.236.244; 2.0.237.228; 2.0.237.229; 2.0.237.230; 2.0.237.231; 2.0.237.236; 2.0.237.237; 2.0.237.238; 2.0.237.239; 2.0.237.154; 2.0.237.157; 2.0.237.166; 2.0.237.169; 2.0.237.172; 2.0.237.175; 2.0.237.240; 2.0.237.244; 2.0.238.228; 2.0.238.229; 2.0.238.230; 2.0.238.231; 2.0.238.236; 2.0.238.237; 2.0.238.238; 2.0.238.239; 2.0.238.154; 2.0.238.157; 2.0.238.166; 2.0.238.169; 2.0.238.172; 2.0.238.175; 2.0.238.240; 2.0.238.244; 2.0.239.228; 2.0.239.229; 2.0.239.230; 2.0.239.231; 2.0.239.236; 2.0.239.237; 2.0.239.238; 2.0.239.239; 2.0.239.154; 2.0.239.157; 2.0.239.166; 2.0.239.169; 2.0.239.172; 2.0.239.175; 2.0.239.240; 2.0.239.244; 2.0.154.228; 2.0.154.229; 2.0.154.230

;2.0.154.231; 2.0.154.236; 2.0.154.237; 2.0.154.238; 2.0.154.239; 2.0.154.154;2.0.154.157; 2.0.154.166; 2.0.154.169; 2.0.154.172; 2.0.154.175; 2.0.154.240;2.0.154.244; 2.0.157.228; 2.0.157.229; 2.0.157.230; 2.0.157.231; 2.0.157.236;2.0.157.237; 2.0.157.238; 2.0.157.239; 2.0.157.154; 2.0.157.157; 2.0.157.166;2.0.157.169; 2.0.157.172; 2.0.157.175; 2.0.157.240; 2.0.157.244; 2.0.166.228;2.0.166.229; 2.0.166.230; 2.0.166.231; 2.0.166.236; 2.0.166.237; 2.0.166.238;2.0.166.239; 2.0.166.154; 2.0.166.157; 2.0.166.166; 2.0.166.169; 2.0.166.172;2.0.166.175; 2.0.166.240; 2.0.166.244; 2.0.169.228; 2.0.169.229; 2.0.169.230;2.0.169.231; 2.0.169.236; 2.0.169.237; 2.0.169.238; 2.0.169.239; 2.0.169.154;2.0.169.157; 2.0.169.166; 2.0.169.169; 2.0.169.172; 2.0.169.175; 2.0.169.240;2.0.169.244; 2.0.172.228; 2.0.172.229; 2.0.172.230; 2.0.172.231; 2.0.172.236;2.0.172.237; 2.0.172.238; 2.0.172.239; 2.0.172.154; 2.0.172.157; 2.0.172.166;2.0.172.169; 2.0.172.172; 2.0.172.175; 2.0.172.240; 2.0.172.244; 2.0.175.228;2.0.175.229; 2.0.175.230; 2.0.175.231; 2.0.175.236; 2.0.175.237; 2.0.175.238;2.0.175.239; 2.0.175.154; 2.0.175.157; 2.0.175.166; 2.0.175.169; 2.0.175.172;2.0.175.175; 2.0.175.240; 2.0.175.244; 2.0.240.228; 2.0.240.229; 2.0.240.230;2.0.240.231; 2.0.240.236; 2.0.240.237; 2.0.240.238; 2.0.240.239; 2.0.240.154;2.0.240.157; 2.0.240.166; 2.0.240.169; 2.0.240.172; 2.0.240.175; 2.0.240.240;2.0.240.244; 2.0.244.228; 2.0.244.229; 2.0.244.230; 2.0.244.231; 2.0.244.236;2.0.244.237; 2.0.244.238; 2.0.244.239; 2.0.244.154; 2.0.244.157; 2.0.244.166;2.0.244.169; 2.0.244.172; 2.0.244.175; 2.0.244.240; 2.0.244.244。

10
20

【 0 7 9 5 】

(2.Pのプロドラッグ)

2.P.228.228; 2.P.228.229; 2.P.228.230;2.P.228.231; 2.P.228.236; 2.P.228.237; 2.P.228.238; 2.P.228.239; 2.P.228.154;2.P.228.157; 2.P.228.166; 2.P.228.169; 2.P.228.172; 2.P.228.175; 2.P.228.240;2.P.228.244; 2.P.229.228; 2.P.229.229; 2.P.229.230; 2.P.229.231; 2.P.229.236;2.P.229.237; 2.P.229.238; 2.P.229.239; 2.P.229.154; 2.P.229.157; 2.P.229.166;2.P.229.169; 2.P.229.172; 2.P.229.175; 2.P.229.240; 2.P.229.244; 2.P.230.228;2.P.230.229; 2.P.230.230; 2.P.230.231; 2.P.230.236; 2.P.230.237; 2.P.230.238;2.P.230.239; 2.P.230.154; 2.P.230.157; 2.P.230.166; 2.P.230.169; 2.P.230.172;2.P.230.175; 2.P.230.240; 2.P.230.244; 2.P.231.228; 2.P.231.229; 2.P.231.230;2.P.231.231; 2.P.231.236; 2.P.231.237; 2.P.231.238; 2.P.231.239; 2.P.231.154;2.P.231.157; 2.P.231.166; 2.P.231.169; 2.P.231.172; 2.P.231.175; 2.P.231.240;2.P.231.244; 2.P.236.228; 2.P.236.229; 2.P.236.230; 2.P.236.231; 2.P.236.236;2.P.236.237; 2.P.236.238; 2.P.236.239; 2.P.236.154; 2.P.236.157; 2.P.236.166;2.P.236.169; 2.P.236.172; 2.P.236.175; 2.P.236.240; 2.P.236.244; 2.P.237.228;2.P.237.229; 2.P.237.230; 2.P.237.231; 2.P.237.236; 2.P.237.237; 2.P.237.238;2.P.237.239; 2.P.237.154; 2.P.237.157; 2.P.237.166; 2.P.237.169; 2.P.237.172;2.P.237.175; 2.P.237.240; 2.P.237.244; 2.P.238.228; 2.P.238.229; 2.P.238.230;2.P.238.231; 2.P.238.236; 2.P.238.237; 2.P.238.238; 2.P.238.239; 2.P.238.154;2.P.238.157; 2.P.238.166; 2.P.238.169; 2.P.238.172; 2.P.238.175; 2.P.238.240;2.P.238.244; 2.P.239.228; 2.P.239.229; 2.P.239.230; 2.P.239.231; 2.P.239.236;2.P.239.237; 2.P.239.238; 2.P.239.239; 2.P.239.154; 2.P.239.157; 2.P.239.166;2.P.239.169; 2.P.239.172; 2.P.239.175; 2.P.239.240; 2.P.239.244; 2.P.154.228;2.P.154.229; 2.P.154.230; 2.P.154.231; 2.P.154.236; 2.P.154.237; 2.P.154.238;2.P.154.239; 2.P.154.154; 2.P.154.157; 2.P.154.166; 2.P.154.169; 2.P.154.172;2.P.154.175; 2.P.154.240; 2.P.154.244; 2.P.157.228; 2.P.157.229; 2.P.157.230;2.P.157.231; 2.P.157.236; 2.P.157.237; 2.P.157.238; 2.P.157.239; 2.P.157.154;2.P.157.157; 2.P.157.166; 2.P.157.169; 2.P.157.172; 2.P.157.175; 2.P.157.240;2.P.157.244; 2.P.166.228; 2.P.166.229; 2.P.166.230; 2.P.166.231; 2.P.166.236;2.P.166.237; 2.P.166.238; 2.P.166.239; 2.P.

30
40
50

166.154; 2.P.166.157; 2.P.166.166; 2.P.166.169; 2.P.166.172; 2.P.166.175; 2.P.166.240; 2.P.166.244; 2.P.169.228; 2.P.169.229; 2.P.169.230; 2.P.169.231; 2.P.169.236; 2.P.169.237; 2.P.169.238; 2.P.169.239; 2.P.169.154; 2.P.169.157; 2.P.169.166; 2.P.169.169; 2.P.169.172; 2.P.169.175; 2.P.169.240; 2.P.169.244; 2.P.172.228; 2.P.172.229; 2.P.172.230; 2.P.172.231; 2.P.172.236; 2.P.172.237; 2.P.172.238; 2.P.172.239; 2.P.172.154; 2.P.172.157; 2.P.172.166; 2.P.172.169; 2.P.172.172; 2.P.172.175; 2.P.172.240; 2.P.172.244; 2.P.175.228; 2.P.175.229; 2.P.175.230; 2.P.175.231; 2.P.175.236; 2.P.175.237; 2.P.175.238; 2.P.175.239; 2.P.175.154; 2.P.175.157; 2.P.175.166; 2.P.175.169; 2.P.175.172; 2.P.175.175; 2.P.175.240; 2.P.175.244; 2.P.240.228; 2.P.240.229; 2.P.240.230; 2.P.240.231; 2.P.240.236; 2.P.240.237; 2.P.240.238; 2.P.240.239; 2.P.240.154; 2.P.240.157; 2.P.240.166; 2.P.240.169; 2.P.240.172; 2.P.240.175; 2.P.240.240; 2.P.240.244; 2.P.244.228; 2.P.244.229; 2.P.244.230; 2.P.244.231; 2.P.244.236; 2.P.244.237; 2.P.244.238; 2.P.244.239; 2.P.244.154; 2.P.244.157; 2.P.244.166; 2.P.244.169; 2.P.244.172; 2.P.244.175; 2.P.244.240; 2.P.244.244。

【0796】

(2.Uのプロドラッグ)

2.U.228.228; 2.U.228.229; 2.U.228.230; 2.U.228.231; 2.U.228.236; 2.U.228.237; 2.U.228.238; 2.U.228.239; 2.U.228.154; 2.U.228.157; 2.U.228.166; 2.U.228.169; 2.U.228.172; 2.U.228.175; 2.U.228.240; 2.U.228.244; 2.U.229.228; 2.U.229.229; 2.U.229.230; 2.U.229.231; 2.U.229.236; 2.U.229.237; 2.U.229.238; 2.U.229.239; 2.U.229.154; 2.U.229.157; 2.U.229.166; 2.U.229.169; 2.U.229.172; 2.U.229.175; 2.U.229.240; 2.U.229.244; 2.U.230.228; 2.U.230.229; 2.U.230.230; 2.U.230.231; 2.U.230.236; 2.U.230.237; 2.U.230.238; 2.U.230.239; 2.U.230.154; 2.U.230.157; 2.U.230.166; 2.U.230.169; 2.U.230.172; 2.U.230.175; 2.U.230.240; 2.U.230.244; 2.U.231.228; 2.U.231.229; 2.U.231.230; 2.U.231.231; 2.U.231.236; 2.U.231.237; 2.U.231.238; 2.U.231.239; 2.U.231.154; 2.U.231.157; 2.U.231.166; 2.U.231.169; 2.U.231.172; 2.U.231.175; 2.U.231.240; 2.U.231.244; 2.U.236.228; 2.U.236.229; 2.U.236.230; 2.U.236.231; 2.U.236.236; 2.U.236.237; 2.U.236.238; 2.U.236.239; 2.U.236.154; 2.U.236.157; 2.U.236.166; 2.U.236.169; 2.U.236.172; 2.U.236.175; 2.U.236.240; 2.U.236.244; 2.U.237.228; 2.U.237.229; 2.U.237.230; 2.U.237.231; 2.U.237.236; 2.U.237.237; 2.U.237.238; 2.U.237.239; 2.U.237.154; 2.U.237.157; 2.U.237.166; 2.U.237.169; 2.U.237.172; 2.U.237.175; 2.U.237.240; 2.U.237.244; 2.U.238.228; 2.U.238.229; 2.U.238.230; 2.U.238.231; 2.U.238.236; 2.U.238.237; 2.U.238.238; 2.U.238.239; 2.U.238.154; 2.U.238.157; 2.U.238.166; 2.U.238.169; 2.U.238.172; 2.U.238.175; 2.U.238.240; 2.U.238.244; 2.U.239.228; 2.U.239.229; 2.U.239.230; 2.U.239.231; 2.U.239.236; 2.U.239.237; 2.U.239.238; 2.U.239.239; 2.U.239.154; 2.U.239.157; 2.U.239.166; 2.U.239.169; 2.U.239.172; 2.U.239.175; 2.U.239.240; 2.U.239.244; 2.U.154.228; 2.U.154.229; 2.U.154.230; 2.U.154.231; 2.U.154.236; 2.U.154.237; 2.U.154.238; 2.U.154.239; 2.U.154.154; 2.U.154.157; 2.U.154.166; 2.U.154.169; 2.U.154.172; 2.U.154.175; 2.U.154.240; 2.U.154.244; 2.U.157.228; 2.U.157.229; 2.U.157.230; 2.U.157.231; 2.U.157.236; 2.U.157.237; 2.U.157.238; 2.U.157.239; 2.U.157.154; 2.U.157.157; 2.U.157.166; 2.U.157.169; 2.U.157.172; 2.U.157.175; 2.U.157.240; 2.U.157.244; 2.U.166.228; 2.U.166.229; 2.U.166.230; 2.U.166.231; 2.U.166.236; 2.U.166.237; 2.U.166.238; 2.U.166.239; 2.U.166.154; 2.U.166.157; 2.U.166.166; 2.U.166.169; 2.U.166.172; 2.U.166.175; 2.U.166.240; 2.U.166.244; 2.U.169.228; 2.U.169.229; 2.U.169.230; 2.U.169.231; 2.U.169.236; 2.U.169.237; 2.U.169.238; 2.U.169.239; 2.U.169.154; 2.U.169.157; 2.U.169.166; 2.U.169.169; 2.U.169.172; 2.U.169.175; 2.U.169.240; 2.U.169.244; 2.U.172.228; 2.U.172.229; 2.U.172.230; 2.U.172.231; 2.U.172.236; 2.U.172.237; 2.U.172.238; 2.U.172.239; 2.U.172.154; 2.U.172.157; 2.U.172.166; 2.U.172.169; 2.U.172.172; 2.U.172.175

75; 2.U.172.240; 2.U.172.244; 2.U.175.228; 2.U.175.229; 2.U.175.230; 2.U.175.231; 2.U.175.236; 2.U.175.237; 2.U.175.238; 2.U.175.239; 2.U.175.154; 2.U.175.157; 2.U.175.166; 2.U.175.169; 2.U.175.172; 2.U.175.175; 2.U.175.240; 2.U.175.244; 2.U.240.228; 2.U.240.229; 2.U.240.230; 2.U.240.231; 2.U.240.236; 2.U.240.237; 2.U.240.238; 2.U.240.239; 2.U.240.154; 2.U.240.157; 2.U.240.166; 2.U.240.169; 2.U.240.172; 2.U.240.175; 2.U.240.240; 2.U.240.244; 2.U.244.228; 2.U.244.229; 2.U.244.230; 2.U.244.231; 2.U.244.236; 2.U.244.237; 2.U.244.238; 2.U.244.239; 2.U.244.154; 2.U.244.157; 2.U.244.166; 2.U.244.169; 2.U.244.172; 2.U.244.175; 2.U.244.240; 2.U.244.244。

【0797】

10

(2.Wのプロドラッグ)

2.W.228.228; 2.W.228.229; 2.W.228.230; 2.W.228.231; 2.W.228.236; 2.W.228.237; 2.W.228.238; 2.W.228.239; 2.W.228.154; 2.W.228.157; 2.W.228.166; 2.W.228.169; 2.W.228.172; 2.W.228.175; 2.W.228.240; 2.W.228.244; 2.W.229.228; 2.W.229.229; 2.W.229.230; 2.W.229.231; 2.W.229.236; 2.W.229.237; 2.W.229.238; 2.W.229.239; 2.W.229.154; 2.W.229.157; 2.W.229.166; 2.W.229.169; 2.W.229.172; 2.W.229.175; 2.W.229.240; 2.W.229.244; 2.W.230.228; 2.W.230.229; 2.W.230.230; 2.W.230.231; 2.W.230.236; 2.W.230.237; 2.W.230.238; 2.W.230.239; 2.W.230.154; 2.W.230.157; 2.W.230.166; 2.W.230.169; 2.W.230.172; 2.W.230.175; 2.W.230.240; 2.W.230.244; 2.W.231.228; 2.W.231.229; 2.W.231.230; 2.W.231.231; 2.W.231.236; 2.W.231.237; 2.W.231.238; 2.W.231.239; 2.W.231.154; 2.W.231.157; 2.W.231.166; 2.W.231.169; 2.W.231.172; 2.W.231.175; 2.W.231.240; 2.W.231.244; 2.W.236.228; 2.W.236.229; 2.W.236.230; 2.W.236.231; 2.W.236.236; 2.W.236.237; 2.W.236.238; 2.W.236.239; 2.W.236.154; 2.W.236.157; 2.W.236.166; 2.W.236.169; 2.W.236.172; 2.W.236.175; 2.W.236.240; 2.W.236.244; 2.W.237.228; 2.W.237.229; 2.W.237.230; 2.W.237.231; 2.W.237.236; 2.W.237.237; 2.W.237.238; 2.W.237.239; 2.W.237.154; 2.W.237.157; 2.W.237.166; 2.W.237.169; 2.W.237.172; 2.W.237.175; 2.W.237.240; 2.W.237.244; 2.W.238.228; 2.W.238.229; 2.W.238.230; 2.W.238.231; 2.W.238.236; 2.W.238.237; 2.W.238.238; 2.W.238.239; 2.W.238.154; 2.W.238.157; 2.W.238.166; 2.W.238.169; 2.W.238.172; 2.W.238.175; 2.W.238.240; 2.W.238.244; 2.W.239.228; 2.W.239.229; 2.W.239.230; 2.W.239.231; 2.W.239.236; 2.W.239.237; 2.W.239.238; 2.W.239.239; 2.W.239.154; 2.W.239.157; 2.W.239.166; 2.W.239.169; 2.W.239.172; 2.W.239.175; 2.W.239.240; 2.W.239.244; 2.W.154.228; 2.W.154.229; 2.W.154.230; 2.W.154.231; 2.W.154.236; 2.W.154.237; 2.W.154.238; 2.W.154.239; 2.W.154.154; 2.W.154.157; 2.W.154.166; 2.W.154.169; 2.W.154.172; 2.W.154.175; 2.W.154.240; 2.W.154.244; 2.W.157.228; 2.W.157.229; 2.W.157.230; 2.W.157.231; 2.W.157.236; 2.W.157.237; 2.W.157.238; 2.W.157.239; 2.W.157.154; 2.W.157.157; 2.W.157.166; 2.W.157.169; 2.W.157.172; 2.W.157.175; 2.W.157.240; 2.W.157.244; 2.W.166.228; 2.W.166.229; 2.W.166.230; 2.W.166.231; 2.W.166.236; 2.W.166.237; 2.W.166.238; 2.W.166.239; 2.W.166.154; 2.W.166.157; 2.W.166.166; 2.W.166.169; 2.W.166.172; 2.W.166.175; 2.W.166.240; 2.W.166.244; 2.W.169.228; 2.W.169.229; 2.W.169.230; 2.W.169.231; 2.W.169.236; 2.W.169.237; 2.W.169.238; 2.W.169.239; 2.W.169.154; 2.W.169.157; 2.W.169.166; 2.W.169.169; 2.W.169.172; 2.W.169.175; 2.W.169.240; 2.W.169.244; 2.W.172.228; 2.W.172.229; 2.W.172.230; 2.W.172.231; 2.W.172.236; 2.W.172.237; 2.W.172.238; 2.W.172.239; 2.W.172.154; 2.W.172.157; 2.W.172.166; 2.W.172.169; 2.W.172.172; 2.W.172.175; 2.W.172.240; 2.W.172.244; 2.W.175.228; 2.W.175.229; 2.W.175.230; 2.W.175.231; 2.W.175.236; 2.W.175.237; 2.W.175.238; 2.W.175.239; 2.W.175.154; 2.W.175.157; 2.W.175.166; 2.W.175.169; 2.W.175.172; 2.W.175.175; 2.W.175.240; 2.W.175.244; 2.W.240.228; 2.W.240.229; 2.W.240.230; 2.W.240.231; 2.W.240.236; 2.W.240.237; 2.W.240.238; 2.W.240.239; 2.W.240.154; 2.W.240.157; 2.W.240.166; 2.W.240.169; 2.W.240.172; 2.W.240.175; 2.W.240.240; 2.W.240.244; 2.W.244.228; 2.W.244.229; 2.W.244.230; 2.W.244.231; 2.W.244.236; 2.W.244.237; 2.W.244.238; 2.W.244.239; 2.W.244.154; 2.W.244.157; 2.W.244.166; 2.W.244.169; 2.W.244.172; 2.W.244.175; 2.W.244.240; 2.W.244.244。

50

W.244.231; 2.W.244.236; 2.W.244.237; 2.W.244.238; 2.W.244.239; 2.W.244.154; 2.W.244.157; 2.W.244.166; 2.W.244.169; 2.W.244.172; 2.W.244.175; 2.W.244.240; 2.W.244.244。

【0798】

(2.Yのプロドラッグ)

2.Y.228.228; 2.Y.228.229; 2.Y.228.230; 2.Y.228.231; 2.Y.228.236; 2.Y.228.237; 2.Y.228.238; 2.Y.228.239; 2.Y.228.154; 2.Y.228.157; 2.Y.228.166; 2.Y.228.169; 2.Y.228.172; 2.Y.228.175; 2.Y.228.240; 2.Y.228.244; 2.Y.229.228; 2.Y.229.229; 2.Y.229.230; 2.Y.229.231; 2.Y.229.236; 2.Y.229.237; 2.Y.229.238; 2.Y.229.239; 2.Y.229.154; 2.Y.229.157; 2.Y.229.166; 2.Y.229.169; 2.Y.229.172; 2.Y.229.175; 2.Y.229.240; 2.Y.229.244; 2.Y.230.228; 2.Y.230.229; 2.Y.230.230; 2.Y.230.231; 2.Y.230.236; 2.Y.230.237; 2.Y.230.238; 2.Y.230.239; 2.Y.230.154; 2.Y.230.157; 2.Y.230.166; 2.Y.230.169; 2.Y.230.172; 2.Y.230.175; 2.Y.230.240; 2.Y.230.244; 2.Y.231.228; 2.Y.231.229; 2.Y.231.230; 2.Y.231.231; 2.Y.231.236; 2.Y.231.237; 2.Y.231.238; 2.Y.231.239; 2.Y.231.154; 2.Y.231.157; 2.Y.231.166; 2.Y.231.169; 2.Y.231.172; 2.Y.231.175; 2.Y.231.240; 2.Y.231.244; 2.Y.236.228; 2.Y.236.229; 2.Y.236.230; 2.Y.236.231; 2.Y.236.236; 2.Y.236.237; 2.Y.236.238; 2.Y.236.239; 2.Y.236.154; 2.Y.236.157; 2.Y.236.166; 2.Y.236.169; 2.Y.236.172; 2.Y.236.175; 2.Y.236.240; 2.Y.236.244; 2.Y.237.228; 2.Y.237.229; 2.Y.237.230; 2.Y.237.231; 2.Y.237.236; 2.Y.237.237; 2.Y.237.238; 2.Y.237.239; 2.Y.237.154; 2.Y.237.157; 2.Y.237.166; 2.Y.237.169; 2.Y.237.172; 2.Y.237.175; 2.Y.237.240; 2.Y.237.244; 2.Y.238.228; 2.Y.238.229; 2.Y.238.230; 2.Y.238.231; 2.Y.238.236; 2.Y.238.237; 2.Y.238.238; 2.Y.238.239; 2.Y.238.154; 2.Y.238.157; 2.Y.238.166; 2.Y.238.169; 2.Y.238.172; 2.Y.238.175; 2.Y.238.240; 2.Y.238.244; 2.Y.239.228; 2.Y.239.229; 2.Y.239.230; 2.Y.239.231; 2.Y.239.236; 2.Y.239.237; 2.Y.239.238; 2.Y.239.239; 2.Y.239.154; 2.Y.239.157; 2.Y.239.166; 2.Y.239.169; 2.Y.239.172; 2.Y.239.175; 2.Y.239.240; 2.Y.239.244; 2.Y.154.228; 2.Y.154.229; 2.Y.154.230; 2.Y.154.231; 2.Y.154.236; 2.Y.154.237; 2.Y.154.238; 2.Y.154.239; 2.Y.154.154; 2.Y.154.157; 2.Y.154.166; 2.Y.154.169; 2.Y.154.172; 2.Y.154.175; 2.Y.154.240; 2.Y.154.244; 2.Y.157.228; 2.Y.157.229; 2.Y.157.230; 2.Y.157.231; 2.Y.157.236; 2.Y.157.237; 2.Y.157.238; 2.Y.157.239; 2.Y.157.154; 2.Y.157.157; 2.Y.157.166; 2.Y.157.169; 2.Y.157.172; 2.Y.157.175; 2.Y.157.240; 2.Y.157.244; 2.Y.166.228; 2.Y.166.229; 2.Y.166.230; 2.Y.166.231; 2.Y.166.236; 2.Y.166.237; 2.Y.166.238; 2.Y.166.239; 2.Y.166.154; 2.Y.166.157; 2.Y.166.166; 2.Y.166.169; 2.Y.166.172; 2.Y.166.175; 2.Y.166.240; 2.Y.166.244; 2.Y.169.228; 2.Y.169.229; 2.Y.169.230; 2.Y.169.231; 2.Y.169.236; 2.Y.169.237; 2.Y.169.238; 2.Y.169.239; 2.Y.169.154; 2.Y.169.157; 2.Y.169.166; 2.Y.169.169; 2.Y.169.172; 2.Y.169.175; 2.Y.169.240; 2.Y.169.244; 2.Y.172.228; 2.Y.172.229; 2.Y.172.230; 2.Y.172.231; 2.Y.172.236; 2.Y.172.237; 2.Y.172.238; 2.Y.172.239; 2.Y.172.154; 2.Y.172.157; 2.Y.172.166; 2.Y.172.169; 2.Y.172.172; 2.Y.172.175; 2.Y.172.240; 2.Y.172.244; 2.Y.175.228; 2.Y.175.229; 2.Y.175.230; 2.Y.175.231; 2.Y.175.236; 2.Y.175.237; 2.Y.175.238; 2.Y.175.239; 2.Y.175.154; 2.Y.175.157; 2.Y.175.166; 2.Y.175.169; 2.Y.175.172; 2.Y.175.175; 2.Y.175.240; 2.Y.175.244; 2.Y.240.228; 2.Y.240.229; 2.Y.240.230; 2.Y.240.231; 2.Y.240.236; 2.Y.240.237; 2.Y.240.238; 2.Y.240.239; 2.Y.240.154; 2.Y.240.157; 2.Y.240.166; 2.Y.240.169; 2.Y.240.172; 2.Y.240.175; 2.Y.240.240; 2.Y.240.244; 2.Y.244.228; 2.Y.244.229; 2.Y.244.230; 2.Y.244.231; 2.Y.244.236; 2.Y.244.237; 2.Y.244.238; 2.Y.244.239; 2.Y.244.154; 2.Y.244.157; 2.Y.244.166; 2.Y.244.169; 2.Y.244.172; 2.Y.244.175; 2.Y.244.240; 2.Y.244.244。

【0799】

(3.Bのプロドラッグ)

3.B.228.228; 3.B.228.229; 3.B.228.230; 3.B.228.231; 3.B.228.236; 3.B.228.237; 3.B.228.238; 3.B.228.239; 3.B.228.154; 3.B.228.157; 3.B.228.166; 3.B.228.169; 3.B.228.172; 3.B.228.175; 3.B.228.240; 3.B.228.244。

.228.238; 3.B.228.239; 3.B.228.154;3.B.228.157; 3.B.228.166; 3.B.228.169; 3.B.228.172; 3.B.228.175; 3.B.228.240;3.B.228.244; 3.B.229.228; 3.B.229.229; 3.B.229.230; 3.B.229.231; 3.B.229.236;3.B.229.237; 3.B.229.238; 3.B.229.239; 3.B.229.154; 3.B.229.157; 3.B.229.166;3.B.229.169; 3.B.229.172; 3.B.229.175; 3.B.229.240; 3.B.229.244; 3.B.230.228;3.B.230.229; 3.B.230.230; 3.B.230.231; 3.B.230.236; 3.B.230.237; 3.B.230.238;3.B.230.239; 3.B.230.154; 3.B.230.157; 3.B.230.166; 3.B.230.169; 3.B.230.172;3.B.230.175; 3.B.230.240; 3.B.230.244; 3.B.231.228; 3.B.231.229; 3.B.231.230;3.B.231.231; 3.B.231.236; 3.B.231.237; 3.B.231.238; 3.B.231.239; 3.B.231.154;3.B.231.157; 3.B.231.166; 3.B.231.169; 3.B.231.172; 3.B.231.175; 3.B.231.240;3.B.231.244; 3.B.236.228; 3.B.236.229; 3.B.236.230; 3.B.236.231; 3.B.236.236;3.B.236.237; 3.B.236.238; 3.B.236.239; 3.B.236.154; 3.B.236.157; 3.B.236.166;3.B.236.169; 3.B.236.172; 3.B.236.175; 3.B.236.240; 3.B.236.244; 3.B.237.228;3.B.237.229; 3.B.237.230; 3.B.237.231; 3.B.237.236; 3.B.237.237; 3.B.237.238;3.B.237.239; 3.B.237.154; 3.B.237.157; 3.B.237.166; 3.B.237.169; 3.B.237.172;3.B.237.175; 3.B.237.240; 3.B.237.244; 3.B.238.228; 3.B.238.229; 3.B.238.230;3.B.238.231; 3.B.238.236; 3.B.238.237; 3.B.238.238; 3.B.238.239; 3.B.238.154;3.B.238.157; 3.B.238.166; 3.B.238.169; 3.B.238.172; 3.B.238.175; 3.B.238.240;3.B.238.244; 3.B.239.228; 3.B.239.229; 3.B.239.230; 3.B.239.231; 3.B.239.236;3.B.239.237; 3.B.239.238; 3.B.239.239; 3.B.239.154; 3.B.239.157; 3.B.239.166;3.B.239.169; 3.B.239.172; 3.B.239.175; 3.B.239.240; 3.B.239.244; 3.B.154.228;3.B.154.229; 3.B.154.230; 3.B.154.231; 3.B.154.236; 3.B.154.237; 3.B.154.238;3.B.154.239; 3.B.154.154; 3.B.154.157; 3.B.154.166; 3.B.154.169; 3.B.154.172;3.B.154.175; 3.B.154.240; 3.B.154.244; 3.B.157.228; 3.B.157.229; 3.B.157.230;3.B.157.231; 3.B.157.236; 3.B.157.237; 3.B.157.238; 3.B.157.239; 3.B.157.154;3.B.157.157; 3.B.157.166; 3.B.157.169; 3.B.157.172; 3.B.157.175; 3.B.157.240;3.B.157.244; 3.B.166.228; 3.B.166.229; 3.B.166.230; 3.B.166.231; 3.B.166.236;3.B.166.237; 3.B.166.238; 3.B.166.239; 3.B.166.154; 3.B.166.157; 3.B.166.166;3.B.166.169; 3.B.166.172; 3.B.166.175; 3.B.166.240; 3.B.166.244; 3.B.169.228;3.B.169.229; 3.B.169.230; 3.B.169.231; 3.B.169.236; 3.B.169.237; 3.B.169.238;3.B.169.239; 3.B.169.154; 3.B.169.157; 3.B.169.166; 3.B.169.169; 3.B.169.172;3.B.169.175; 3.B.169.240; 3.B.169.244; 3.B.172.228; 3.B.172.229; 3.B.172.230;3.B.172.231; 3.B.172.236; 3.B.172.237; 3.B.172.238; 3.B.172.239; 3.B.172.154;3.B.172.157; 3.B.172.166; 3.B.172.169; 3.B.172.172; 3.B.172.175; 3.B.172.240;3.B.172.244; 3.B.175.228; 3.B.175.229; 3.B.175.230; 3.B.175.231; 3.B.175.236;3.B.175.237; 3.B.175.238; 3.B.175.239; 3.B.175.154; 3.B.175.157; 3.B.175.166;3.B.175.169; 3.B.175.172; 3.B.175.175; 3.B.175.240; 3.B.175.244; 3.B.240.228;3.B.240.229; 3.B.240.230; 3.B.240.231; 3.B.240.236; 3.B.240.237; 3.B.240.238;3.B.240.239; 3.B.240.154; 3.B.240.157; 3.B.240.166; 3.B.240.169; 3.B.240.172; 3.B.240.175; 3.B.240.240; 3.B.240.244; 3.B.244.228; 3.B.244.229; 3.B.244.230;3.B.244.231; 3.B.244.236; 3.B.244.237; 3.B.244.238; 3.B.244.239; 3.B.244.154;3.B.244.157; 3.B.244.166; 3.B.244.169; 3.B.244.172; 3.B.244.175; 3.B.244.240;3.B.244.244。

【0800】

(3.Dのプロドラッグ)

3.D.228.228; 3.D.228.229; 3.D.228.230;3.D.228.231; 3.D.228.236; 3.D.228.237; 3.D.228.238; 3.D.228.239; 3.D.228.154;3.D.228.157; 3.D.228.166; 3.D.228.169; 3.D.228.172; 3.D.228.175; 3.D.228.240;3.D.228.244; 3.D.229.228; 3.D.229.229; 3.D.229.230; 3.D.229.231; 3.D.229.236;3.D.229.237; 3.D.229.238; 3.D.229.239; 3.D.229.154; 3.D.229.157; 3.D.229.166;3.D.229.169; 3.D.229.172; 3.D.229.175; 3.D.229.240; 3.D.229.244; 3.D.230.228;3.D.230.229; 3.D.230.230; 3.D.230.231; 3.D.230.236; 3.D.230.237; 3.D.230.238;3.D.230.239; 3.D.230.154; 3.D.230.157; 3.D.230.166; 3.D.230.169; 3.D.230.172;3.D.230.175; 3.D.230.240; 3.D.230.244; 3.D.231.228; 3.D.231.229; 3.D.231.230;3.D.231.231; 3.D.231.236; 3.D.231.237; 3.D.231.238; 3.D.231.239; 3.D.231.154;3.D.231.157; 3.D.231.166; 3.D.231.169; 3.D.231.172; 3.D.231.175; 3.D.231.240;3.D.231.244; 3.D.236.228; 3.D.236.229; 3.D.236.230; 3.D.236.231; 3.D.236.236;3.D.236.237; 3.D.236.238; 3.D.236.239; 3.D.236.154; 3.D.236.157; 3.D.236.166;3.D.236.169; 3.D.236.172; 3.D.236.175; 3.D.236.240; 3.D.236.244; 3.D.237.228;3.D.237.229; 3.D.237.230; 3.D.237.231; 3.D.237.236; 3.D.237.237; 3.D.237.238;3.D.237.239; 3.D.237.154; 3.D.237.157; 3.D.237.166; 3.D.237.169; 3.D.237.172;3.D.237.175; 3.D.237.240; 3.D.237.244; 3.D.238.228; 3.D.238.229; 3.D.238.230;3.D.238.231; 3.D.238.236; 3.D.238.237; 3.D.238.238; 3.D.238.239; 3.D.238.154;3.D.238.157; 3.D.238.166; 3.D.238.169; 3.D.238.172; 3.D.238.175; 3.D.238.240;3.D.238.244; 3.D.239.228; 3.D.239.229; 3.D.239.230; 3.D.239.231; 3.D.239.236;3.D.239.237; 3.D.239.238; 3.D.239.239; 3.D.239.154; 3.D.239.157; 3.D.239.166;3.D.239.169; 3.D.239.172; 3.D.239.175; 3.D.239.240; 3.D.239.244; 3.D.154.228;3.D.154.229; 3.D.154.230; 3.D.154.231; 3.D.154.236; 3.D.154.237; 3.D.154.238;3.D.154.239; 3.D.154.154; 3.D.154.157; 3.D.154.166; 3.D.154.169; 3.D.154.172;3.D.154.175; 3.D.154.240; 3.D.154.244; 3.D.157.228; 3.D.157.229; 3.D.157.230;3.D.157.231; 3.D.157.236; 3.D.157.237; 3.D.157.238; 3.D.157.239; 3.D.157.154;3.D.157.157; 3.D.157.166; 3.D.157.169; 3.D.157.172; 3.D.157.175; 3.D.157.240;3.D.157.244; 3.D.166.228; 3.D.166.229; 3.D.166.230; 3.D.166.231; 3.D.166.236;3.D.166.237; 3.D.166.238; 3.D.166.239; 3.D.166.154; 3.D.166.157; 3.D.166.166;3.D.166.169; 3.D.166.172; 3.D.166.175; 3.D.166.240; 3.D.166.244; 3.D.169.228;3.D.169.229; 3.D.169.230; 3.D.169.231; 3.D.169.236; 3.D.169.237; 3.D.169.238;3.D.169.239; 3.D.169.154; 3.D.169.157; 3.D.169.166; 3.D.169.169; 3.D.169.172;3.D.169.175; 3.D.169.240; 3.D.169.244; 3.D.172.228; 3.D.172.229; 3.D.172.230;3.D.172.231; 3.D.172.236; 3.D.172.237; 3.D.172.238; 3.D.172.239; 3.D.172.154;3.D.172.157; 3.D.172.166; 3.D.172.169; 3.D.172.172; 3.D.172.175; 3.D.172.240;3.D.172.244; 3.D.175.228; 3.D.175.229; 3.D.175.230; 3.D.175.231; 3.D.175.236;3.D.175.237; 3.D.175.238; 3.D.175.239; 3.D.175.154; 3.D.175.157; 3.D.175.166;3.D.175.169; 3.D.175.172; 3.D.175.175; 3.D.175.240; 3.D.175.244; 3.D.240.228;3.D.240.229; 3.D.240.230; 3.D.240.231; 3.D.240.236; 3.D.240.237; 3.D.240.238;3.D.240.239; 3.D.240.154; 3.D.240.157; 3.D.240.166; 3.D.240.169; 3.D.240.172; 3.D.240.175; 3.D.240.240; 3.D.240.244; 3.D.244.228; 3.D.244.229; 3.D.244.230;3.D.244.231; 3.D.244.236; 3.D.244.237; 3.D.244.238; 3.D.244.239; 3.D.244.154;3.D.244.157; 3.D.244.166; 3.D.244.169; 3.D.244.172; 3.D.244.175; 3.D.244.240;3.D.244.244。

169; 3.D.230.172;3.D.230.175; 3.D.230.240; 3.D.230.244; 3.D.231.228; 3.D.231.229
 ; 3.D.231.230;3.D.231.231; 3.D.231.236; 3.D.231.237; 3.D.231.238; 3.D.231.239; 3
 .D.231.154;3.D.231.157; 3.D.231.166; 3.D.231.169; 3.D.231.172; 3.D.231.175; 3.D.
 231.240;3.D.231.244; 3.D.236.228; 3.D.236.229; 3.D.236.230; 3.D.236.231; 3.D.236
 .236;3.D.236.237; 3.D.236.238; 3.D.236.239; 3.D.236.154; 3.D.236.157; 3.D.236.16
 6;3.D.236.169; 3.D.236.172; 3.D.236.175; 3.D.236.240; 3.D.236.244; 3.D.237.228;3
 .D.237.229; 3.D.237.230; 3.D.237.231; 3.D.237.236; 3.D.237.237; 3.D.237.238;3.D.
 237.239; 3.D.237.154; 3.D.237.157; 3.D.237.166; 3.D.237.169; 3.D.237.172;3.D.237
 .175; 3.D.237.240; 3.D.237.244; 3.D.238.228; 3.D.238.229; 3.D.238.230;3.D.238.23
 1; 3.D.238.236; 3.D.238.237; 3.D.238.238; 3.D.238.239; 3.D.238.154;3.D.238.157; 10
 3.D.238.166; 3.D.238.169; 3.D.238.172; 3.D.238.175; 3.D.238.240;3.D.238.244; 3.D
 .239.228; 3.D.239.229; 3.D.239.230; 3.D.239.231; 3.D.239.236;3.D.239.237; 3.D.23
 9.238; 3.D.239.239; 3.D.239.154; 3.D.239.157; 3.D.239.166;3.D.239.169; 3.D.239.1
 72; 3.D.239.175; 3.D.239.240; 3.D.239.244; 3.D.154.228;3.D.154.229; 3.D.154.230;
 3.D.154.231; 3.D.154.236; 3.D.154.237; 3.D.154.238;3.D.154.239; 3.D.154.154; 3.
 D.154.157; 3.D.154.166; 3.D.154.169; 3.D.154.172;3.D.154.175; 3.D.154.240; 3.D.1
 54.244; 3.D.157.228; 3.D.157.229; 3.D.157.230;3.D.157.231; 3.D.157.236; 3.D.157.
 237; 3.D.157.238; 3.D.157.239; 3.D.157.154;3.D.157.157; 3.D.157.166; 3.D.157.169
 ; 3.D.157.172; 3.D.157.175; 3.D.157.240;3.D.157.244; 3.D.166.228; 3.D.166.229; 3
 .D.166.230; 3.D.166.231; 3.D.166.236;3.D.166.237; 3.D.166.238; 3.D.166.239; 3.D. 20
 166.154; 3.D.166.157; 3.D.166.166;3.D.166.169; 3.D.166.172; 3.D.166.175; 3.D.166
 .240; 3.D.166.244; 3.D.169.228;3.D.169.229; 3.D.169.230; 3.D.169.231; 3.D.169.23
 6; 3.D.169.237; 3.D.169.238;3.D.169.239; 3.D.169.154; 3.D.169.157; 3.D.169.166;
 3.D.169.169; 3.D.169.172;3.D.169.175; 3.D.169.240; 3.D.169.244; 3.D.172.228; 3.D
 .172.229; 3.D.172.230;3.D.172.231; 3.D.172.236; 3.D.172.237; 3.D.172.238; 3.D.17
 2.239; 3.D.172.154;3.D.172.157; 3.D.172.166; 3.D.172.169; 3.D.172.172; 3.D.172.1
 75; 3.D.172.240;3.D.172.244; 3.D.175.228; 3.D.175.229; 3.D.175.230; 3.D.175.231;
 3.D.175.236;3.D.175.237; 3.D.175.238; 3.D.175.239; 3.D.175.154; 3.D.175.157; 3.
 D.175.166;3.D.175.169; 3.D.175.172; 3.D.175.175; 3.D.175.240; 3.D.175.244; 3.D.2
 40.228;3.D.240.229; 3.D.240.230; 3.D.240.231; 3.D.240.236; 3.D.240.237; 3.D.240. 30
 238;3.D.240.239; 3.D.240.154; 3.D.240.157; 3.D.240.166; 3.D.240.169; 3.D.240.172
 ;3.D.240.175; 3.D.240.240; 3.D.240.244; 3.D.244.228; 3.D.244.229; 3.D.244.230;3.
 D.244.231; 3.D.244.236; 3.D.244.237; 3.D.244.238; 3.D.244.239; 3.D.244.154;3.D.2
 44.157; 3.D.244.166; 3.D.244.169; 3.D.244.172; 3.D.244.175; 3.D.244.240;3.D.244.
 244。

【0801】

(3.Eのプロドラッグ)

3.E.228.228; 3.E.228.229; 3.E.228.230;3.E.228.231; 3.E.228.236; 3.E.228.237; 3.E
 .228.238; 3.E.228.239; 3.E.228.154;3.E.228.157; 3.E.228.166; 3.E.228.169; 3.E.22
 8.172; 3.E.228.175; 3.E.228.240;3.E.228.244; 3.E.229.228; 3.E.229.229; 3.E.229.2 40
 30; 3.E.229.231; 3.E.229.236;3.E.229.237; 3.E.229.238; 3.E.229.239; 3.E.229.154;
 3.E.229.157; 3.E.229.166;3.E.229.169; 3.E.229.172; 3.E.229.175; 3.E.229.240; 3.
 E.229.244; 3.E.230.228;3.E.230.229; 3.E.230.230; 3.E.230.231; 3.E.230.236; 3.E.2
 30.237; 3.E.230.238;3.E.230.239; 3.E.230.154; 3.E.230.157; 3.E.230.166; 3.E.230.
 169; 3.E.230.172;3.E.230.175; 3.E.230.240; 3.E.230.244; 3.E.231.228; 3.E.231.229
 ; 3.E.231.230;3.E.231.231; 3.E.231.236; 3.E.231.237; 3.E.231.238; 3.E.231.239; 3
 .E.231.154;3.E.231.157; 3.E.231.166; 3.E.231.169; 3.E.231.172; 3.E.231.175; 3.E.
 231.240;3.E.231.244; 3.E.236.228; 3.E.236.229; 3.E.236.230; 3.E.236.231; 3.E.236
 .236;3.E.236.237; 3.E.236.238; 3.E.236.239; 3.E.236.154; 3.E.236.157; 3.E.236.16
 6;3.E.236.169; 3.E.236.172; 3.E.236.175; 3.E.236.240; 3.E.236.244; 3.E.237.228;3 50
 237.229; 3.E.237.230; 3.E.237.231; 3.E.237.236; 3.E.237.237; 3.E.237.238;3.E.

.E.237.229; 3.E.237.230; 3.E.237.231; 3.E.237.236; 3.E.237.237; 3.E.237.238; 3.E.237.239; 3.E.237.154; 3.E.237.157; 3.E.237.166; 3.E.237.169; 3.E.237.172; 3.E.237.175; 3.E.237.240; 3.E.237.244; 3.E.238.228; 3.E.238.229; 3.E.238.230; 3.E.238.231; 3.E.238.236; 3.E.238.237; 3.E.238.238; 3.E.238.239; 3.E.238.154; 3.E.238.157; 3.E.238.166; 3.E.238.169; 3.E.238.172; 3.E.238.175; 3.E.238.240; 3.E.238.244; 3.E.239.228; 3.E.239.229; 3.E.239.230; 3.E.239.231; 3.E.239.236; 3.E.239.237; 3.E.239.238; 3.E.239.239; 3.E.239.154; 3.E.239.157; 3.E.239.166; 3.E.239.169; 3.E.239.172; 3.E.239.175; 3.E.239.240; 3.E.239.244; 3.E.154.228; 3.E.154.229; 3.E.154.230; 3.E.154.231; 3.E.154.236; 3.E.154.237; 3.E.154.238; 3.E.154.239; 3.E.154.154; 3.E.154.157; 3.E.154.166; 3.E.154.169; 3.E.154.172; 3.E.154.175; 3.E.154.240; 3.E.154.244; 3.E.157.228; 3.E.157.229; 3.E.157.230; 3.E.157.231; 3.E.157.236; 3.E.157.237; 3.E.157.238; 3.E.157.239; 3.E.157.154; 3.E.157.157; 3.E.157.166; 3.E.157.169; 3.E.157.172; 3.E.157.175; 3.E.157.240; 3.E.157.244; 3.E.166.228; 3.E.166.229; 3.E.166.230; 3.E.166.231; 3.E.166.236; 3.E.166.237; 3.E.166.238; 3.E.166.239; 3.E.166.154; 3.E.166.157; 3.E.166.166; 3.E.166.169; 3.E.166.172; 3.E.166.175; 3.E.166.240; 3.E.166.244; 3.E.169.228; 3.E.169.229; 3.E.169.230; 3.E.169.231; 3.E.169.236; 3.E.169.237; 3.E.169.238; 3.E.169.239; 3.E.169.154; 3.E.169.157; 3.E.169.166; 3.E.169.169; 3.E.169.172; 3.E.169.175; 3.E.169.240; 3.E.169.244; 3.E.172.228; 3.E.172.229; 3.E.172.230; 3.E.172.231; 3.E.172.236; 3.E.172.237; 3.E.172.238; 3.E.172.239; 3.E.172.154; 3.E.172.157; 3.E.172.166; 3.E.172.169; 3.E.172.172; 3.E.172.175; 3.E.172.240; 3.E.172.244; 3.E.175.228; 3.E.175.229; 3.E.175.230; 3.E.175.231; 3.E.175.236; 3.E.175.237; 3.E.175.238; 3.E.175.239; 3.E.175.154; 3.E.175.157; 3.E.175.166; 3.E.175.169; 3.E.175.172; 3.E.175.175; 3.E.175.240; 3.E.175.244; 3.E.240.228; 3.E.240.229; 3.E.240.230; 3.E.240.231; 3.E.240.236; 3.E.240.237; 3.E.240.238; 3.E.240.239; 3.E.240.154; 3.E.240.157; 3.E.240.166; 3.E.240.169; 3.E.240.172; 3.E.240.175; 3.E.240.240; 3.E.240.244; 3.E.244.228; 3.E.244.229; 3.E.244.230; 3.E.244.231; 3.E.244.236; 3.E.244.237; 3.E.244.238; 3.E.244.239; 3.E.244.154; 3.E.244.157; 3.E.244.166; 3.E.244.169; 3.E.244.172; 3.E.244.175; 3.E.244.240; 3.E.244.244。

【 0 8 0 2 】

(3.Gのプロドラッグ)

3.G.228.228; 3.G.228.229; 3.G.228.230; 3.G.228.231; 3.G.228.236; 3.G.228.237; 3.G.228.238; 3.G.228.239; 3.G.228.154; 3.G.228.157; 3.G.228.166; 3.G.228.169; 3.G.228.172; 3.G.228.175; 3.G.228.240; 3.G.228.244; 3.G.229.228; 3.G.229.229; 3.G.229.230; 3.G.229.231; 3.G.229.236; 3.G.229.237; 3.G.229.238; 3.G.229.239; 3.G.229.154; 3.G.229.157; 3.G.229.166; 3.G.229.169; 3.G.229.172; 3.G.229.175; 3.G.229.240; 3.G.229.244; 3.G.230.228; 3.G.230.229; 3.G.230.230; 3.G.230.231; 3.G.230.236; 3.G.230.237; 3.G.230.238; 3.G.230.239; 3.G.230.154; 3.G.230.157; 3.G.230.166; 3.G.230.169; 3.G.230.172; 3.G.230.175; 3.G.230.240; 3.G.230.244; 3.G.231.228; 3.G.231.229; 3.G.231.230; 3.G.231.231; 3.G.231.236; 3.G.231.237; 3.G.231.238; 3.G.231.239; 3.G.231.154; 3.G.231.157; 3.G.231.166; 3.G.231.169; 3.G.231.172; 3.G.231.175; 3.G.231.240; 3.G.231.244; 3.G.236.228; 3.G.236.229; 3.G.236.230; 3.G.236.231; 3.G.236.236; 3.G.236.237; 3.G.236.238; 3.G.236.239; 3.G.236.154; 3.G.236.157; 3.G.236.166; 3.G.236.169; 3.G.236.172; 3.G.236.175; 3.G.236.240; 3.G.236.244; 3.G.237.228; 3.G.237.229; 3.G.237.230; 3.G.237.231; 3.G.237.236; 3.G.237.237; 3.G.237.238; 3.G.237.239; 3.G.237.154; 3.G.237.157; 3.G.237.166; 3.G.237.169; 3.G.237.172; 3.G.237.175; 3.G.237.240; 3.G.237.244; 3.G.238.228; 3.G.238.229; 3.G.238.230; 3.G.238.231; 3.G.238.236; 3.G.238.237; 3.G.238.238; 3.G.238.239; 3.G.238.154; 3.G.238.157; 3.G.238.166; 3.G.238.169; 3.G.238.172; 3.G.238.175; 3.G.238.240; 3.G.238.244; 3.G.239.228; 3.G.239.229; 3.G.239.230; 3.G.239.231; 3.G.239.236; 3.G.239.237; 3.G.23

9.238; 3.G.239.239; 3.G.239.154; 3.G.239.157; 3.G.239.166;3.G.239.169; 3.G.239.172; 3.G.239.175; 3.G.239.240; 3.G.239.244; 3.G.154.228;3.G.154.229; 3.G.154.230; 3.G.154.231; 3.G.154.236; 3.G.154.237; 3.G.154.238;3.G.154.239; 3.G.154.154; 3.G.154.157; 3.G.154.166; 3.G.154.169; 3.G.154.172;3.G.154.175; 3.G.154.240; 3.G.154.244; 3.G.157.228; 3.G.157.229; 3.G.157.230;3.G.157.231; 3.G.157.236; 3.G.157.237; 3.G.157.238; 3.G.157.239; 3.G.157.154;3.G.157.157; 3.G.157.166; 3.G.157.169; 3.G.157.172; 3.G.157.175; 3.G.157.240;3.G.157.244; 3.G.166.228; 3.G.166.229; 3.G.166.230; 3.G.166.231; 3.G.166.236;3.G.166.237; 3.G.166.238; 3.G.166.239; 3.G.166.154; 3.G.166.157; 3.G.166.166;3.G.166.169; 3.G.166.172; 3.G.166.175; 3.G.166.240; 3.G.166.244; 3.G.169.228;3.G.169.229; 3.G.169.230; 3.G.169.231; 3.G.169.236; 3.G.169.237; 3.G.169.238;3.G.169.239; 3.G.169.154; 3.G.169.157; 3.G.169.166; 3.G.169.169; 3.G.169.172;3.G.169.175; 3.G.169.240; 3.G.169.244; 3.G.172.228; 3.G.172.229; 3.G.172.230;3.G.172.231; 3.G.172.236; 3.G.172.237; 3.G.172.238; 3.G.172.239; 3.G.172.154;3.G.172.157; 3.G.172.166; 3.G.172.169; 3.G.172.172; 3.G.172.175; 3.G.172.240;3.G.172.244; 3.G.175.228; 3.G.175.229; 3.G.175.230; 3.G.175.231; 3.G.175.236;3.G.175.237; 3.G.175.238; 3.G.175.239; 3.G.175.154; 3.G.175.157; 3.G.175.166;3.G.175.169; 3.G.175.172; 3.G.175.175; 3.G.175.240; 3.G.175.244; 3.G.240.228;3.G.240.229; 3.G.240.230; 3.G.240.231; 3.G.240.236; 3.G.240.237; 3.G.240.238;3.G.240.239; 3.G.240.154; 3.G.240.157; 3.G.240.166; 3.G.240.169; 3.G.240.172; 3.G.240.175; 3.G.240.240; 3.G.240.244; 3.G.244.228; 3.G.244.229; 3.G.244.230;3.G.244.231; 3.G.244.236; 3.G.244.237; 3.G.244.238; 3.G.244.239; 3.G.244.154;3.G.244.157; 3.G.244.166; 3.G.244.169; 3.G.244.172; 3.G.244.175; 3.G.244.240;3.G.244.244。

【0803】

(3.Iのプロドラッグ)

3.I.228.228; 3.I.228.229; 3.I.228.230;3.I.228.231; 3.I.228.236; 3.I.228.237; 3.I.228.238; 3.I.228.239; 3.I.228.154;3.I.228.157; 3.I.228.166; 3.I.228.169; 3.I.228.172; 3.I.228.175; 3.I.228.240;3.I.228.244; 3.I.229.228; 3.I.229.229; 3.I.229.230; 3.I.229.231; 3.I.229.236;3.I.229.237; 3.I.229.238; 3.I.229.239; 3.I.229.154; 3.I.229.157; 3.I.229.166;3.I.229.169; 3.I.229.172; 3.I.229.175; 3.I.229.240; 3.I.229.244; 3.I.230.228;3.I.230.229; 3.I.230.230; 3.I.230.231; 3.I.230.236; 3.I.230.237; 3.I.230.238;3.I.230.239; 3.I.230.154; 3.I.230.157; 3.I.230.166; 3.I.230.169; 3.I.230.172;3.I.230.175; 3.I.230.240; 3.I.230.244; 3.I.231.228; 3.I.231.229; 3.I.231.230;3.I.231.231; 3.I.231.236; 3.I.231.237; 3.I.231.238; 3.I.231.239; 3.I.231.154;3.I.231.157; 3.I.231.166; 3.I.231.169; 3.I.231.172; 3.I.231.175; 3.I.231.240;3.I.231.244; 3.I.236.228; 3.I.236.229; 3.I.236.230; 3.I.236.231; 3.I.236.236;3.I.236.237; 3.I.236.238; 3.I.236.239; 3.I.236.154; 3.I.236.157; 3.I.236.166;3.I.236.169; 3.I.236.172; 3.I.236.175; 3.I.236.240; 3.I.236.244; 3.I.237.228;3.I.237.229; 3.I.237.230; 3.I.237.231; 3.I.237.236; 3.I.237.237; 3.I.237.238;3.I.237.239; 3.I.237.154; 3.I.237.157; 3.I.237.166; 3.I.237.169; 3.I.237.172;3.I.237.175; 3.I.237.240; 3.I.237.244; 3.I.238.228; 3.I.238.229; 3.I.238.230;3.I.238.231; 3.I.238.236; 3.I.238.237; 3.I.238.238; 3.I.238.239; 3.I.238.154;3.I.238.157; 3.I.238.166; 3.I.238.169; 3.I.238.172; 3.I.238.175; 3.I.238.240;3.I.238.244; 3.I.239.228; 3.I.239.229; 3.I.239.230; 3.I.239.231; 3.I.239.236;3.I.239.237; 3.I.239.238; 3.I.239.239; 3.I.239.154; 3.I.239.157; 3.I.239.166;3.I.239.169; 3.I.239.172; 3.I.239.175; 3.I.239.240; 3.I.239.244; 3.I.154.228;3.I.154.229; 3.I.154.230; 3.I.154.231; 3.I.154.236; 3.I.154.237; 3.I.154.238;3.I.154.239; 3.I.154.154; 3.I.154.157; 3.I.154.166; 3.I.154.169; 3.I.154.172;3.I.154.175; 3.I.154.240; 3.I.154.244; 3.I.157.228; 3.I.157.229; 3.I.157.230;3.I.157.231; 3.I.157.236; 3.I.157.237; 3.I.157.238; 3.I.157.239; 3.I.157.154;3.I.157.157; 3.I.157.166; 3.I.157.169

10

(3.Iのプロドラッグ)

20

30

40

50

.172.229; 3.J.172.230; 3.J.172.231;3.J.172.236; 3.J.172.237; 3.J.172.238; 3.J.172.239; 3.J.172.154; 3.J.172.157;3.J.172.166; 3.J.172.169; 3.J.172.172; 3.J.172.175; 3.J.172.240; 3.J.172.244;3.J.175.228; 3.J.175.229; 3.J.175.230; 3.J.175.231; 3.J.175.236; 3.J.175.237;3.J.175.238; 3.J.175.239; 3.J.175.154; 3.J.175.157; 3.J.175.166; 3.J.175.169;3.J.175.172; 3.J.175.175; 3.J.175.240; 3.J.175.244; 3.J.240.228; 3.J.240.229;3.J.240.230; 3.J.240.231; 3.J.240.236; 3.J.240.237; 3.J.240.238; 3.J.240.239;3.J.240.154; 3.J.240.157; 3.J.240.166; 3.J.240.169; 3.J.240.172; 3.J.240.175;3.J.240.240; 3.J.240.244; 3.J.244.228; 3.J.244.229; 3.J.244.230; 3.J.244.231;3.J.244.236; 3.J.244.237; 3.J.244.238; 3.J.244.239; 3.J.244.154; 3.J.244.157;3.J.244.166; 3.J.244.169; 3.J.244.172; 3.J.244.175; 3.J.244.240; 3.J.244.244。

10

【0805】

(3.Lのプロドラッグ)

3.L.228.228; 3.L.228.229; 3.L.228.230;3.L.228.231; 3.L.228.236; 3.L.228.237; 3.L.228.238; 3.L.228.239; 3.L.228.154;3.L.228.157; 3.L.228.166; 3.L.228.169; 3.L.228.172; 3.L.228.175; 3.L.228.240;3.L.228.244; 3.L.229.228; 3.L.229.229; 3.L.229.230; 3.L.229.231; 3.L.229.236;3.L.229.237; 3.L.229.238; 3.L.229.239; 3.L.229.154; 3.L.229.157; 3.L.229.166;3.L.229.169; 3.L.229.172; 3.L.229.175; 3.L.229.240; 3.L.229.244; 3.L.230.228;3.L.230.229; 3.L.230.230; 3.L.230.231; 3.L.230.236; 3.L.230.237; 3.L.230.238;3.L.230.239; 3.L.230.154; 3.L.230.157; 3.L.230.166; 3.L.230.169; 3.L.230.172;3.L.230.175; 3.L.230.240; 3.L.230.244; 3.L.231.228; 3.L.231.229; 3.L.231.230;3.L.231.231; 3.L.231.236; 3.L.231.237; 3.L.231.238; 3.L.231.239; 3.L.231.154;3.L.231.157; 3.L.231.166; 3.L.231.169; 3.L.231.172; 3.L.231.175; 3.L.231.240;3.L.231.244; 3.L.236.228; 3.L.236.229; 3.L.236.230; 3.L.236.231; 3.L.236.236;3.L.236.237; 3.L.236.238; 3.L.236.239; 3.L.236.154; 3.L.236.157; 3.L.236.166;3.L.236.169; 3.L.236.172; 3.L.236.175; 3.L.236.240; 3.L.236.244; 3.L.237.228;3.L.237.229; 3.L.237.230; 3.L.237.231; 3.L.237.236; 3.L.237.237; 3.L.237.238;3.L.237.239; 3.L.237.154; 3.L.237.157; 3.L.237.166; 3.L.237.169; 3.L.237.172;3.L.237.175; 3.L.237.240; 3.L.237.244; 3.L.238.228; 3.L.238.229; 3.L.238.230;3.L.238.231; 3.L.238.236; 3.L.238.237; 3.L.238.238; 3.L.238.239; 3.L.238.154;3.L.238.157; 3.L.238.166; 3.L.238.169; 3.L.238.172; 3.L.238.175; 3.L.238.240;3.L.238.244; 3.L.239.228; 3.L.239.229; 3.L.239.230; 3.L.239.231; 3.L.239.236;3.L.239.237; 3.L.239.238; 3.L.239.239; 3.L.239.154; 3.L.239.157; 3.L.239.166;3.L.239.169; 3.L.239.172; 3.L.239.175; 3.L.239.240; 3.L.239.244; 3.L.154.228;3.L.154.229; 3.L.154.230; 3.L.154.231; 3.L.154.236; 3.L.154.237; 3.L.154.238;3.L.154.239; 3.L.154.154; 3.L.154.157; 3.L.154.166; 3.L.154.169; 3.L.154.172;3.L.154.175; 3.L.154.240; 3.L.154.244; 3.L.157.228; 3.L.157.229; 3.L.157.230;3.L.157.231; 3.L.157.236; 3.L.157.237; 3.L.157.238; 3.L.157.239; 3.L.157.154;3.L.157.157; 3.L.157.166; 3.L.157.169; 3.L.157.172; 3.L.157.175; 3.L.157.240;3.L.157.244; 3.L.166.228; 3.L.166.229; 3.L.166.230; 3.L.166.231; 3.L.166.236;3.L.166.237; 3.L.166.238; 3.L.166.239; 3.L.166.154; 3.L.166.157; 3.L.166.166;3.L.166.169; 3.L.166.172; 3.L.166.175; 3.L.166.240; 3.L.166.244; 3.L.169.228;3.L.169.229; 3.L.169.230; 3.L.169.231; 3.L.169.236; 3.L.169.237; 3.L.169.238;3.L.169.239; 3.L.169.154; 3.L.169.157; 3.L.169.166; 3.L.169.169; 3.L.169.172;3.L.169.175; 3.L.169.240; 3.L.169.244; 3.L.172.228; 3.L.172.229; 3.L.172.230;3.L.172.231; 3.L.172.236; 3.L.172.237; 3.L.172.238; 3.L.172.239; 3.L.172.154;3.L.172.157; 3.L.172.166; 3.L.172.169; 3.L.172.172; 3.L.172.175; 3.L.172.240;3.L.172.244; 3.L.175.228; 3.L.175.229; 3.L.175.230; 3.L.175.231; 3.L.175.236;3.L.175.237; 3.L.175.238; 3.L.175.239; 3.L.175.154; 3.L.175.157; 3.L.175.166;3.L.175.169; 3.L.175.172; 3.L.175.175; 3.L.175.240; 3.L.175.244; 3.L.240.228;3.L.240.229; 3.L.240.230; 3.L.240.231; 3.L.240.236; 3.L.240.237; 3.L.240.

20

30

40

50

238;3.L.240.239; 3.L.240.154; 3.L.240.157; 3.L.240.166; 3.L.240.169; 3.L.240.172
;3.L.240.175; 3.L.240.240; 3.L.240.244; 3.L.244.228; 3.L.244.229; 3.L.244.230;3.
L.244.231; 3.L.244.236; 3.L.244.237; 3.L.244.238; 3.L.244.239; 3.L.244.154;3.L.2
44.157; 3.L.244.166; 3.L.244.169; 3.L.244.172; 3.L.244.175; 3.L.244.240;3.L.244.
244。

【0806】

(3.0のプロドラッグ)

3.0.228.228; 3.0.228.229; 3.0.228.230;3.0.228.231; 3.0.228.236; 3.0.228.237; 3.0
.228.238; 3.0.228.239; 3.0.228.154;3.0.228.157; 3.0.228.166; 3.0.228.169; 3.0.22
8.172; 3.0.228.175; 3.0.228.240;3.0.228.244; 3.0.229.228; 3.0.229.229; 3.0.229.2 10
30; 3.0.229.231; 3.0.229.236;3.0.229.237; 3.0.229.238; 3.0.229.239; 3.0.229.154;
3.0.229.157; 3.0.229.166;3.0.229.169; 3.0.229.172; 3.0.229.175; 3.0.229.240; 3.
0.229.244; 3.0.230.228;3.0.230.229; 3.0.230.230; 3.0.230.231; 3.0.230.236; 3.0.2
30.237; 3.0.230.238;3.0.230.239; 3.0.230.154; 3.0.230.157; 3.0.230.166; 3.0.230.
169; 3.0.230.172;3.0.230.175; 3.0.230.240; 3.0.230.244; 3.0.231.228; 3.0.231.229
; 3.0.231.230;3.0.231.231; 3.0.231.236; 3.0.231.237; 3.0.231.238; 3.0.231.239; 3
.0.231.154;3.0.231.157; 3.0.231.166; 3.0.231.169; 3.0.231.172; 3.0.231.175; 3.0.
231.240;3.0.231.244; 3.0.236.228; 3.0.236.229; 3.0.236.230; 3.0.236.231; 3.0.236
.236;3.0.236.237; 3.0.236.238; 3.0.236.239; 3.0.236.154; 3.0.236.157; 3.0.236.16
6;3.0.236.169; 3.0.236.172; 3.0.236.175; 3.0.236.240; 3.0.236.244; 3.0.237.228;3 20
.0.237.229; 3.0.237.230; 3.0.237.231; 3.0.237.236; 3.0.237.237; 3.0.237.238;3.0.
237.239; 3.0.237.154; 3.0.237.157; 3.0.237.166; 3.0.237.169; 3.0.237.172;3.0.237
.175; 3.0.237.240; 3.0.237.244; 3.0.238.228; 3.0.238.229; 3.0.238.230;3.0.238.23
1; 3.0.238.236; 3.0.238.237; 3.0.238.238; 3.0.238.239; 3.0.238.154;3.0.238.157;
3.0.238.166; 3.0.238.169; 3.0.238.172; 3.0.238.175; 3.0.238.240;3.0.238.244; 3.0
.239.228; 3.0.239.229; 3.0.239.230; 3.0.239.231; 3.0.239.236;3.0.239.237; 3.0.23
9.238; 3.0.239.239; 3.0.239.154; 3.0.239.157; 3.0.239.166;3.0.239.169; 3.0.239.1
72; 3.0.239.175; 3.0.239.240; 3.0.239.244; 3.0.154.228;3.0.154.229; 3.0.154.230;
3.0.154.231; 3.0.154.236; 3.0.154.237; 3.0.154.238;3.0.154.239; 3.0.154.154; 3.
0.154.157; 3.0.154.166; 3.0.154.169; 3.0.154.172;3.0.154.175; 3.0.154.240; 3.0.1 30
54.244; 3.0.157.228; 3.0.157.229; 3.0.157.230;3.0.157.231; 3.0.157.236; 3.0.157.
237; 3.0.157.238; 3.0.157.239; 3.0.157.154;3.0.157.157; 3.0.157.166; 3.0.157.169
; 3.0.157.172; 3.0.157.175; 3.0.157.240;3.0.157.244; 3.0.166.228; 3.0.166.229; 3
.0.166.230; 3.0.166.231; 3.0.166.236;3.0.166.237; 3.0.166.238; 3.0.166.239; 3.0.
166.154; 3.0.166.157; 3.0.166.166;3.0.166.169; 3.0.166.172; 3.0.166.175; 3.0.166
.240; 3.0.166.244; 3.0.169.228;3.0.169.229; 3.0.169.230; 3.0.169.231; 3.0.169.23
6; 3.0.169.237; 3.0.169.238;3.0.169.239; 3.0.169.154; 3.0.169.157; 3.0.169.166;
3.0.169.169; 3.0.169.172;3.0.169.175; 3.0.169.240; 3.0.169.244; 3.0.172.228; 3.0
.172.229; 3.0.172.230;3.0.172.231; 3.0.172.236; 3.0.172.237; 3.0.172.238; 3.0.17
2.239; 3.0.172.154;3.0.172.157; 3.0.172.166; 3.0.172.169; 3.0.172.172; 3.0.172.1 40
75; 3.0.172.240;3.0.172.244; 3.0.175.228; 3.0.175.229; 3.0.175.230; 3.0.175.231;
3.0.175.236;3.0.175.237; 3.0.175.238; 3.0.175.239; 3.0.175.154; 3.0.175.157; 3.
0.175.166;3.0.175.169; 3.0.175.172; 3.0.175.175; 3.0.175.240; 3.0.175.244; 3.0.2
40.228;3.0.240.229; 3.0.240.230; 3.0.240.231; 3.0.240.236; 3.0.240.237; 3.0.240.
238;3.0.240.239; 3.0.240.154; 3.0.240.157; 3.0.240.166; 3.0.240.169; 3.0.240.172
;3.0.240.175; 3.0.240.240; 3.0.240.244; 3.0.244.228; 3.0.244.229; 3.0.244.230;3.
0.244.231; 3.0.244.236; 3.0.244.237; 3.0.244.238; 3.0.244.239; 3.0.244.154;3.0.2
44.157; 3.0.244.166; 3.0.244.169; 3.0.244.172; 3.0.244.175; 3.0.244.240;3.0.244.
244。

【0807】

(3.Pのプロドラッグ)

3.P.228.228; 3.P.228.229; 3.P.228.230;3.P.228.231; 3.P.228.236; 3.P.228.237; 3.P.
 .228.238; 3.P.228.239; 3.P.228.154;3.P.228.157; 3.P.228.166; 3.P.228.169; 3.P.22
 8.172; 3.P.228.175; 3.P.228.240;3.P.228.244; 3.P.229.228; 3.P.229.229; 3.P.229.2
 30; 3.P.229.231; 3.P.229.236;3.P.229.237; 3.P.229.238; 3.P.229.239; 3.P.229.154;
 3.P.229.157; 3.P.229.166;3.P.229.169; 3.P.229.172; 3.P.229.175; 3.P.229.240; 3.
 P.229.244; 3.P.230.228;3.P.230.229; 3.P.230.230; 3.P.230.231; 3.P.230.236; 3.P.2
 30.237; 3.P.230.238;3.P.230.239; 3.P.230.154; 3.P.230.157; 3.P.230.166; 3.P.230.
 169; 3.P.230.172;3.P.230.175; 3.P.230.240; 3.P.230.244; 3.P.231.228; 3.P.231.229
 ; 3.P.231.230;3.P.231.231; 3.P.231.236; 3.P.231.237; 3.P.231.238; 3.P.231.239; 3 10
 .P.231.154;3.P.231.157; 3.P.231.166; 3.P.231.169; 3.P.231.172; 3.P.231.175; 3.P.
 231.240;3.P.231.244; 3.P.236.228; 3.P.236.229; 3.P.236.230; 3.P.236.231; 3.P.236
 .236; 3.P.236.237;3.P.236.238; 3.P.236.239; 3.P.236.154; 3.P.236.157; 3.P.236.16
 6; 3.P.236.169;3.P.236.172; 3.P.236.175; 3.P.236.240; 3.P.236.244; 3.P.237.228;
 3.P.237.229;3.P.237.230; 3.P.237.231; 3.P.237.236; 3.P.237.237; 3.P.237.238; 3.P
 .237.239;3.P.237.154; 3.P.237.157; 3.P.237.166; 3.P.237.169; 3.P.237.172; 3.P.23
 7.175;3.P.237.240; 3.P.237.244; 3.P.238.228; 3.P.238.229; 3.P.238.230; 3.P.238.2
 31;3.P.238.236; 3.P.238.237; 3.P.238.238; 3.P.238.239; 3.P.238.154; 3.P.238.157;
 3.P.238.166; 3.P.238.169; 3.P.238.172; 3.P.238.175; 3.P.238.240; 3.P.238.244;3.P
 .239.228; 3.P.239.229; 3.P.239.230; 3.P.239.231; 3.P.239.236; 3.P.239.237;3.P.23 20
 9.238; 3.P.239.239; 3.P.239.154; 3.P.239.157; 3.P.239.166; 3.P.239.169;3.P.239.1
 72; 3.P.239.175; 3.P.239.240; 3.P.239.244; 3.P.154.228; 3.P.154.229;3.P.154.230;
 3.P.154.231; 3.P.154.236; 3.P.154.237; 3.P.154.238; 3.P.154.239;3.P.154.154; 3.
 P.154.157; 3.P.154.166; 3.P.154.169; 3.P.154.172; 3.P.154.175;3.P.154.240; 3.P.1
 54.244; 3.P.157.228; 3.P.157.229; 3.P.157.230; 3.P.157.231;3.P.157.236; 3.P.157.
 237; 3.P.157.238; 3.P.157.239; 3.P.157.154; 3.P.157.157;3.P.157.166; 3.P.157.169
 ; 3.P.157.172; 3.P.157.175; 3.P.157.240; 3.P.157.244;3.P.166.228; 3.P.166.229; 3
 .P.166.230; 3.P.166.231; 3.P.166.236; 3.P.166.237;3.P.166.238; 3.P.166.239; 3.P.
 166.154; 3.P.166.157; 3.P.166.166; 3.P.166.169;3.P.166.172; 3.P.166.175; 3.P.166
 .240; 3.P.166.244; 3.P.169.228; 3.P.169.229;3.P.169.230; 3.P.169.231; 3.P.169.23 30
 6; 3.P.169.237; 3.P.169.238; 3.P.169.239;3.P.169.154; 3.P.169.157; 3.P.169.166;
 3.P.169.169; 3.P.169.172; 3.P.169.175;3.P.169.240; 3.P.169.244; 3.P.172.228; 3.P
 .172.229; 3.P.172.230; 3.P.172.231;3.P.172.236; 3.P.172.237; 3.P.172.238; 3.P.17
 2.239; 3.P.172.154; 3.P.172.157;3.P.172.166; 3.P.172.169; 3.P.172.172; 3.P.172.1
 75; 3.P.172.240; 3.P.172.244;3.P.175.228; 3.P.175.229; 3.P.175.230; 3.P.175.231;
 3.P.175.236; 3.P.175.237;3.P.175.238; 3.P.175.239; 3.P.175.154; 3.P.175.157; 3.
 P.175.166; 3.P.175.169;3.P.175.172; 3.P.175.175; 3.P.175.240; 3.P.175.244; 3.P.2
 40.228; 3.P.240.229;3.P.240.230; 3.P.240.231; 3.P.240.236; 3.P.240.237; 3.P.240.
 238; 3.P.240.239;3.P.240.154; 3.P.240.157; 3.P.240.166; 3.P.240.169; 3.P.240.172
 ; 3.P.240.175;3.P.240.240; 3.P.240.244; 3.P.244.228; 3.P.244.229; 3.P.244.230; 3 40
 .P.244.231;3.P.244.236; 3.P.244.237; 3.P.244.238; 3.P.244.239; 3.P.244.154; 3.P.
 244.157;3.P.244.166; 3.P.244.169; 3.P.244.172; 3.P.244.175; 3.P.244.240; 3.P.244
 .244。

【0808】

(3.Uのプロドラッグ)

3.U.228.228; 3.U.228.229; 3.U.228.230;3.U.228.231; 3.U.228.236; 3.U.228.237; 3.U
 .228.238; 3.U.228.239; 3.U.228.154;3.U.228.157; 3.U.228.166; 3.U.228.169; 3.U.22
 8.172; 3.U.228.175; 3.U.228.240;3.U.228.244; 3.U.229.228; 3.U.229.229; 3.U.229.2
 30; 3.U.229.231; 3.U.229.236;3.U.229.237; 3.U.229.238; 3.U.229.239; 3.U.229.154;
 3.U.229.157; 3.U.229.166;3.U.229.169; 3.U.229.172; 3.U.229.175; 3.U.229.240; 3. 50
 240.228; 3.U.240.229;3.U.240.230; 3.U.240.231; 3.U.240.236; 3.U.240.237; 3.U.240.
 238; 3.U.240.239;3.U.240.154; 3.U.240.157; 3.U.240.166; 3.U.240.169; 3.U.240.172
 ; 3.U.240.175;3.U.240.240; 3.U.240.244; 3.U.244.228; 3.U.244.229; 3.U.244.230; 3

U.229.244; 3.U.230.228;3.U.230.229; 3.U.230.230; 3.U.230.231; 3.U.230.236; 3.U.230.237; 3.U.230.238;3.U.230.239; 3.U.230.154; 3.U.230.157; 3.U.230.166; 3.U.230.169; 3.U.230.172;3.U.230.175; 3.U.230.240; 3.U.230.244; 3.U.231.228; 3.U.231.229; 3.U.231.230;3.U.231.231; 3.U.231.236; 3.U.231.237; 3.U.231.238; 3.U.231.239; 3.U.231.154;3.U.231.157; 3.U.231.166; 3.U.231.169; 3.U.231.172; 3.U.231.175; 3.U.231.240;3.U.231.244; 3.U.236.228; 3.U.236.229; 3.U.236.230; 3.U.236.231; 3.U.236.236;3.U.236.237; 3.U.236.238; 3.U.236.239; 3.U.236.154; 3.U.236.157; 3.U.236.166;3.U.236.169; 3.U.236.172; 3.U.236.175; 3.U.236.240; 3.U.236.244; 3.U.237.228;3.U.237.229; 3.U.237.230; 3.U.237.231; 3.U.237.236; 3.U.237.237; 3.U.237.238;3.U.237.239; 3.U.237.154; 3.U.237.157; 3.U.237.166; 3.U.237.169; 3.U.237.172;3.U.237.175; 3.U.237.240; 3.U.237.244; 3.U.238.228; 3.U.238.229; 3.U.238.230;3.U.238.231; 3.U.238.236; 3.U.238.237; 3.U.238.238; 3.U.238.239; 3.U.238.154;3.U.238.157; 3.U.238.166; 3.U.238.169; 3.U.238.172; 3.U.238.175; 3.U.238.240;3.U.238.244; 3.U.239.228; 3.U.239.229; 3.U.239.230; 3.U.239.231; 3.U.239.236;3.U.239.237; 3.U.239.238; 3.U.239.239; 3.U.239.154; 3.U.239.157; 3.U.239.166;3.U.239.169; 3.U.239.172; 3.U.239.175; 3.U.239.240; 3.U.239.244; 3.U.154.228;3.U.154.229; 3.U.154.230; 3.U.154.231; 3.U.154.236; 3.U.154.237; 3.U.154.238;3.U.154.239; 3.U.154.154; 3.U.154.157; 3.U.154.166; 3.U.154.169; 3.U.154.172;3.U.154.175; 3.U.154.240; 3.U.154.244; 3.U.157.228; 3.U.157.229; 3.U.157.230;3.U.157.231; 3.U.157.236; 3.U.157.237; 3.U.157.238; 3.U.157.239; 3.U.157.154;3.U.157.157; 3.U.157.166; 3.U.157.169; 3.U.157.172; 3.U.157.175; 3.U.157.240;3.U.157.244; 3.U.166.228; 3.U.166.229; 3.U.166.230; 3.U.166.231; 3.U.166.236;3.U.166.237; 3.U.166.238; 3.U.166.239; 3.U.166.154; 3.U.166.157; 3.U.166.166;3.U.166.169; 3.U.166.172; 3.U.166.175; 3.U.166.240; 3.U.166.244; 3.U.169.228;3.U.169.229; 3.U.169.230; 3.U.169.231; 3.U.169.236; 3.U.169.237; 3.U.169.238;3.U.169.239; 3.U.169.154; 3.U.169.157; 3.U.169.166; 3.U.169.169; 3.U.169.172;3.U.169.175; 3.U.169.240; 3.U.169.244; 3.U.172.228; 3.U.172.229; 3.U.172.230;3.U.172.231; 3.U.172.236; 3.U.172.237; 3.U.172.238; 3.U.172.239; 3.U.172.154;3.U.172.157; 3.U.172.166; 3.U.172.169; 3.U.172.172; 3.U.172.175; 3.U.172.240;3.U.172.244; 3.U.175.228; 3.U.175.229; 3.U.175.230; 3.U.175.231; 3.U.175.236;3.U.175.237; 3.U.175.238; 3.U.175.239; 3.U.175.154; 3.U.175.157; 3.U.175.166;3.U.175.169; 3.U.175.172; 3.U.175.175; 3.U.175.240; 3.U.175.244; 3.U.240.228;3.U.240.229; 3.U.240.230; 3.U.240.231; 3.U.240.236; 3.U.240.237; 3.U.240.238;3.U.240.239; 3.U.240.154; 3.U.240.157; 3.U.240.166; 3.U.240.169; 3.U.240.172; 3.U.240.175; 3.U.240.240; 3.U.240.244; 3.U.244.228; 3.U.244.229; 3.U.244.230;3.U.244.231; 3.U.244.236; 3.U.244.237; 3.U.244.238; 3.U.244.239; 3.U.244.154;3.U.244.157; 3.U.244.166; 3.U.244.169; 3.U.244.172; 3.U.244.175; 3.U.244.240;3.U.244.244。

【0809】

(3.Wのプロドラッグ)

3.W.228.228; 3.W.228.229; 3.W.228.230;3.W.228.231; 3.W.228.236; 3.W.228.237; 3.W.228.238; 3.W.228.239; 3.W.228.154;3.W.228.157; 3.W.228.166; 3.W.228.169; 3.W.228.172; 3.W.228.175; 3.W.228.240;3.W.228.244; 3.W.229.228; 3.W.229.229; 3.W.229.230; 3.W.229.231; 3.W.229.236;3.W.229.237; 3.W.229.238; 3.W.229.239; 3.W.229.154; 3.W.229.157; 3.W.229.166;3.W.229.169; 3.W.229.172; 3.W.229.175; 3.W.229.240; 3.W.229.244; 3.W.230.228;3.W.230.229; 3.W.230.230; 3.W.230.231; 3.W.230.236; 3.W.230.237; 3.W.230.238;3.W.230.239; 3.W.230.154; 3.W.230.157; 3.W.230.166; 3.W.230.169; 3.W.230.172;3.W.230.175; 3.W.230.240; 3.W.230.244; 3.W.231.228; 3.W.231.229; 3.W.231.230;3.W.231.231; 3.W.231.236; 3.W.231.237; 3.W.231.238; 3.W.231.239; 3.W.231.154;3.W.231.157; 3.W.231.166; 3.W.231.169; 3.W.231.172; 3.W.231.175; 3.W.231.240;3.W.231.244; 3.W.236.228; 3.W.236.229; 3.W.236.230; 3.W.236.231; 3.W.236

.236;3.W.236.237; 3.W.236.238; 3.W.236.239; 3.W.236.154; 3.W.236.157; 3.W.236.166;3.W.236.169; 3.W.236.172; 3.W.236.175; 3.W.236.240; 3.W.236.244; 3.W.237.228;3.W.237.229; 3.W.237.230; 3.W.237.231; 3.W.237.236; 3.W.237.237; 3.W.237.238;3.W.237.239; 3.W.237.154; 3.W.237.157; 3.W.237.166; 3.W.237.169; 3.W.237.172;3.W.237.175; 3.W.237.240; 3.W.237.244; 3.W.238.228; 3.W.238.229; 3.W.238.230;3.W.238.231; 3.W.238.236; 3.W.238.237; 3.W.238.238; 3.W.238.239; 3.W.238.154;3.W.238.157; 3.W.238.166; 3.W.238.169; 3.W.238.172; 3.W.238.175; 3.W.238.240;3.W.238.244; 3.W.239.228; 3.W.239.229; 3.W.239.230; 3.W.239.231; 3.W.239.236;3.W.239.237; 3.W.239.238; 3.W.239.239; 3.W.239.154; 3.W.239.157; 3.W.239.166;3.W.239.169; 3.W.239.172; 3.W.239.175; 3.W.239.240; 3.W.239.244; 3.W.154.228;3.W.154.229; 3.W.154.230; 3.W.154.231; 3.W.154.236; 3.W.154.237; 3.W.154.238;3.W.154.239; 3.W.154.154; 3.W.154.157; 3.W.154.166; 3.W.154.169; 3.W.154.172;3.W.154.175; 3.W.154.240; 3.W.154.244; 3.W.157.228; 3.W.157.229; 3.W.157.230;3.W.157.231; 3.W.157.236; 3.W.157.237; 3.W.157.238; 3.W.157.239; 3.W.157.154;3.W.157.157; 3.W.157.166; 3.W.157.169; 3.W.157.172; 3.W.157.175; 3.W.157.240;3.W.157.244; 3.W.166.228; 3.W.166.229; 3.W.166.230; 3.W.166.231; 3.W.166.236; 3.W.166.237;3.W.166.238; 3.W.166.239; 3.W.166.154; 3.W.166.157; 3.W.166.166; 3.W.166.169;3.W.166.172; 3.W.166.175; 3.W.166.240; 3.W.166.244; 3.W.169.228; 3.W.169.229;3.W.169.230; 3.W.169.231; 3.W.169.236; 3.W.169.237; 3.W.169.238; 3.W.169.239;3.W.169.154; 3.W.169.157; 3.W.169.166; 3.W.169.169; 3.W.169.172; 3.W.169.175;3.W.169.240; 3.W.169.244; 3.W.172.228; 3.W.172.229; 3.W.172.230; 3.W.172.231;3.W.172.236; 3.W.172.237; 3.W.172.238; 3.W.172.239; 3.W.172.154; 3.W.172.157;3.W.172.166; 3.W.172.169; 3.W.172.172; 3.W.172.175; 3.W.172.240; 3.W.172.244;3.W.175.228; 3.W.175.229; 3.W.175.230; 3.W.175.231; 3.W.175.236; 3.W.175.237;3.W.175.238; 3.W.175.239; 3.W.175.154; 3.W.175.157; 3.W.175.166; 3.W.175.169;3.W.175.172; 3.W.175.175; 3.W.175.240; 3.W.175.244; 3.W.240.228; 3.W.240.229;3.W.240.230; 3.W.240.231; 3.W.240.236; 3.W.240.237; 3.W.240.238; 3.W.240.239;3.W.240.154; 3.W.240.157; 3.W.240.166; 3.W.240.169; 3.W.240.172; 3.W.240.175;3.W.240.240; 3.W.240.244; 3.W.244.228; 3.W.244.229; 3.W.244.230; 3.W.244.231; 3.W.244.236;3.W.244.237; 3.W.244.238; 3.W.244.239; 3.W.244.154; 3.W.244.157; 3.W.244.166;3.W.244.169; 3.W.244.172; 3.W.244.175; 3.W.244.240; 3.W.244.244。

【0810】

(3.Yのプロドラッグ)

3.Y.228.228; 3.Y.228.229; 3.Y.228.230;3.Y.228.231; 3.Y.228.236; 3.Y.228.237; 3.Y.228.238; 3.Y.228.239; 3.Y.228.154;3.Y.228.157; 3.Y.228.166; 3.Y.228.169; 3.Y.228.172; 3.Y.228.175; 3.Y.228.240;3.Y.228.244; 3.Y.229.228; 3.Y.229.229; 3.Y.229.230; 3.Y.229.231; 3.Y.229.236;3.Y.229.237; 3.Y.229.238; 3.Y.229.239; 3.Y.229.154; 3.Y.229.157; 3.Y.229.166;3.Y.229.169; 3.Y.229.172; 3.Y.229.175; 3.Y.229.240; 3.Y.229.244; 3.Y.230.228;3.Y.230.229; 3.Y.230.230; 3.Y.230.231; 3.Y.230.236; 3.Y.230.237; 3.Y.230.238;3.Y.230.239; 3.Y.230.154; 3.Y.230.157; 3.Y.230.166; 3.Y.230.169; 3.Y.230.172;3.Y.230.175; 3.Y.230.240; 3.Y.230.244; 3.Y.231.228; 3.Y.231.229; 3.Y.231.230;3.Y.231.231; 3.Y.231.236; 3.Y.231.237; 3.Y.231.238; 3.Y.231.239; 3.Y.231.154;3.Y.231.157; 3.Y.231.166; 3.Y.231.169; 3.Y.231.172; 3.Y.231.175; 3.Y.231.240;3.Y.231.244; 3.Y.236.228; 3.Y.236.229; 3.Y.236.230; 3.Y.236.231; 3.Y.236.236;3.Y.236.237; 3.Y.236.238; 3.Y.236.239; 3.Y.236.154; 3.Y.236.157; 3.Y.236.166;3.Y.236.169; 3.Y.236.172; 3.Y.236.175; 3.Y.236.240; 3.Y.236.244; 3.Y.237.228;3.Y.237.229; 3.Y.237.230; 3.Y.237.231; 3.Y.237.236; 3.Y.237.237; 3.Y.237.238;3.Y.237.239; 3.Y.237.154; 3.Y.237.157; 3.Y.237.166; 3.Y.237.169; 3.Y.237.172;3.Y.237.175; 3.Y.237.240; 3.Y.237.244; 3.Y.238.228; 3.Y.238.229; 3.Y.238.230;3.Y.238.231; 3.Y.238.236; 3.Y.238.237; 3.Y.238.238; 3.Y.238.239; 3.Y.238.154; 3.Y.238.157;

3.Y.238.166; 3.Y.238.169; 3.Y.238.172; 3.Y.238.175; 3.Y.238.240; 3.Y.238.244; 3.Y.
 .239.228; 3.Y.239.229; 3.Y.239.230; 3.Y.239.231; 3.Y.239.236; 3.Y.239.237; 3.Y.23
 9.238; 3.Y.239.239; 3.Y.239.154; 3.Y.239.157; 3.Y.239.166; 3.Y.239.169; 3.Y.239.1
 72; 3.Y.239.175; 3.Y.239.240; 3.Y.239.244; 3.Y.154.228; 3.Y.154.229; 3.Y.154.230;
 3.Y.154.231; 3.Y.154.236; 3.Y.154.237; 3.Y.154.238; 3.Y.154.239; 3.Y.154.154; 3.
 Y.154.157; 3.Y.154.166; 3.Y.154.169; 3.Y.154.172; 3.Y.154.175; 3.Y.154.240; 3.Y.1
 54.244; 3.Y.157.228; 3.Y.157.229; 3.Y.157.230; 3.Y.157.231; 3.Y.157.236; 3.Y.157.
 237; 3.Y.157.238; 3.Y.157.239; 3.Y.157.154; 3.Y.157.157; 3.Y.157.166; 3.Y.157.169
 ; 3.Y.157.172; 3.Y.157.175; 3.Y.157.240; 3.Y.157.244; 3.Y.166.228; 3.Y.166.229; 3
 .Y.166.230; 3.Y.166.231; 3.Y.166.236; 3.Y.166.237; 3.Y.166.238; 3.Y.166.239; 3.Y. 10
 166.154; 3.Y.166.157; 3.Y.166.166; 3.Y.166.169; 3.Y.166.172; 3.Y.166.175; 3.Y.166
 .240; 3.Y.166.244; 3.Y.169.228; 3.Y.169.229; 3.Y.169.230; 3.Y.169.231; 3.Y.169.23
 6; 3.Y.169.237; 3.Y.169.238; 3.Y.169.239; 3.Y.169.154; 3.Y.169.157; 3.Y.169.166;
 3.Y.169.169; 3.Y.169.172; 3.Y.169.175; 3.Y.169.240; 3.Y.169.244; 3.Y.172.228; 3.Y
 .172.229; 3.Y.172.230; 3.Y.172.231; 3.Y.172.236; 3.Y.172.237; 3.Y.172.238; 3.Y.17
 2.239; 3.Y.172.154; 3.Y.172.157; 3.Y.172.166; 3.Y.172.169; 3.Y.172.172; 3.Y.172.1
 75; 3.Y.172.240; 3.Y.172.244; 3.Y.175.228; 3.Y.175.229; 3.Y.175.230; 3.Y.175.231;
 3.Y.175.236; 3.Y.175.237; 3.Y.175.238; 3.Y.175.239; 3.Y.175.154; 3.Y.175.157; 3.
 Y.175.166; 3.Y.175.169; 3.Y.175.172; 3.Y.175.175; 3.Y.175.240; 3.Y.175.244; 3.Y.2
 40.228; 3.Y.240.229; 3.Y.240.230; 3.Y.240.231; 3.Y.240.236; 3.Y.240.237; 3.Y.240. 20
 238; 3.Y.240.239; 3.Y.240.154; 3.Y.240.157; 3.Y.240.166; 3.Y.240.169; 3.Y.240.172
 ; 3.Y.240.175; 3.Y.240.240; 3.Y.240.244; 3.Y.244.228; 3.Y.244.229; 3.Y.244.230; 3
 .Y.244.231; 3.Y.244.236; 3.Y.244.237; 3.Y.244.238; 3.Y.244.239; 3.Y.244.154; 3.Y.
 244.157; 3.Y.244.166; 3.Y.244.169; 3.Y.244.172; 3.Y.244.175; 3.Y.244.240; 3.Y.244
 .244。

【0811】

(4.Bのプロドラッグ)

4.B.228.228; 4.B.228.229; 4.B.228.230; 4.B.228.231; 4.B.228.236; 4.B.228.237; 4.B
 .228.238; 4.B.228.239; 4.B.228.154; 4.B.228.157; 4.B.228.166; 4.B.228.169; 4.B.22
 8.172; 4.B.228.175; 4.B.228.240; 4.B.228.244; 4.B.229.228; 4.B.229.229; 4.B.229.2 30
 30; 4.B.229.231; 4.B.229.236; 4.B.229.237; 4.B.229.238; 4.B.229.239; 4.B.229.154;
 4.B.229.157; 4.B.229.166; 4.B.229.169; 4.B.229.172; 4.B.229.175; 4.B.229.240; 4.
 B.229.244; 4.B.230.228; 4.B.230.229; 4.B.230.230; 4.B.230.231; 4.B.230.236; 4.B.2
 30.237; 4.B.230.238; 4.B.230.239; 4.B.230.154; 4.B.230.157; 4.B.230.166; 4.B.230.
 169; 4.B.230.172; 4.B.230.175; 4.B.230.240; 4.B.230.244; 4.B.231.228; 4.B.231.229
 ; 4.B.231.230; 4.B.231.231; 4.B.231.236; 4.B.231.237; 4.B.231.238; 4.B.231.239; 4
 .B.231.154; 4.B.231.157; 4.B.231.166; 4.B.231.169; 4.B.231.172; 4.B.231.175; 4.B.
 231.240; 4.B.231.244; 4.B.236.228; 4.B.236.229; 4.B.236.230; 4.B.236.231; 4.B.236
 .236; 4.B.236.237; 4.B.236.238; 4.B.236.239; 4.B.236.154; 4.B.236.157; 4.B.236.16
 6; 4.B.236.169; 4.B.236.172; 4.B.236.175; 4.B.236.240; 4.B.236.244; 4.B.237.228; 40
 4.B.237.229; 4.B.237.230; 4.B.237.231; 4.B.237.236; 4.B.237.237; 4.B.237.238; 4.B
 .237.239; 4.B.237.154; 4.B.237.157; 4.B.237.166; 4.B.237.169; 4.B.237.172; 4.B.23
 7.175; 4.B.237.240; 4.B.237.244; 4.B.238.228; 4.B.238.229; 4.B.238.230; 4.B.238.2
 31; 4.B.238.236; 4.B.238.237; 4.B.238.238; 4.B.238.239; 4.B.238.154; 4.B.238.157;
 4.B.238.166; 4.B.238.169; 4.B.238.172; 4.B.238.175; 4.B.238.240; 4.B.238.244; 4.B
 .239.228; 4.B.239.229; 4.B.239.230; 4.B.239.231; 4.B.239.236; 4.B.239.237; 4.B.23
 9.238; 4.B.239.239; 4.B.239.154; 4.B.239.157; 4.B.239.166; 4.B.239.169; 4.B.239.1
 72; 4.B.239.175; 4.B.239.240; 4.B.239.244; 4.B.154.228; 4.B.154.229; 4.B.154.230;
 4.B.154.231; 4.B.154.236; 4.B.154.237; 4.B.154.238; 4.B.154.239; 4.B.154.154; 4.
 B.154.157; 4.B.154.166; 4.B.154.169; 4.B.154.172; 4.B.154.175; 4.B.154.240; 4.B.1 50

10

20

20

30

40

50

6; 4.D.169.237; 4.D.169.238;4.D.169.239; 4.D.169.154; 4.D.169.157; 4.D.169.166;
4.D.169.169; 4.D.169.172;4.D.169.175; 4.D.169.240; 4.D.169.244; 4.D.172.228; 4.D.
.172.229; 4.D.172.230;4.D.172.231; 4.D.172.236; 4.D.172.237; 4.D.172.238; 4.D.17
2.239; 4.D.172.154;4.D.172.157; 4.D.172.166; 4.D.172.169; 4.D.172.172; 4.D.172.1
75; 4.D.172.240;4.D.172.244; 4.D.175.228; 4.D.175.229; 4.D.175.230; 4.D.175.231;
4.D.175.236;4.D.175.237; 4.D.175.238; 4.D.175.239; 4.D.175.154; 4.D.175.157; 4.
D.175.166;4.D.175.169; 4.D.175.172; 4.D.175.175; 4.D.175.240; 4.D.175.244; 4.D.2
40.228;4.D.240.229; 4.D.240.230; 4.D.240.231; 4.D.240.236; 4.D.240.237; 4.D.240.
238;4.D.240.239; 4.D.240.154; 4.D.240.157; 4.D.240.166; 4.D.240.169; 4.D.240.172
;4.D.240.175; 4.D.240.240; 4.D.240.244; 4.D.244.228; 4.D.244.229; 4.D.244.230;4. 10
D.244.231; 4.D.244.236; 4.D.244.237; 4.D.244.238; 4.D.244.239; 4.D.244.154;4.D.2
44.157; 4.D.244.166; 4.D.244.169; 4.D.244.172; 4.D.244.175; 4.D.244.240;4.D.244.
244。

【0813】

(4.Eのプロドラッグ)

4.E.228.228; 4.E.228.229; 4.E.228.230;4.E.228.231; 4.E.228.236; 4.E.228.237; 4.E
.228.238; 4.E.228.239; 4.E.228.154;4.E.228.157; 4.E.228.166; 4.E.228.169; 4.E.22
8.172; 4.E.228.175; 4.E.228.240;4.E.228.244; 4.E.229.228; 4.E.229.229; 4.E.229.2
30; 4.E.229.231; 4.E.229.236;4.E.229.237; 4.E.229.238; 4.E.229.239; 4.E.229.154;
4.E.229.157; 4.E.229.166;4.E.229.169; 4.E.229.172; 4.E.229.175; 4.E.229.240; 4. 20
E.229.244; 4.E.230.228;4.E.230.229; 4.E.230.230; 4.E.230.231; 4.E.230.236; 4.E.2
30.237; 4.E.230.238;4.E.230.239; 4.E.230.154; 4.E.230.157; 4.E.230.166; 4.E.230.
169; 4.E.230.172;4.E.230.175; 4.E.230.240; 4.E.230.244; 4.E.231.228; 4.E.231.229
; 4.E.231.230;4.E.231.231; 4.E.231.236; 4.E.231.237; 4.E.231.238; 4.E.231.239; 4
.E.231.154;4.E.231.157; 4.E.231.166; 4.E.231.169; 4.E.231.172; 4.E.231.175; 4.E.
231.240;4.E.231.244; 4.E.236.228; 4.E.236.229; 4.E.236.230; 4.E.236.231; 4.E.236
.236;4.E.236.237; 4.E.236.238; 4.E.236.239; 4.E.236.154; 4.E.236.157; 4.E.236.16
6;4.E.236.169; 4.E.236.172; 4.E.236.175; 4.E.236.240; 4.E.236.244; 4.E.237.228;4
.E.237.229; 4.E.237.230; 4.E.237.231; 4.E.237.236; 4.E.237.237; 4.E.237.238;4.E.
237.239; 4.E.237.154; 4.E.237.157; 4.E.237.166; 4.E.237.169; 4.E.237.172;4.E.237 30
.175; 4.E.237.240; 4.E.237.244; 4.E.238.228; 4.E.238.229; 4.E.238.230; 4.E.238.2
31;4.E.238.236; 4.E.238.237; 4.E.238.238; 4.E.238.239; 4.E.238.154; 4.E.238.157;
4.E.238.166; 4.E.238.169; 4.E.238.172; 4.E.238.175; 4.E.238.240; 4.E.238.244;4.E
.239.228; 4.E.239.229; 4.E.239.230; 4.E.239.231; 4.E.239.236; 4.E.239.237;4.E.23
9.238; 4.E.239.239; 4.E.239.154; 4.E.239.157; 4.E.239.166; 4.E.239.169;4.E.239.1
72; 4.E.239.175; 4.E.239.240; 4.E.239.244; 4.E.154.228; 4.E.154.229;4.E.154.230;
4.E.154.231; 4.E.154.236; 4.E.154.237; 4.E.154.238; 4.E.154.239;4.E.154.154; 4.
E.154.157; 4.E.154.166; 4.E.154.169; 4.E.154.172; 4.E.154.175;4.E.154.240; 4.E.1
54.244; 4.E.157.228; 4.E.157.229; 4.E.157.230; 4.E.157.231;4.E.157.236; 4.E.157.
237; 4.E.157.238; 4.E.157.239; 4.E.157.154; 4.E.157.157;4.E.157.166; 4.E.157.169 40
; 4.E.157.172; 4.E.157.175; 4.E.157.240; 4.E.157.244;4.E.166.228; 4.E.166.229; 4
.E.166.230; 4.E.166.231; 4.E.166.236; 4.E.166.237;4.E.166.238; 4.E.166.239; 4.E.
166.154; 4.E.166.157; 4.E.166.166; 4.E.166.169;4.E.166.172; 4.E.166.175; 4.E.166
.240; 4.E.166.244; 4.E.169.228; 4.E.169.229;4.E.169.230; 4.E.169.231; 4.E.169.23
6; 4.E.169.237; 4.E.169.238; 4.E.169.239;4.E.169.154; 4.E.169.157; 4.E.169.166;
4.E.169.169; 4.E.169.172; 4.E.169.175;4.E.169.240; 4.E.169.244; 4.E.172.228; 4.E
.172.229; 4.E.172.230; 4.E.172.231;4.E.172.236; 4.E.172.237; 4.E.172.238; 4.E.17
2.239; 4.E.172.154; 4.E.172.157;4.E.172.166; 4.E.172.169; 4.E.172.172; 4.E.172.1
75; 4.E.172.240; 4.E.172.244;4.E.175.228; 4.E.175.229; 4.E.175.230; 4.E.175.231;
4.E.175.236; 4.E.175.237;4.E.175.238; 4.E.175.239; 4.E.175.154; 4.E.175.157; 4. 50

E.175.166; 4.E.175.169;4.E.175.172; 4.E.175.175; 4.E.175.240; 4.E.175.244; 4.E.240.228; 4.E.240.229;4.E.240.230; 4.E.240.231; 4.E.240.236; 4.E.240.237; 4.E.240.238; 4.E.240.239;4.E.240.154; 4.E.240.157; 4.E.240.166; 4.E.240.169; 4.E.240.172; 4.E.240.175;4.E.240.240; 4.E.240.244; 4.E.244.228; 4.E.244.229; 4.E.244.230; 4.E.244.231;4.E.244.236; 4.E.244.237; 4.E.244.238; 4.E.244.239; 4.E.244.154; 4.E.244.157;4.E.244.166; 4.E.244.169; 4.E.244.172; 4.E.244.175; 4.E.244.240; 4.E.244.244。

【 0 8 1 4 】

(4.Gのプロドラッグ)

4.G.228.228; 4.G.228.229; 4.G.228.230;4.G.228.231; 4.G.228.236; 4.G.228.237; 4.G.228.238; 4.G.228.239; 4.G.228.154;4.G.228.157; 4.G.228.166; 4.G.228.169; 4.G.228.172; 4.G.228.175; 4.G.228.240;4.G.228.244; 4.G.229.228; 4.G.229.229; 4.G.229.230; 4.G.229.231; 4.G.229.236;4.G.229.237; 4.G.229.238; 4.G.229.239; 4.G.229.154; 4.G.229.157; 4.G.229.166;4.G.229.169; 4.G.229.172; 4.G.229.175; 4.G.229.240; 4.G.229.244; 4.G.230.228;4.G.230.229; 4.G.230.230; 4.G.230.231; 4.G.230.236; 4.G.230.237; 4.G.230.238;4.G.230.239; 4.G.230.154; 4.G.230.157; 4.G.230.166; 4.G.230.169; 4.G.230.172;4.G.230.175; 4.G.230.240; 4.G.230.244; 4.G.231.228; 4.G.231.229; 4.G.231.230;4.G.231.231; 4.G.231.236; 4.G.231.237; 4.G.231.238; 4.G.231.239; 4.G.231.154;4.G.231.157; 4.G.231.166; 4.G.231.169; 4.G.231.172; 4.G.231.175; 4.G.231.240;4.G.231.244; 4.G.236.228; 4.G.236.229; 4.G.236.230; 4.G.236.231; 4.G.236.236;4.G.236.237; 4.G.236.238; 4.G.236.239; 4.G.236.154; 4.G.236.157; 4.G.236.166;4.G.236.169; 4.G.236.172; 4.G.236.175; 4.G.236.240; 4.G.236.244; 4.G.237.228;4.G.237.229; 4.G.237.230; 4.G.237.231; 4.G.237.236; 4.G.237.237; 4.G.237.238;4.G.237.239; 4.G.237.154; 4.G.237.157; 4.G.237.166; 4.G.237.169; 4.G.237.172;4.G.237.175; 4.G.237.240; 4.G.237.244; 4.G.238.228; 4.G.238.229; 4.G.238.230;4.G.238.231; 4.G.238.236; 4.G.238.237; 4.G.238.238; 4.G.238.239; 4.G.238.154;4.G.238.157; 4.G.238.166; 4.G.238.169; 4.G.238.172; 4.G.238.175; 4.G.238.240;4.G.238.244; 4.G.239.228; 4.G.239.229; 4.G.239.230; 4.G.239.231; 4.G.239.236;4.G.239.237; 4.G.239.238; 4.G.239.239; 4.G.239.154; 4.G.239.157; 4.G.239.166;4.G.239.169; 4.G.239.172; 4.G.239.175; 4.G.239.240; 4.G.239.244; 4.G.154.228;4.G.154.229; 4.G.154.230; 4.G.154.231; 4.G.154.236; 4.G.154.237; 4.G.154.238;4.G.154.239; 4.G.154.154; 4.G.154.157; 4.G.154.166; 4.G.154.169; 4.G.154.172;4.G.154.175; 4.G.154.240; 4.G.154.244; 4.G.157.228; 4.G.157.229; 4.G.157.230;4.G.157.231; 4.G.157.236; 4.G.157.237; 4.G.157.238; 4.G.157.239; 4.G.157.154;4.G.157.157; 4.G.157.166; 4.G.157.169; 4.G.157.172; 4.G.157.175; 4.G.157.240;4.G.157.244; 4.G.166.228; 4.G.166.229; 4.G.166.230; 4.G.166.231; 4.G.166.236;4.G.166.237; 4.G.166.238; 4.G.166.239; 4.G.166.154; 4.G.166.157; 4.G.166.166;4.G.166.169; 4.G.166.172; 4.G.166.175; 4.G.166.240; 4.G.166.244; 4.G.169.228;4.G.169.229; 4.G.169.230; 4.G.169.231; 4.G.169.236; 4.G.169.237; 4.G.169.238;4.G.169.239; 4.G.169.154; 4.G.169.157; 4.G.169.166; 4.G.169.169; 4.G.169.172;4.G.169.175; 4.G.169.240; 4.G.169.244; 4.G.172.228; 4.G.172.229; 4.G.172.230;4.G.172.231; 4.G.172.236; 4.G.172.237; 4.G.172.238; 4.G.172.239; 4.G.172.154;4.G.172.157; 4.G.172.166; 4.G.172.169; 4.G.172.172; 4.G.172.175; 4.G.172.240;4.G.172.244; 4.G.175.228; 4.G.175.229; 4.G.175.230; 4.G.175.231; 4.G.175.236;4.G.175.237; 4.G.175.238; 4.G.175.239; 4.G.175.154; 4.G.175.157; 4.G.175.166;4.G.175.169; 4.G.175.172; 4.G.175.175; 4.G.175.240; 4.G.175.244; 4.G.240.228;4.G.240.229; 4.G.240.230; 4.G.240.231; 4.G.240.236; 4.G.240.237; 4.G.240.238;4.G.240.239; 4.G.240.154; 4.G.240.157; 4.G.240.166; 4.G.240.169; 4.G.240.172; 4.G.240.175; 4.G.240.240; 4.G.240.244; 4.G.244.228; 4.G.244.229; 4.G.244.230;4.G.244.231; 4.G.244.236; 4.G.244.237; 4.G.244.238; 4.G.244.239; 4.G.244.154;4.G.244.157; 4.G.244.166; 4.G.244.169; 4.G.244.172; 4.G.244.175; 4.G.244.240;4.G.244.

10

20

30

40

50

244。

【0815】

(4.Iのプロドラッグ)

4.I.228.228; 4.I.228.229; 4.I.228.230;4.I.228.231; 4.I.228.236; 4.I.228.237; 4.I.
 .228.238; 4.I.228.239; 4.I.228.154;4.I.228.157; 4.I.228.166; 4.I.228.169; 4.I.22
 8.172; 4.I.228.175; 4.I.228.240;4.I.228.244; 4.I.229.228; 4.I.229.229; 4.I.229.2
 30; 4.I.229.231; 4.I.229.236;4.I.229.237; 4.I.229.238; 4.I.229.239; 4.I.229.154;
 4.I.229.157; 4.I.229.166;4.I.229.169; 4.I.229.172; 4.I.229.175; 4.I.229.240; 4.
 I.229.244; 4.I.230.228;4.I.230.229; 4.I.230.230; 4.I.230.231; 4.I.230.236; 4.I.2
 30.237; 4.I.230.238;4.I.230.239; 4.I.230.154; 4.I.230.157; 4.I.230.166; 4.I.230. 10
 169; 4.I.230.172;4.I.230.175; 4.I.230.240; 4.I.230.244; 4.I.231.228; 4.I.231.229
 ; 4.I.231.230;4.I.231.231; 4.I.231.236; 4.I.231.237; 4.I.231.238; 4.I.231.239; 4
 .I.231.154;4.I.231.157; 4.I.231.166; 4.I.231.169; 4.I.231.172; 4.I.231.175; 4.I.
 231.240;4.I.231.244; 4.I.236.228; 4.I.236.229; 4.I.236.230; 4.I.236.231; 4.I.236
 .236;4.I.236.237; 4.I.236.238; 4.I.236.239; 4.I.236.154; 4.I.236.157; 4.I.236.16
 6;4.I.236.169; 4.I.236.172; 4.I.236.175; 4.I.236.240; 4.I.236.244; 4.I.237.228;4
 .I.237.229; 4.I.237.230; 4.I.237.231; 4.I.237.236; 4.I.237.237; 4.I.237.238;4.I.
 237.239; 4.I.237.154; 4.I.237.157; 4.I.237.166; 4.I.237.169; 4.I.237.172;4.I.237
 .175; 4.I.237.240; 4.I.237.244; 4.I.238.228; 4.I.238.229; 4.I.238.230;4.I.238.23
 1; 4.I.238.236; 4.I.238.237; 4.I.238.238; 4.I.238.239; 4.I.238.154;4.I.238.157; 20
 4.I.238.166; 4.I.238.169; 4.I.238.172; 4.I.238.175; 4.I.238.240;4.I.238.244; 4.I
 .239.228; 4.I.239.229; 4.I.239.230; 4.I.239.231; 4.I.239.236;4.I.239.237; 4.I.23
 9.238; 4.I.239.239; 4.I.239.154; 4.I.239.157; 4.I.239.166;4.I.239.169; 4.I.239.1
 72; 4.I.239.175; 4.I.239.240; 4.I.239.244; 4.I.154.228;4.I.154.229; 4.I.154.230;
 4.I.154.231; 4.I.154.236; 4.I.154.237; 4.I.154.238;4.I.154.239; 4.I.154.154; 4.
 I.154.157; 4.I.154.166; 4.I.154.169; 4.I.154.172;4.I.154.175; 4.I.154.240; 4.I.1
 54.244; 4.I.157.228; 4.I.157.229; 4.I.157.230;4.I.157.231; 4.I.157.236; 4.I.157.
 237; 4.I.157.238; 4.I.157.239; 4.I.157.154;4.I.157.157; 4.I.157.166; 4.I.157.169
 ; 4.I.157.172; 4.I.157.175; 4.I.157.240;4.I.157.244; 4.I.166.228; 4.I.166.229; 4
 .I.166.230; 4.I.166.231; 4.I.166.236;4.I.166.237; 4.I.166.238; 4.I.166.239; 4.I. 30
 166.154; 4.I.166.157; 4.I.166.166;4.I.166.169; 4.I.166.172; 4.I.166.175; 4.I.166
 .240; 4.I.166.244; 4.I.169.228;4.I.169.229; 4.I.169.230; 4.I.169.231; 4.I.169.23
 6; 4.I.169.237; 4.I.169.238;4.I.169.239; 4.I.169.154; 4.I.169.157; 4.I.169.166;
 4.I.169.169; 4.I.169.172;4.I.169.175; 4.I.169.240; 4.I.169.244; 4.I.172.228; 4.I
 .172.229; 4.I.172.230;4.I.172.231; 4.I.172.236; 4.I.172.237; 4.I.172.238; 4.I.17
 2.239; 4.I.172.154;4.I.172.157; 4.I.172.166; 4.I.172.169; 4.I.172.172; 4.I.172.1
 75; 4.I.172.240;4.I.172.244; 4.I.175.228; 4.I.175.229; 4.I.175.230; 4.I.175.231;
 4.I.175.236;4.I.175.237; 4.I.175.238; 4.I.175.239; 4.I.175.154; 4.I.175.157; 4.
 I.175.166;4.I.175.169; 4.I.175.172; 4.I.175.175; 4.I.175.240; 4.I.175.244; 4.I.2
 40.228;4.I.240.229; 4.I.240.230; 4.I.240.231; 4.I.240.236; 4.I.240.237; 4.I.240. 40
 238;4.I.240.239; 4.I.240.154; 4.I.240.157; 4.I.240.166; 4.I.240.169; 4.I.240.172
 ;4.I.240.175; 4.I.240.240; 4.I.240.244; 4.I.244.228; 4.I.244.229; 4.I.244.230;4.
 I.244.231; 4.I.244.236; 4.I.244.237; 4.I.244.238; 4.I.244.239; 4.I.244.154;4.I.2
 44.157; 4.I.244.166; 4.I.244.169; 4.I.244.172; 4.I.244.175; 4.I.244.240;4.I.244.
 24。

【0816】

(4.Jのプロドラッグ)

4.J.228.228; 4.J.228.229; 4.J.228.230;4.J.228.231; 4.J.228.236; 4.J.228.237; 4.J.
 .228.238; 4.J.228.239; 4.J.228.154;4.J.228.157; 4.J.228.166; 4.J.228.169; 4.J.22
 8.172; 4.J.228.175; 4.J.228.240;4.J.228.244; 4.J.229.228; 4.J.229.229; 4.J.229.2 50

30; 4.J.229.231; 4.J.229.236;4.J.229.237; 4.J.229.238; 4.J.229.239; 4.J.229.154;
 4.J.229.157; 4.J.229.166;4.J.229.169; 4.J.229.172; 4.J.229.175; 4.J.229.240; 4.
 J.229.244; 4.J.230.228;4.J.230.229; 4.J.230.230; 4.J.230.231; 4.J.230.236; 4.J.2
 30.237; 4.J.230.238;4.J.230.239; 4.J.230.154; 4.J.230.157; 4.J.230.166; 4.J.230.
 169; 4.J.230.172;4.J.230.175; 4.J.230.240; 4.J.230.244; 4.J.231.228; 4.J.231.229
 ; 4.J.231.230;4.J.231.231; 4.J.231.236; 4.J.231.237; 4.J.231.238; 4.J.231.239; 4
 .J.231.154;4.J.231.157; 4.J.231.166; 4.J.231.169; 4.J.231.172; 4.J.231.175; 4.J.
 231.240;4.J.231.244; 4.J.236.228; 4.J.236.229; 4.J.236.230; 4.J.236.231; 4.J.236
 .236;4.J.236.237; 4.J.236.238; 4.J.236.239; 4.J.236.154; 4.J.236.157; 4.J.236.16
 6;4.J.236.169; 4.J.236.172; 4.J.236.175; 4.J.236.240; 4.J.236.244; 4.J.237.228;4 10
 .J.237.229; 4.J.237.230; 4.J.237.231; 4.J.237.236; 4.J.237.237; 4.J.237.238;4.J.
 237.239; 4.J.237.154; 4.J.237.157; 4.J.237.166; 4.J.237.169; 4.J.237.172;4.J.237
 .175; 4.J.237.240; 4.J.237.244; 4.J.238.228; 4.J.238.229; 4.J.238.230;4.J.238.23
 1; 4.J.238.236; 4.J.238.237; 4.J.238.238; 4.J.238.239; 4.J.238.154;4.J.238.157;
 4.J.238.166; 4.J.238.169; 4.J.238.172; 4.J.238.175; 4.J.238.240;4.J.238.244; 4.J
 .239.228; 4.J.239.229; 4.J.239.230; 4.J.239.231; 4.J.239.236;4.J.239.237; 4.J.23
 9.238; 4.J.239.239; 4.J.239.154; 4.J.239.157; 4.J.239.166;4.J.239.169; 4.J.239.1
 72; 4.J.239.175; 4.J.239.240; 4.J.239.244; 4.J.154.228;4.J.154.229; 4.J.154.230;
 4.J.154.231; 4.J.154.236; 4.J.154.237; 4.J.154.238; 4.J.154.239;4.J.154.154; 4.
 J.154.157; 4.J.154.166; 4.J.154.169; 4.J.154.172; 4.J.154.175;4.J.154.240; 4.J.1 20
 54.244; 4.J.157.228; 4.J.157.229; 4.J.157.230; 4.J.157.231;4.J.157.236; 4.J.157.
 237; 4.J.157.238; 4.J.157.239; 4.J.157.154; 4.J.157.157;4.J.157.166; 4.J.157.169
 ; 4.J.157.172; 4.J.157.175; 4.J.157.240; 4.J.157.244;4.J.166.228; 4.J.166.229; 4
 .J.166.230; 4.J.166.231; 4.J.166.236; 4.J.166.237;4.J.166.238; 4.J.166.239; 4.J.
 166.154; 4.J.166.157; 4.J.166.166; 4.J.166.169;4.J.166.172; 4.J.166.175; 4.J.166
 .240; 4.J.166.244; 4.J.169.228; 4.J.169.229;4.J.169.230; 4.J.169.231; 4.J.169.23
 6; 4.J.169.237; 4.J.169.238; 4.J.169.239;4.J.169.154; 4.J.169.157; 4.J.169.166;
 4.J.169.169; 4.J.169.172; 4.J.169.175;4.J.169.240; 4.J.169.244; 4.J.172.228; 4.J
 .172.229; 4.J.172.230; 4.J.172.231;4.J.172.236; 4.J.172.237; 4.J.172.238; 4.J.17
 2.239; 4.J.172.154; 4.J.172.157;4.J.172.166; 4.J.172.169; 4.J.172.172; 4.J.172.1 30
 75; 4.J.172.240; 4.J.172.244;4.J.175.228; 4.J.175.229; 4.J.175.230; 4.J.175.231;
 4.J.175.236; 4.J.175.237;4.J.175.238; 4.J.175.239; 4.J.175.154; 4.J.175.157; 4.
 J.175.166; 4.J.175.169;4.J.175.172; 4.J.175.175; 4.J.175.240; 4.J.175.244; 4.J.2
 40.228; 4.J.240.229;4.J.240.230; 4.J.240.231; 4.J.240.236; 4.J.240.237; 4.J.240.
 238; 4.J.240.239;4.J.240.154; 4.J.240.157; 4.J.240.166; 4.J.240.169; 4.J.240.172
 ; 4.J.240.175;4.J.240.240; 4.J.240.244; 4.J.244.228; 4.J.244.229; 4.J.244.230; 4
 .J.244.231;4.J.244.236; 4.J.244.237; 4.J.244.238; 4.J.244.239; 4.J.244.154; 4.J.
 244.157;4.J.244.166; 4.J.244.169; 4.J.244.172; 4.J.244.175; 4.J.244.240; 4.J.244
 .244。

【0817】

40

(4.Lのプロドラッグ)

4.L.228.228; 4.L.228.229; 4.L.228.230;4.L.228.231; 4.L.228.236; 4.L.228.237; 4.L
 .228.238; 4.L.228.239; 4.L.228.154;4.L.228.157; 4.L.228.166; 4.L.228.169; 4.L.22
 8.172; 4.L.228.175; 4.L.228.240;4.L.228.244; 4.L.229.228; 4.L.229.229; 4.L.229.2
 30; 4.L.229.231; 4.L.229.236;4.L.229.237; 4.L.229.238; 4.L.229.239; 4.L.229.154;
 4.L.229.157; 4.L.229.166;4.L.229.169; 4.L.229.172; 4.L.229.175; 4.L.229.240; 4.
 L.229.244; 4.L.230.228;4.L.230.229; 4.L.230.230; 4.L.230.231; 4.L.230.236; 4.L.2
 30.237; 4.L.230.238;4.L.230.239; 4.L.230.154; 4.L.230.157; 4.L.230.166; 4.L.230.
 169; 4.L.230.172;4.L.230.175; 4.L.230.240; 4.L.230.244; 4.L.231.228; 4.L.231.229
 ; 4.L.231.230;4.L.231.231; 4.L.231.236; 4.L.231.237; 4.L.231.238; 4.L.231.239; 4 50

.L.231.154;4.L.231.157; 4.L.231.166; 4.L.231.169; 4.L.231.172; 4.L.231.175; 4.L.231.240;4.L.231.244; 4.L.236.228; 4.L.236.229; 4.L.236.230; 4.L.236.231; 4.L.236.236;4.L.236.237; 4.L.236.238; 4.L.236.239; 4.L.236.154; 4.L.236.157; 4.L.236.166;4.L.236.169; 4.L.236.172; 4.L.236.175; 4.L.236.240; 4.L.236.244; 4.L.237.228;4.L.237.229; 4.L.237.230; 4.L.237.231; 4.L.237.236; 4.L.237.237; 4.L.237.238;4.L.237.239; 4.L.237.154; 4.L.237.157; 4.L.237.166; 4.L.237.169; 4.L.237.172;4.L.237.175; 4.L.237.240; 4.L.237.244; 4.L.238.228; 4.L.238.229; 4.L.238.230;4.L.238.231; 4.L.238.236; 4.L.238.237; 4.L.238.238; 4.L.238.239; 4.L.238.154;4.L.238.157; 4.L.238.166; 4.L.238.169; 4.L.238.172; 4.L.238.175; 4.L.238.240;4.L.238.244; 4.L.239.228; 4.L.239.229; 4.L.239.230; 4.L.239.231; 4.L.239.236;4.L.239.237; 4.L.239.238; 4.L.239.239; 4.L.239.154; 4.L.239.157; 4.L.239.166;4.L.239.169; 4.L.239.172; 4.L.239.175; 4.L.239.240; 4.L.239.244; 4.L.154.228;4.L.154.229; 4.L.154.230; 4.L.154.231; 4.L.154.236; 4.L.154.237; 4.L.154.238;4.L.154.239; 4.L.154.154; 4.L.154.157; 4.L.154.166; 4.L.154.169; 4.L.154.172;4.L.154.175; 4.L.154.240; 4.L.154.244; 4.L.157.228; 4.L.157.229; 4.L.157.230;4.L.157.231; 4.L.157.236; 4.L.157.237; 4.L.157.238; 4.L.157.239; 4.L.157.154;4.L.157.157; 4.L.157.166; 4.L.157.169; 4.L.157.172; 4.L.157.175; 4.L.157.240;4.L.157.244; 4.L.166.228; 4.L.166.229; 4.L.166.230; 4.L.166.231; 4.L.166.236;4.L.166.237; 4.L.166.238; 4.L.166.239; 4.L.166.154; 4.L.166.157; 4.L.166.166;4.L.166.169; 4.L.166.172; 4.L.166.175; 4.L.166.240; 4.L.166.244; 4.L.169.228;4.L.169.229; 4.L.169.230; 4.L.169.231; 4.L.169.236; 4.L.169.237; 4.L.169.238;4.L.169.239; 4.L.169.154; 4.L.169.157; 4.L.169.166; 4.L.169.169; 4.L.169.172;4.L.169.175; 4.L.169.240; 4.L.169.244; 4.L.172.228; 4.L.172.229; 4.L.172.230;4.L.172.231; 4.L.172.236; 4.L.172.237; 4.L.172.238; 4.L.172.239; 4.L.172.154;4.L.172.157; 4.L.172.166; 4.L.172.169; 4.L.172.172; 4.L.172.175; 4.L.172.240;4.L.172.244; 4.L.175.228; 4.L.175.229; 4.L.175.230; 4.L.175.231; 4.L.175.236;4.L.175.237; 4.L.175.238; 4.L.175.239; 4.L.175.154; 4.L.175.157; 4.L.175.166;4.L.175.169; 4.L.175.172; 4.L.175.175; 4.L.175.240; 4.L.175.244; 4.L.240.228;4.L.240.229; 4.L.240.230; 4.L.240.231; 4.L.240.236; 4.L.240.237; 4.L.240.238;4.L.240.239; 4.L.240.154; 4.L.240.157; 4.L.240.166; 4.L.240.169; 4.L.240.172; 4.L.240.175; 4.L.240.240; 4.L.240.244; 4.L.244.228; 4.L.244.229; 4.L.244.230;4.L.244.231; 4.L.244.236; 4.L.244.237; 4.L.244.238; 4.L.244.239; 4.L.244.154;4.L.244.157; 4.L.244.166; 4.L.244.169; 4.L.244.172; 4.L.244.175; 4.L.244.240;4.L.244.244。

【 0 8 1 8 】

(4.0のプロドラッグ)

4.0.228.228; 4.0.228.229; 4.0.228.230;4.0.228.231; 4.0.228.236; 4.0.228.237; 4.0.228.238; 4.0.228.239; 4.0.228.154;4.0.228.157; 4.0.228.166; 4.0.228.169; 4.0.228.172; 4.0.228.175; 4.0.228.240;4.0.228.244; 4.0.229.228; 4.0.229.229; 4.0.229.230; 4.0.229.231; 4.0.229.236;4.0.229.237; 4.0.229.238; 4.0.229.239; 4.0.229.154; 4.0.229.157; 4.0.229.166;4.0.229.169; 4.0.229.172; 4.0.229.175; 4.0.229.240; 4.0.229.244; 4.0.230.228;4.0.230.229; 4.0.230.230; 4.0.230.231; 4.0.230.236; 4.0.230.237; 4.0.230.238;4.0.230.239; 4.0.230.154; 4.0.230.157; 4.0.230.166; 4.0.230.169; 4.0.230.172;4.0.230.175; 4.0.230.240; 4.0.230.244; 4.0.231.228; 4.0.231.229; 4.0.231.230;4.0.231.231; 4.0.231.236; 4.0.231.237; 4.0.231.238; 4.0.231.239; 4.0.231.154;4.0.231.157; 4.0.231.166; 4.0.231.169; 4.0.231.172; 4.0.231.175; 4.0.231.240;4.0.231.244; 4.0.236.228; 4.0.236.229; 4.0.236.230; 4.0.236.231; 4.0.236.236;4.0.236.237; 4.0.236.238; 4.0.236.239; 4.0.236.154; 4.0.236.157; 4.0.236.166;4.0.236.169; 4.0.236.172; 4.0.236.175; 4.0.236.240; 4.0.236.244; 4.0.237.228;4.0.237.229; 4.0.237.230; 4.0.237.231; 4.0.237.236; 4.0.237.237; 4.0.237.238;4.0.237.239; 4.0.237.154; 4.0.237.157; 4.0.237.166; 4.0.237.169; 4.0.237.172;4.0.237.175; 4.0.237.240; 4.0.237.244; 4.0.238.228; 4.0.238.229; 4.0.238.230;4.0.238.231; 4.0.238.236; 4.0.238.237; 4.0.238.238; 4.0.238.239; 4.0.238.154;4.0.238.157; 4.0.238.166; 4.0.238.169; 4.0.238.172; 4.0.238.175; 4.0.238.240;4.0.238.244; 4.0.239.228; 4.0.239.229; 4.0.239.230; 4.0.239.231; 4.0.239.236;4.0.239.237; 4.0.239.238; 4.0.239.239; 4.0.239.154; 4.0.239.157; 4.0.239.166;4.0.239.169; 4.0.239.172; 4.0.239.175; 4.0.239.240; 4.0.239.244; 4.0.154.228;4.0.154.229; 4.0.154.230; 4.0.154.231; 4.0.154.236; 4.0.154.237; 4.0.154.238;4.0.154.239; 4.0.154.154; 4.0.154.157; 4.0.154.166; 4.0.154.169; 4.0.154.172;4.0.154.175; 4.0.154.240; 4.0.154.244; 4.0.157.228; 4.0.157.229; 4.0.157.230;4.0.157.231; 4.0.157.236; 4.0.157.237; 4.0.157.238; 4.0.157.239; 4.0.157.154;4.0.157.157; 4.0.157.166; 4.0.157.169; 4.0.157.172; 4.0.157.175; 4.0.157.240;4.0.157.244; 4.0.166.228; 4.0.166.229; 4.0.166.230; 4.0.166.231; 4.0.166.236;4.0.166.237; 4.0.166.238; 4.0.166.239; 4.0.166.154; 4.0.166.157; 4.0.166.166;4.0.166.169; 4.0.166.172; 4.0.166.175; 4.0.166.240; 4.0.166.244; 4.0.169.228;4.0.169.229; 4.0.169.230; 4.0.169.231; 4.0.169.236; 4.0.169.237; 4.0.169.238;4.0.169.239; 4.0.169.154; 4.0.169.157; 4.0.169.166; 4.0.169.169; 4.0.169.172;4.0.169.175; 4.0.169.240; 4.0.169.244; 4.0.172.228; 4.0.172.229; 4.0.172.230;4.0.172.231; 4.0.172.236; 4.0.172.237; 4.0.172.238; 4.0.172.239; 4.0.172.154;4.0.172.157; 4.0.172.166; 4.0.172.169; 4.0.172.172; 4.0.172.175; 4.0.172.240;4.0.172.244; 4.0.175.228; 4.0.175.229; 4.0.175.230; 4.0.175.231; 4.0.175.236;4.0.175.237; 4.0.175.238; 4.0.175.239; 4.0.175.154; 4.0.175.157; 4.0.175.166;4.0.175.169; 4.0.175.172; 4.0.175.175; 4.0.175.240; 4.0.175.244; 4.0.240.228;4.0.240.229; 4.0.240.230; 4.0.240.231; 4.0.240.236; 4.0.240.237; 4.0.240.238;4.0.240.239; 4.0.240.154; 4.0.240.157; 4.0.240.166; 4.0.240.169; 4.0.240.172; 4.0.240.175; 4.0.240.240; 4.0.240.244; 4.0.244.228; 4.0.244.229; 4.0.244.230;4.0.244.231; 4.0.244.236; 4.0.244.237; 4.0.244.238; 4.0.244.239; 4.0.244.154;4.0.244.157; 4.0.244.166; 4.0.244.169; 4.0.244.172; 4.0.244.175; 4.0.244.240;4.0.244.244。

.175; 4.0.237.240; 4.0.237.244; 4.0.238.228; 4.0.238.229; 4.0.238.230; 4.0.238.231; 4.0.238.236; 4.0.238.237; 4.0.238.238; 4.0.238.239; 4.0.238.154; 4.0.238.157; 4.0.238.166; 4.0.238.169; 4.0.238.172; 4.0.238.175; 4.0.238.240; 4.0.238.244; 4.0.239.228; 4.0.239.229; 4.0.239.230; 4.0.239.231; 4.0.239.236; 4.0.239.237; 4.0.239.238; 4.0.239.239; 4.0.239.154; 4.0.239.157; 4.0.239.166; 4.0.239.169; 4.0.239.172; 4.0.239.175; 4.0.239.240; 4.0.239.244; 4.0.154.228; 4.0.154.229; 4.0.154.230; 4.0.154.231; 4.0.154.236; 4.0.154.237; 4.0.154.238; 4.0.154.239; 4.0.154.154; 4.0.154.157; 4.0.154.166; 4.0.154.169; 4.0.154.172; 4.0.154.175; 4.0.154.240; 4.0.154.244; 4.0.157.228; 4.0.157.229; 4.0.157.230; 4.0.157.231; 4.0.157.236; 4.0.157.237; 4.0.157.238; 4.0.157.239; 4.0.157.154; 4.0.157.157; 4.0.157.166; 4.0.157.169; 4.0.157.172; 4.0.157.175; 4.0.157.240; 4.0.157.244; 4.0.166.228; 4.0.166.229; 4.0.166.230; 4.0.166.231; 4.0.166.236; 4.0.166.237; 4.0.166.238; 4.0.166.239; 4.0.166.154; 4.0.166.157; 4.0.166.166; 4.0.166.169; 4.0.166.172; 4.0.166.175; 4.0.166.240; 4.0.166.244; 4.0.169.228; 4.0.169.229; 4.0.169.230; 4.0.169.231; 4.0.169.236; 4.0.169.237; 4.0.169.238; 4.0.169.239; 4.0.169.154; 4.0.169.157; 4.0.169.166; 4.0.169.169; 4.0.169.172; 4.0.169.175; 4.0.169.240; 4.0.169.244; 4.0.172.228; 4.0.172.229; 4.0.172.230; 4.0.172.231; 4.0.172.236; 4.0.172.237; 4.0.172.238; 4.0.172.239; 4.0.172.154; 4.0.172.157; 4.0.172.166; 4.0.172.169; 4.0.172.172; 4.0.172.175; 4.0.172.240; 4.0.172.244; 4.0.175.228; 4.0.175.229; 4.0.175.230; 4.0.175.231; 4.0.175.236; 4.0.175.237; 4.0.175.238; 4.0.175.239; 4.0.175.154; 4.0.175.157; 4.0.175.166; 4.0.175.169; 4.0.175.172; 4.0.175.175; 4.0.175.240; 4.0.175.244; 4.0.240.228; 4.0.240.229; 4.0.240.230; 4.0.240.231; 4.0.240.236; 4.0.240.237; 4.0.240.238; 4.0.240.239; 4.0.240.154; 4.0.240.157; 4.0.240.166; 4.0.240.169; 4.0.240.172; 4.0.240.175; 4.0.240.240; 4.0.240.244; 4.0.244.228; 4.0.244.229; 4.0.244.230; 4.0.244.231; 4.0.244.236; 4.0.244.237; 4.0.244.238; 4.0.244.239; 4.0.244.154; 4.0.244.157; 4.0.244.166; 4.0.244.169; 4.0.244.172; 4.0.244.175; 4.0.244.240; 4.0.244.244。

【0819】

(4.Pのプロドラッグ)

4.P.228.228; 4.P.228.229; 4.P.228.230; 4.P.228.231; 4.P.228.236; 4.P.228.237; 4.P.228.238; 4.P.228.239; 4.P.228.154; 4.P.228.157; 4.P.228.166; 4.P.228.169; 4.P.228.172; 4.P.228.175; 4.P.228.240; 4.P.228.244; 4.P.229.228; 4.P.229.229; 4.P.229.230; 4.P.229.231; 4.P.229.236; 4.P.229.237; 4.P.229.238; 4.P.229.239; 4.P.229.154; 4.P.229.157; 4.P.229.166; 4.P.229.169; 4.P.229.172; 4.P.229.175; 4.P.229.240; 4.P.229.244; 4.P.230.228; 4.P.230.229; 4.P.230.230; 4.P.230.231; 4.P.230.236; 4.P.230.237; 4.P.230.238; 4.P.230.239; 4.P.230.154; 4.P.230.157; 4.P.230.166; 4.P.230.169; 4.P.230.172; 4.P.230.175; 4.P.230.240; 4.P.230.244; 4.P.231.228; 4.P.231.229; 4.P.231.230; 4.P.231.231; 4.P.231.236; 4.P.231.237; 4.P.231.238; 4.P.231.239; 4.P.231.154; 4.P.231.157; 4.P.231.166; 4.P.231.169; 4.P.231.172; 4.P.231.175; 4.P.231.240; 4.P.231.244; 4.P.236.228; 4.P.236.229; 4.P.236.230; 4.P.236.231; 4.P.236.236; 4.P.236.237; 4.P.236.238; 4.P.236.239; 4.P.236.154; 4.P.236.157; 4.P.236.166; 4.P.236.169; 4.P.236.172; 4.P.236.175; 4.P.236.240; 4.P.236.244; 4.P.237.228; 4.P.237.229; 4.P.237.230; 4.P.237.231; 4.P.237.236; 4.P.237.237; 4.P.237.238; 4.P.237.239; 4.P.237.154; 4.P.237.157; 4.P.237.166; 4.P.237.169; 4.P.237.172; 4.P.237.175; 4.P.237.240; 4.P.237.244; 4.P.238.228; 4.P.238.229; 4.P.238.230; 4.P.238.231; 4.P.238.236; 4.P.238.237; 4.P.238.238; 4.P.238.239; 4.P.238.154; 4.P.238.157; 4.P.238.166; 4.P.238.169; 4.P.238.172; 4.P.238.175; 4.P.238.240; 4.P.238.244; 4.P.239.228; 4.P.239.229; 4.P.239.230; 4.P.239.231; 4.P.239.236; 4.P.239.237; 4.P.239.238; 4.P.239.239; 4.P.239.154; 4.P.239.157; 4.P.239.166; 4.P.239.169; 4.P.239.172; 4.P.239.175; 4.P.239.240; 4.P.239.244; 4.P.154.228; 4.P.154.229; 4.P.154.230

; 4.P.154.231;4.P.154.236; 4.P.154.237; 4.P.154.238; 4.P.154.239; 4.P.154.154; 4.P.154.157;4.P.154.166; 4.P.154.169; 4.P.154.172; 4.P.154.175; 4.P.154.240; 4.P.154.244;4.P.157.228; 4.P.157.229; 4.P.157.230; 4.P.157.231; 4.P.157.236; 4.P.157.237;4.P.157.238; 4.P.157.239; 4.P.157.154; 4.P.157.157; 4.P.157.166; 4.P.157.169;4.P.157.172; 4.P.157.175; 4.P.157.240; 4.P.157.244; 4.P.166.228; 4.P.166.229;4.P.166.230; 4.P.166.231; 4.P.166.236; 4.P.166.237; 4.P.166.238; 4.P.166.239;4.P.166.154; 4.P.166.157; 4.P.166.166; 4.P.166.169; 4.P.166.172; 4.P.166.175;4.P.166.240; 4.P.166.244; 4.P.169.228; 4.P.169.229; 4.P.169.230; 4.P.169.231;4.P.169.236; 4.P.169.237; 4.P.169.238; 4.P.169.239; 4.P.169.154; 4.P.169.157;4.P.169.166; 4.P.169.169; 4.P.169.172; 4.P.169.175; 4.P.169.240; 4.P.169.244;4.P.172.228; 4.P.172.229; 4.P.172.230; 4.P.172.231; 4.P.172.236; 4.P.172.237;4.P.172.238; 4.P.172.239; 4.P.172.154; 4.P.172.157; 4.P.172.166; 4.P.172.169;4.P.172.172; 4.P.172.175; 4.P.172.240; 4.P.172.244; 4.P.175.228; 4.P.175.229;4.P.175.230; 4.P.175.231; 4.P.175.236; 4.P.175.237; 4.P.175.238; 4.P.175.239;4.P.175.154; 4.P.175.157; 4.P.175.166; 4.P.175.169; 4.P.175.172; 4.P.175.175;4.P.175.240; 4.P.175.244; 4.P.240.228; 4.P.240.229; 4.P.240.230; 4.P.240.231;4.P.240.236; 4.P.240.237; 4.P.240.238; 4.P.240.239; 4.P.240.154; 4.P.240.157;4.P.240.166; 4.P.240.169; 4.P.240.172; 4.P.240.175; 4.P.240.240; 4.P.240.244;4.P.244.228; 4.P.244.229; 4.P.244.230; 4.P.244.231; 4.P.244.236; 4.P.244.237;4.P.244.238; 4.P.244.239; 4.P.244.154; 4.P.244.157; 4.P.244.166; 4.P.244.169;4.P.244.172; 4.P.244.175; 4.P.244.240; 4.P.244.244。

10

20

【 0 8 2 0 】

(4.Uのプロドラッグ)

4.U.228.228; 4.U.228.229; 4.U.228.230;4.U.228.231; 4.U.228.236; 4.U.228.237; 4.U.228.238; 4.U.228.239; 4.U.228.154;4.U.228.157; 4.U.228.166; 4.U.228.169; 4.U.228.172; 4.U.228.175; 4.U.228.240;4.U.228.244; 4.U.229.228; 4.U.229.229; 4.U.229.230; 4.U.229.231; 4.U.229.236;4.U.229.237; 4.U.229.238; 4.U.229.239; 4.U.229.154; 4.U.229.157; 4.U.229.166;4.U.229.169; 4.U.229.172; 4.U.229.175; 4.U.229.240; 4.U.229.244; 4.U.230.228;4.U.230.229; 4.U.230.230; 4.U.230.231; 4.U.230.236; 4.U.230.237; 4.U.230.238;4.U.230.239; 4.U.230.154; 4.U.230.157; 4.U.230.166; 4.U.230.169; 4.U.230.172;4.U.230.175; 4.U.230.240; 4.U.230.244; 4.U.231.228; 4.U.231.229; 4.U.231.230;4.U.231.231; 4.U.231.236; 4.U.231.237; 4.U.231.238; 4.U.231.239; 4.U.231.154;4.U.231.157; 4.U.231.166; 4.U.231.169; 4.U.231.172; 4.U.231.175; 4.U.231.240;4.U.231.244; 4.U.236.228; 4.U.236.229; 4.U.236.230; 4.U.236.231; 4.U.236.236;4.U.236.237; 4.U.236.238; 4.U.236.239; 4.U.236.154; 4.U.236.157; 4.U.236.166;4.U.236.169; 4.U.236.172; 4.U.236.175; 4.U.236.240; 4.U.236.244; 4.U.237.228;4.U.237.229; 4.U.237.230; 4.U.237.231; 4.U.237.236; 4.U.237.237; 4.U.237.238;4.U.237.239; 4.U.237.154; 4.U.237.157; 4.U.237.166; 4.U.237.169; 4.U.237.172;4.U.237.175; 4.U.237.240; 4.U.237.244; 4.U.238.228; 4.U.238.229; 4.U.238.230;4.U.238.231; 4.U.238.236; 4.U.238.237; 4.U.238.238; 4.U.238.239; 4.U.238.154;4.U.238.157; 4.U.238.166; 4.U.238.169; 4.U.238.172; 4.U.238.175; 4.U.238.240;4.U.238.244; 4.U.239.228; 4.U.239.229; 4.U.239.230; 4.U.239.231; 4.U.239.236;4.U.239.237; 4.U.239.238; 4.U.239.239; 4.U.239.154; 4.U.239.157; 4.U.239.166;4.U.239.169; 4.U.239.172; 4.U.239.175; 4.U.239.240; 4.U.239.244; 4.U.154.228;4.U.154.229; 4.U.154.230; 4.U.154.231; 4.U.154.236; 4.U.154.237; 4.U.154.238;4.U.154.239; 4.U.154.154; 4.U.154.157; 4.U.154.166; 4.U.154.169; 4.U.154.172;4.U.154.175; 4.U.154.240; 4.U.154.244; 4.U.157.228; 4.U.157.229; 4.U.157.230;4.U.157.231; 4.U.157.236; 4.U.157.237; 4.U.157.238; 4.U.157.239; 4.U.157.154;4.U.157.157; 4.U.157.166; 4.U.157.169; 4.U.157.172; 4.U.157.175; 4.U.157.240;4.U.157.244; 4.U.166.228; 4.U.166.229; 4.U.166.230; 4.U.166.231; 4.U.166.236;4.U.166.237; 4.U.166.238; 4.U.166.239; 4.U.

30

40

50

166.154; 4.U.166.157; 4.U.166.166;4.U.166.169; 4.U.166.172; 4.U.166.175; 4.U.166.240; 4.U.166.244; 4.U.169.228;4.U.169.229; 4.U.169.230; 4.U.169.231; 4.U.169.236; 4.U.169.237; 4.U.169.238;4.U.169.239; 4.U.169.154; 4.U.169.157; 4.U.169.166; 4.U.169.169; 4.U.169.172;4.U.169.175; 4.U.169.240; 4.U.169.244; 4.U.172.228; 4.U.172.229; 4.U.172.230;4.U.172.231; 4.U.172.236; 4.U.172.237; 4.U.172.238; 4.U.172.239; 4.U.172.154;4.U.172.157; 4.U.172.166; 4.U.172.169; 4.U.172.172; 4.U.172.175; 4.U.172.240;4.U.172.244; 4.U.175.228; 4.U.175.229; 4.U.175.230; 4.U.175.231; 4.U.175.236;4.U.175.237; 4.U.175.238; 4.U.175.239; 4.U.175.154; 4.U.175.157; 4.U.175.166;4.U.175.169; 4.U.175.172; 4.U.175.175; 4.U.175.240; 4.U.175.244; 4.U.240.228;4.U.240.229; 4.U.240.230; 4.U.240.231; 4.U.240.236; 4.U.240.237; 4.U.240.238;4.U.240.239; 4.U.240.154; 4.U.240.157; 4.U.240.166; 4.U.240.169; 4.U.240.172;4.U.240.175; 4.U.240.240; 4.U.240.244; 4.U.244.228; 4.U.244.229; 4.U.244.230;4.U.244.231; 4.U.244.236; 4.U.244.237; 4.U.244.238; 4.U.244.239; 4.U.244.154;4.U.244.157; 4.U.244.166; 4.U.244.169; 4.U.244.172; 4.U.244.175; 4.U.244.240;4.U.244.244。

【 0 8 2 1 】

(4.Wのプロドラッグ)

4.W.228.228; 4.W.228.229; 4.W.228.230;4.W.228.231; 4.W.228.236; 4.W.228.237; 4.W.228.238; 4.W.228.239; 4.W.228.154;4.W.228.157; 4.W.228.166; 4.W.228.169; 4.W.228.172; 4.W.228.175; 4.W.228.240;4.W.228.244; 4.W.229.228; 4.W.229.229; 4.W.229.230; 4.W.229.231; 4.W.229.236;4.W.229.237; 4.W.229.238; 4.W.229.239; 4.W.229.154; 4.W.229.157; 4.W.229.166;4.W.229.169; 4.W.229.172; 4.W.229.175; 4.W.229.240; 4.W.229.244; 4.W.230.228;4.W.230.229; 4.W.230.230; 4.W.230.231; 4.W.230.236; 4.W.230.237; 4.W.230.238;4.W.230.239; 4.W.230.154; 4.W.230.157; 4.W.230.166; 4.W.230.169; 4.W.230.172;4.W.230.175; 4.W.230.240; 4.W.230.244; 4.W.231.228; 4.W.231.229; 4.W.231.230;4.W.231.231; 4.W.231.236; 4.W.231.237; 4.W.231.238; 4.W.231.239; 4.W.231.154;4.W.231.157; 4.W.231.166; 4.W.231.169; 4.W.231.172; 4.W.231.175; 4.W.231.240;4.W.231.244; 4.W.236.228; 4.W.236.229; 4.W.236.230; 4.W.236.231; 4.W.236.236;4.W.236.237; 4.W.236.238; 4.W.236.239; 4.W.236.154; 4.W.236.157; 4.W.236.166;4.W.236.169; 4.W.236.172; 4.W.236.175; 4.W.236.240; 4.W.236.244; 4.W.237.228;4.W.237.229; 4.W.237.230; 4.W.237.231; 4.W.237.236; 4.W.237.237; 4.W.237.238;4.W.237.239; 4.W.237.154; 4.W.237.157; 4.W.237.166; 4.W.237.169; 4.W.237.172;4.W.237.175; 4.W.237.240; 4.W.237.244; 4.W.238.228; 4.W.238.229; 4.W.238.230;4.W.238.231; 4.W.238.236; 4.W.238.237; 4.W.238.238; 4.W.238.239; 4.W.238.154;4.W.238.157; 4.W.238.166; 4.W.238.169; 4.W.238.172; 4.W.238.175; 4.W.238.240;4.W.238.244; 4.W.239.228; 4.W.239.229; 4.W.239.230; 4.W.239.231; 4.W.239.236;4.W.239.237; 4.W.239.238; 4.W.239.239; 4.W.239.154; 4.W.239.157; 4.W.239.166;4.W.239.169; 4.W.239.172; 4.W.239.175; 4.W.239.240; 4.W.239.244; 4.W.154.228;4.W.154.229; 4.W.154.230; 4.W.154.231; 4.W.154.236; 4.W.154.237; 4.W.154.238;4.W.154.239; 4.W.154.154; 4.W.154.157; 4.W.154.166; 4.W.154.169; 4.W.154.172;4.W.154.175; 4.W.154.240; 4.W.154.244; 4.W.157.228; 4.W.157.229; 4.W.157.230;4.W.157.231; 4.W.157.236; 4.W.157.237; 4.W.157.238; 4.W.157.239; 4.W.157.154;4.W.157.157; 4.W.157.166; 4.W.157.169; 4.W.157.172; 4.W.157.175; 4.W.157.240;4.W.157.244; 4.W.166.228; 4.W.166.229; 4.W.166.230; 4.W.166.231; 4.W.166.236;4.W.166.237; 4.W.166.238; 4.W.166.239; 4.W.166.154; 4.W.166.157; 4.W.166.166;4.W.166.169; 4.W.166.172; 4.W.166.175; 4.W.166.240; 4.W.166.244; 4.W.169.228;4.W.169.229; 4.W.169.230; 4.W.169.231; 4.W.169.236; 4.W.169.237; 4.W.169.238;4.W.169.239; 4.W.169.154; 4.W.169.157; 4.W.169.166; 4.W.169.169; 4.W.169.172;4.W.169.175; 4.W.169.240; 4.W.169.244; 4.W.172.228; 4.W.172.229; 4.W.172.230;4.W.172.231; 4.W.172.236; 4.W.172.237; 4.W.172.238; 4.W.172.239; 4.W.172.154;4.W.172.157; 4.W.172.166; 4.W.172.169; 4.W.172.172; 4.W.172.175

75; 4.W.172.240;4.W.172.244; 4.W.175.228; 4.W.175.229; 4.W.175.230; 4.W.175.231; 4.W.175.236;4.W.175.237; 4.W.175.238; 4.W.175.239; 4.W.175.154; 4.W.175.157; 4.W.175.166;4.W.175.169; 4.W.175.172; 4.W.175.175; 4.W.175.240; 4.W.175.244; 4.W.240.228;4.W.240.229; 4.W.240.230; 4.W.240.231; 4.W.240.236; 4.W.240.237; 4.W.240.238;4.W.240.239; 4.W.240.154; 4.W.240.157; 4.W.240.166; 4.W.240.169; 4.W.240.172;4.W.240.175; 4.W.240.240; 4.W.240.244; 4.W.244.228; 4.W.244.229; 4.W.244.230;4.W.244.231; 4.W.244.236; 4.W.244.237; 4.W.244.238; 4.W.244.239; 4.W.244.154;4.W.244.157; 4.W.244.166; 4.W.244.169; 4.W.244.172; 4.W.244.175; 4.W.244.240;4.W.244.244。

【 0 8 2 2 】

10

(4.Yのプロドラッグ)

4.Y.228.228; 4.Y.228.229; 4.Y.228.230;4.Y.228.231; 4.Y.228.236; 4.Y.228.237; 4.Y.228.238; 4.Y.228.239; 4.Y.228.154;4.Y.228.157; 4.Y.228.166; 4.Y.228.169; 4.Y.228.172; 4.Y.228.175; 4.Y.228.240;4.Y.228.244; 4.Y.229.228; 4.Y.229.229; 4.Y.229.230; 4.Y.229.231; 4.Y.229.236;4.Y.229.237; 4.Y.229.238; 4.Y.229.239; 4.Y.229.154; 4.Y.229.157; 4.Y.229.166;4.Y.229.169; 4.Y.229.172; 4.Y.229.175; 4.Y.229.240; 4.Y.229.244; 4.Y.230.228;4.Y.230.229; 4.Y.230.230; 4.Y.230.231; 4.Y.230.236; 4.Y.230.237; 4.Y.230.238;4.Y.230.239; 4.Y.230.154; 4.Y.230.157; 4.Y.230.166; 4.Y.230.169; 4.Y.230.172;4.Y.230.175; 4.Y.230.240; 4.Y.230.244; 4.Y.231.228; 4.Y.231.229; 4.Y.231.230;4.Y.231.231; 4.Y.231.236; 4.Y.231.237; 4.Y.231.238; 4.Y.231.239; 4.Y.231.154;4.Y.231.157; 4.Y.231.166; 4.Y.231.169; 4.Y.231.172; 4.Y.231.175; 4.Y.231.240;4.Y.231.244; 4.Y.236.228; 4.Y.236.229; 4.Y.236.230; 4.Y.236.231; 4.Y.236.236; 4.Y.236.237;4.Y.236.238; 4.Y.236.239; 4.Y.236.154; 4.Y.236.157; 4.Y.236.166; 4.Y.236.169;4.Y.236.172; 4.Y.236.175; 4.Y.236.240; 4.Y.236.244; 4.Y.237.228; 4.Y.237.229;4.Y.237.230; 4.Y.237.231; 4.Y.237.236; 4.Y.237.237; 4.Y.237.238; 4.Y.237.239;4.Y.237.154; 4.Y.237.157; 4.Y.237.166; 4.Y.237.169; 4.Y.237.172; 4.Y.237.175;4.Y.237.240; 4.Y.237.244; 4.Y.238.228; 4.Y.238.229; 4.Y.238.230; 4.Y.238.231;4.Y.238.236; 4.Y.238.237; 4.Y.238.238; 4.Y.238.239; 4.Y.238.154; 4.Y.238.157; 4.Y.238.166; 4.Y.238.169; 4.Y.238.172; 4.Y.238.175; 4.Y.238.240; 4.Y.238.244;4.Y.239.228; 4.Y.239.229; 4.Y.239.230; 4.Y.239.231; 4.Y.239.236; 4.Y.239.237;4.Y.239.238; 4.Y.239.239; 4.Y.239.154; 4.Y.239.157; 4.Y.239.166; 4.Y.239.169;4.Y.239.172; 4.Y.239.175; 4.Y.239.240; 4.Y.239.244; 4.Y.154.228; 4.Y.154.229;4.Y.154.230; 4.Y.154.231; 4.Y.154.236; 4.Y.154.237; 4.Y.154.238; 4.Y.154.239;4.Y.154.154; 4.Y.154.157; 4.Y.154.166; 4.Y.154.169; 4.Y.154.172; 4.Y.154.175;4.Y.154.240; 4.Y.154.244; 4.Y.157.228; 4.Y.157.229; 4.Y.157.230; 4.Y.157.231;4.Y.157.236; 4.Y.157.237; 4.Y.157.238; 4.Y.157.239; 4.Y.157.154; 4.Y.157.157;4.Y.157.166; 4.Y.157.169; 4.Y.157.172; 4.Y.157.175; 4.Y.157.240; 4.Y.157.244;4.Y.166.228; 4.Y.166.229; 4.Y.166.230; 4.Y.166.231; 4.Y.166.236; 4.Y.166.237;4.Y.166.238; 4.Y.166.239; 4.Y.166.154; 4.Y.166.157; 4.Y.166.166; 4.Y.166.169;4.Y.166.172; 4.Y.166.175; 4.Y.166.240; 4.Y.166.244; 4.Y.169.228; 4.Y.169.229;4.Y.169.230; 4.Y.169.231; 4.Y.169.236; 4.Y.169.237; 4.Y.169.238; 4.Y.169.239;4.Y.169.154; 4.Y.169.157; 4.Y.169.166; 4.Y.169.169; 4.Y.169.172; 4.Y.169.175;4.Y.169.240; 4.Y.169.244; 4.Y.172.228; 4.Y.172.229; 4.Y.172.230; 4.Y.172.231;4.Y.172.236; 4.Y.172.237; 4.Y.172.238; 4.Y.172.239; 4.Y.172.154; 4.Y.172.157;4.Y.172.166; 4.Y.172.169; 4.Y.172.172; 4.Y.172.175; 4.Y.172.240; 4.Y.172.244;4.Y.175.228; 4.Y.175.229; 4.Y.175.230; 4.Y.175.231; 4.Y.175.236; 4.Y.175.237;4.Y.175.238; 4.Y.175.239; 4.Y.175.154; 4.Y.175.157; 4.Y.175.166; 4.Y.175.169;4.Y.175.172; 4.Y.175.175; 4.Y.175.240; 4.Y.175.244; 4.Y.240.228; 4.Y.240.229;4.Y.240.230; 4.Y.240.231; 4.Y.240.236; 4.Y.240.237; 4.Y.240.238; 4.Y.240.239;4.Y.240.154; 4.Y.240.157; 4.Y.240.166; 4.Y.240.169; 4.Y.240.172; 4.Y.240.175;4.Y.240.240; 4.Y.240.244; 4.Y.244.228; 4.Y.244.229; 4.Y.244.230; 4

50

.Y.244.231;4.Y.244.236; 4.Y.244.237; 4.Y.244.238; 4.Y.244.239; 4.Y.244.154; 4.Y.244.157;4.Y.244.166; 4.Y.244.169; 4.Y.244.172; 4.Y.244.175; 4.Y.244.240; 4.Y.244.244。

【0823】

(5.Bのプロドラッグ)

5.B.228.228; 5.B.228.229; 5.B.228.230;5.B.228.231; 5.B.228.236; 5.B.228.237; 5.B.228.238; 5.B.228.239; 5.B.228.154;5.B.228.157; 5.B.228.166; 5.B.228.169; 5.B.228.172; 5.B.228.175; 5.B.228.240;5.B.228.244; 5.B.229.228; 5.B.229.229; 5.B.229.230; 5.B.229.231; 5.B.229.236;5.B.229.237; 5.B.229.238; 5.B.229.239; 5.B.229.154; 5.B.229.157; 5.B.229.166;5.B.229.169; 5.B.229.172; 5.B.229.175; 5.B.229.240; 5.B.229.244; 5.B.230.228;5.B.230.229; 5.B.230.230; 5.B.230.231; 5.B.230.236; 5.B.230.237; 5.B.230.238;5.B.230.239; 5.B.230.154; 5.B.230.157; 5.B.230.166; 5.B.230.169; 5.B.230.172;5.B.230.175; 5.B.230.240; 5.B.230.244; 5.B.231.228; 5.B.231.229; 5.B.231.230;5.B.231.231; 5.B.231.236; 5.B.231.237; 5.B.231.238; 5.B.231.239; 5.B.231.154;5.B.231.157; 5.B.231.166; 5.B.231.169; 5.B.231.172; 5.B.231.175; 5.B.231.240;5.B.231.244; 5.B.236.228; 5.B.236.229; 5.B.236.230; 5.B.236.231; 5.B.236.236;5.B.236.237; 5.B.236.238; 5.B.236.239; 5.B.236.154; 5.B.236.157; 5.B.236.166;5.B.236.169; 5.B.236.172; 5.B.236.175; 5.B.236.240; 5.B.236.244; 5.B.237.228;5.B.237.229; 5.B.237.230; 5.B.237.231; 5.B.237.236; 5.B.237.237; 5.B.237.238;5.B.237.239; 5.B.237.154; 5.B.237.157; 5.B.237.166; 5.B.237.169; 5.B.237.172;5.B.237.175; 5.B.237.240; 5.B.237.244; 5.B.238.228; 5.B.238.229; 5.B.238.230;5.B.238.231; 5.B.238.236; 5.B.238.237; 5.B.238.238; 5.B.238.239; 5.B.238.154;5.B.238.157; 5.B.238.166; 5.B.238.169; 5.B.238.172; 5.B.238.175; 5.B.238.240;5.B.238.244; 5.B.239.228; 5.B.239.229; 5.B.239.230; 5.B.239.231; 5.B.239.236;5.B.239.237; 5.B.239.238; 5.B.239.239; 5.B.239.154; 5.B.239.157; 5.B.239.166;5.B.239.169; 5.B.239.172; 5.B.239.175; 5.B.239.240; 5.B.239.244; 5.B.154.228;5.B.154.229; 5.B.154.230; 5.B.154.231; 5.B.154.236; 5.B.154.237; 5.B.154.238;5.B.154.239; 5.B.154.154; 5.B.154.157; 5.B.154.166; 5.B.154.169; 5.B.154.172;5.B.154.175; 5.B.154.240; 5.B.154.244; 5.B.157.228; 5.B.157.229; 5.B.157.230;5.B.157.231; 5.B.157.236; 5.B.157.237; 5.B.157.238; 5.B.157.239; 5.B.157.154;5.B.157.157; 5.B.157.166; 5.B.157.169; 5.B.157.172; 5.B.157.175; 5.B.157.240;5.B.157.244; 5.B.166.228; 5.B.166.229; 5.B.166.230; 5.B.166.231; 5.B.166.236;5.B.166.237; 5.B.166.238; 5.B.166.239; 5.B.166.154; 5.B.166.157; 5.B.166.166;5.B.166.169; 5.B.166.172; 5.B.166.175; 5.B.166.240; 5.B.166.244; 5.B.169.228;5.B.169.229; 5.B.169.230; 5.B.169.231; 5.B.169.236; 5.B.169.237; 5.B.169.238;5.B.169.239; 5.B.169.154; 5.B.169.157; 5.B.169.166; 5.B.169.169; 5.B.169.172;5.B.169.175; 5.B.169.240; 5.B.169.244; 5.B.172.228; 5.B.172.229; 5.B.172.230;5.B.172.231; 5.B.172.236; 5.B.172.237; 5.B.172.238; 5.B.172.239; 5.B.172.154;5.B.172.157; 5.B.172.166; 5.B.172.169; 5.B.172.172; 5.B.172.175; 5.B.172.240;5.B.172.244; 5.B.175.228; 5.B.175.229; 5.B.175.230; 5.B.175.231; 5.B.175.236;5.B.175.237; 5.B.175.238; 5.B.175.239; 5.B.175.154; 5.B.175.157; 5.B.175.166;5.B.175.169; 5.B.175.172; 5.B.175.175; 5.B.175.240; 5.B.175.244; 5.B.240.228;5.B.240.229; 5.B.240.230; 5.B.240.231; 5.B.240.236; 5.B.240.237; 5.B.240.238;5.B.240.239; 5.B.240.154; 5.B.240.157; 5.B.240.166; 5.B.240.169; 5.B.240.172; 5.B.240.175; 5.B.240.240; 5.B.240.244; 5.B.244.228; 5.B.244.229; 5.B.244.230;5.B.244.231; 5.B.244.236; 5.B.244.237; 5.B.244.238; 5.B.244.239; 5.B.244.154;5.B.244.157; 5.B.244.166; 5.B.244.169; 5.B.244.172; 5.B.244.175; 5.B.244.240;5.B.244.244。

(5.Dのプロドラッグ)

5.D.228.228; 5.D.228.229; 5.D.228.230;5.D.228.231; 5.D.228.236; 5.D.228.237; 5.D.228.238; 5.D.228.239; 5.D.228.154;5.D.228.157; 5.D.228.166; 5.D.228.169; 5.D.228.172; 5.D.228.175; 5.D.228.240; 5.D.228.244; 5.D.228.244。

8.172; 5.D.228.175; 5.D.228.240;5.D.228.244; 5.D.229.228; 5.D.229.229; 5.D.229.230; 5.D.229.231; 5.D.229.236;5.D.229.237; 5.D.229.238; 5.D.229.239; 5.D.229.154; 5.D.229.157; 5.D.229.166;5.D.229.169; 5.D.229.172; 5.D.229.175; 5.D.229.240; 5.D.229.244; 5.D.230.228;5.D.230.229; 5.D.230.230; 5.D.230.231; 5.D.230.236; 5.D.230.237; 5.D.230.238;5.D.230.239; 5.D.230.154; 5.D.230.157; 5.D.230.166; 5.D.230.169; 5.D.230.172;5.D.230.175; 5.D.230.240; 5.D.230.244; 5.D.231.228; 5.D.231.229; 5.D.231.230;5.D.231.231; 5.D.231.236; 5.D.231.237; 5.D.231.238; 5.D.231.239; 5.D.231.154;5.D.231.157; 5.D.231.166; 5.D.231.169; 5.D.231.172; 5.D.231.175; 5.D.231.240;5.D.231.244; 5.D.236.228; 5.D.236.229; 5.D.236.230; 5.D.236.231; 5.D.236.236;5.D.236.237; 5.D.236.238; 5.D.236.239; 5.D.236.154; 5.D.236.157; 5.D.236.166;5.D.236.169; 5.D.236.172; 5.D.236.175; 5.D.236.240; 5.D.236.244; 5.D.237.228;5.D.237.229; 5.D.237.230; 5.D.237.231; 5.D.237.236; 5.D.237.237; 5.D.237.238;5.D.237.239; 5.D.237.154; 5.D.237.157; 5.D.237.166; 5.D.237.169; 5.D.237.172;5.D.237.175; 5.D.237.240; 5.D.237.244; 5.D.238.228; 5.D.238.229; 5.D.238.230;5.D.238.231; 5.D.238.236; 5.D.238.237; 5.D.238.238; 5.D.238.239; 5.D.238.154;5.D.238.157; 5.D.238.166; 5.D.238.169; 5.D.238.172; 5.D.238.175; 5.D.238.240;5.D.238.244; 5.D.239.228; 5.D.239.229; 5.D.239.230; 5.D.239.231; 5.D.239.236;5.D.239.237; 5.D.239.238; 5.D.239.239; 5.D.239.154; 5.D.239.157; 5.D.239.166;5.D.239.169; 5.D.239.172; 5.D.239.175; 5.D.239.240; 5.D.239.244; 5.D.154.228;5.D.154.229; 5.D.154.230; 5.D.154.231; 5.D.154.236; 5.D.154.237; 5.D.154.238;5.D.154.239; 5.D.154.154; 5.D.154.157; 5.D.154.166; 5.D.154.169; 5.D.154.172;5.D.154.175; 5.D.154.240; 5.D.154.244; 5.D.157.228; 5.D.157.229; 5.D.157.230;5.D.157.231; 5.D.157.236; 5.D.157.237; 5.D.157.238; 5.D.157.239; 5.D.157.154;5.D.157.157; 5.D.157.166; 5.D.157.169; 5.D.157.172; 5.D.157.175; 5.D.157.240;5.D.157.244; 5.D.166.228; 5.D.166.229; 5.D.166.230; 5.D.166.231; 5.D.166.236;5.D.166.237; 5.D.166.238; 5.D.166.239; 5.D.166.154; 5.D.166.157; 5.D.166.166;5.D.166.169; 5.D.166.172; 5.D.166.175; 5.D.166.240; 5.D.166.244; 5.D.169.228;5.D.169.229; 5.D.169.230; 5.D.169.231; 5.D.169.236; 5.D.169.237; 5.D.169.238;5.D.169.239; 5.D.169.154; 5.D.169.157; 5.D.169.166; 5.D.169.169; 5.D.169.172;5.D.169.175; 5.D.169.240; 5.D.169.244; 5.D.172.228; 5.D.172.229; 5.D.172.230;5.D.172.231; 5.D.172.236; 5.D.172.237; 5.D.172.238; 5.D.172.239; 5.D.172.154;5.D.172.157; 5.D.172.166; 5.D.172.169; 5.D.172.172; 5.D.172.175; 5.D.172.240;5.D.172.244; 5.D.175.228; 5.D.175.229; 5.D.175.230; 5.D.175.231; 5.D.175.236;5.D.175.237; 5.D.175.238; 5.D.175.239; 5.D.175.154; 5.D.175.157; 5.D.175.166;5.D.175.169; 5.D.175.172; 5.D.175.175; 5.D.175.240; 5.D.175.244; 5.D.240.228;5.D.240.229; 5.D.240.230; 5.D.240.231; 5.D.240.236; 5.D.240.237; 5.D.240.238;5.D.240.239; 5.D.240.154; 5.D.240.157; 5.D.240.166; 5.D.240.169; 5.D.240.172;5.D.240.175; 5.D.240.240; 5.D.240.244; 5.D.244.228; 5.D.244.229; 5.D.244.230;5.D.244.231; 5.D.244.236; 5.D.244.237; 5.D.244.238; 5.D.244.239; 5.D.244.154;5.D.244.157; 5.D.244.166; 5.D.244.169; 5.D.244.172; 5.D.244.175; 5.D.244.240;5.D.244.244。

【 0 8 2 4 】

(5.Eのプロドラッグ)

5.E.228.228; 5.E.228.229; 5.E.228.230;5.E.228.231; 5.E.228.236; 5.E.228.237; 5.E.228.238; 5.E.228.239; 5.E.228.154;5.E.228.157; 5.E.228.166; 5.E.228.169; 5.E.228.172; 5.E.228.175; 5.E.228.240;5.E.228.244; 5.E.229.228; 5.E.229.229; 5.E.229.230; 5.E.229.231; 5.E.229.236;5.E.229.237; 5.E.229.238; 5.E.229.239; 5.E.229.154; 5.E.229.157; 5.E.229.166;5.E.229.169; 5.E.229.172; 5.E.229.175; 5.E.229.240; 5.E.229.244; 5.E.230.228;5.E.230.229; 5.E.230.230; 5.E.230.231; 5.E.230.236; 5.E.230.237; 5.E.230.238;5.E.230.239; 5.E.230.154; 5.E.230.157; 5.E.230.166; 5.E.230.169; 5.E.230.172;5.E.230.175; 5.E.230.240; 5.E.230.244; 5.E.231.228; 5.E.231.229

; 5.E.231.230;5.E.231.231; 5.E.231.236; 5.E.231.237; 5.E.231.238; 5.E.231.239; 5.E.231.154;5.E.231.157; 5.E.231.166; 5.E.231.169; 5.E.231.172; 5.E.231.175; 5.E.231.240;5.E.231.244; 5.E.236.228; 5.E.236.229; 5.E.236.230; 5.E.236.231; 5.E.236.236;5.E.236.237; 5.E.236.238; 5.E.236.239; 5.E.236.154; 5.E.236.157; 5.E.236.166;5.E.236.169; 5.E.236.172; 5.E.236.175; 5.E.236.240; 5.E.236.244; 5.E.237.228;5.E.237.229; 5.E.237.230; 5.E.237.231; 5.E.237.236; 5.E.237.237; 5.E.237.238;5.E.237.239; 5.E.237.154; 5.E.237.157; 5.E.237.166; 5.E.237.169; 5.E.237.172;5.E.237.175; 5.E.237.240; 5.E.237.244; 5.E.238.228; 5.E.238.229; 5.E.238.230;5.E.238.231; 5.E.238.236; 5.E.238.237; 5.E.238.238; 5.E.238.239; 5.E.238.154; 5.E.238.157; 5.E.238.166; 5.E.238.169; 5.E.238.172; 5.E.238.175; 5.E.238.240; 5.E.238.244;5.E.239.228; 5.E.239.229; 5.E.239.230; 5.E.239.231; 5.E.239.236; 5.E.239.237;5.E.239.238; 5.E.239.239; 5.E.239.154; 5.E.239.157; 5.E.239.166; 5.E.239.169;5.E.239.172; 5.E.239.175; 5.E.239.240; 5.E.239.244; 5.E.154.228; 5.E.154.229;5.E.154.230; 5.E.154.231; 5.E.154.236; 5.E.154.237; 5.E.154.238; 5.E.154.239;5.E.154.154; 5.E.154.157; 5.E.154.166; 5.E.154.169; 5.E.154.172; 5.E.154.175;5.E.154.240; 5.E.154.244; 5.E.157.228; 5.E.157.229; 5.E.157.230; 5.E.157.231;5.E.157.236; 5.E.157.237; 5.E.157.238; 5.E.157.239; 5.E.157.154; 5.E.157.157;5.E.157.166; 5.E.157.169; 5.E.157.172; 5.E.157.175; 5.E.157.240; 5.E.157.244;5.E.166.228; 5.E.166.229; 5.E.166.230; 5.E.166.231; 5.E.166.236; 5.E.166.237;5.E.166.238; 5.E.166.239; 5.E.166.154; 5.E.166.157; 5.E.166.166; 5.E.166.169;5.E.166.172; 5.E.166.175; 5.E.166.240; 5.E.166.244; 5.E.169.228; 5.E.169.229;5.E.169.230; 5.E.169.231; 5.E.169.236; 5.E.169.237; 5.E.169.238; 5.E.169.239;5.E.169.154; 5.E.169.157; 5.E.169.166; 5.E.169.169; 5.E.169.172; 5.E.169.175;5.E.169.240; 5.E.169.244; 5.E.172.228; 5.E.172.229; 5.E.172.230; 5.E.172.231;5.E.172.236; 5.E.172.237; 5.E.172.238; 5.E.172.239; 5.E.172.154; 5.E.172.157;5.E.172.166; 5.E.172.169; 5.E.172.172; 5.E.172.175; 5.E.172.240; 5.E.172.244;5.E.175.228; 5.E.175.229; 5.E.175.230; 5.E.175.231; 5.E.175.236; 5.E.175.237;5.E.175.238; 5.E.175.239; 5.E.175.154; 5.E.175.157; 5.E.175.166; 5.E.175.169;5.E.175.172; 5.E.175.175; 5.E.175.240; 5.E.175.244; 5.E.240.228; 5.E.240.229;5.E.240.230; 5.E.240.231; 5.E.240.236; 5.E.240.237; 5.E.240.238; 5.E.240.239;5.E.240.154; 5.E.240.157; 5.E.240.166; 5.E.240.169; 5.E.240.172; 5.E.240.175;5.E.240.240; 5.E.240.244; 5.E.244.228; 5.E.244.229; 5.E.244.230; 5.E.244.231;5.E.244.236; 5.E.244.237; 5.E.244.238; 5.E.244.239; 5.E.244.154; 5.E.244.157;5.E.244.166; 5.E.244.169; 5.E.244.172; 5.E.244.175; 5.E.244.240; 5.E.244.244。

【0825】

(5.Gのプロドラッグ)

5.G.228.228; 5.G.228.229; 5.G.228.230; 5.G.228.231;5.G.228.236; 5.G.228.237; 5.G.228.238; 5.G.228.239; 5.G.228.154; 5.G.228.157;5.G.228.166; 5.G.228.169; 5.G.228.172; 5.G.228.175; 5.G.228.240; 5.G.228.244;5.G.229.228; 5.G.229.229; 5.G.229.230; 5.G.229.231; 5.G.229.236; 5.G.229.237;5.G.229.238; 5.G.229.239; 5.G.229.154; 5.G.229.157; 5.G.229.166; 5.G.229.169;5.G.229.172; 5.G.229.175; 5.G.229.240; 5.G.229.244; 5.G.230.228; 5.G.230.229;5.G.230.230; 5.G.230.231; 5.G.230.236; 5.G.230.237; 5.G.230.238; 5.G.230.239;5.G.230.154; 5.G.230.157; 5.G.230.166; 5.G.230.169; 5.G.230.172; 5.G.230.175;5.G.230.240; 5.G.230.244; 5.G.231.228; 5.G.231.229; 5.G.231.230; 5.G.231.231;5.G.231.236; 5.G.231.237; 5.G.231.238; 5.G.231.239; 5.G.231.154; 5.G.231.157;5.G.231.166; 5.G.231.169; 5.G.231.172; 5.G.231.175; 5.G.231.240; 5.G.231.244;5.G.236.228; 5.G.236.229; 5.G.236.230; 5.G.236.231; 5.G.236.236; 5.G.236.237;5.G.236.238; 5.G.236.239; 5.G.236.154; 5.G.236.157; 5.G.236.166; 5.G.236.169;5.G.236.172; 5.G.236.175; 5.G.236.240; 5.G.236.244; 5.G.237.228; 5.G.237.229;5.G.237.230; 5.G.237.231; 5.G.237.236; 5.G.237.237; 5.G.237.238; 5.G.237.239; 5.G.237.240; 5.G.237.244; 5.G.244.228; 5.G.244.229; 5.G.244.230; 5.G.244.231; 5.G.244.236; 5.G.244.237; 5.G.244.238; 5.G.244.239; 5.G.244.154; 5.G.244.157; 5.G.244.166; 5.G.244.169; 5.G.244.172; 5.G.244.175; 5.G.244.240; 5.G.244.244。

.237.239;5.G.237.154; 5.G.237.157; 5.G.237.166; 5.G.237.169; 5.G.237.172; 5.G.237.175;5.G.237.240; 5.G.237.244; 5.G.238.228; 5.G.238.229; 5.G.238.230; 5.G.238.231;5.G.238.236; 5.G.238.237; 5.G.238.238; 5.G.238.239; 5.G.238.154; 5.G.238.157; 5.G.238.166; 5.G.238.169; 5.G.238.172; 5.G.238.175; 5.G.238.240; 5.G.238.244;5.G.239.228; 5.G.239.229; 5.G.239.230; 5.G.239.231; 5.G.239.236; 5.G.239.237;5.G.239.238; 5.G.239.239; 5.G.239.154; 5.G.239.157; 5.G.239.166; 5.G.239.169;5.G.239.172; 5.G.239.175; 5.G.239.240; 5.G.239.244; 5.G.154.228; 5.G.154.229;5.G.154.230; 5.G.154.231; 5.G.154.236; 5.G.154.237; 5.G.154.238; 5.G.154.239;5.G.154.154; 5.G.154.157; 5.G.154.166; 5.G.154.169; 5.G.154.172; 5.G.154.175;5.G.154.240; 5.G.154.244; 5.G.157.228; 5.G.157.229; 5.G.157.230; 5.G.157.231;5.G.157.236; 5.G.157.237; 5.G.157.238; 5.G.157.239; 5.G.157.154; 5.G.157.157;5.G.157.166; 5.G.157.169; 5.G.157.172; 5.G.157.175; 5.G.157.240; 5.G.157.244;5.G.166.228; 5.G.166.229; 5.G.166.230; 5.G.166.231; 5.G.166.236; 5.G.166.237;5.G.166.238; 5.G.166.239; 5.G.166.154; 5.G.166.157; 5.G.166.166; 5.G.166.169;5.G.166.172; 5.G.166.175; 5.G.166.240; 5.G.166.244; 5.G.169.228; 5.G.169.229;5.G.169.230; 5.G.169.231; 5.G.169.236; 5.G.169.237; 5.G.169.238; 5.G.169.239;5.G.169.154; 5.G.169.157; 5.G.169.166; 5.G.169.169; 5.G.169.172; 5.G.169.175;5.G.169.240; 5.G.169.244; 5.G.172.228; 5.G.172.229; 5.G.172.230; 5.G.172.231;5.G.172.236; 5.G.172.237; 5.G.172.238; 5.G.172.239; 5.G.172.154; 5.G.172.157;5.G.172.166; 5.G.172.169; 5.G.172.172; 5.G.172.175; 5.G.172.240; 5.G.172.244;5.G.175.228; 5.G.175.229; 5.G.175.230; 5.G.175.231; 5.G.175.236; 5.G.175.237;5.G.175.238; 5.G.175.239; 5.G.175.154; 5.G.175.157; 5.G.175.166; 5.G.175.169;5.G.175.172; 5.G.175.175; 5.G.175.240; 5.G.175.244; 5.G.240.228; 5.G.240.229;5.G.240.230; 5.G.240.231; 5.G.240.236; 5.G.240.237; 5.G.240.238; 5.G.240.239;5.G.240.154; 5.G.240.157; 5.G.240.166; 5.G.240.169; 5.G.240.172; 5.G.240.175;5.G.240.240; 5.G.240.244; 5.G.244.228; 5.G.244.229; 5.G.244.230; 5.G.244.231;5.G.244.236; 5.G.244.237; 5.G.244.238; 5.G.244.239; 5.G.244.154; 5.G.244.157;5.G.244.166; 5.G.244.169; 5.G.244.172; 5.G.244.175; 5.G.244.240; 5.G.244.244。

【 0 8 2 6 】

(5.Iのプロドラッグ)

5.I.228.228; 5.I.228.229; 5.I.228.230;5.I.228.231; 5.I.228.236; 5.I.228.237; 5.I.228.238; 5.I.228.239; 5.I.228.154;5.I.228.157; 5.I.228.166; 5.I.228.169; 5.I.228.172; 5.I.228.175; 5.I.228.240;5.I.228.244; 5.I.229.228; 5.I.229.229; 5.I.229.230; 5.I.229.231; 5.I.229.236;5.I.229.237; 5.I.229.238; 5.I.229.239; 5.I.229.154; 5.I.229.157; 5.I.229.166;5.I.229.169; 5.I.229.172; 5.I.229.175; 5.I.229.240; 5.I.229.244; 5.I.230.228;5.I.230.229; 5.I.230.230; 5.I.230.231; 5.I.230.236; 5.I.230.237; 5.I.230.238;5.I.230.239; 5.I.230.154; 5.I.230.157; 5.I.230.166; 5.I.230.169; 5.I.230.172;5.I.230.175; 5.I.230.240; 5.I.230.244; 5.I.231.228; 5.I.231.229; 5.I.231.230;5.I.231.231; 5.I.231.236; 5.I.231.237; 5.I.231.238; 5.I.231.239; 5.I.231.154;5.I.231.157; 5.I.231.166; 5.I.231.169; 5.I.231.172; 5.I.231.175; 5.I.231.240;5.I.231.244; 5.I.236.228; 5.I.236.229; 5.I.236.230; 5.I.236.231; 5.I.236.236;5.I.236.237; 5.I.236.238; 5.I.236.239; 5.I.236.154; 5.I.236.157; 5.I.236.166;5.I.236.169; 5.I.236.172; 5.I.236.175; 5.I.236.240; 5.I.236.244; 5.I.237.228;5.I.237.229; 5.I.237.230; 5.I.237.231; 5.I.237.236; 5.I.237.237; 5.I.237.238;5.I.237.239; 5.I.237.154; 5.I.237.157; 5.I.237.166; 5.I.237.169; 5.I.237.172;5.I.237.175; 5.I.237.240; 5.I.237.244; 5.I.238.228; 5.I.238.229; 5.I.238.230;5.I.238.231; 5.I.238.236; 5.I.238.237; 5.I.238.238; 5.I.238.239; 5.I.238.154;5.I.238.157; 5.I.238.166; 5.I.238.169; 5.I.238.172; 5.I.238.175; 5.I.238.240;5.I.238.244; 5.I.239.228; 5.I.239.229; 5.I.239.230; 5.I.239.231; 5.I.239.236;5.I.239.237; 5.I.239.238; 5.I.239.239; 5.I.239.154; 5.I.239.157; 5.I.239.166;5.I.239.169; 5.I.239.172; 5.I.239.175; 5.I.239.240; 5.I.239.244; 5.I.240.228; 5.I.240.229;5.I.240.230; 5.I.240.231; 5.I.240.236; 5.I.240.237; 5.I.240.238; 5.I.240.239;5.I.240.154; 5.I.240.157; 5.I.240.166; 5.I.240.169; 5.I.240.172; 5.I.240.175;5.I.240.240; 5.I.240.244; 5.I.244.228; 5.I.244.229; 5.I.244.230; 5.I.244.231;5.I.244.236; 5.I.244.237; 5.I.244.238; 5.I.244.239; 5.I.244.154; 5.I.244.157;5.I.244.166; 5.I.244.169; 5.I.244.172; 5.I.244.175; 5.I.244.240; 5.I.244.244。

72; 5.I.239.175; 5.I.239.240; 5.I.239.244; 5.I.154.228; 5.I.154.229; 5.I.154.230; 5.I.154.231; 5.I.154.236; 5.I.154.237; 5.I.154.238; 5.I.154.239; 5.I.154.154; 5.I.154.157; 5.I.154.166; 5.I.154.169; 5.I.154.172; 5.I.154.175; 5.I.154.240; 5.I.154.244; 5.I.157.228; 5.I.157.229; 5.I.157.230; 5.I.157.231; 5.I.157.236; 5.I.157.237; 5.I.157.238; 5.I.157.239; 5.I.157.154; 5.I.157.157; 5.I.157.166; 5.I.157.169; 5.I.157.172; 5.I.157.175; 5.I.157.240; 5.I.157.244; 5.I.166.228; 5.I.166.229; 5.I.166.230; 5.I.166.231; 5.I.166.236; 5.I.166.237; 5.I.166.238; 5.I.166.239; 5.I.166.154; 5.I.166.157; 5.I.166.166; 5.I.166.169; 5.I.166.172; 5.I.166.175; 5.I.166.240; 5.I.166.244; 5.I.169.228; 5.I.169.229; 5.I.169.230; 5.I.169.231; 5.I.169.236; 5.I.169.237; 5.I.169.238; 5.I.169.239; 5.I.169.154; 5.I.169.157; 5.I.169.166; 5.I.169.169; 5.I.169.172; 5.I.169.175; 5.I.169.240; 5.I.169.244; 5.I.172.228; 5.I.172.229; 5.I.172.230; 5.I.172.231; 5.I.172.236; 5.I.172.237; 5.I.172.238; 5.I.172.239; 5.I.172.154; 5.I.172.157; 5.I.172.166; 5.I.172.169; 5.I.172.172; 5.I.172.175; 5.I.172.240; 5.I.172.244; 5.I.175.228; 5.I.175.229; 5.I.175.230; 5.I.175.231; 5.I.175.236; 5.I.175.237; 5.I.175.238; 5.I.175.239; 5.I.175.154; 5.I.175.157; 5.I.175.166; 5.I.175.169; 5.I.175.172; 5.I.175.175; 5.I.175.240; 5.I.175.244; 5.I.240.228; 5.I.240.229; 5.I.240.230; 5.I.240.231; 5.I.240.236; 5.I.240.237; 5.I.240.238; 5.I.240.239; 5.I.240.154; 5.I.240.157; 5.I.240.166; 5.I.240.169; 5.I.240.172; 5.I.240.175; 5.I.240.240; 5.I.240.244; 5.I.244.228; 5.I.244.229; 5.I.244.230; 5.I.244.231; 5.I.244.236; 5.I.244.237; 5.I.244.238; 5.I.244.239; 5.I.244.154; 5.I.244.157; 5.I.244.166; 5.I.244.169; 5.I.244.172; 5.I.244.175; 5.I.244.240; 5.I.244.244。

10

20

【0827】

(5.Jのプロドラッグ)

5.J.228.228; 5.J.228.229; 5.J.228.230; 5.J.228.231; 5.J.228.236; 5.J.228.237; 5.J.228.238; 5.J.228.239; 5.J.228.154; 5.J.228.157; 5.J.228.166; 5.J.228.169; 5.J.228.172; 5.J.228.175; 5.J.228.240; 5.J.228.244; 5.J.229.228; 5.J.229.229; 5.J.229.230; 5.J.229.231; 5.J.229.236; 5.J.229.237; 5.J.229.238; 5.J.229.239; 5.J.229.154; 5.J.229.157; 5.J.229.166; 5.J.229.169; 5.J.229.172; 5.J.229.175; 5.J.229.240; 5.J.229.244; 5.J.230.228; 5.J.230.229; 5.J.230.230; 5.J.230.231; 5.J.230.236; 5.J.230.237; 5.J.230.238; 5.J.230.239; 5.J.230.154; 5.J.230.157; 5.J.230.166; 5.J.230.169; 5.J.230.172; 5.J.230.175; 5.J.230.240; 5.J.230.244; 5.J.231.228; 5.J.231.229; 5.J.231.230; 5.J.231.231; 5.J.231.236; 5.J.231.237; 5.J.231.238; 5.J.231.239; 5.J.231.154; 5.J.231.157; 5.J.231.166; 5.J.231.169; 5.J.231.172; 5.J.231.175; 5.J.231.240; 5.J.231.244; 5.J.236.228; 5.J.236.229; 5.J.236.230; 5.J.236.231; 5.J.236.236; 5.J.236.237; 5.J.236.238; 5.J.236.239; 5.J.236.154; 5.J.236.157; 5.J.236.166; 5.J.236.169; 5.J.236.172; 5.J.236.175; 5.J.236.240; 5.J.236.244; 5.J.237.228; 5.J.237.229; 5.J.237.230; 5.J.237.231; 5.J.237.236; 5.J.237.237; 5.J.237.238; 5.J.237.239; 5.J.237.154; 5.J.237.157; 5.J.237.166; 5.J.237.169; 5.J.237.172; 5.J.237.175; 5.J.237.240; 5.J.237.244; 5.J.238.228; 5.J.238.229; 5.J.238.230; 5.J.238.231; 5.J.238.236; 5.J.238.237; 5.J.238.238; 5.J.238.239; 5.J.238.154; 5.J.238.157; 5.J.238.166; 5.J.238.169; 5.J.238.172; 5.J.238.175; 5.J.238.240; 5.J.238.244; 5.J.239.228; 5.J.239.229; 5.J.239.230; 5.J.239.231; 5.J.239.236; 5.J.239.237; 5.J.239.238; 5.J.239.239; 5.J.239.154; 5.J.239.157; 5.J.239.166; 5.J.239.169; 5.J.239.172; 5.J.239.175; 5.J.239.240; 5.J.239.244; 5.J.154.228; 5.J.154.229; 5.J.154.230; 5.J.154.231; 5.J.154.236; 5.J.154.237; 5.J.154.238; 5.J.154.239; 5.J.154.154; 5.J.154.157; 5.J.154.166; 5.J.154.169; 5.J.154.172; 5.J.154.175; 5.J.154.240; 5.J.154.244; 5.J.157.228; 5.J.157.229; 5.J.157.230; 5.J.157.231; 5.J.157.236; 5.J.157.237; 5.J.157.238; 5.J.157.239; 5.J.157.154; 5.J.157.157; 5.J.157.166; 5.J.157.169; 5.J.157.172; 5.J.157.175; 5.J.157.240; 5.J.157.244; 5.J.166.228; 5.J.166.229; 5

30

40

50

.J.166.230; 5.J.166.231; 5.J.166.236; 5.J.166.237; 5.J.166.238; 5.J.166.239; 5.J.166.154; 5.J.166.157; 5.J.166.166; 5.J.166.169; 5.J.166.172; 5.J.166.175; 5.J.166.240; 5.J.166.244; 5.J.169.228; 5.J.169.229; 5.J.169.230; 5.J.169.231; 5.J.169.236; 5.J.169.237; 5.J.169.238; 5.J.169.239; 5.J.169.154; 5.J.169.157; 5.J.169.166; 5.J.169.169; 5.J.169.172; 5.J.169.175; 5.J.169.240; 5.J.169.244; 5.J.172.228; 5.J.172.229; 5.J.172.230; 5.J.172.231; 5.J.172.236; 5.J.172.237; 5.J.172.238; 5.J.172.239; 5.J.172.154; 5.J.172.157; 5.J.172.166; 5.J.172.169; 5.J.172.172; 5.J.172.175; 5.J.172.240; 5.J.172.244; 5.J.175.228; 5.J.175.229; 5.J.175.230; 5.J.175.231; 5.J.175.236; 5.J.175.237; 5.J.175.238; 5.J.175.239; 5.J.175.154; 5.J.175.157; 5.J.175.166; 5.J.175.169; 5.J.175.172; 5.J.175.175; 5.J.175.240; 5.J.175.244; 5.J.240.228; 5.J.240.229; 5.J.240.230; 5.J.240.231; 5.J.240.236; 5.J.240.237; 5.J.240.238; 5.J.240.239; 5.J.240.154; 5.J.240.157; 5.J.240.166; 5.J.240.169; 5.J.240.172; 5.J.240.175; 5.J.240.240; 5.J.240.244; 5.J.244.228; 5.J.244.229; 5.J.244.230; 5.J.244.231; 5.J.244.236; 5.J.244.237; 5.J.244.238; 5.J.244.239; 5.J.244.154; 5.J.244.157; 5.J.244.166; 5.J.244.169; 5.J.244.172; 5.J.244.175; 5.J.244.240; 5.J.244.244。

【 0 8 2 8 】

(5.Lのプロドラッグ)

5.L.228.228; 5.L.228.229; 5.L.228.230; 5.L.228.231; 5.L.228.236; 5.L.228.237; 5.L.228.238; 5.L.228.239; 5.L.228.154; 5.L.228.157; 5.L.228.166; 5.L.228.169; 5.L.228.172; 5.L.228.175; 5.L.228.240; 5.L.228.244; 5.L.229.228; 5.L.229.229; 5.L.229.230; 5.L.229.231; 5.L.229.236; 5.L.229.237; 5.L.229.238; 5.L.229.239; 5.L.229.154; 5.L.229.157; 5.L.229.166; 5.L.229.169; 5.L.229.172; 5.L.229.175; 5.L.229.240; 5.L.229.244; 5.L.230.228; 5.L.230.229; 5.L.230.230; 5.L.230.231; 5.L.230.236; 5.L.230.237; 5.L.230.238; 5.L.230.239; 5.L.230.154; 5.L.230.157; 5.L.230.166; 5.L.230.169; 5.L.230.172; 5.L.230.175; 5.L.230.240; 5.L.230.244; 5.L.231.228; 5.L.231.229; 5.L.231.230; 5.L.231.231; 5.L.231.236; 5.L.231.237; 5.L.231.238; 5.L.231.239; 5.L.231.154; 5.L.231.157; 5.L.231.166; 5.L.231.169; 5.L.231.172; 5.L.231.175; 5.L.231.240; 5.L.231.244; 5.L.236.228; 5.L.236.229; 5.L.236.230; 5.L.236.231; 5.L.236.236; 5.L.236.237; 5.L.236.238; 5.L.236.239; 5.L.236.154; 5.L.236.157; 5.L.236.166; 5.L.236.169; 5.L.236.172; 5.L.236.175; 5.L.236.240; 5.L.236.244; 5.L.237.228; 5.L.237.229; 5.L.237.230; 5.L.237.231; 5.L.237.236; 5.L.237.237; 5.L.237.238; 5.L.237.239; 5.L.237.154; 5.L.237.157; 5.L.237.166; 5.L.237.169; 5.L.237.172; 5.L.237.175; 5.L.237.240; 5.L.237.244; 5.L.238.228; 5.L.238.229; 5.L.238.230; 5.L.238.231; 5.L.238.236; 5.L.238.237; 5.L.238.238; 5.L.238.239; 5.L.238.154; 5.L.238.157; 5.L.238.166; 5.L.238.169; 5.L.238.172; 5.L.238.175; 5.L.238.240; 5.L.238.244; 5.L.239.228; 5.L.239.229; 5.L.239.230; 5.L.239.231; 5.L.239.236; 5.L.239.237; 5.L.239.238; 5.L.239.239; 5.L.239.154; 5.L.239.157; 5.L.239.166; 5.L.239.169; 5.L.239.172; 5.L.239.175; 5.L.239.240; 5.L.239.244; 5.L.154.228; 5.L.154.229; 5.L.154.230; 5.L.154.231; 5.L.154.236; 5.L.154.237; 5.L.154.238; 5.L.154.239; 5.L.154.154; 5.L.154.157; 5.L.154.166; 5.L.154.169; 5.L.154.172; 5.L.154.175; 5.L.154.240; 5.L.154.244; 5.L.157.228; 5.L.157.229; 5.L.157.230; 5.L.157.231; 5.L.157.236; 5.L.157.237; 5.L.157.238; 5.L.157.239; 5.L.157.154; 5.L.157.157; 5.L.157.166; 5.L.157.169; 5.L.157.172; 5.L.157.175; 5.L.157.240; 5.L.157.244; 5.L.166.228; 5.L.166.229; 5.L.166.230; 5.L.166.231; 5.L.166.236; 5.L.166.237; 5.L.166.238; 5.L.166.239; 5.L.166.154; 5.L.166.157; 5.L.166.166; 5.L.166.169; 5.L.166.172; 5.L.166.175; 5.L.166.240; 5.L.166.244; 5.L.169.228; 5.L.169.229; 5.L.169.230; 5.L.169.231; 5.L.169.236; 5.L.169.237; 5.L.169.238; 5.L.169.239; 5.L.169.154; 5.L.169.157; 5.L.169.166; 5.L.169.169; 5.L.169.172; 5.L.169.175; 5.L.169.240; 5.L.169.244; 5.L.172.228; 5.L.172.229; 5.L.172.230; 5.L.172.231; 5.L.172.236; 5.L.172.237; 5.L.172.238; 5.L.172.239

2.239; 5.L.172.154;5.L.172.157; 5.L.172.166; 5.L.172.169; 5.L.172.172; 5.L.172.175; 5.L.172.240;5.L.172.244; 5.L.175.228; 5.L.175.229; 5.L.175.230; 5.L.175.231; 5.L.175.236;5.L.175.237; 5.L.175.238; 5.L.175.239; 5.L.175.154; 5.L.175.157; 5.L.175.166;5.L.175.169; 5.L.175.172; 5.L.175.175; 5.L.175.240; 5.L.175.244; 5.L.240.228;5.L.240.229; 5.L.240.230; 5.L.240.231; 5.L.240.236; 5.L.240.237; 5.L.240.238;5.L.240.239; 5.L.240.154; 5.L.240.157; 5.L.240.166; 5.L.240.169; 5.L.240.172; 5.L.240.175; 5.L.240.240; 5.L.240.244; 5.L.244.228; 5.L.244.229; 5.L.244.230;5.L.244.231; 5.L.244.236; 5.L.244.237; 5.L.244.238; 5.L.244.239; 5.L.244.154;5.L.244.157; 5.L.244.166; 5.L.244.169; 5.L.244.172; 5.L.244.175; 5.L.244.240;5.L.244.244。

10

【0829】

(5.0のプロドラッグ)

5.0.228.228; 5.0.228.229; 5.0.228.230;5.0.228.231; 5.0.228.236; 5.0.228.237; 5.0.228.238; 5.0.228.239; 5.0.228.154;5.0.228.157; 5.0.228.166; 5.0.228.169; 5.0.228.172; 5.0.228.175; 5.0.228.240;5.0.228.244; 5.0.229.228; 5.0.229.229; 5.0.229.230; 5.0.229.231; 5.0.229.236;5.0.229.237; 5.0.229.238; 5.0.229.239; 5.0.229.154; 5.0.229.157; 5.0.229.166;5.0.229.169; 5.0.229.172; 5.0.229.175; 5.0.229.240; 5.0.229.244; 5.0.230.228;5.0.230.229; 5.0.230.230; 5.0.230.231; 5.0.230.236; 5.0.230.237; 5.0.230.238;5.0.230.239; 5.0.230.154; 5.0.230.157; 5.0.230.166; 5.0.230.169; 5.0.230.172;5.0.230.175; 5.0.230.240; 5.0.230.244; 5.0.231.228; 5.0.231.229; 5.0.231.230;5.0.231.231; 5.0.231.236; 5.0.231.237; 5.0.231.238; 5.0.231.239; 5.0.231.154;5.0.231.157; 5.0.231.166; 5.0.231.169; 5.0.231.172; 5.0.231.175; 5.0.231.240;5.0.231.244; 5.0.236.228; 5.0.236.229; 5.0.236.230; 5.0.236.231; 5.0.236.236;5.0.236.237; 5.0.236.238; 5.0.236.239; 5.0.236.154; 5.0.236.157; 5.0.236.166;5.0.236.169; 5.0.236.172; 5.0.236.175; 5.0.236.240; 5.0.236.244; 5.0.237.228;5.0.237.229; 5.0.237.230; 5.0.237.231; 5.0.237.236; 5.0.237.237; 5.0.237.238;5.0.237.239; 5.0.237.154; 5.0.237.157; 5.0.237.166; 5.0.237.169; 5.0.237.172;5.0.237.175; 5.0.237.240; 5.0.237.244; 5.0.238.228; 5.0.238.229; 5.0.238.230;5.0.238.231; 5.0.238.236; 5.0.238.237; 5.0.238.238; 5.0.238.239; 5.0.238.154;5.0.238.157; 5.0.238.166; 5.0.238.169; 5.0.238.172; 5.0.238.175; 5.0.238.240;5.0.238.244; 5.0.239.228; 5.0.239.229; 5.0.239.230; 5.0.239.231; 5.0.239.236;5.0.239.237; 5.0.239.238; 5.0.239.239; 5.0.239.154; 5.0.239.157; 5.0.239.166;5.0.239.169; 5.0.239.172; 5.0.239.175; 5.0.239.240; 5.0.239.244; 5.0.154.228;5.0.154.229; 5.0.154.230; 5.0.154.231; 5.0.154.236; 5.0.154.237; 5.0.154.238;5.0.154.239; 5.0.154.154; 5.0.154.157; 5.0.154.166; 5.0.154.169; 5.0.154.172;5.0.154.175; 5.0.154.240; 5.0.154.244; 5.0.157.228; 5.0.157.229; 5.0.157.230;5.0.157.231; 5.0.157.236; 5.0.157.237; 5.0.157.238; 5.0.157.239; 5.0.157.154;5.0.157.157; 5.0.157.166; 5.0.157.169; 5.0.157.172; 5.0.157.175; 5.0.157.240;5.0.157.244; 5.0.166.228; 5.0.166.229; 5.0.166.230; 5.0.166.231; 5.0.166.236;5.0.166.237; 5.0.166.238; 5.0.166.239; 5.0.166.154; 5.0.166.157; 5.0.166.166;5.0.166.169; 5.0.166.172; 5.0.166.175; 5.0.166.240; 5.0.166.244; 5.0.169.228;5.0.169.229; 5.0.169.230; 5.0.169.231; 5.0.169.236; 5.0.169.237; 5.0.169.238;5.0.169.239; 5.0.169.154; 5.0.169.157; 5.0.169.166; 5.0.169.169; 5.0.169.172;5.0.169.175; 5.0.169.240; 5.0.169.244; 5.0.172.228; 5.0.172.229; 5.0.172.230;5.0.172.231; 5.0.172.236; 5.0.172.237; 5.0.172.238; 5.0.172.239; 5.0.172.154;5.0.172.157; 5.0.172.166; 5.0.172.169; 5.0.172.172; 5.0.172.175; 5.0.172.240;5.0.172.244; 5.0.175.228; 5.0.175.229; 5.0.175.230; 5.0.175.231; 5.0.175.236;5.0.175.237; 5.0.175.238; 5.0.175.239; 5.0.175.154; 5.0.175.157; 5.0.175.166;5.0.175.169; 5.0.175.172; 5.0.175.175; 5.0.175.240; 5.0.175.244; 5.0.240.228;5.0.240.229; 5.0.240.230; 5.0.240.231; 5.0.240.236; 5.0.240.237; 5.0.240.238;5.0.240.239; 5.0.240.154; 5.0.240.157; 5.0.240.166; 5.0.240.169; 5.0.240.172

20

30

40

50

;5.0.240.175; 5.0.240.240; 5.0.240.244; 5.0.244.228; 5.0.244.229; 5.0.244.230;5.0.244.231; 5.0.244.236; 5.0.244.237; 5.0.244.238; 5.0.244.239; 5.0.244.154;5.0.244.157; 5.0.244.166; 5.0.244.169; 5.0.244.172; 5.0.244.175; 5.0.244.240;5.0.244.244。

【0830】

(5.Pのプロドラッグ)

5.P.228.228; 5.P.228.229; 5.P.228.230;5.P.228.231; 5.P.228.236; 5.P.228.237; 5.P.228.238; 5.P.228.239; 5.P.228.154;5.P.228.157; 5.P.228.166; 5.P.228.169; 5.P.228.172; 5.P.228.175; 5.P.228.240;5.P.228.244; 5.P.229.228; 5.P.229.229; 5.P.229.230; 5.P.229.231; 5.P.229.236;5.P.229.237; 5.P.229.238; 5.P.229.239; 5.P.229.154; 10
5.P.229.157; 5.P.229.166;5.P.229.169; 5.P.229.172; 5.P.229.175; 5.P.229.240; 5.P.229.244; 5.P.230.228;5.P.230.229; 5.P.230.230; 5.P.230.231; 5.P.230.236; 5.P.230.237; 5.P.230.238;5.P.230.239; 5.P.230.154; 5.P.230.157; 5.P.230.166; 5.P.230.169; 5.P.230.172;5.P.230.175; 5.P.230.240; 5.P.230.244; 5.P.231.228; 5.P.231.229; 5.P.231.230;5.P.231.231; 5.P.231.236; 5.P.231.237; 5.P.231.238; 5.P.231.239; 5.P.231.154;5.P.231.157; 5.P.231.166; 5.P.231.169; 5.P.231.172; 5.P.231.175; 5.P.231.240;5.P.231.244; 5.P.236.228; 5.P.236.229; 5.P.236.230; 5.P.236.231; 5.P.236.236;5.P.236.237; 5.P.236.238; 5.P.236.239; 5.P.236.154; 5.P.236.157; 5.P.236.166;5.P.236.169; 5.P.236.172; 5.P.236.175; 5.P.236.240; 5.P.236.244; 5.P.237.228;5.P.237.229; 5.P.237.230; 5.P.237.231; 5.P.237.236; 5.P.237.237; 5.P.237.238;5.P. 20
5.P.237.239; 5.P.237.154; 5.P.237.157; 5.P.237.166; 5.P.237.169; 5.P.237.172;5.P.237.175; 5.P.237.240; 5.P.237.244; 5.P.238.228; 5.P.238.229; 5.P.238.230;5.P.238.231; 5.P.238.236; 5.P.238.237; 5.P.238.238; 5.P.238.239; 5.P.238.154;5.P.238.157; 5.P.238.166; 5.P.238.169; 5.P.238.172; 5.P.238.175; 5.P.238.240;5.P.238.244; 5.P.239.228; 5.P.239.229; 5.P.239.230; 5.P.239.231; 5.P.239.236;5.P.239.237; 5.P.239.238; 5.P.239.239; 5.P.239.154; 5.P.239.157; 5.P.239.166;5.P.239.169; 5.P.239.172; 5.P.239.175; 5.P.239.240; 5.P.239.244; 5.P.154.228;5.P.154.229; 5.P.154.230; 5.P.154.231; 5.P.154.236; 5.P.154.237; 5.P.154.238; 5.P.154.239;5.P.154.154; 5.P.154.157; 5.P.154.166; 5.P.154.169; 5.P.154.172; 5.P.154.175;5.P.154.240; 5.P.154.244; 5.P.157.228; 5.P.157.229; 5.P.157.230; 5.P.157.231;5.P.157.236; 5.P.157.237; 5.P.157.238; 5.P.157.239; 5.P.157.154; 5.P.157.157;5.P.157.166; 5.P.157.169; 5.P.157.172; 5.P.157.175; 5.P.157.240; 5.P.157.244;5.P.166.228; 5.P.166.229; 5.P.166.230; 5.P.166.231; 5.P.166.236; 5.P.166.237;5.P.166.238; 5.P.166.239; 5.P.166.154; 5.P.166.157; 5.P.166.166; 5.P.166.169;5.P.166.172; 5.P.166.175; 5.P.166.240; 5.P.166.244; 5.P.169.228; 5.P.169.229;5.P.169.230; 5.P.169.231; 5.P.169.236; 5.P.169.237; 5.P.169.238; 5.P.169.239;5.P.169.154; 5.P.169.157; 5.P.169.166; 5.P.169.169; 5.P.169.172; 5.P.169.175;5.P.169.240; 5.P.169.244; 5.P.172.228; 5.P.172.229; 5.P.172.230; 5.P.172.231;5.P.172.236; 5.P.172.237; 5.P.172.238; 5.P.172.239; 5.P.172.154; 5.P.172.157;5.P.172.166; 5.P.172.169; 5.P.172.172; 5.P.172.175; 5.P.172.240; 5.P.172.244;5.P.175.228; 5.P.175.229; 5.P.175.230; 5.P.175.231; 40
5.P.175.236; 5.P.175.237;5.P.175.238; 5.P.175.239; 5.P.175.154; 5.P.175.157; 5.P.175.166; 5.P.175.169;5.P.175.172; 5.P.175.175; 5.P.175.240; 5.P.175.244; 5.P.240.228; 5.P.240.229;5.P.240.230; 5.P.240.231; 5.P.240.236; 5.P.240.237; 5.P.240.238; 5.P.240.239;5.P.240.154; 5.P.240.157; 5.P.240.166; 5.P.240.169; 5.P.240.172; 5.P.240.175;5.P.240.240; 5.P.240.244; 5.P.244.228; 5.P.244.229; 5.P.244.230; 5.P.244.231;5.P.244.236; 5.P.244.237; 5.P.244.238; 5.P.244.239; 5.P.244.154; 5.P.244.157;5.P.244.166; 5.P.244.169; 5.P.244.172; 5.P.244.175; 5.P.244.240; 5.P.244.244。

【0831】

(5.Uのプロドラッグ)

5.U.228.228; 5.U.228.229; 5.U.228.230;5.U.228.231; 5.U.228.236; 5.U.228.237; 5.U.
 .228.238; 5.U.228.239; 5.U.228.154;5.U.228.157; 5.U.228.166; 5.U.228.169; 5.U.22
 8.172; 5.U.228.175; 5.U.228.240;5.U.228.244; 5.U.229.228; 5.U.229.229; 5.U.229.2
 30; 5.U.229.231; 5.U.229.236;5.U.229.237; 5.U.229.238; 5.U.229.239; 5.U.229.154;
 5.U.229.157; 5.U.229.166;5.U.229.169; 5.U.229.172; 5.U.229.175; 5.U.229.240; 5.
 U.229.244; 5.U.230.228;5.U.230.229; 5.U.230.230; 5.U.230.231; 5.U.230.236; 5.U.2
 30.237; 5.U.230.238;5.U.230.239; 5.U.230.154; 5.U.230.157; 5.U.230.166; 5.U.230.
 169; 5.U.230.172;5.U.230.175; 5.U.230.240; 5.U.230.244; 5.U.231.228; 5.U.231.229
 ; 5.U.231.230;5.U.231.231; 5.U.231.236; 5.U.231.237; 5.U.231.238; 5.U.231.239; 5
 .U.231.154;5.U.231.157; 5.U.231.166; 5.U.231.169; 5.U.231.172; 5.U.231.175; 5.U. 10
 231.240;5.U.231.244; 5.U.236.228; 5.U.236.229; 5.U.236.230; 5.U.236.231; 5.U.236
 .236;5.U.236.237; 5.U.236.238; 5.U.236.239; 5.U.236.154; 5.U.236.157; 5.U.236.16
 6;5.U.236.169; 5.U.236.172; 5.U.236.175; 5.U.236.240; 5.U.236.244; 5.U.237.228;5
 .U.237.229; 5.U.237.230; 5.U.237.231; 5.U.237.236; 5.U.237.237; 5.U.237.238;5.U.
 237.239; 5.U.237.154; 5.U.237.157; 5.U.237.166; 5.U.237.169; 5.U.237.172;5.U.237
 .175; 5.U.237.240; 5.U.237.244; 5.U.238.228; 5.U.238.229; 5.U.238.230;5.U.238.23
 1; 5.U.238.236; 5.U.238.237; 5.U.238.238; 5.U.238.239; 5.U.238.154;5.U.238.157;
 5.U.238.166; 5.U.238.169; 5.U.238.172; 5.U.238.175; 5.U.238.240;5.U.238.244; 5.U
 .239.228; 5.U.239.229; 5.U.239.230; 5.U.239.231; 5.U.239.236;5.U.239.237; 5.U.23
 9.238; 5.U.239.239; 5.U.239.154; 5.U.239.157; 5.U.239.166;5.U.239.169; 5.U.239.1 20
 72; 5.U.239.175; 5.U.239.240; 5.U.239.244; 5.U.154.228;5.U.154.229; 5.U.154.230;
 5.U.154.231; 5.U.154.236; 5.U.154.237; 5.U.154.238;5.U.154.239; 5.U.154.154; 5.
 U.154.157; 5.U.154.166; 5.U.154.169; 5.U.154.172;5.U.154.175; 5.U.154.240; 5.U.1
 54.244; 5.U.157.228; 5.U.157.229; 5.U.157.230;5.U.157.231; 5.U.157.236; 5.U.157.
 237; 5.U.157.238; 5.U.157.239; 5.U.157.154;5.U.157.157; 5.U.157.166; 5.U.157.169
 ; 5.U.157.172; 5.U.157.175; 5.U.157.240;5.U.157.244; 5.U.166.228; 5.U.166.229; 5
 .U.166.230; 5.U.166.231; 5.U.166.236;5.U.166.237; 5.U.166.238; 5.U.166.239; 5.U.
 166.154; 5.U.166.157; 5.U.166.166;5.U.166.169; 5.U.166.172; 5.U.166.175; 5.U.166
 .240; 5.U.166.244; 5.U.169.228;5.U.169.229; 5.U.169.230; 5.U.169.231; 5.U.169.23
 6; 5.U.169.237; 5.U.169.238;5.U.169.239; 5.U.169.154; 5.U.169.157; 5.U.169.166; 30
 5.U.169.169; 5.U.169.172;5.U.169.175; 5.U.169.240; 5.U.169.244; 5.U.172.228; 5.U
 .172.229; 5.U.172.230;5.U.172.231; 5.U.172.236; 5.U.172.237; 5.U.172.238; 5.U.17
 2.239; 5.U.172.154;5.U.172.157; 5.U.172.166; 5.U.172.169; 5.U.172.172; 5.U.172.1
 75; 5.U.172.240;5.U.172.244; 5.U.175.228; 5.U.175.229; 5.U.175.230; 5.U.175.231;
 5.U.175.236;5.U.175.237; 5.U.175.238; 5.U.175.239; 5.U.175.154; 5.U.175.157; 5.
 U.175.166;5.U.175.169; 5.U.175.172; 5.U.175.175; 5.U.175.240; 5.U.175.244; 5.U.2
 40.228;5.U.240.229; 5.U.240.230; 5.U.240.231; 5.U.240.236; 5.U.240.237; 5.U.240.
 238;5.U.240.239; 5.U.240.154; 5.U.240.157; 5.U.240.166; 5.U.240.169; 5.U.240.172
 ;5.U.240.175; 5.U.240.240; 5.U.240.244; 5.U.244.228; 5.U.244.229; 5.U.244.230;5.
 U.244.231; 5.U.244.236; 5.U.244.237; 5.U.244.238; 5.U.244.239; 5.U.244.154;5.U.2 40
 44.157; 5.U.244.166; 5.U.244.169; 5.U.244.172; 5.U.244.175; 5.U.244.240;5.U.244.
 244。

【 0 8 3 2 】

(5.Wのプロドラッグ)

5.W.228.228; 5.W.228.229; 5.W.228.230;5.W.228.231; 5.W.228.236; 5.W.228.237; 5.W
 .228.238; 5.W.228.239; 5.W.228.154;5.W.228.157; 5.W.228.166; 5.W.228.169; 5.W.22
 8.172; 5.W.228.175; 5.W.228.240;5.W.228.244; 5.W.229.228; 5.W.229.229; 5.W.229.2
 30; 5.W.229.231; 5.W.229.236;5.W.229.237; 5.W.229.238; 5.W.229.239; 5.W.229.154;
 5.W.229.157; 5.W.229.166;5.W.229.169; 5.W.229.172; 5.W.229.175; 5.W.229.240; 5.
 W.229.244; 5.W.230.228;5.W.230.229; 5.W.230.230; 5.W.230.231; 5.W.230.236; 5.W.2 50
 30.237; 5.W.230.238;5.W.230.239; 5.W.230.154; 5.W.230.157; 5.W.230.166; 5.W.230.169; 5.W.230.172
 ;5.W.230.175; 5.W.230.240; 5.W.230.244; 5.W.244.228; 5.W.244.229; 5.W.244.230;5.
 W.244.231; 5.W.244.236; 5.W.244.237; 5.W.244.238; 5.W.244.239; 5.W.244.154;5.W.2
 44.157; 5.W.244.166; 5.W.244.169; 5.W.244.172; 5.W.244.175; 5.W.244.240;5.W.244.
 244。

30.237; 5.W.230.238;5.W.230.239; 5.W.230.154; 5.W.230.157; 5.W.230.166; 5.W.230.169; 5.W.230.172;5.W.230.175; 5.W.230.240; 5.W.230.244; 5.W.231.228; 5.W.231.229; 5.W.231.230;5.W.231.231; 5.W.231.236; 5.W.231.237; 5.W.231.238; 5.W.231.239; 5.W.231.154;5.W.231.157; 5.W.231.166; 5.W.231.169; 5.W.231.172; 5.W.231.175; 5.W.231.240;5.W.231.244; 5.W.236.228; 5.W.236.229; 5.W.236.230; 5.W.236.231; 5.W.236.236;5.W.236.237; 5.W.236.238; 5.W.236.239; 5.W.236.154; 5.W.236.157; 5.W.236.166;5.W.236.169; 5.W.236.172; 5.W.236.175; 5.W.236.240; 5.W.236.244; 5.W.237.228;5.W.237.229; 5.W.237.230; 5.W.237.231; 5.W.237.236; 5.W.237.237; 5.W.237.238;5.W.237.239; 5.W.237.154; 5.W.237.157; 5.W.237.166; 5.W.237.169; 5.W.237.172;5.W.237.175; 5.W.237.240; 5.W.237.244; 5.W.238.228; 5.W.238.229; 5.W.238.230;5.W.238.231; 5.W.238.236; 5.W.238.237; 5.W.238.238; 5.W.238.239; 5.W.238.154;5.W.238.157; 5.W.238.166; 5.W.238.169; 5.W.238.172; 5.W.238.175; 5.W.238.240;5.W.238.244; 5.W.239.228; 5.W.239.229; 5.W.239.230; 5.W.239.231; 5.W.239.236;5.W.239.237; 5.W.239.238; 5.W.239.239; 5.W.239.154; 5.W.239.157; 5.W.239.166;5.W.239.169; 5.W.239.172; 5.W.239.175; 5.W.239.240; 5.W.239.244; 5.W.154.228;5.W.154.229; 5.W.154.230; 5.W.154.231; 5.W.154.236; 5.W.154.237; 5.W.154.238;5.W.154.239; 5.W.154.154; 5.W.154.157; 5.W.154.166; 5.W.154.169; 5.W.154.172;5.W.154.175; 5.W.154.240; 5.W.154.244; 5.W.157.228; 5.W.157.229; 5.W.157.230;5.W.157.231; 5.W.157.236; 5.W.157.237; 5.W.157.238; 5.W.157.239; 5.W.157.154;5.W.157.157; 5.W.157.166; 5.W.157.169; 5.W.157.172; 5.W.157.175; 5.W.157.240;5.W.157.244; 5.W.166.228; 5.W.166.229; 5.W.166.230; 5.W.166.231; 5.W.166.236;5.W.166.237; 5.W.166.238; 5.W.166.239; 5.W.166.154; 5.W.166.157; 5.W.166.166;5.W.166.169; 5.W.166.172; 5.W.166.175; 5.W.166.240; 5.W.166.244; 5.W.169.228;5.W.169.229; 5.W.169.230; 5.W.169.231; 5.W.169.236; 5.W.169.237; 5.W.169.238;5.W.169.239; 5.W.169.154; 5.W.169.157; 5.W.169.166; 5.W.169.169; 5.W.169.172;5.W.169.175; 5.W.169.240; 5.W.169.244; 5.W.172.228; 5.W.172.229; 5.W.172.230;5.W.172.231; 5.W.172.236; 5.W.172.237; 5.W.172.238; 5.W.172.239; 5.W.172.154;5.W.172.157; 5.W.172.166; 5.W.172.169; 5.W.172.172; 5.W.172.175; 5.W.172.240;5.W.172.244; 5.W.175.228; 5.W.175.229; 5.W.175.230; 5.W.175.231; 5.W.175.236;5.W.175.237; 5.W.175.238; 5.W.175.239; 5.W.175.154; 5.W.175.157; 5.W.175.166;5.W.175.169; 5.W.175.172; 5.W.175.175; 5.W.175.240; 5.W.175.244; 5.W.240.228;5.W.240.229; 5.W.240.230; 5.W.240.231; 5.W.240.236; 5.W.240.237; 5.W.240.238; 5.W.240.239;5.W.240.154; 5.W.240.157; 5.W.240.166; 5.W.240.169; 5.W.240.172; 5.W.240.175;5.W.240.240; 5.W.240.244; 5.W.244.228; 5.W.244.229; 5.W.244.230; 5.W.244.231;5.W.244.236; 5.W.244.237; 5.W.244.238; 5.W.244.239; 5.W.244.154; 5.W.244.157;5.W.244.166; 5.W.244.169; 5.W.244.172; 5.W.244.175; 5.W.244.240; 5.W.244.244。

【 0 8 3 3 】

(5.Yのプロドラッグ)

5.Y.228.228; 5.Y.228.229; 5.Y.228.230;5.Y.228.231; 5.Y.228.236; 5.Y.228.237; 5.Y.228.238; 5.Y.228.239; 5.Y.228.154;5.Y.228.157; 5.Y.228.166; 5.Y.228.169; 5.Y.228.172; 5.Y.228.175; 5.Y.228.240;5.Y.228.244; 5.Y.229.228; 5.Y.229.229; 5.Y.229.230; 5.Y.229.231; 5.Y.229.236;5.Y.229.237; 5.Y.229.238; 5.Y.229.239; 5.Y.229.154; 5.Y.229.157; 5.Y.229.166;5.Y.229.169; 5.Y.229.172; 5.Y.229.175; 5.Y.229.240; 5.Y.229.244; 5.Y.230.228; 5.Y.230.229;5.Y.230.230; 5.Y.230.231; 5.Y.230.236; 5.Y.230.237; 5.Y.230.238; 5.Y.230.239;5.Y.230.154; 5.Y.230.157; 5.Y.230.166; 5.Y.230.169; 5.Y.230.172; 5.Y.230.175;5.Y.230.240; 5.Y.230.244; 5.Y.231.228; 5.Y.231.229; 5.Y.231.230; 5.Y.231.231;5.Y.231.236; 5.Y.231.237; 5.Y.231.238; 5.Y.231.239; 5.Y.231.154; 5.Y.231.157;5.Y.231.166; 5.Y.231.169; 5.Y.231.172; 5.Y.231.175; 5.Y.231.240; 5.Y.231.244;5.Y.236.228; 5.Y.236.229; 5.Y.236.230; 5.Y.236.231; 5.Y.236.236; 5.Y.236.237;5.Y.236.238; 5.Y.236.239; 5.Y.236.154; 5.Y.236.157; 5.Y.236.166; 5.Y.236.169; 5.Y.236.172; 5.Y.236.175; 5.Y.236.240; 5.Y.236.244; 5.Y.244.228; 5.Y.244.229; 5.Y.244.230; 5.Y.244.231; 5.Y.244.236; 5.Y.244.237; 5.Y.244.238; 5.Y.244.239; 5.Y.244.154; 5.Y.244.157; 5.Y.244.166; 5.Y.244.169; 5.Y.244.172; 5.Y.244.175; 5.Y.244.240; 5.Y.244.244。

6; 5.Y.236.169;5.Y.236.172; 5.Y.236.175; 5.Y.236.240; 5.Y.236.244; 5.Y.237.228;
 5.Y.237.229;5.Y.237.230; 5.Y.237.231; 5.Y.237.236; 5.Y.237.237; 5.Y.237.238; 5.Y.
 .237.239;5.Y.237.154; 5.Y.237.157; 5.Y.237.166; 5.Y.237.169; 5.Y.237.172; 5.Y.23
 7.175;5.Y.237.240; 5.Y.237.244; 5.Y.238.228; 5.Y.238.229; 5.Y.238.230; 5.Y.238.2
 31;5.Y.238.236; 5.Y.238.237; 5.Y.238.238; 5.Y.238.239; 5.Y.238.154; 5.Y.238.157;
 5.Y.238.166; 5.Y.238.169; 5.Y.238.172; 5.Y.238.175; 5.Y.238.240; 5.Y.238.244;5.Y
 .239.228; 5.Y.239.229; 5.Y.239.230; 5.Y.239.231; 5.Y.239.236; 5.Y.239.237;5.Y.23
 9.238; 5.Y.239.239; 5.Y.239.154; 5.Y.239.157; 5.Y.239.166; 5.Y.239.169;5.Y.239.1
 72; 5.Y.239.175; 5.Y.239.240; 5.Y.239.244; 5.Y.154.228; 5.Y.154.229;5.Y.154.230;
 5.Y.154.231; 5.Y.154.236; 5.Y.154.237; 5.Y.154.238; 5.Y.154.239;5.Y.154.154; 5. 10
 Y.154.157; 5.Y.154.166; 5.Y.154.169; 5.Y.154.172; 5.Y.154.175;5.Y.154.240; 5.Y.1
 54.244; 5.Y.157.228; 5.Y.157.229; 5.Y.157.230; 5.Y.157.231;5.Y.157.236; 5.Y.157.
 237; 5.Y.157.238; 5.Y.157.239; 5.Y.157.154; 5.Y.157.157;5.Y.157.166; 5.Y.157.169
 ; 5.Y.157.172; 5.Y.157.175; 5.Y.157.240; 5.Y.157.244;5.Y.166.228; 5.Y.166.229; 5
 .Y.166.230; 5.Y.166.231; 5.Y.166.236; 5.Y.166.237;5.Y.166.238; 5.Y.166.239; 5.Y.
 166.154; 5.Y.166.157; 5.Y.166.166; 5.Y.166.169;5.Y.166.172; 5.Y.166.175; 5.Y.166
 .240; 5.Y.166.244; 5.Y.169.228; 5.Y.169.229;5.Y.169.230; 5.Y.169.231; 5.Y.169.23
 6; 5.Y.169.237; 5.Y.169.238; 5.Y.169.239;5.Y.169.154; 5.Y.169.157; 5.Y.169.166;
 5.Y.169.169; 5.Y.169.172; 5.Y.169.175;5.Y.169.240; 5.Y.169.244; 5.Y.172.228; 5.Y
 .172.229; 5.Y.172.230; 5.Y.172.231;5.Y.172.236; 5.Y.172.237; 5.Y.172.238; 5.Y.17 20
 2.239; 5.Y.172.154; 5.Y.172.157;5.Y.172.166; 5.Y.172.169; 5.Y.172.172; 5.Y.172.1
 75; 5.Y.172.240; 5.Y.172.244;5.Y.175.228; 5.Y.175.229; 5.Y.175.230; 5.Y.175.231;
 5.Y.175.236; 5.Y.175.237;5.Y.175.238; 5.Y.175.239; 5.Y.175.154; 5.Y.175.157; 5.
 Y.175.166; 5.Y.175.169;5.Y.175.172; 5.Y.175.175; 5.Y.175.240; 5.Y.175.244; 5.Y.2
 40.228; 5.Y.240.229;5.Y.240.230; 5.Y.240.231; 5.Y.240.236; 5.Y.240.237; 5.Y.240.
 238; 5.Y.240.239;5.Y.240.154; 5.Y.240.157; 5.Y.240.166; 5.Y.240.169; 5.Y.240.172
 ; 5.Y.240.175;5.Y.240.240; 5.Y.240.244; 5.Y.244.228; 5.Y.244.229; 5.Y.244.230; 5
 .Y.244.231;5.Y.244.236; 5.Y.244.237; 5.Y.244.238; 5.Y.244.239; 5.Y.244.154; 5.Y.
 244.157;5.Y.244.166; 5.Y.244.169; 5.Y.244.172; 5.Y.244.175; 5.Y.244.240; 5.Y.244
 .244。 30

【 0 8 3 4 】

(6.Bのプロドラッグ)

6.B.228.228; 6.B.228.229; 6.B.228.230;6.B.228.231; 6.B.228.236; 6.B.228.237; 6.B
 .228.238; 6.B.228.239; 6.B.228.154;6.B.228.157; 6.B.228.166; 6.B.228.169; 6.B.22
 8.172; 6.B.228.175; 6.B.228.240;6.B.228.244; 6.B.229.228; 6.B.229.229; 6.B.229.2
 30; 6.B.229.231; 6.B.229.236;6.B.229.237; 6.B.229.238; 6.B.229.239; 6.B.229.154;
 6.B.229.157; 6.B.229.166;6.B.229.169; 6.B.229.172; 6.B.229.175; 6.B.229.240; 6.
 B.229.244; 6.B.230.228;6.B.230.229; 6.B.230.230; 6.B.230.231; 6.B.230.236; 6.B.2
 30.237; 6.B.230.238;6.B.230.239; 6.B.230.154; 6.B.230.157; 6.B.230.166; 6.B.230.
 169; 6.B.230.172;6.B.230.175; 6.B.230.240; 6.B.230.244; 6.B.231.228; 6.B.231.229 40
 ; 6.B.231.230;6.B.231.231; 6.B.231.236; 6.B.231.237; 6.B.231.238; 6.B.231.239; 6
 .B.231.154;6.B.231.157; 6.B.231.166; 6.B.231.169; 6.B.231.172; 6.B.231.175; 6.B.
 231.240;6.B.231.244; 6.B.236.228; 6.B.236.229; 6.B.236.230; 6.B.236.231; 6.B.236
 .236;6.B.236.237; 6.B.236.238; 6.B.236.239; 6.B.236.154; 6.B.236.157; 6.B.236.16
 6;6.B.236.169; 6.B.236.172; 6.B.236.175; 6.B.236.240; 6.B.236.244; 6.B.237.228;6
 .B.237.229; 6.B.237.230; 6.B.237.231; 6.B.237.236; 6.B.237.237; 6.B.237.238;6.B.
 237.239; 6.B.237.154; 6.B.237.157; 6.B.237.166; 6.B.237.169; 6.B.237.172;6.B.237
 .175; 6.B.237.240; 6.B.237.244; 6.B.238.228; 6.B.238.229; 6.B.238.230;6.B.238.23
 1; 6.B.238.236; 6.B.238.237; 6.B.238.238; 6.B.238.239; 6.B.238.154;6.B.238.157;
 6.B.238.166; 6.B.238.169; 6.B.238.172; 6.B.238.175; 6.B.238.240;6.B.238.244; 6.B 50

20

(6.Dのプロドラッグ)

50

237; 6.D.157.238; 6.D.157.239; 6.D.157.154;6.D.157.157; 6.D.157.166; 6.D.157.169
 ; 6.D.157.172; 6.D.157.175; 6.D.157.240;6.D.157.244; 6.D.166.228; 6.D.166.229; 6
 .D.166.230; 6.D.166.231; 6.D.166.236;6.D.166.237; 6.D.166.238; 6.D.166.239; 6.D.
 166.154; 6.D.166.157; 6.D.166.166;6.D.166.169; 6.D.166.172; 6.D.166.175; 6.D.166
 .240; 6.D.166.244; 6.D.169.228;6.D.169.229; 6.D.169.230; 6.D.169.231; 6.D.169.23
 6; 6.D.169.237; 6.D.169.238;6.D.169.239; 6.D.169.154; 6.D.169.157; 6.D.169.166;
 6.D.169.169; 6.D.169.172;6.D.169.175; 6.D.169.240; 6.D.169.244; 6.D.172.228; 6.D
 .172.229; 6.D.172.230;6.D.172.231; 6.D.172.236; 6.D.172.237; 6.D.172.238; 6.D.17
 2.239; 6.D.172.154;6.D.172.157; 6.D.172.166; 6.D.172.169; 6.D.172.172; 6.D.172.1
 75; 6.D.172.240;6.D.172.244; 6.D.175.228; 6.D.175.229; 6.D.175.230; 6.D.175.231; 10
 6.D.175.236;6.D.175.237; 6.D.175.238; 6.D.175.239; 6.D.175.154; 6.D.175.157; 6.
 D.175.166;6.D.175.169; 6.D.175.172; 6.D.175.175; 6.D.175.240; 6.D.175.244; 6.D.2
 40.228;6.D.240.229; 6.D.240.230; 6.D.240.231; 6.D.240.236; 6.D.240.237; 6.D.240.
 238;6.D.240.239; 6.D.240.154; 6.D.240.157; 6.D.240.166; 6.D.240.169; 6.D.240.172
 ;6.D.240.175; 6.D.240.240; 6.D.240.244; 6.D.244.228; 6.D.244.229; 6.D.244.230;6.
 D.244.231; 6.D.244.236; 6.D.244.237; 6.D.244.238; 6.D.244.239; 6.D.244.154;6.D.2
 44.157; 6.D.244.166; 6.D.244.169; 6.D.244.172; 6.D.244.175; 6.D.244.240;6.D.244.
 244。

【0836】

(6.Eのプロドラッグ)

6.E.228.228; 6.E.228.229; 6.E.228.230;6.E.228.231; 6.E.228.236; 6.E.228.237; 6.E
 .228.238; 6.E.228.239; 6.E.228.154;6.E.228.157; 6.E.228.166; 6.E.228.169; 6.E.22
 8.172; 6.E.228.175; 6.E.228.240;6.E.228.244; 6.E.229.228; 6.E.229.229; 6.E.229.2
 30; 6.E.229.231; 6.E.229.236;6.E.229.237; 6.E.229.238; 6.E.229.239; 6.E.229.154;
 6.E.229.157; 6.E.229.166;6.E.229.169; 6.E.229.172; 6.E.229.175; 6.E.229.240; 6.
 E.229.244; 6.E.230.228;6.E.230.229; 6.E.230.230; 6.E.230.231; 6.E.230.236; 6.E.2
 30.237; 6.E.230.238;6.E.230.239; 6.E.230.154; 6.E.230.157; 6.E.230.166; 6.E.230.
 169; 6.E.230.172;6.E.230.175; 6.E.230.240; 6.E.230.244; 6.E.231.228; 6.E.231.229
 ; 6.E.231.230;6.E.231.231; 6.E.231.236; 6.E.231.237; 6.E.231.238; 6.E.231.239; 6
 .E.231.154;6.E.231.157; 6.E.231.166; 6.E.231.169; 6.E.231.172; 6.E.231.175; 6.E. 30
 231.240;6.E.231.244; 6.E.236.228; 6.E.236.229; 6.E.236.230; 6.E.236.231; 6.E.236
 .236; 6.E.236.237;6.E.236.238; 6.E.236.239; 6.E.236.154; 6.E.236.157; 6.E.236.16
 6; 6.E.236.169;6.E.236.172; 6.E.236.175; 6.E.236.240; 6.E.236.244; 6.E.237.228;
 6.E.237.229;6.E.237.230; 6.E.237.231; 6.E.237.236; 6.E.237.237; 6.E.237.238; 6.E
 .237.239;6.E.237.154; 6.E.237.157; 6.E.237.166; 6.E.237.169; 6.E.237.172; 6.E.23
 7.175;6.E.237.240; 6.E.237.244; 6.E.238.228; 6.E.238.229; 6.E.238.230; 6.E.238.2
 31;6.E.238.236; 6.E.238.237; 6.E.238.238; 6.E.238.239; 6.E.238.154; 6.E.238.157;
 6.E.238.166; 6.E.238.169; 6.E.238.172; 6.E.238.175; 6.E.238.240; 6.E.238.244;6.E
 .239.228; 6.E.239.229; 6.E.239.230; 6.E.239.231; 6.E.239.236; 6.E.239.237;6.E.23
 9.238; 6.E.239.239; 6.E.239.154; 6.E.239.157; 6.E.239.166; 6.E.239.169;6.E.239.1 40
 72; 6.E.239.175; 6.E.239.240; 6.E.239.244; 6.E.154.228; 6.E.154.229;6.E.154.230;
 6.E.154.231; 6.E.154.236; 6.E.154.237; 6.E.154.238; 6.E.154.239;6.E.154.154; 6.
 E.154.157; 6.E.154.166; 6.E.154.169; 6.E.154.172; 6.E.154.175;6.E.154.240; 6.E.1
 54.244; 6.E.157.228; 6.E.157.229; 6.E.157.230; 6.E.157.231;6.E.157.236; 6.E.157.
 237; 6.E.157.238; 6.E.157.239; 6.E.157.154; 6.E.157.157;6.E.157.166; 6.E.157.169
 ; 6.E.157.172; 6.E.157.175; 6.E.157.240; 6.E.157.244;6.E.166.228; 6.E.166.229; 6
 .E.166.230; 6.E.166.231; 6.E.166.236; 6.E.166.237;6.E.166.238; 6.E.166.239; 6.E.
 166.154; 6.E.166.157; 6.E.166.166; 6.E.166.169;6.E.166.172; 6.E.166.175; 6.E.166
 .240; 6.E.166.244; 6.E.169.228; 6.E.169.229;6.E.169.230; 6.E.169.231; 6.E.169.23
 6; 6.E.169.237; 6.E.169.238; 6.E.169.239;6.E.169.154; 6.E.169.157; 6.E.169.166; 50

6.E.169.169; 6.E.169.172; 6.E.169.175;6.E.169.240; 6.E.169.244; 6.E.172.228; 6.E.172.229; 6.E.172.230; 6.E.172.231;6.E.172.236; 6.E.172.237; 6.E.172.238; 6.E.172.239; 6.E.172.154; 6.E.172.157;6.E.172.166; 6.E.172.169; 6.E.172.172; 6.E.172.175; 6.E.172.240; 6.E.172.244;6.E.175.228; 6.E.175.229; 6.E.175.230; 6.E.175.231; 6.E.175.236; 6.E.175.237;6.E.175.238; 6.E.175.239; 6.E.175.154; 6.E.175.157; 6.E.175.166; 6.E.175.169;6.E.175.172; 6.E.175.175; 6.E.175.240; 6.E.175.244; 6.E.240.228; 6.E.240.229;6.E.240.230; 6.E.240.231; 6.E.240.236; 6.E.240.237; 6.E.240.238; 6.E.240.239;6.E.240.154; 6.E.240.157; 6.E.240.166; 6.E.240.169; 6.E.240.172; 6.E.240.175;6.E.240.240; 6.E.240.244; 6.E.244.228; 6.E.244.229; 6.E.244.230; 6.E.244.231;6.E.244.236; 6.E.244.237; 6.E.244.238; 6.E.244.239; 6.E.244.154; 6.E.244.157;6.E.244.166; 6.E.244.169; 6.E.244.172; 6.E.244.175; 6.E.244.240; 6.E.244.244。

10

【0837】

(6.Gのプロドラッグ)

6.G.228.228; 6.G.228.229; 6.G.228.230;6.G.228.231; 6.G.228.236; 6.G.228.237; 6.G.228.238; 6.G.228.239; 6.G.228.154;6.G.228.157; 6.G.228.166; 6.G.228.169; 6.G.228.172; 6.G.228.175; 6.G.228.240;6.G.228.244; 6.G.229.228; 6.G.229.229; 6.G.229.230; 6.G.229.231; 6.G.229.236;6.G.229.237; 6.G.229.238; 6.G.229.239; 6.G.229.154; 6.G.229.157; 6.G.229.166;6.G.229.169; 6.G.229.172; 6.G.229.175; 6.G.229.240; 6.G.229.244; 6.G.230.228;6.G.230.229; 6.G.230.230; 6.G.230.231; 6.G.230.236; 6.G.230.237; 6.G.230.238;6.G.230.239; 6.G.230.154; 6.G.230.157; 6.G.230.166; 6.G.230.169; 6.G.230.172;6.G.230.175; 6.G.230.240; 6.G.230.244; 6.G.231.228; 6.G.231.229; 6.G.231.230;6.G.231.231; 6.G.231.236; 6.G.231.237; 6.G.231.238; 6.G.231.239; 6.G.231.154;6.G.231.157; 6.G.231.166; 6.G.231.169; 6.G.231.172; 6.G.231.175; 6.G.231.240;6.G.231.244; 6.G.236.228; 6.G.236.229; 6.G.236.230; 6.G.236.231; 6.G.236.236;6.G.236.237; 6.G.236.238; 6.G.236.239; 6.G.236.154; 6.G.236.157; 6.G.236.166;6.G.236.169; 6.G.236.172; 6.G.236.175; 6.G.236.240; 6.G.236.244; 6.G.237.228;6.G.237.229; 6.G.237.230; 6.G.237.231; 6.G.237.236; 6.G.237.237; 6.G.237.238;6.G.237.239; 6.G.237.154; 6.G.237.157; 6.G.237.166; 6.G.237.169; 6.G.237.172;6.G.237.175; 6.G.237.240; 6.G.237.244; 6.G.238.228; 6.G.238.229; 6.G.238.230;6.G.238.231; 6.G.238.236; 6.G.238.237; 6.G.238.238; 6.G.238.239; 6.G.238.154;6.G.238.157; 6.G.238.166; 6.G.238.169; 6.G.238.172; 6.G.238.175; 6.G.238.240;6.G.238.244; 6.G.239.228; 6.G.239.229; 6.G.239.230; 6.G.239.231; 6.G.239.236;6.G.239.237; 6.G.239.238; 6.G.239.239; 6.G.239.154; 6.G.239.157; 6.G.239.166;6.G.239.169; 6.G.239.172; 6.G.239.175; 6.G.239.240; 6.G.239.244; 6.G.154.228;6.G.154.229; 6.G.154.230; 6.G.154.231; 6.G.154.236; 6.G.154.237; 6.G.154.238;6.G.154.239; 6.G.154.154; 6.G.154.157; 6.G.154.166; 6.G.154.169; 6.G.154.172;6.G.154.175; 6.G.154.240; 6.G.154.244; 6.G.157.228; 6.G.157.229; 6.G.157.230;6.G.157.231; 6.G.157.236; 6.G.157.237; 6.G.157.238; 6.G.157.239; 6.G.157.154;6.G.157.157; 6.G.157.166; 6.G.157.169; 6.G.157.172; 6.G.157.175; 6.G.157.240;6.G.157.244; 6.G.166.228; 6.G.166.229; 6.G.166.230; 6.G.166.231; 6.G.166.236;6.G.166.237; 6.G.166.238; 6.G.166.239; 6.G.166.154; 6.G.166.157; 6.G.166.166;6.G.166.169; 6.G.166.172; 6.G.166.175; 6.G.166.240; 6.G.166.244; 6.G.169.228;6.G.169.229; 6.G.169.230; 6.G.169.231; 6.G.169.236; 6.G.169.237; 6.G.169.238;6.G.169.239; 6.G.169.154; 6.G.169.157; 6.G.169.166; 6.G.169.169; 6.G.169.172;6.G.169.175; 6.G.169.240; 6.G.169.244; 6.G.172.228; 6.G.172.229; 6.G.172.230;6.G.172.231; 6.G.172.236; 6.G.172.237; 6.G.172.238; 6.G.172.239; 6.G.172.154;6.G.172.157; 6.G.172.166; 6.G.172.169; 6.G.172.172; 6.G.172.175; 6.G.172.240;6.G.172.244; 6.G.175.228; 6.G.175.229; 6.G.175.230; 6.G.175.231; 6.G.175.236;6.G.175.237; 6.G.175.238; 6.G.175.239; 6.G.175.154; 6.G.175.157; 6.G.175.166;6.G.175.169; 6.G.175.172; 6.G.175.175; 6.G.175.240; 6.G.175.244; 6.G.2

20

30

40

50

40.228;6.G.240.229; 6.G.240.230; 6.G.240.231; 6.G.240.236; 6.G.240.237; 6.G.240.238;6.G.240.239; 6.G.240.154; 6.G.240.157; 6.G.240.166; 6.G.240.169; 6.G.240.172; 6.G.240.175; 6.G.240.240; 6.G.240.244; 6.G.244.228; 6.G.244.229; 6.G.244.230;6.G.244.231; 6.G.244.236; 6.G.244.237; 6.G.244.238; 6.G.244.239; 6.G.244.154;6.G.244.157; 6.G.244.166; 6.G.244.169; 6.G.244.172; 6.G.244.175; 6.G.244.240;6.G.244.244。

【0838】

(6.Iのプロドラッグ)

6.I.228.228; 6.I.228.229; 6.I.228.230;6.I.228.231; 6.I.228.236; 6.I.228.237; 6.I.228.238; 6.I.228.239; 6.I.228.154;6.I.228.157; 6.I.228.166; 6.I.228.169; 6.I.228.172; 6.I.228.175; 6.I.228.240;6.I.228.244; 6.I.229.228; 6.I.229.229; 6.I.229.230; 6.I.229.231; 6.I.229.236;6.I.229.237; 6.I.229.238; 6.I.229.239; 6.I.229.154; 6.I.229.157; 6.I.229.166;6.I.229.169; 6.I.229.172; 6.I.229.175; 6.I.229.240; 6.I.229.244; 6.I.230.228;6.I.230.229; 6.I.230.230; 6.I.230.231; 6.I.230.236; 6.I.230.237; 6.I.230.238;6.I.230.239; 6.I.230.154; 6.I.230.157; 6.I.230.166; 6.I.230.169; 6.I.230.172;6.I.230.175; 6.I.230.240; 6.I.230.244; 6.I.231.228; 6.I.231.229; 6.I.231.230;6.I.231.231; 6.I.231.236; 6.I.231.237; 6.I.231.238; 6.I.231.239; 6.I.231.154;6.I.231.157; 6.I.231.166; 6.I.231.169; 6.I.231.172; 6.I.231.175; 6.I.231.240;6.I.231.244; 6.I.236.228; 6.I.236.229; 6.I.236.230; 6.I.236.231; 6.I.236.236;6.I.236.237; 6.I.236.238; 6.I.236.239; 6.I.236.154; 6.I.236.157; 6.I.236.166;6.I.236.169; 6.I.236.172; 6.I.236.175; 6.I.236.240; 6.I.236.244; 6.I.237.228;6.I.237.229; 6.I.237.230; 6.I.237.231; 6.I.237.236; 6.I.237.237; 6.I.237.238;6.I.237.239; 6.I.237.154; 6.I.237.157; 6.I.237.166; 6.I.237.169; 6.I.237.172;6.I.237.175; 6.I.237.240; 6.I.237.244; 6.I.238.228; 6.I.238.229; 6.I.238.230;6.I.238.231; 6.I.238.236; 6.I.238.237; 6.I.238.238; 6.I.238.239; 6.I.238.154;6.I.238.157; 6.I.238.166; 6.I.238.169; 6.I.238.172; 6.I.238.175; 6.I.238.240;6.I.238.244; 6.I.239.228; 6.I.239.229; 6.I.239.230; 6.I.239.231; 6.I.239.236;6.I.239.237; 6.I.239.238; 6.I.239.239; 6.I.239.154; 6.I.239.157; 6.I.239.166;6.I.239.169; 6.I.239.172; 6.I.239.175; 6.I.239.240; 6.I.239.244; 6.I.154.228;6.I.154.229; 6.I.154.230; 6.I.154.231; 6.I.154.236; 6.I.154.237; 6.I.154.238;6.I.154.239; 6.I.154.154; 6.I.154.157; 6.I.154.166; 6.I.154.169; 6.I.154.172;6.I.154.175; 6.I.154.240; 6.I.154.244; 6.I.157.228; 6.I.157.229; 6.I.157.230;6.I.157.231; 6.I.157.236; 6.I.157.237; 6.I.157.238; 6.I.157.239; 6.I.157.154;6.I.157.157; 6.I.157.166; 6.I.157.169; 6.I.157.172; 6.I.157.175; 6.I.157.240;6.I.157.244; 6.I.166.228; 6.I.166.229; 6.I.166.230; 6.I.166.231; 6.I.166.236; 6.I.166.237;6.I.166.238; 6.I.166.239; 6.I.166.154; 6.I.166.157; 6.I.166.166; 6.I.166.169;6.I.166.172; 6.I.166.175; 6.I.166.240; 6.I.166.244; 6.I.169.228; 6.I.169.229;6.I.169.230; 6.I.169.231; 6.I.169.236; 6.I.169.237; 6.I.169.238; 6.I.169.239;6.I.169.154; 6.I.169.157; 6.I.169.166; 6.I.169.169; 6.I.169.172; 6.I.169.175;6.I.169.240; 6.I.169.244; 6.I.172.228; 6.I.172.229; 6.I.172.230; 6.I.172.231;6.I.172.236; 6.I.172.237; 6.I.172.238; 6.I.172.239; 6.I.172.154; 6.I.172.157;6.I.172.166; 6.I.172.169; 6.I.172.172; 6.I.172.175; 6.I.172.240; 6.I.172.244;6.I.175.228; 6.I.175.229; 6.I.175.230; 6.I.175.231; 6.I.175.236; 6.I.175.237;6.I.175.238; 6.I.175.239; 6.I.175.154; 6.I.175.157; 6.I.175.166; 6.I.175.169;6.I.175.172; 6.I.175.175; 6.I.175.240; 6.I.175.244; 6.I.240.228; 6.I.240.229;6.I.240.230; 6.I.240.231; 6.I.240.236; 6.I.240.237; 6.I.240.238; 6.I.240.239;6.I.240.154; 6.I.240.157; 6.I.240.166; 6.I.240.169; 6.I.240.172; 6.I.240.175;6.I.240.240; 6.I.240.244; 6.I.244.228; 6.I.244.229; 6.I.244.230; 6.I.244.231; 6.I.244.236;6.I.244.237; 6.I.244.238; 6.I.244.239; 6.I.244.154; 6.I.244.157; 6.I.244.166;6.I.244.169; 6.I.244.172; 6.I.244.175; 6.I.244.240; 6.I.244.244。

(6.Jのプロドラッグ)

40

(6.Lのプロドラッグ)

50

6.L.229.157; 6.L.229.166;6.L.229.169; 6.L.229.172; 6.L.229.175; 6.L.229.240; 6.L.229.244; 6.L.230.228;6.L.230.229; 6.L.230.230; 6.L.230.231; 6.L.230.236; 6.L.230.237; 6.L.230.238;6.L.230.239; 6.L.230.154; 6.L.230.157; 6.L.230.166; 6.L.230.169; 6.L.230.172;6.L.230.175; 6.L.230.240; 6.L.230.244; 6.L.231.228; 6.L.231.229; 6.L.231.230;6.L.231.231; 6.L.231.236; 6.L.231.237; 6.L.231.238; 6.L.231.239; 6.L.231.154;6.L.231.157; 6.L.231.166; 6.L.231.169; 6.L.231.172; 6.L.231.175; 6.L.231.240;6.L.231.244; 6.L.236.228; 6.L.236.229; 6.L.236.230; 6.L.236.231; 6.L.236.236;6.L.236.237; 6.L.236.238; 6.L.236.239; 6.L.236.154; 6.L.236.157; 6.L.236.166;6.L.236.169; 6.L.236.172; 6.L.236.175; 6.L.236.240; 6.L.236.244; 6.L.237.228;6.L.237.229; 6.L.237.230; 6.L.237.231; 6.L.237.236; 6.L.237.237; 6.L.237.238;6.L.237.239; 6.L.237.154; 6.L.237.157; 6.L.237.166; 6.L.237.169; 6.L.237.172;6.L.237.175; 6.L.237.240; 6.L.237.244; 6.L.238.228; 6.L.238.229; 6.L.238.230;6.L.238.231; 6.L.238.236; 6.L.238.237; 6.L.238.238; 6.L.238.239; 6.L.238.154;6.L.238.157; 6.L.238.166; 6.L.238.169; 6.L.238.172; 6.L.238.175; 6.L.238.240;6.L.238.244; 6.L.239.228; 6.L.239.229; 6.L.239.230; 6.L.239.231; 6.L.239.236;6.L.239.237; 6.L.239.238; 6.L.239.239; 6.L.239.154; 6.L.239.157; 6.L.239.166;6.L.239.169; 6.L.239.172; 6.L.239.175; 6.L.239.240; 6.L.239.244; 6.L.154.228;6.L.154.229; 6.L.154.230; 6.L.154.231; 6.L.154.236; 6.L.154.237; 6.L.154.238;6.L.154.239; 6.L.154.154; 6.L.154.157; 6.L.154.166; 6.L.154.169; 6.L.154.172;6.L.154.175; 6.L.154.240; 6.L.154.244; 6.L.157.228; 6.L.157.229; 6.L.157.230;6.L.157.231; 6.L.157.236; 6.L.157.237; 6.L.157.238; 6.L.157.239; 6.L.157.154;6.L.157.157; 6.L.157.166; 6.L.157.169; 6.L.157.172; 6.L.157.175; 6.L.157.240;6.L.157.244; 6.L.166.228; 6.L.166.229; 6.L.166.230; 6.L.166.231; 6.L.166.236;6.L.166.237; 6.L.166.238; 6.L.166.239; 6.L.166.154; 6.L.166.157; 6.L.166.166;6.L.166.169; 6.L.166.172; 6.L.166.175; 6.L.166.240; 6.L.166.244; 6.L.169.228;6.L.169.229; 6.L.169.230; 6.L.169.231; 6.L.169.236; 6.L.169.237; 6.L.169.238;6.L.169.239; 6.L.169.154; 6.L.169.157; 6.L.169.166; 6.L.169.169; 6.L.169.172;6.L.169.175; 6.L.169.240; 6.L.169.244; 6.L.172.228; 6.L.172.229; 6.L.172.230;6.L.172.231; 6.L.172.236; 6.L.172.237; 6.L.172.238; 6.L.172.239; 6.L.172.154;6.L.172.157; 6.L.172.166; 6.L.172.169; 6.L.172.172; 6.L.172.175; 6.L.172.240;6.L.172.244; 6.L.175.228; 6.L.175.229; 6.L.175.230; 6.L.175.231; 6.L.175.236;6.L.175.237; 6.L.175.238; 6.L.175.239; 6.L.175.154; 6.L.175.157; 6.L.175.166;6.L.175.169; 6.L.175.172; 6.L.175.175; 6.L.175.240; 6.L.175.244; 6.L.240.228;6.L.240.229; 6.L.240.230; 6.L.240.231; 6.L.240.236; 6.L.240.237; 6.L.240.238;6.L.240.239; 6.L.240.154; 6.L.240.157; 6.L.240.166; 6.L.240.169; 6.L.240.172;6.L.240.175; 6.L.240.240; 6.L.240.244; 6.L.244.228; 6.L.244.229; 6.L.244.230;6.L.244.231; 6.L.244.236; 6.L.244.237; 6.L.244.238; 6.L.244.239; 6.L.244.154;6.L.244.157; 6.L.244.166; 6.L.244.169; 6.L.244.172; 6.L.244.175; 6.L.244.240;6.L.244.244。

【 0 8 4 1 】

(6.0のプロドラッグ)

6.0.228.228; 6.0.228.229; 6.0.228.230;6.0.228.231; 6.0.228.236; 6.0.228.237; 6.0.228.238; 6.0.228.239; 6.0.228.154;6.0.228.157; 6.0.228.166; 6.0.228.169; 6.0.228.172; 6.0.228.175; 6.0.228.240;6.0.228.244; 6.0.229.228; 6.0.229.229; 6.0.229.230; 6.0.229.231; 6.0.229.236;6.0.229.237; 6.0.229.238; 6.0.229.239; 6.0.229.154; 6.0.229.157; 6.0.229.166;6.0.229.169; 6.0.229.172; 6.0.229.175; 6.0.229.240; 6.0.229.244; 6.0.230.228;6.0.230.229; 6.0.230.230; 6.0.230.231; 6.0.230.236; 6.0.230.237; 6.0.230.238;6.0.230.239; 6.0.230.154; 6.0.230.157; 6.0.230.166; 6.0.230.169; 6.0.230.172;6.0.230.175; 6.0.230.240; 6.0.230.244; 6.0.231.228; 6.0.231.229; 6.0.231.230;6.0.231.231; 6.0.231.236; 6.0.231.237; 6.0.231.238; 6.0.231.239; 6.0.231.154;6.0.231.157; 6.0.231.166; 6.0.231.169; 6.0.231.172; 6.0.231.175; 6.0.

231.240;6.0.231.244; 6.0.236.228; 6.0.236.229; 6.0.236.230; 6.0.236.231; 6.0.236.236;6.0.236.237; 6.0.236.238; 6.0.236.239; 6.0.236.154; 6.0.236.157; 6.0.236.166;6.0.236.169; 6.0.236.172; 6.0.236.175; 6.0.236.240; 6.0.236.244; 6.0.237.228;6.0.237.229; 6.0.237.230; 6.0.237.231; 6.0.237.236; 6.0.237.237; 6.0.237.238;6.0.237.239; 6.0.237.154; 6.0.237.157; 6.0.237.166; 6.0.237.169; 6.0.237.172;6.0.237.175; 6.0.237.240; 6.0.237.244; 6.0.238.228; 6.0.238.229; 6.0.238.230; 6.0.238.231;6.0.238.236; 6.0.238.237; 6.0.238.238; 6.0.238.239; 6.0.238.154; 6.0.238.157; 6.0.238.166; 6.0.238.169; 6.0.238.172; 6.0.238.175; 6.0.238.240; 6.0.238.244;6.0.239.228; 6.0.239.229; 6.0.239.230; 6.0.239.231; 6.0.239.236; 6.0.239.237;6.0.239.238; 6.0.239.239; 6.0.239.154; 6.0.239.157; 6.0.239.166; 6.0.239.169;6.0.239.172; 6.0.239.175; 6.0.239.240; 6.0.239.244; 6.0.154.228; 6.0.154.229;6.0.154.230; 6.0.154.231; 6.0.154.236; 6.0.154.237; 6.0.154.238; 6.0.154.239;6.0.154.154; 6.0.154.157; 6.0.154.166; 6.0.154.169; 6.0.154.172; 6.0.154.175;6.0.154.240; 6.0.154.244; 6.0.157.228; 6.0.157.229; 6.0.157.230; 6.0.157.231;6.0.157.236; 6.0.157.237; 6.0.157.238; 6.0.157.239; 6.0.157.154; 6.0.157.157;6.0.157.166; 6.0.157.169; 6.0.157.172; 6.0.157.175; 6.0.157.240; 6.0.157.244;6.0.166.228; 6.0.166.229; 6.0.166.230; 6.0.166.231; 6.0.166.236; 6.0.166.237;6.0.166.238; 6.0.166.239; 6.0.166.154; 6.0.166.157; 6.0.166.166; 6.0.166.169;6.0.166.172; 6.0.166.175; 6.0.166.240; 6.0.166.244; 6.0.169.228; 6.0.169.229; 6.0.169.230;6.0.169.231; 6.0.169.236; 6.0.169.237; 6.0.169.238; 6.0.169.239; 6.0.169.154;6.0.169.157; 6.0.169.166; 6.0.169.169; 6.0.169.172; 6.0.169.175; 6.0.169.240;6.0.169.244; 6.0.172.228; 6.0.172.229; 6.0.172.230; 6.0.172.231; 6.0.172.236;6.0.172.237; 6.0.172.238; 6.0.172.239; 6.0.172.154; 6.0.172.157; 6.0.172.166;6.0.172.169; 6.0.172.172; 6.0.172.175; 6.0.172.240; 6.0.172.244; 6.0.175.228;6.0.175.229; 6.0.175.230; 6.0.175.231; 6.0.175.236; 6.0.175.237; 6.0.175.238;6.0.175.239; 6.0.175.154; 6.0.175.157; 6.0.175.166; 6.0.175.169; 6.0.175.172;6.0.175.175; 6.0.175.240; 6.0.175.244; 6.0.240.228; 6.0.240.229; 6.0.240.230;6.0.240.231; 6.0.240.236; 6.0.240.237; 6.0.240.238; 6.0.240.239; 6.0.240.154;6.0.240.157; 6.0.240.166; 6.0.240.169; 6.0.240.172; 6.0.240.175; 6.0.240.240;6.0.240.244; 6.0.244.228; 6.0.244.229; 6.0.244.230; 6.0.244.231; 6.0.244.236;6.0.244.237; 6.0.244.238; 6.0.244.239; 6.0.244.154; 6.0.244.157; 6.0.244.166;6.0.244.169; 6.0.244.172; 6.0.244.175; 6.0.244.240; 6.0.244.244。

【0842】

(6.Pのプロドラッグ)

6.P.228.228; 6.P.228.229; 6.P.228.230;6.P.228.231; 6.P.228.236; 6.P.228.237; 6.P.228.238; 6.P.228.239; 6.P.228.154;6.P.228.157; 6.P.228.166; 6.P.228.169; 6.P.228.172; 6.P.228.175; 6.P.228.240;6.P.228.244; 6.P.229.228; 6.P.229.229; 6.P.229.230; 6.P.229.231; 6.P.229.236;6.P.229.237; 6.P.229.238; 6.P.229.239; 6.P.229.154; 6.P.229.157; 6.P.229.166;6.P.229.169; 6.P.229.172; 6.P.229.175; 6.P.229.240; 6.P.229.244; 6.P.230.228;6.P.230.229; 6.P.230.230; 6.P.230.231; 6.P.230.236; 6.P.230.237; 6.P.230.238; 6.P.230.239;6.P.230.154; 6.P.230.157; 6.P.230.166; 6.P.230.169; 6.P.230.172; 6.P.230.175;6.P.230.240; 6.P.230.244; 6.P.231.228; 6.P.231.229; 6.P.231.230; 6.P.231.231;6.P.231.236; 6.P.231.237; 6.P.231.238; 6.P.231.239; 6.P.231.154; 6.P.231.157;6.P.231.166; 6.P.231.169; 6.P.231.172; 6.P.231.175; 6.P.231.240; 6.P.231.244;6.P.236.228; 6.P.236.229; 6.P.236.230; 6.P.236.231; 6.P.236.236; 6.P.236.237;6.P.236.238; 6.P.236.239; 6.P.236.154; 6.P.236.157; 6.P.236.166; 6.P.236.169;6.P.236.172; 6.P.236.175; 6.P.236.240; 6.P.236.244; 6.P.237.228; 6.P.237.229;6.P.237.230; 6.P.237.231; 6.P.237.236; 6.P.237.237; 6.P.237.238; 6.P.237.239;6.P.237.154; 6.P.237.157; 6.P.237.166; 6.P.237.169; 6.P.237.172; 6.P.237.175;6.P.237.240; 6.P.237.244; 6.P.238.228; 6.P.238.229; 6.P.238.230; 6.P.238.231; 6.P.238.236; 6.P.238.237; 6.P.238.238; 6.P.238.239; 6.P.238.154; 6.P.238.157; 6.P.238.166; 6.P.238.169; 6.P.238.172; 6.P.238.175; 6.P.238.240; 6.P.238.244;6.P.239.228; 6.P.239.229; 6.P.239.230; 6.P.239.231; 6.P.239.236; 6.P.239.237;6.P.239.238; 6.P.239.239; 6.P.239.154; 6.P.239.157; 6.P.239.166; 6.P.239.169;6.P.239.172; 6.P.239.175; 6.P.239.240; 6.P.239.244; 6.P.154.228; 6.P.154.229;6.P.154.230; 6.P.154.231; 6.P.154.236; 6.P.154.237; 6.P.154.238; 6.P.154.239;6.P.154.154; 6.P.154.157; 6.P.154.166; 6.P.154.169; 6.P.154.172; 6.P.154.175;6.P.154.240; 6.P.154.244; 6.P.157.228; 6.P.157.229; 6.P.157.230; 6.P.157.231;6.P.157.236; 6.P.157.237; 6.P.157.238; 6.P.157.239; 6.P.157.154; 6.P.157.157;6.P.157.166; 6.P.157.169; 6.P.157.172; 6.P.157.175; 6.P.157.240; 6.P.157.244;6.P.166.228; 6.P.166.229; 6.P.166.230; 6.P.166.231; 6.P.166.236; 6.P.166.237;6.P.166.238; 6.P.166.239; 6.P.166.154; 6.P.166.157; 6.P.166.166; 6.P.166.169;6.P.166.172; 6.P.166.175; 6.P.166.240; 6.P.166.244; 6.P.169.228; 6.P.169.229; 6.P.169.230;6.P.169.231; 6.P.169.236; 6.P.169.237; 6.P.169.238; 6.P.169.239; 6.P.169.154;6.P.169.157; 6.P.169.166; 6.P.169.169; 6.P.169.172; 6.P.169.175; 6.P.169.240;6.P.169.244; 6.P.172.228; 6.P.172.229; 6.P.172.230; 6.P.172.231; 6.P.172.236;6.P.172.237; 6.P.172.238; 6.P.172.239; 6.P.172.154; 6.P.172.157; 6.P.172.166;6.P.172.169; 6.P.172.172; 6.P.172.175; 6.P.172.240; 6.P.172.244; 6.P.175.228;6.P.175.229; 6.P.175.230; 6.P.175.231; 6.P.175.236; 6.P.175.237; 6.P.175.238;6.P.175.239; 6.P.175.154; 6.P.175.157; 6.P.175.166; 6.P.175.169; 6.P.175.172;6.P.175.175; 6.P.175.240; 6.P.175.244; 6.P.240.228; 6.P.240.229; 6.P.240.230;6.P.240.231; 6.P.240.236; 6.P.240.237; 6.P.240.238; 6.P.240.239; 6.P.240.154;6.P.240.157; 6.P.240.166; 6.P.240.169; 6.P.240.172; 6.P.240.175; 6.P.240.240;6.P.240.244; 6.P.244.228; 6.P.244.229; 6.P.244.230; 6.P.244.231; 6.P.244.236;6.P.244.237; 6.P.244.238; 6.P.244.239; 6.P.244.154; 6.P.244.157; 6.P.244.166;6.P.244.169; 6.P.244.172; 6.P.244.175; 6.P.244.240; 6.P.244.244。

31;6.P.238.236; 6.P.238.237; 6.P.238.238; 6.P.238.239; 6.P.238.154; 6.P.238.157;
 6.P.238.166; 6.P.238.169; 6.P.238.172; 6.P.238.175; 6.P.238.240; 6.P.238.244;6.P
 .239.228; 6.P.239.229; 6.P.239.230; 6.P.239.231; 6.P.239.236; 6.P.239.237;6.P.23
 9.238; 6.P.239.239; 6.P.239.154; 6.P.239.157; 6.P.239.166; 6.P.239.169;6.P.239.1
 72; 6.P.239.175; 6.P.239.240; 6.P.239.244; 6.P.154.228; 6.P.154.229;6.P.154.230;
 6.P.154.231; 6.P.154.236; 6.P.154.237; 6.P.154.238; 6.P.154.239;6.P.154.154; 6.
 P.154.157; 6.P.154.166; 6.P.154.169; 6.P.154.172; 6.P.154.175;6.P.154.240; 6.P.1
 54.244; 6.P.157.228; 6.P.157.229; 6.P.157.230; 6.P.157.231;6.P.157.236; 6.P.157.
 237; 6.P.157.238; 6.P.157.239; 6.P.157.154; 6.P.157.157;6.P.157.166; 6.P.157.169
 ; 6.P.157.172; 6.P.157.175; 6.P.157.240; 6.P.157.244;6.P.166.228; 6.P.166.229; 6 10
 .P.166.230; 6.P.166.231; 6.P.166.236; 6.P.166.237;6.P.166.238; 6.P.166.239; 6.P.
 166.154; 6.P.166.157; 6.P.166.166; 6.P.166.169;6.P.166.172; 6.P.166.175; 6.P.166
 .240; 6.P.166.244; 6.P.169.228; 6.P.169.229;6.P.169.230; 6.P.169.231; 6.P.169.23
 6; 6.P.169.237; 6.P.169.238; 6.P.169.239;6.P.169.154; 6.P.169.157; 6.P.169.166;
 6.P.169.169; 6.P.169.172; 6.P.169.175;6.P.169.240; 6.P.169.244; 6.P.172.228; 6.P
 .172.229; 6.P.172.230; 6.P.172.231;6.P.172.236; 6.P.172.237; 6.P.172.238; 6.P.17
 2.239; 6.P.172.154; 6.P.172.157;6.P.172.166; 6.P.172.169; 6.P.172.172; 6.P.172.1
 75; 6.P.172.240; 6.P.172.244;6.P.175.228; 6.P.175.229; 6.P.175.230; 6.P.175.231;
 6.P.175.236; 6.P.175.237;6.P.175.238; 6.P.175.239; 6.P.175.154; 6.P.175.157; 6.
 P.175.166; 6.P.175.169;6.P.175.172; 6.P.175.175; 6.P.175.240; 6.P.175.244; 6.P.2 20
 40.228; 6.P.240.229;6.P.240.230; 6.P.240.231; 6.P.240.236; 6.P.240.237; 6.P.240.
 238; 6.P.240.239;6.P.240.154; 6.P.240.157; 6.P.240.166; 6.P.240.169; 6.P.240.172
 ; 6.P.240.175;6.P.240.240; 6.P.240.244; 6.P.244.228; 6.P.244.229; 6.P.244.230; 6
 .P.244.231;6.P.244.236; 6.P.244.237; 6.P.244.238; 6.P.244.239; 6.P.244.154; 6.P.
 244.157;6.P.244.166; 6.P.244.169; 6.P.244.172; 6.P.244.175; 6.P.244.240; 6.P.244
 .244。

【0843】

(6.Uのプロドラッグ)

6.U.228.228; 6.U.228.229; 6.U.228.230;6.U.228.231; 6.U.228.236; 6.U.228.237; 6.U
 .228.238; 6.U.228.239; 6.U.228.154;6.U.228.157; 6.U.228.166; 6.U.228.169; 6.U.22 30
 8.172; 6.U.228.175; 6.U.228.240;6.U.228.244; 6.U.229.228; 6.U.229.229; 6.U.229.2
 30; 6.U.229.231; 6.U.229.236;6.U.229.237; 6.U.229.238; 6.U.229.239; 6.U.229.154;
 6.U.229.157; 6.U.229.166;6.U.229.169; 6.U.229.172; 6.U.229.175; 6.U.229.240; 6.
 U.229.244; 6.U.230.228;6.U.230.229; 6.U.230.230; 6.U.230.231; 6.U.230.236; 6.U.2
 30.237; 6.U.230.238;6.U.230.239; 6.U.230.154; 6.U.230.157; 6.U.230.166; 6.U.230.
 169; 6.U.230.172;6.U.230.175; 6.U.230.240; 6.U.230.244; 6.U.231.228; 6.U.231.229
 ; 6.U.231.230;6.U.231.231; 6.U.231.236; 6.U.231.237; 6.U.231.238; 6.U.231.239; 6
 .U.231.154;6.U.231.157; 6.U.231.166; 6.U.231.169; 6.U.231.172; 6.U.231.175; 6.U.
 231.240;6.U.231.244; 6.U.236.228; 6.U.236.229; 6.U.236.230; 6.U.236.231; 6.U.236
 .236;6.U.236.237; 6.U.236.238; 6.U.236.239; 6.U.236.154; 6.U.236.157; 6.U.236.16 40
 6;6.U.236.169; 6.U.236.172; 6.U.236.175; 6.U.236.240; 6.U.236.244; 6.U.237.228;6
 .U.237.229; 6.U.237.230; 6.U.237.231; 6.U.237.236; 6.U.237.237; 6.U.237.238;6.U.
 237.239; 6.U.237.154; 6.U.237.157; 6.U.237.166; 6.U.237.169; 6.U.237.172;6.U.237
 .175; 6.U.237.240; 6.U.237.244; 6.U.238.228; 6.U.238.229; 6.U.238.230;6.U.238.23
 1; 6.U.238.236; 6.U.238.237; 6.U.238.238; 6.U.238.239; 6.U.238.154;6.U.238.157;
 6.U.238.166; 6.U.238.169; 6.U.238.172; 6.U.238.175; 6.U.238.240;6.U.238.244; 6.U
 .239.228; 6.U.239.229; 6.U.239.230; 6.U.239.231; 6.U.239.236;6.U.239.237; 6.U.23
 9.238; 6.U.239.239; 6.U.239.154; 6.U.239.157; 6.U.239.166;6.U.239.169; 6.U.239.1
 72; 6.U.239.175; 6.U.239.240; 6.U.239.244; 6.U.154.228;6.U.154.229; 6.U.154.230;
 6.U.154.231; 6.U.154.236; 6.U.154.237; 6.U.154.238;6.U.154.239; 6.U.154.154; 6. 50

U.154.157; 6.U.154.166; 6.U.154.169; 6.U.154.172;6.U.154.175; 6.U.154.240; 6.U.154.244; 6.U.157.228; 6.U.157.229; 6.U.157.230;6.U.157.231; 6.U.157.236; 6.U.157.237; 6.U.157.238; 6.U.157.239; 6.U.157.154;6.U.157.157; 6.U.157.166; 6.U.157.169; 6.U.157.172; 6.U.157.175; 6.U.157.240;6.U.157.244; 6.U.166.228; 6.U.166.229; 6.U.166.230; 6.U.166.231; 6.U.166.236;6.U.166.237; 6.U.166.238; 6.U.166.239; 6.U.166.154; 6.U.166.157; 6.U.166.166;6.U.166.169; 6.U.166.172; 6.U.166.175; 6.U.166.240; 6.U.166.244; 6.U.169.228;6.U.169.229; 6.U.169.230; 6.U.169.231; 6.U.169.236; 6.U.169.237; 6.U.169.238;6.U.169.239; 6.U.169.154; 6.U.169.157; 6.U.169.166; 6.U.169.169; 6.U.169.172;6.U.169.175; 6.U.169.240; 6.U.169.244; 6.U.172.228; 6.U.172.229; 6.U.172.230;6.U.172.231; 6.U.172.236; 6.U.172.237; 6.U.172.238; 6.U.172.239; 6.U.172.154;6.U.172.157; 6.U.172.166; 6.U.172.169; 6.U.172.172; 6.U.172.175; 6.U.172.240;6.U.172.244; 6.U.175.228; 6.U.175.229; 6.U.175.230; 6.U.175.231; 6.U.175.236;6.U.175.237; 6.U.175.238; 6.U.175.239; 6.U.175.154; 6.U.175.157; 6.U.175.166;6.U.175.169; 6.U.175.172; 6.U.175.175; 6.U.175.240; 6.U.175.244; 6.U.240.228;6.U.240.229; 6.U.240.230; 6.U.240.231; 6.U.240.236; 6.U.240.237; 6.U.240.238;6.U.240.239; 6.U.240.154; 6.U.240.157; 6.U.240.166; 6.U.240.169; 6.U.240.172;6.U.240.175; 6.U.240.240; 6.U.240.244; 6.U.244.228; 6.U.244.229; 6.U.244.230;6.U.244.231; 6.U.244.236; 6.U.244.237; 6.U.244.238; 6.U.244.239; 6.U.244.154;6.U.244.157; 6.U.244.166; 6.U.244.169; 6.U.244.172; 6.U.244.175; 6.U.244.240;6.U.244.244。

10

20

【0844】

(6.Wのプロドラッグ)

6.W.228.228; 6.W.228.229; 6.W.228.230;6.W.228.231; 6.W.228.236; 6.W.228.237; 6.W.228.238; 6.W.228.239; 6.W.228.154;6.W.228.157; 6.W.228.166; 6.W.228.169; 6.W.228.172; 6.W.228.175; 6.W.228.240;6.W.228.244; 6.W.229.228; 6.W.229.229; 6.W.229.230; 6.W.229.231; 6.W.229.236;6.W.229.237; 6.W.229.238; 6.W.229.239; 6.W.229.154; 6.W.229.157; 6.W.229.166;6.W.229.169; 6.W.229.172; 6.W.229.175; 6.W.229.240; 6.W.229.244; 6.W.230.228;6.W.230.229; 6.W.230.230; 6.W.230.231; 6.W.230.236; 6.W.230.237; 6.W.230.238;6.W.230.239; 6.W.230.154; 6.W.230.157; 6.W.230.166; 6.W.230.169; 6.W.230.172;6.W.230.175; 6.W.230.240; 6.W.230.244; 6.W.231.228; 6.W.231.229; 6.W.231.230;6.W.231.231; 6.W.231.236; 6.W.231.237; 6.W.231.238; 6.W.231.239; 6.W.231.154;6.W.231.157; 6.W.231.166; 6.W.231.169; 6.W.231.172; 6.W.231.175; 6.W.231.240;6.W.231.244; 6.W.236.228; 6.W.236.229; 6.W.236.230; 6.W.236.231; 6.W.236.236;6.W.236.237; 6.W.236.238; 6.W.236.239; 6.W.236.154; 6.W.236.157; 6.W.236.166;6.W.236.169; 6.W.236.172; 6.W.236.175; 6.W.236.240; 6.W.236.244; 6.W.237.228;6.W.237.229; 6.W.237.230; 6.W.237.231; 6.W.237.236; 6.W.237.237; 6.W.237.238;6.W.237.239; 6.W.237.154; 6.W.237.157; 6.W.237.166; 6.W.237.169; 6.W.237.172;6.W.237.175; 6.W.237.240; 6.W.237.244; 6.W.238.228; 6.W.238.229; 6.W.238.230;6.W.238.231; 6.W.238.236; 6.W.238.237; 6.W.238.238; 6.W.238.239; 6.W.238.154;6.W.238.157; 6.W.238.166; 6.W.238.169; 6.W.238.172; 6.W.238.175; 6.W.238.240;6.W.238.244; 6.W.239.228; 6.W.239.229; 6.W.239.230; 6.W.239.231; 6.W.239.236;6.W.239.237; 6.W.239.238; 6.W.239.239; 6.W.239.154; 6.W.239.157; 6.W.239.166;6.W.239.169; 6.W.239.172; 6.W.239.175; 6.W.239.240; 6.W.239.244; 6.W.154.228;6.W.154.229; 6.W.154.230; 6.W.154.231; 6.W.154.236; 6.W.154.237; 6.W.154.238; 6.W.154.239;6.W.154.154; 6.W.154.157; 6.W.154.166; 6.W.154.169; 6.W.154.172; 6.W.154.175;6.W.154.240; 6.W.154.244; 6.W.157.228; 6.W.157.229; 6.W.157.230; 6.W.157.231;6.W.157.236; 6.W.157.237; 6.W.157.238; 6.W.157.239; 6.W.157.154; 6.W.157.157;6.W.157.166; 6.W.157.169; 6.W.157.172; 6.W.157.175; 6.W.157.240; 6.W.157.244;6.W.166.228; 6.W.166.229; 6.W.166.230; 6.W.166.231; 6.W.166.236; 6.W.166.237;6.W.166.238; 6.W.166.239; 6.W.166.154; 6.W.166.157; 6.W.166.166; 6.W.166.169;6.W.166.172; 6.W.166.175; 6.W.166

30

40

50

.240; 6.W.166.244; 6.W.169.228; 6.W.169.229; 6.W.169.230; 6.W.169.231; 6.W.169.23
 6; 6.W.169.237; 6.W.169.238; 6.W.169.239; 6.W.169.154; 6.W.169.157; 6.W.169.166;
 6.W.169.169; 6.W.169.172; 6.W.169.175; 6.W.169.240; 6.W.169.244; 6.W.172.228; 6.W
 .172.229; 6.W.172.230; 6.W.172.231; 6.W.172.236; 6.W.172.237; 6.W.172.238; 6.W.17
 2.239; 6.W.172.154; 6.W.172.157; 6.W.172.166; 6.W.172.169; 6.W.172.172; 6.W.172.1
 75; 6.W.172.240; 6.W.172.244; 6.W.175.228; 6.W.175.229; 6.W.175.230; 6.W.175.231;
 6.W.175.236; 6.W.175.237; 6.W.175.238; 6.W.175.239; 6.W.175.154; 6.W.175.157; 6.
 W.175.166; 6.W.175.169; 6.W.175.172; 6.W.175.175; 6.W.175.240; 6.W.175.244; 6.W.2
 40.228; 6.W.240.229; 6.W.240.230; 6.W.240.231; 6.W.240.236; 6.W.240.237; 6.W.240.
 238; 6.W.240.239; 6.W.240.154; 6.W.240.157; 6.W.240.166; 6.W.240.169; 6.W.240.172 10
 ; 6.W.240.175; 6.W.240.240; 6.W.240.244; 6.W.244.228; 6.W.244.229; 6.W.244.230; 6
 .W.244.231; 6.W.244.236; 6.W.244.237; 6.W.244.238; 6.W.244.239; 6.W.244.154; 6.W.
 244.157; 6.W.244.166; 6.W.244.169; 6.W.244.172; 6.W.244.175; 6.W.244.240; 6.W.244
 .244。

【 0 8 4 5 】

(6.Y の プロ ド ラ ッ グ)

6.Y.228.228; 6.Y.228.229; 6.Y.228.230; 6.Y.228.231; 6.Y.228.236; 6.Y.228.237; 6.Y
 .228.238; 6.Y.228.239; 6.Y.228.154; 6.Y.228.157; 6.Y.228.166; 6.Y.228.169; 6.Y.22
 8.172; 6.Y.228.175; 6.Y.228.240; 6.Y.228.244; 6.Y.229.228; 6.Y.229.229; 6.Y.229.2
 30; 6.Y.229.231; 6.Y.229.236; 6.Y.229.237; 6.Y.229.238; 6.Y.229.239; 6.Y.229.154; 20
 6.Y.229.157; 6.Y.229.166; 6.Y.229.169; 6.Y.229.172; 6.Y.229.175; 6.Y.229.240; 6.
 Y.229.244; 6.Y.230.228; 6.Y.230.229; 6.Y.230.230; 6.Y.230.231; 6.Y.230.236; 6.Y.2
 30.237; 6.Y.230.238; 6.Y.230.239; 6.Y.230.154; 6.Y.230.157; 6.Y.230.166; 6.Y.230.
 169; 6.Y.230.172; 6.Y.230.175; 6.Y.230.240; 6.Y.230.244; 6.Y.231.228; 6.Y.231.229
 ; 6.Y.231.230; 6.Y.231.231; 6.Y.231.236; 6.Y.231.237; 6.Y.231.238; 6.Y.231.239; 6
 .Y.231.154; 6.Y.231.157; 6.Y.231.166; 6.Y.231.169; 6.Y.231.172; 6.Y.231.175; 6.Y.
 231.240; 6.Y.231.244; 6.Y.236.228; 6.Y.236.229; 6.Y.236.230; 6.Y.236.231; 6.Y.236
 .236; 6.Y.236.237; 6.Y.236.238; 6.Y.236.239; 6.Y.236.154; 6.Y.236.157; 6.Y.236.16
 6; 6.Y.236.169; 6.Y.236.172; 6.Y.236.175; 6.Y.236.240; 6.Y.236.244; 6.Y.237.228; 6
 .Y.237.229; 6.Y.237.230; 6.Y.237.231; 6.Y.237.236; 6.Y.237.237; 6.Y.237.238; 6.Y. 30
 237.239; 6.Y.237.154; 6.Y.237.157; 6.Y.237.166; 6.Y.237.169; 6.Y.237.172; 6.Y.237
 .175; 6.Y.237.240; 6.Y.237.244; 6.Y.238.228; 6.Y.238.229; 6.Y.238.230; 6.Y.238.23
 1; 6.Y.238.236; 6.Y.238.237; 6.Y.238.238; 6.Y.238.239; 6.Y.238.154; 6.Y.238.157;
 6.Y.238.166; 6.Y.238.169; 6.Y.238.172; 6.Y.238.175; 6.Y.238.240; 6.Y.238.244; 6.Y
 .239.228; 6.Y.239.229; 6.Y.239.230; 6.Y.239.231; 6.Y.239.236; 6.Y.239.237; 6.Y.23
 9.238; 6.Y.239.239; 6.Y.239.154; 6.Y.239.157; 6.Y.239.166; 6.Y.239.169; 6.Y.239.1
 72; 6.Y.239.175; 6.Y.239.240; 6.Y.239.244; 6.Y.154.228; 6.Y.154.229; 6.Y.154.230;
 6.Y.154.231; 6.Y.154.236; 6.Y.154.237; 6.Y.154.238; 6.Y.154.239; 6.Y.154.154; 6.
 Y.154.157; 6.Y.154.166; 6.Y.154.169; 6.Y.154.172; 6.Y.154.175; 6.Y.154.240; 6.Y.1
 54.244; 6.Y.157.228; 6.Y.157.229; 6.Y.157.230; 6.Y.157.231; 6.Y.157.236; 6.Y.157. 40
 237; 6.Y.157.238; 6.Y.157.239; 6.Y.157.154; 6.Y.157.157; 6.Y.157.166; 6.Y.157.169
 ; 6.Y.157.172; 6.Y.157.175; 6.Y.157.240; 6.Y.157.244; 6.Y.166.228; 6.Y.166.229; 6
 .Y.166.230; 6.Y.166.231; 6.Y.166.236; 6.Y.166.237; 6.Y.166.238; 6.Y.166.239; 6.Y.
 166.154; 6.Y.166.157; 6.Y.166.166; 6.Y.166.169; 6.Y.166.172; 6.Y.166.175; 6.Y.166
 .240; 6.Y.166.244; 6.Y.169.228; 6.Y.169.229; 6.Y.169.230; 6.Y.169.231; 6.Y.169.23
 6; 6.Y.169.237; 6.Y.169.238; 6.Y.169.239; 6.Y.169.154; 6.Y.169.157; 6.Y.169.166;
 6.Y.169.169; 6.Y.169.172; 6.Y.169.175; 6.Y.169.240; 6.Y.169.244; 6.Y.172.228; 6.Y
 .172.229; 6.Y.172.230; 6.Y.172.231; 6.Y.172.236; 6.Y.172.237; 6.Y.172.238; 6.Y.17
 2.239; 6.Y.172.154; 6.Y.172.157; 6.Y.172.166; 6.Y.172.169; 6.Y.172.172; 6.Y.172.1
 75; 6.Y.172.240; 6.Y.172.244; 6.Y.175.228; 6.Y.175.229; 6.Y.175.230; 6.Y.175.231; 50

6.Y.175.236;6.Y.175.237; 6.Y.175.238; 6.Y.175.239; 6.Y.175.154; 6.Y.175.157; 6.Y.175.166;6.Y.175.169; 6.Y.175.172; 6.Y.175.175; 6.Y.175.240; 6.Y.175.244; 6.Y.240.228;6.Y.240.229; 6.Y.240.230; 6.Y.240.231; 6.Y.240.236; 6.Y.240.237; 6.Y.240.238;6.Y.240.239; 6.Y.240.154; 6.Y.240.157; 6.Y.240.166; 6.Y.240.169; 6.Y.240.172;6.Y.240.175; 6.Y.240.240; 6.Y.240.244; 6.Y.244.228; 6.Y.244.229; 6.Y.244.230;6.Y.244.231; 6.Y.244.236; 6.Y.244.237; 6.Y.244.238; 6.Y.244.239; 6.Y.244.154;6.Y.244.157; 6.Y.244.166; 6.Y.244.169; 6.Y.244.172; 6.Y.244.175; 6.Y.244.240;6.Y.244.244。

【0846】

(7.AHのプロドラッグ)

10

7.AH.4.157; 7.AH.4.158; 7.AH.4.196;7.AH.4.223; 7.AH.4.240; 7.AH.4.244; 7.AH.4.243; 7.AH.4.247; 7.AH.5.157;7.AH.5.158; 7.AH.5.196; 7.AH.5.223; 7.AH.5.240; 7.AH.5.244; 7.AH.5.243;7.AH.5.247; 7.AH.7.157; 7.AH.7.158; 7.AH.7.196; 7.AH.7.223; 7.AH.7.240;7.AH.7.244; 7.AH.7.243; 7.AH.7.247; 7.AH.15.157; 7.AH.15.158; 7.AH.15.196;7.AH.15.223; 7.AH.15.240; 7.AH.15.244; 7.AH.15.243; 7.AH.15.247; 7.AH.16.157;7.AH.16.158; 7.AH.16.196; 7.AH.16.223; 7.AH.16.240; 7.AH.16.244; 7.AH.16.243;7.AH.16.247; 7.AH.18.157; 7.AH.18.158; 7.AH.18.196; 7.AH.18.223; 7.AH.18.240;7.AH.18.244; 7.AH.18.243; 7.AH.18.247; 7.AH.26.157; 7.AH.26.158; 7.AH.26.196;7.AH.26.223; 7.AH.26.240; 7.AH.26.244; 7.AH.26.243; 7.AH.26.247; 7.AH.27.157;7.AH.27.158; 7.AH.27.196; 7.AH.27.223; 7.AH.27.240; 7.AH.27.244; 7.AH.27.243;7.AH.27.247; 7.AH.29.157; 7.AH.29.158; 7.AH.29.196; 7.AH.29.223; 7.AH.29.240;7.AH.29.244; 7.AH.29.243; 7.AH.29.247; 7.AH.54.157; 7.AH.54.158; 7.AH.54.196;7.AH.54.223; 7.AH.54.240; 7.AH.54.244; 7.AH.54.243; 7.AH.54.247; 7.AH.55.157;7.AH.55.158; 7.AH.55.196; 7.AH.55.223; 7.AH.55.240; 7.AH.55.244; 7.AH.55.243;7.AH.55.247; 7.AH.56.157; 7.AH.56.158; 7.AH.56.196; 7.AH.56.223; 7.AH.56.240;7.AH.56.244; 7.AH.56.243; 7.AH.56.247; 7.AH.157.157; 7.AH.157.158;7.AH.157.196; 7.AH.157.223; 7.AH.157.240; 7.AH.157.244; 7.AH.157.243;7.AH.157.247; 7.AH.196.157; 7.AH.196.158; 7.AH.196.196; 7.AH.196.223;7.AH.196.240; 7.AH.196.244; 7.AH.196.243; 7.AH.196.247; 7.AH.223.157; 7.AH.223.158;7.AH.223.196; 7.AH.223.223; 7.AH.223.240; 7.AH.223.244; 7.AH.223.243;7.AH.223.247; 7.AH.240.157; 7.AH.240.158; 7.AH.240.196; 7.AH.240.223;7.AH.240.240; 7.AH.240.244; 7.AH.240.243; 7.AH.240.247; 7.AH.244.157;7.AH.244.158; 7.AH.244.196; 7.AH.244.223; 7.AH.244.240; 7.AH.244.244;7.AH.244.243; 7.AH.244.247; 7.AH.247.157; 7.AH.247.158; 7.AH.247.196;7.AH.247.223; 7.AH.247.240; 7.AH.247.244; 7.AH.247.243; 7.AH.247.247。

20

30

【0847】

(7.AJのプロドラッグ)

7.AJ.4.157; 7.AJ.4.158; 7.AJ.4.196;7.AJ.4.223; 7.AJ.4.240; 7.AJ.4.244; 7.AJ.4.243; 7.AJ.4.247; 7.AJ.5.157;7.AJ.5.158; 7.AJ.5.196; 7.AJ.5.223; 7.AJ.5.240; 7.AJ.5.244; 7.AJ.5.243;7.AJ.5.247; 7.AJ.7.157; 7.AJ.7.158; 7.AJ.7.196; 7.AJ.7.223; 7.AJ.7.240;7.AJ.7.244; 7.AJ.7.243; 7.AJ.7.247; 7.AJ.15.157; 7.AJ.15.158; 7.AJ.15.196;7.AJ.15.223; 7.AJ.15.240; 7.AJ.15.244; 7.AJ.15.243; 7.AJ.15.247; 7.AJ.16.157; 7.AJ.16.158;7.AJ.16.196; 7.AJ.16.223; 7.AJ.16.240; 7.AJ.16.244; 7.AJ.16.243; 7.AJ.16.247;7.AJ.18.157; 7.AJ.18.158; 7.AJ.18.196; 7.AJ.18.223; 7.AJ.18.240; 7.AJ.18.244;7.AJ.18.243; 7.AJ.18.247; 7.AJ.26.157; 7.AJ.26.158; 7.AJ.26.196; 7.AJ.26.223;7.AJ.26.240; 7.AJ.26.244; 7.AJ.26.243; 7.AJ.26.247; 7.AJ.27.157; 7.AJ.27.158; 7.AJ.27.196; 7.AJ.27.223; 7.AJ.27.240; 7.AJ.27.244; 7.AJ.27.243; 7.AJ.27.247;7.AJ.29.157; 7.AJ.29.158; 7.AJ.29.196; 7.AJ.29.223; 7.AJ.29.240; 7.AJ.29.244;7.AJ.29.243; 7.AJ.29.247; 7.AJ.54.157; 7.AJ.54.158; 7.AJ.54.196; 7.AJ.54.223;7.AJ.54.240; 7.AJ.54.244; 7.AJ.54.243; 7.AJ.54.247; 7.AJ.55.157; 7.AJ.55.158;7.AJ.55.196; 7.AJ.55.223; 7.AJ.55.240; 7.AJ.55.244; 7.AJ.55.243; 7.AJ.55.247;7.AJ.56.157; 7.AJ.56.158; 7.AJ.56.196; 7.AJ.56.223; 7.AJ.56.240; 7.AJ.56.244; 7.AJ.56.243; 7.AJ.56.247。

40

50

AJ.56.158; 7.AJ.56.196; 7.AJ.56.223; 7.AJ.56.240; 7.AJ.56.244; 7.AJ.56.243; 7.AJ.56.247; 7.AJ.157.157; 7.AJ.157.158; 7.AJ.157.196; 7.AJ.157.223; 7.AJ.157.240; 7.AJ.157.244; 7.AJ.157.243; 7.AJ.157.247; 7.AJ.196.157; 7.AJ.196.158; 7.AJ.196.196; 7.AJ.196.223; 7.AJ.196.240; 7.AJ.196.244; 7.AJ.196.243; 7.AJ.196.247; 7.AJ.223.157; 7.AJ.223.158; 7.AJ.223.196; 7.AJ.223.223; 7.AJ.223.240; 7.AJ.223.244; 7.AJ.223.243; 7.AJ.223.247; 7.AJ.240.157; 7.AJ.240.158; 7.AJ.240.196; 7.AJ.240.223; 7.AJ.240.240; 7.AJ.240.244; 7.AJ.240.243; 7.AJ.240.247; 7.AJ.244.157; 7.AJ.244.158; 7.AJ.244.196; 7.AJ.244.223; 7.AJ.244.240; 7.AJ.244.244; 7.AJ.244.243; 7.AJ.244.247; 7.AJ.247.157; 7.AJ.247.158; 7.AJ.247.196; 7.AJ.247.223; 7.AJ.247.240; 7.AJ.247.244; 7.AJ.247.243; 7.AJ.247.247。

10

【0848】

(7.ANのプロドラッグ)

7.AN.4.157; 7.AN.4.158; 7.AN.4.196; 7.AN.4.223; 7.AN.4.240; 7.AN.4.244; 7.AN.4.243; 7.AN.4.247; 7.AN.5.157; 7.AN.5.158; 7.AN.5.196; 7.AN.5.223; 7.AN.5.240; 7.AN.5.244; 7.AN.5.243; 7.AN.5.247; 7.AN.7.157; 7.AN.7.158; 7.AN.7.196; 7.AN.7.223; 7.AN.7.240; 7.AN.7.244; 7.AN.7.243; 7.AN.7.247; 7.AN.15.157; 7.AN.15.158; 7.AN.15.196; 7.AN.15.223; 7.AN.15.240; 7.AN.15.244; 7.AN.15.243; 7.AN.15.247; 7.AN.16.157; 7.AN.16.158; 7.AN.16.196; 7.AN.16.223; 7.AN.16.240; 7.AN.16.244; 7.AN.16.243; 7.AN.16.247; 7.AN.18.157; 7.AN.18.158; 7.AN.18.196; 7.AN.18.223; 7.AN.18.240; 7.AN.18.244; 7.AN.18.243; 7.AN.18.247; 7.AN.26.157; 7.AN.26.158; 7.AN.26.196; 7.AN.26.223; 7.AN.26.240; 7.AN.26.244; 7.AN.26.243; 7.AN.26.247; 7.AN.27.157; 7.AN.27.158; 7.AN.27.196; 7.AN.27.223; 7.AN.27.240; 7.AN.27.244; 7.AN.27.243; 7.AN.27.247; 7.AN.29.157; 7.AN.29.158; 7.AN.29.196; 7.AN.29.223; 7.AN.29.240; 7.AN.29.244; 7.AN.29.243; 7.AN.29.247; 7.AN.54.157; 7.AN.54.158; 7.AN.54.196; 7.AN.54.223; 7.AN.54.240; 7.AN.54.244; 7.AN.54.243; 7.AN.54.247; 7.AN.55.157; 7.AN.55.158; 7.AN.55.196; 7.AN.55.223; 7.AN.55.240; 7.AN.55.244; 7.AN.55.243; 7.AN.55.247; 7.AN.56.157; 7.AN.56.158; 7.AN.56.196; 7.AN.56.223; 7.AN.56.240; 7.AN.56.244; 7.AN.56.243; 7.AN.56.247; 7.AN.157.157; 7.AN.157.158; 7.AN.157.196; 7.AN.157.223; 7.AN.157.240; 7.AN.157.244; 7.AN.157.243; 7.AN.157.247; 7.AN.196.157; 7.AN.196.158; 7.AN.196.196; 7.AN.196.223; 7.AN.196.240; 7.AN.196.244; 7.AN.196.243; 7.AN.196.247; 7.AN.223.157; 7.AN.223.158; 7.AN.223.196; 7.AN.223.223; 7.AN.223.240; 7.AN.223.244; 7.AN.223.243; 7.AN.223.247; 7.AN.240.157; 7.AN.240.158; 7.AN.240.196; 7.AN.240.223; 7.AN.240.240; 7.AN.240.244; 7.AN.240.243; 7.AN.240.247; 7.AN.244.157; 7.AN.244.158; 7.AN.244.196; 7.AN.244.223; 7.AN.244.240; 7.AN.244.244; 7.AN.244.243; 7.AN.244.247; 7.AN.247.157; 7.AN.247.158; 7.AN.247.196; 7.AN.247.223; 7.AN.247.240; 7.AN.247.244; 7.AN.247.243; 7.AN.247.247。

20

30

【0849】

(7.APのプロドラッグ)

7.AP.4.157; 7.AP.4.158; 7.AP.4.196; 7.AP.4.223; 7.AP.4.240; 7.AP.4.244; 7.AP.4.243; 7.AP.4.247; 7.AP.5.157; 7.AP.5.158; 7.AP.5.196; 7.AP.5.223; 7.AP.5.240; 7.AP.5.244; 7.AP.5.243; 7.AP.5.247; 7.AP.7.157; 7.AP.7.158; 7.AP.7.196; 7.AP.7.223; 7.AP.7.240; 7.AP.7.244; 7.AP.7.243; 7.AP.7.247; 7.AP.15.157; 7.AP.15.158; 7.AP.15.196; 7.AP.15.223; 7.AP.15.240; 7.AP.15.244; 7.AP.15.243; 7.AP.15.247; 7.AP.16.157; 7.AP.16.158; 7.AP.16.196; 7.AP.16.223; 7.AP.16.240; 7.AP.16.244; 7.AP.16.243; 7.AP.16.247; 7.AP.18.157; 7.AP.18.158; 7.AP.18.196; 7.AP.18.223; 7.AP.18.240; 7.AP.18.244; 7.AP.18.243; 7.AP.18.247; 7.AP.26.157; 7.AP.26.158; 7.AP.26.196; 7.AP.26.223; 7.AP.26.240; 7.AP.26.244; 7.AP.26.243; 7.AP.26.247; 7.AP.27.157; 7.AP.27.158; 7.AP.27.196; 7.AP.27.223; 7.AP.27.240; 7.AP.27.244; 7.AP.27.243; 7.AP.27.247; 7.AP.29.157; 7.AP.29.158; 7.AP.29.196; 7.AP.29.223; 7.AP.29.240; 7.AP.29.244; 7.AP.29.243; 7.AP.29.247; 7.AP.54.157; 7.AP.54.158; 7.AP.54.196; 7.AP.54.223; 7.AP.54.240; 7.AP.54.244; 7.AP.54.243; 7.AP.54.247。

40

50

10

10

10

20

30

40

50

F.29.157; 7.BF.29.158; 7.BF.29.196; 7.BF.29.223; 7.BF.29.240; 7.BF.29.244; 7.BF.29.243; 7.BF.29.247; 7.BF.54.157; 7.BF.54.158; 7.BF.54.196; 7.BF.54.223; 7.BF.54.240; 7.BF.54.244; 7.BF.54.243; 7.BF.54.247; 7.BF.55.157; 7.BF.55.158; 7.BF.55.196; 7.BF.55.223; 7.BF.55.240; 7.BF.55.244; 7.BF.55.243; 7.BF.55.247; 7.BF.56.157; 7.BF.56.158; 7.BF.56.196; 7.BF.56.223; 7.BF.56.240; 7.BF.56.244; 7.BF.56.243; 7.BF.56.247; 7.BF.157.157; 7.BF.157.158; 7.BF.157.196; 7.BF.157.223; 7.BF.157.240; 7.BF.157.244; 7.BF.157.243; 7.BF.157.247; 7.BF.196.157; 7.BF.196.158; 7.BF.196.196; 7.BF.196.223; 7.BF.196.240; 7.BF.196.244; 7.BF.196.243; 7.BF.196.247; 7.BF.223.157; 7.BF.223.158; 7.BF.223.196; 7.BF.223.223; 7.BF.223.240; 7.BF.223.244; 7.BF.223.243; 7.BF.223.247; 7.BF.240.157; 7.BF.240.158; 7.BF.240.196; 7.BF.240.223; 7.BF.240.240; 7.BF.240.244; 7.BF.240.243; 7.BF.240.247; 7.BF.244.157; 7.BF.244.158; 7.BF.244.196; 7.BF.244.223; 7.BF.244.240; 7.BF.244.244; 7.BF.244.243; 7.BF.244.247; 7.BF.247.157; 7.BF.247.158; 7.BF.247.196; 7.BF.247.223; 7.BF.247.240; 7.BF.247.244; 7.BF.247.243; 7.BF.247.247。

【 0 8 5 2 】

(7.CIのプロドラッグ)

7.CI.4.157; 7.CI.4.158; 7.CI.4.196; 7.CI.4.223; 7.CI.4.240; 7.CI.4.244; 7.CI.4.243; 7.CI.4.247; 7.CI.5.157; 7.CI.5.158; 7.CI.5.196; 7.CI.5.223; 7.CI.5.240; 7.CI.5.244; 7.CI.5.243; 7.CI.5.247; 7.CI.7.157; 7.CI.7.158; 7.CI.7.196; 7.CI.7.223; 7.CI.7.240; 7.CI.7.244; 7.CI.7.243; 7.CI.7.247; 7.CI.15.157; 7.CI.15.158; 7.CI.15.196; 7.CI.15.223; 7.CI.15.240; 7.CI.15.244; 7.CI.15.243; 7.CI.15.247; 7.CI.16.157; 7.CI.16.158; 7.CI.16.196; 7.CI.16.223; 7.CI.16.240; 7.CI.16.244; 7.CI.16.243; 7.CI.16.247; 7.CI.18.157; 7.CI.18.158; 7.CI.18.196; 7.CI.18.223; 7.CI.18.240; 7.CI.18.244; 7.CI.18.243; 7.CI.18.247; 7.CI.26.157; 7.CI.26.158; 7.CI.26.196; 7.CI.26.223; 7.CI.26.240; 7.CI.26.244; 7.CI.26.243; 7.CI.26.247; 7.CI.27.157; 7.CI.27.158; 7.CI.27.196; 7.CI.27.223; 7.CI.27.240; 7.CI.27.244; 7.CI.27.243; 7.CI.27.247; 7.CI.29.157; 7.CI.29.158; 7.CI.29.196; 7.CI.29.223; 7.CI.29.240; 7.CI.29.244; 7.CI.29.243; 7.CI.29.247; 7.CI.54.157; 7.CI.54.158; 7.CI.54.196; 7.CI.54.223; 7.CI.54.240; 7.CI.54.244; 7.CI.54.243; 7.CI.54.247; 7.CI.55.157; 7.CI.55.158; 7.CI.55.196; 7.CI.55.223; 7.CI.55.240; 7.CI.55.244; 7.CI.55.243; 7.CI.55.247; 7.CI.56.157; 7.CI.56.158; 7.CI.56.196; 7.CI.56.223; 7.CI.56.240; 7.CI.56.244; 7.CI.56.243; 7.CI.56.247; 7.CI.157.157; 7.CI.157.158; 7.CI.157.196; 7.CI.157.223; 7.CI.157.240; 7.CI.157.244; 7.CI.157.243; 7.CI.157.247; 7.CI.196.157; 7.CI.196.158; 7.CI.196.196; 7.CI.196.223; 7.CI.196.240; 7.CI.196.244; 7.CI.196.243; 7.CI.196.247; 7.CI.223.157; 7.CI.223.158; 7.CI.223.196; 7.CI.223.223; 7.CI.223.240; 7.CI.223.244; 7.CI.223.243; 7.CI.223.247; 7.CI.240.157; 7.CI.240.158; 7.CI.240.196; 7.CI.240.223; 7.CI.240.240; 7.CI.240.244; 7.CI.240.243; 7.CI.240.247; 7.CI.244.157; 7.CI.244.158; 7.CI.244.196; 7.CI.244.223; 7.CI.244.240; 7.CI.244.244; 7.CI.244.243; 7.CI.244.247; 7.CI.247.157; 7.CI.247.158; 7.CI.247.196; 7.CI.247.223; 7.CI.247.240; 7.CI.247.244; 7.CI.247.243; 7.CI.247.247。

【 0 8 5 3 】

(7.C0のプロドラッグ)

7.C0.4.157; 7.C0.4.158; 7.C0.4.196; 7.C0.4.223; 7.C0.4.240; 7.C0.4.244; 7.C0.4.243; 7.C0.4.247; 7.C0.5.157; 7.C0.5.158; 7.C0.5.196; 7.C0.5.223; 7.C0.5.240; 7.C0.5.244; 7.C0.5.243; 7.C0.5.247; 7.C0.7.157; 7.C0.7.158; 7.C0.7.196; 7.C0.7.223; 7.C0.7.240; 7.C0.7.244; 7.C0.7.243; 7.C0.7.247; 7.C0.15.157; 7.C0.15.158; 7.C0.15.196; 7.C0.15.223; 7.C0.15.240; 7.C0.15.244; 7.C0.15.243; 7.C0.15.247; 7.C0.16.157; 7.C0.16.158; 7.C0.16.196; 7.C0.16.223; 7.C0.16.240; 7.C0.16.244; 7.C0.16.243; 7.C0.16.247; 7.C0.18.157; 7.C0.18.158; 7.C0.18.196; 7.C0.18.223; 7.C0.18.240; 7.C0.18.244; 7.C0.18.243; 7.C0.18.247; 7.C0.26.157; 7.C0.26.158; 7.C0.26.196; 7.C0.26.223

3; 7.CO.26.240; 7.CO.26.244; 7.CO.26.243; 7.CO.26.247; 7.CO.27.157; 7.CO.27.158;
 7.CO.27.196; 7.CO.27.223; 7.CO.27.240; 7.CO.27.244; 7.CO.27.243; 7.CO.27.247; 7.C
 0.29.157; 7.CO.29.158; 7.CO.29.196; 7.CO.29.223; 7.CO.29.240; 7.CO.29.244; 7.CO.2
 9.243; 7.CO.29.247; 7.CO.54.157; 7.CO.54.158; 7.CO.54.196; 7.CO.54.223; 7.CO.54.2
 40; 7.CO.54.244; 7.CO.54.243; 7.CO.54.247; 7.CO.55.157; 7.CO.55.158; 7.CO.55.196;
 7.CO.55.223; 7.CO.55.240; 7.CO.55.244; 7.CO.55.243; 7.CO.55.247; 7.CO.56.157; 7.
 CO.56.158; 7.CO.56.196; 7.CO.56.223; 7.CO.56.240; 7.CO.56.244; 7.CO.56.243; 7.CO.
 56.247; 7.CO.157.157; 7.CO.157.158; 7.CO.157.196; 7.CO.157.223; 7.CO.157.240; 7.C
 0.157.244; 7.CO.157.243; 7.CO.157.247; 7.CO.196.157; 7.CO.196.158; 7.CO.196.196;
 7.CO.196.223; 7.CO.196.240; 7.CO.196.244; 7.CO.196.243; 7.CO.196.247; 7.CO.223.15 10
 7; 7.CO.223.158; 7.CO.223.196; 7.CO.223.223; 7.CO.223.240; 7.CO.223.244; 7.CO.223
 .243; 7.CO.223.247; 7.CO.240.157; 7.CO.240.158; 7.CO.240.196; 7.CO.240.223; 7.CO.2
 40.240; 7.CO.240.244; 7.CO.240.243; 7.CO.240.247; 7.CO.244.157; 7.CO.244.158; 7.C
 0.244.196; 7.CO.244.223; 7.CO.244.240; 7.CO.244.244; 7.CO.244.243; 7.CO.244.247;
 7.CO.4.157; 7.CO.4.158; 7.CO.4.196; 7.CO.4.223; 7.CO.4.240; 7.CO.4.244; 7.CO.4.24
 3; 7.CO.4.247。

【0854】

(8.AHのプロドラッグ)

8.AH.4.157; 8.AH.4.158; 8.AH.4.196; 8.AH.4.223; 8.AH.4.240; 8.AH.4.244; 8.AH.4.24 20
 3; 8.AH.4.247; 8.AH.5.157; 8.AH.5.158; 8.AH.5.196; 8.AH.5.223; 8.AH.5.240; 8.AH.5
 .244; 8.AH.5.243; 8.AH.5.247; 8.AH.7.157; 8.AH.7.158; 8.AH.7.196; 8.AH.7.223; 8.A
 H.7.240; 8.AH.7.244; 8.AH.7.243; 8.AH.7.247; 8.AH.15.157; 8.AH.15.158; 8.AH.15.19
 6; 8.AH.15.223; 8.AH.15.240; 8.AH.15.244; 8.AH.15.243; 8.AH.15.247; 8.AH.16.157;
 8.AH.16.158; 8.AH.16.196; 8.AH.16.223; 8.AH.16.240; 8.AH.16.244; 8.AH.16.243; 8.A
 H.16.247; 8.AH.18.157; 8.AH.18.158; 8.AH.18.196; 8.AH.18.223; 8.AH.18.240; 8.AH.1 30
 8.244; 8.AH.18.243; 8.AH.18.247; 8.AH.26.157; 8.AH.26.158; 8.AH.26.196; 8.AH.26.2
 23; 8.AH.26.240; 8.AH.26.244; 8.AH.26.243; 8.AH.26.247; 8.AH.27.157; 8.AH.27.158;
 8.AH.27.196; 8.AH.27.223; 8.AH.27.240; 8.AH.27.244; 8.AH.27.243; 8.AH.27.247; 8.A
 H.29.157; 8.AH.29.158; 8.AH.29.196; 8.AH.29.223; 8.AH.29.240; 8.AH.29.244; 8.AH.2 40
 9.243; 8.AH.29.247; 8.AH.54.157; 8.AH.54.158; 8.AH.54.196; 8.AH.54.223; 8.AH.54.2
 40; 8.AH.54.244; 8.AH.54.243; 8.AH.54.247; 8.AH.55.157; 8.AH.55.158; 8.AH.55.196;
 8.AH.55.223; 8.AH.55.240; 8.AH.55.244; 8.AH.55.243; 8.AH.55.247; 8.AH.56.157; 8.
 AH.56.158; 8.AH.56.196; 8.AH.56.223; 8.AH.56.240; 8.AH.56.244; 8.AH.56.243; 8.AH.
 56.247; 8.AH.157.157; 8.AH.157.158; 8.AH.157.196; 8.AH.157.223; 8.AH.157.240; 8.A
 H.157.244; 8.AH.157.243; 8.AH.157.247; 8.AH.196.157; 8.AH.196.158; 8.AH.196.196;
 8.AH.196.223; 8.AH.196.240; 8.AH.196.244; 8.AH.196.243; 8.AH.196.247; 8.AH.223.15
 7; 8.AH.223.158; 8.AH.223.196; 8.AH.223.223; 8.AH.223.240; 8.AH.223.244; 8.AH.223
 .243; 8.AH.223.247; 8.AH.240.157; 8.AH.240.158; 8.AH.240.196; 8.AH.240.223; 8.AH.2
 40.240; 8.AH.240.244; 8.AH.240.243; 8.AH.240.247; 8.AH.244.157; 8.AH.244.158; 8.A
 H.244.196; 8.AH.244.223; 8.AH.244.240; 8.AH.244.244; 8.AH.244.243; 8.AH.244.247; 40
 8.AH.247.157; 8.AH.247.158; 8.AH.247.196; 8.AH.247.223; 8.AH.247.240; 8.AH.247.24
 4; 8.AH.247.243; 8.AH.247.247。

【0855】

(8.AJのプロドラッグ)

8.AJ.4.157; 8.AJ.4.158; 8.AJ.4.196; 8.AJ.4.223; 8.AJ.4.240; 8.AJ.4.244; 8.AJ.4.24 50
 3; 8.AJ.4.247; 8.AJ.5.157; 8.AJ.5.158; 8.AJ.5.196; 8.AJ.5.223; 8.AJ.5.240; 8.AJ.5
 .244; 8.AJ.5.243; 8.AJ.5.247; 8.AJ.7.157; 8.AJ.7.158; 8.AJ.7.196; 8.AJ.7.223; 8.A
 J.7.240; 8.AJ.7.244; 8.AJ.7.243; 8.AJ.7.247; 8.AJ.15.157; 8.AJ.15.158; 8.AJ.15.19
 6; 8.AJ.15.223; 8.AJ.15.240; 8.AJ.15.244; 8.AJ.15.243; 8.AJ.15.247; 8.AJ.16.157; 8
 .AJ.16.158; 8.AJ.16.196; 8.AJ.16.223; 8.AJ.16.240; 8.AJ.16.244; 8.AJ.16.243; 8.AJ

.16.247; 8.AJ.18.157; 8.AJ.18.158; 8.AJ.18.196; 8.AJ.18.223; 8.AJ.18.240; 8.AJ.18.244; 8.AJ.18.243; 8.AJ.18.247; 8.AJ.26.157; 8.AJ.26.158; 8.AJ.26.196; 8.AJ.26.223; 8.AJ.26.240; 8.AJ.26.244; 8.AJ.26.243; 8.AJ.26.247; 8.AJ.27.157; 8.AJ.27.158; 8.AJ.27.196; 8.AJ.27.223; 8.AJ.27.240; 8.AJ.27.244; 8.AJ.27.243; 8.AJ.27.247; 8.AJ.29.157; 8.AJ.29.158; 8.AJ.29.196; 8.AJ.29.223; 8.AJ.29.240; 8.AJ.29.244; 8.AJ.29.243; 8.AJ.29.247; 8.AJ.54.157; 8.AJ.54.158; 8.AJ.54.196; 8.AJ.54.223; 8.AJ.54.240; 8.AJ.54.244; 8.AJ.54.243; 8.AJ.54.247; 8.AJ.55.157; 8.AJ.55.158; 8.AJ.55.196; 8.AJ.55.223; 8.AJ.55.240; 8.AJ.55.244; 8.AJ.55.243; 8.AJ.55.247; 8.AJ.56.157; 8.AJ.56.158; 8.AJ.56.196; 8.AJ.56.223; 8.AJ.56.240; 8.AJ.56.244; 8.AJ.56.243; 8.AJ.56.247; 8.AJ.157.157; 8.AJ.157.158; 8.AJ.157.196; 8.AJ.157.223; 8.AJ.157.240; 8.AJ.157.244; 8.AJ.157.243; 8.AJ.157.247; 8.AJ.196.157; 8.AJ.196.158; 8.AJ.196.196; 8.AJ.196.223; 8.AJ.196.240; 8.AJ.196.244; 8.AJ.196.243; 8.AJ.196.247; 8.AJ.223.157; 8.AJ.223.158; 8.AJ.223.196; 8.AJ.223.223; 8.AJ.223.240; 8.AJ.223.244; 8.AJ.223.243; 8.AJ.223.247; 8.AJ.240.157; 8.AJ.240.158; 8.AJ.240.196; 8.AJ.240.223; 8.AJ.240.240; 8.AJ.240.244; 8.AJ.240.243; 8.AJ.240.247; 8.AJ.244.157; 8.AJ.244.158; 8.AJ.244.196; 8.AJ.244.223; 8.AJ.244.240; 8.AJ.244.244; 8.AJ.244.243; 8.AJ.244.247; 8.AJ.247.157; 8.AJ.247.158; 8.AJ.247.196; 8.AJ.247.223; 8.AJ.247.240; 8.AJ.247.244; 8.AJ.247.243; 8.AJ.247.247。

【0856】

(8.ANのプロドラッグ)

8.AN.4.157; 8.AN.4.158; 8.AN.4.196; 8.AN.4.223; 8.AN.4.240; 8.AN.4.244; 8.AN.4.243; 8.AN.4.247; 8.AN.5.157; 8.AN.5.158; 8.AN.5.196; 8.AN.5.223; 8.AN.5.240; 8.AN.5.244; 8.AN.5.243; 8.AN.5.247; 8.AN.7.157; 8.AN.7.158; 8.AN.7.196; 8.AN.7.223; 8.AN.7.240; 8.AN.7.244; 8.AN.7.243; 8.AN.7.247; 8.AN.15.157; 8.AN.15.158; 8.AN.15.196; 8.AN.15.223; 8.AN.15.240; 8.AN.15.244; 8.AN.15.243; 8.AN.15.247; 8.AN.16.157; 8.AN.16.158; 8.AN.16.196; 8.AN.16.223; 8.AN.16.240; 8.AN.16.244; 8.AN.16.243; 8.AN.16.247; 8.AN.18.157; 8.AN.18.158; 8.AN.18.196; 8.AN.18.223; 8.AN.18.240; 8.AN.18.244; 8.AN.18.243; 8.AN.18.247; 8.AN.26.157; 8.AN.26.158; 8.AN.26.196; 8.AN.26.223; 8.AN.26.240; 8.AN.26.244; 8.AN.26.243; 8.AN.26.247; 8.AN.27.157; 8.AN.27.158; 8.AN.27.196; 8.AN.27.223; 8.AN.27.240; 8.AN.27.244; 8.AN.27.243; 8.AN.27.247; 8.AN.29.157; 8.AN.29.158; 8.AN.29.196; 8.AN.29.223; 8.AN.29.240; 8.AN.29.244; 8.AN.29.243; 8.AN.29.247; 8.AN.54.157; 8.AN.54.158; 8.AN.54.196; 8.AN.54.223; 8.AN.54.240; 8.AN.54.244; 8.AN.54.243; 8.AN.54.247; 8.AN.55.157; 8.AN.55.158; 8.AN.55.196; 8.AN.55.223; 8.AN.55.240; 8.AN.55.244; 8.AN.55.243; 8.AN.55.247; 8.AN.56.157; 8.AN.56.158; 8.AN.56.196; 8.AN.56.223; 8.AN.56.240; 8.AN.56.244; 8.AN.56.243; 8.AN.56.247; 8.AN.157.157; 8.AN.157.158; 8.AN.157.196; 8.AN.157.223; 8.AN.157.240; 8.AN.157.244; 8.AN.157.243; 8.AN.157.247; 8.AN.196.157; 8.AN.196.158; 8.AN.196.196; 8.AN.196.223; 8.AN.196.240; 8.AN.196.244; 8.AN.196.243; 8.AN.196.247; 8.AN.223.157; 8.AN.223.158; 8.AN.223.196; 8.AN.223.223; 8.AN.223.240; 8.AN.223.244; 8.AN.223.243; 8.AN.223.247; 8.AN.240.157; 8.AN.240.158; 8.AN.240.196; 8.AN.240.223; 8.AN.240.240; 8.AN.240.244; 8.AN.240.243; 8.AN.240.247; 8.AN.244.157; 8.AN.244.158; 8.AN.244.196; 8.AN.244.223; 8.AN.244.240; 8.AN.244.244; 8.AN.244.243; 8.AN.244.247; 8.AN.247.157; 8.AN.247.158; 8.AN.247.196; 8.AN.247.223; 8.AN.247.240; 8.AN.247.244; 8.AN.247.243; 8.AN.247.247。

【0857】

(8.APのプロドラッグ)

8.AP.4.157; 8.AP.4.158; 8.AP.4.196; 8.AP.4.223; 8.AP.4.240; 8.AP.4.244; 8.AP.4.243; 8.AP.4.247; 8.AP.5.157; 8.AP.5.158; 8.AP.5.196; 8.AP.5.223; 8.AP.5.240; 8.AP.5.244; 8.AP.5.243; 8.AP.5.247; 8.AP.7.157; 8.AP.7.158; 8.AP.7.196; 8.AP.7.223; 8.AP.7.240; 8.AP.7.244; 8.AP.7.243; 8.AP.7.247; 8.AP.15.157; 8.AP.15.158; 8.AP.15.196

6;8.AP.15.223; 8.AP.15.240; 8.AP.15.244; 8.AP.15.243; 8.AP.15.247; 8.AP.16.157;
 8.AP.16.158;8.AP.16.196; 8.AP.16.223; 8.AP.16.240; 8.AP.16.244; 8.AP.16.243; 8.A
 P.16.247;8.AP.18.157; 8.AP.18.158; 8.AP.18.196; 8.AP.18.223; 8.AP.18.240; 8.AP.1
 8.244;8.AP.18.243; 8.AP.18.247; 8.AP.26.157; 8.AP.26.158; 8.AP.26.196; 8.AP.26.2
 23;8.AP.26.240; 8.AP.26.244; 8.AP.26.243; 8.AP.26.247; 8.AP.27.157; 8.AP.27.158;
 8.AP.27.196; 8.AP.27.223; 8.AP.27.240; 8.AP.27.244; 8.AP.27.243; 8.AP.27.247;8.A
 P.29.157; 8.AP.29.158; 8.AP.29.196; 8.AP.29.223; 8.AP.29.240; 8.AP.29.244;8.AP.2
 9.243; 8.AP.29.247; 8.AP.54.157; 8.AP.54.158; 8.AP.54.196; 8.AP.54.223;8.AP.54.2
 40; 8.AP.54.244; 8.AP.54.243; 8.AP.54.247; 8.AP.55.157; 8.AP.55.158;8.AP.55.196;
 8.AP.55.223; 8.AP.55.240; 8.AP.55.244; 8.AP.55.243; 8.AP.55.247;8.AP.56.157; 8. 10
 AP.56.158; 8.AP.56.196; 8.AP.56.223; 8.AP.56.240; 8.AP.56.244;8.AP.56.243; 8.AP.
 56.247; 8.AP.157.157; 8.AP.157.158; 8.AP.157.196;8.AP.157.223; 8.AP.157.240; 8.A
 P.157.244; 8.AP.157.243; 8.AP.157.247;8.AP.196.157; 8.AP.196.158; 8.AP.196.196;
 8.AP.196.223; 8.AP.196.240;8.AP.196.244; 8.AP.196.243; 8.AP.196.247; 8.AP.223.15
 7; 8.AP.223.158;8.AP.223.196; 8.AP.223.223; 8.AP.223.240; 8.AP.223.244; 8.AP.223
 .243;8.AP.223.247; 8.AP.240.157; 8.AP.240.158; 8.AP.240.196; 8.AP.240.223;8.AP.2
 40.240; 8.AP.240.244; 8.AP.240.243; 8.AP.240.247; 8.AP.244.157; 8.AP.244.158;8.A
 P.244.196; 8.AP.244.223; 8.AP.244.240; 8.AP.244.244; 8.AP.244.243;8.AP.244.247;
 8.AP.247.157; 8.AP.247.158; 8.AP.247.196; 8.AP.247.223;8.AP.247.240; 8.AP.247.24
 4; 8.AP.247.243; 8.AP.247.247。 20

【0858】

(8.AZのプロドラッグ)

8.AZ.4.157; 8.AZ.4.158; 8.AZ.4.196;8.AZ.4.223; 8.AZ.4.240; 8.AZ.4.244; 8.AZ.4.24
 3; 8.AZ.4.247; 8.AZ.5.157;8.AZ.5.158; 8.AZ.5.196; 8.AZ.5.223; 8.AZ.5.240; 8.AZ.5
 .244; 8.AZ.5.243;8.AZ.5.247; 8.AZ.7.157; 8.AZ.7.158; 8.AZ.7.196; 8.AZ.7.223; 8.A
 Z.7.240;8.AZ.7.244; 8.AZ.7.243; 8.AZ.7.247; 8.AZ.15.157; 8.AZ.15.158; 8.AZ.15.19
 6;8.AZ.15.223; 8.AZ.15.240; 8.AZ.15.244; 8.AZ.15.243; 8.AZ.15.247; 8.AZ.16.157;8
 .AZ.16.158; 8.AZ.16.196; 8.AZ.16.223; 8.AZ.16.240; 8.AZ.16.244; 8.AZ.16.243;8.AZ
 .16.247; 8.AZ.18.157; 8.AZ.18.158; 8.AZ.18.196; 8.AZ.18.223; 8.AZ.18.240;8.AZ.18
 .244; 8.AZ.18.243; 8.AZ.18.247; 8.AZ.26.157; 8.AZ.26.158; 8.AZ.26.196;8.AZ.26.22 30
 3; 8.AZ.26.240; 8.AZ.26.244; 8.AZ.26.243; 8.AZ.26.247; 8.AZ.27.157;8.AZ.27.158;
 8.AZ.27.196; 8.AZ.27.223; 8.AZ.27.240; 8.AZ.27.244; 8.AZ.27.243;8.AZ.27.247; 8.A
 Z.29.157; 8.AZ.29.158; 8.AZ.29.196; 8.AZ.29.223; 8.AZ.29.240;8.AZ.29.244; 8.AZ.2
 9.243; 8.AZ.29.247; 8.AZ.54.157; 8.AZ.54.158; 8.AZ.54.196;8.AZ.54.223; 8.AZ.54.2
 40; 8.AZ.54.244; 8.AZ.54.243; 8.AZ.54.247; 8.AZ.55.157;8.AZ.55.158; 8.AZ.55.196;
 8.AZ.55.223; 8.AZ.55.240; 8.AZ.55.244; 8.AZ.55.243;8.AZ.55.247; 8.AZ.56.157; 8.
 AZ.56.158; 8.AZ.56.196; 8.AZ.56.223; 8.AZ.56.240;8.AZ.56.244; 8.AZ.56.243; 8.AZ.
 56.247; 8.AZ.157.157; 8.AZ.157.158;8.AZ.157.196; 8.AZ.157.223; 8.AZ.157.240; 8.A
 Z.157.244; 8.AZ.157.243;8.AZ.157.247; 8.AZ.196.157; 8.AZ.196.158; 8.AZ.196.196;
 8.AZ.196.223;8.AZ.196.240; 8.AZ.196.244; 8.AZ.196.243; 8.AZ.196.247; 8.AZ.223.15 40
 7;8.AZ.223.158; 8.AZ.223.196; 8.AZ.223.223; 8.AZ.223.240; 8.AZ.223.244;8.AZ.223.
 243; 8.AZ.223.247; 8.AZ.240.157; 8.AZ.240.158; 8.AZ.240.196;8.AZ.240.223; 8.AZ.2
 40.240; 8.AZ.240.244; 8.AZ.240.243; 8.AZ.240.247;8.AZ.244.157; 8.AZ.244.158; 8.A
 Z.244.196; 8.AZ.244.223; 8.AZ.244.240;8.AZ.244.244; 8.AZ.244.243; 8.AZ.244.247;
 8.AZ.247.157; 8.AZ.247.158;8.AZ.247.196; 8.AZ.247.223; 8.AZ.247.240; 8.AZ.247.24
 4; 8.AZ.247.243;8.AZ.247.247。

【0859】

(8.BFのプロドラッグ)

8.BF.4.157; 8.BF.4.158; 8.BF.4.196;8.BF.4.223; 8.BF.4.240; 8.BF.4.244; 8.BF.4.24
 3; 8.BF.4.247; 8.BF.5.157;8.BF.5.158; 8.BF.5.196; 8.BF.5.223; 8.BF.5.240; 8.BF.5 50

.244; 8.BF.5.243;8.BF.5.247; 8.BF.7.157; 8.BF.7.158; 8.BF.7.196; 8.BF.7.223; 8.BF.7.240;8.BF.7.244; 8.BF.7.243; 8.BF.7.247; 8.BF.15.157; 8.BF.15.158; 8.BF.15.196;8.BF.15.223; 8.BF.15.240; 8.BF.15.244; 8.BF.15.243; 8.BF.15.247; 8.BF.16.157;8.BF.16.158; 8.BF.16.196; 8.BF.16.223; 8.BF.16.240; 8.BF.16.244; 8.BF.16.243;8.BF.16.247; 8.BF.18.157; 8.BF.18.158; 8.BF.18.196; 8.BF.18.223; 8.BF.18.240;8.BF.18.244; 8.BF.18.243; 8.BF.18.247; 8.BF.26.157; 8.BF.26.158; 8.BF.26.196;8.BF.26.223; 8.BF.26.240; 8.BF.26.244; 8.BF.26.243; 8.BF.26.247; 8.BF.27.157;8.BF.27.158; 8.BF.27.196; 8.BF.27.223; 8.BF.27.240; 8.BF.27.244; 8.BF.27.243;8.BF.27.247; 8.BF.29.157; 8.BF.29.158; 8.BF.29.196; 8.BF.29.223; 8.BF.29.240;8.BF.29.244; 8.BF.29.243; 8.BF.29.247; 8.BF.54.157; 8.BF.54.158; 8.BF.54.196;8.BF.54.223; 8.BF.54.240; 8.BF.54.244; 8.BF.54.243; 8.BF.54.247; 8.BF.55.157;8.BF.55.158; 8.BF.55.196; 8.BF.55.223; 8.BF.55.240; 8.BF.55.244; 8.BF.55.243;8.BF.55.247; 8.BF.56.157; 8.BF.56.158; 8.BF.56.196; 8.BF.56.223; 8.BF.56.240;8.BF.56.244; 8.BF.56.243; 8.BF.56.247; 8.BF.157.157; 8.BF.157.158;8.BF.157.196; 8.BF.157.223; 8.BF.157.240; 8.BF.157.244; 8.BF.157.243;8.BF.157.247; 8.BF.196.157; 8.BF.196.158; 8.BF.196.196; 8.BF.196.223;8.BF.196.240; 8.BF.196.244; 8.BF.196.243; 8.BF.196.247; 8.BF.223.157;8.BF.223.158; 8.BF.223.196; 8.BF.223.223; 8.BF.223.240; 8.BF.223.244;8.BF.223.243; 8.BF.223.247; 8.BF.240.157; 8.BF.240.158; 8.BF.240.196;8.BF.240.223; 8.BF.240.240; 8.BF.240.244; 8.BF.240.243; 8.BF.240.247;8.BF.244.157; 8.BF.244.158; 8.BF.244.196; 8.BF.244.223; 8.BF.244.240;8.BF.244.244; 8.BF.244.243; 8.BF.244.247; 8.BF.247.157; 8.BF.247.158;8.BF.247.196; 8.BF.247.223; 8.BF.247.240; 8.BF.247.244; 8.BF.247.243;8.BF.247.247。

【0860】

(8.CIのプロドラッグ)

8.CI.4.157; 8.CI.4.158; 8.CI.4.196;8.CI.4.223; 8.CI.4.240; 8.CI.4.244; 8.CI.4.243; 8.CI.4.247; 8.CI.5.157;8.CI.5.158; 8.CI.5.196; 8.CI.5.223; 8.CI.5.240; 8.CI.5.244; 8.CI.5.243;8.CI.5.247; 8.CI.7.157; 8.CI.7.158; 8.CI.7.196; 8.CI.7.223; 8.CI.7.240;8.CI.7.244; 8.CI.7.243; 8.CI.7.247; 8.CI.15.157; 8.CI.15.158; 8.CI.15.196;8.CI.15.223; 8.CI.15.240; 8.CI.15.244; 8.CI.15.243; 8.CI.15.247; 8.CI.16.157;8.CI.16.158; 8.CI.16.196; 8.CI.16.223; 8.CI.16.240; 8.CI.16.244; 8.CI.16.243;8.CI.16.247; 8.CI.18.157; 8.CI.18.158; 8.CI.18.196; 8.CI.18.223; 8.CI.18.240;8.CI.18.244; 8.CI.18.243; 8.CI.18.247; 8.CI.26.157; 8.CI.26.158; 8.CI.26.196;8.CI.26.223; 8.CI.26.240; 8.CI.26.244; 8.CI.26.243; 8.CI.26.247; 8.CI.27.157;8.CI.27.158; 8.CI.27.196; 8.CI.27.223; 8.CI.27.240; 8.CI.27.244; 8.CI.27.243;8.CI.27.247; 8.CI.29.157; 8.CI.29.158; 8.CI.29.196; 8.CI.29.223; 8.CI.29.240;8.CI.29.244; 8.CI.29.243; 8.CI.29.247; 8.CI.54.157; 8.CI.54.158; 8.CI.54.196;8.CI.54.223; 8.CI.54.240; 8.CI.54.244; 8.CI.54.243; 8.CI.54.247; 8.CI.55.157;8.CI.55.158; 8.CI.55.196; 8.CI.55.223; 8.CI.55.240; 8.CI.55.244; 8.CI.55.243;8.CI.55.247; 8.CI.56.157; 8.CI.56.158; 8.CI.56.196; 8.CI.56.223; 8.CI.56.240;8.CI.56.244; 8.CI.56.243; 8.CI.56.247; 8.CI.157.157; 8.CI.157.158;8.CI.157.196; 8.CI.157.223; 8.CI.157.240; 8.CI.157.244; 8.CI.157.243; 8.CI.157.247;8.CI.196.157; 8.CI.196.158; 8.CI.196.196; 8.CI.196.223; 8.CI.196.240;8.CI.196.244; 8.CI.196.243; 8.CI.196.247; 8.CI.223.157; 8.CI.223.158;8.CI.223.196; 8.CI.223.223; 8.CI.223.240; 8.CI.223.244; 8.CI.223.243;8.CI.223.247; 8.CI.240.157; 8.CI.240.158; 8.CI.240.196; 8.CI.240.223;8.CI.240.240; 8.CI.240.244; 8.CI.240.243; 8.CI.240.247; 8.CI.244.157;8.CI.244.158; 8.CI.244.196; 8.CI.244.223; 8.CI.244.240; 8.CI.244.244;8.CI.244.243; 8.CI.244.247; 8.CI.247.157; 8.CI.247.158; 8.CI.247.196;8.CI.247.223; 8.CI.247.240; 8.CI.247.244; 8.CI.247.243; 8.CI.247.247。

【0861】

(8.C0のプロドラッグ)

8.CO.4.157; 8.CO.4.158; 8.CO.4.196; 8.CO.4.223; 8.CO.4.240; 8.CO.4.244; 8.CO.4.243; 8.CO.4.247; 8.CO.5.157; 8.CO.5.158; 8.CO.5.196; 8.CO.5.223; 8.CO.5.240; 8.CO.5.244; 8.CO.5.243; 8.CO.5.247; 8.CO.7.157; 8.CO.7.158; 8.CO.7.196; 8.CO.7.223; 8.CO.7.240; 8.CO.7.244; 8.CO.7.243; 8.CO.7.247; 8.CO.15.157; 8.CO.15.158; 8.CO.15.196; 8.CO.15.223; 8.CO.15.240; 8.CO.15.244; 8.CO.15.243; 8.CO.15.247; 8.CO.16.157; 8.CO.16.158; 8.CO.16.196; 8.CO.16.223; 8.CO.16.240; 8.CO.16.244; 8.CO.16.243; 8.CO.16.247; 8.CO.18.157; 8.CO.18.158; 8.CO.18.196; 8.CO.18.223; 8.CO.18.240; 8.CO.18.244; 8.CO.18.243; 8.CO.18.247; 8.CO.26.157; 8.CO.26.158; 8.CO.26.196; 8.CO.26.223; 8.CO.26.240; 8.CO.26.244; 8.CO.26.243; 8.CO.26.247; 8.CO.27.157; 8.CO.27.158; 8.CO.27.196; 8.CO.27.223; 8.CO.27.240; 8.CO.27.244; 8.CO.27.243; 8.CO.27.247; 8.CO.29.157; 8.CO.29.158; 8.CO.29.196; 8.CO.29.223; 8.CO.29.240; 8.CO.29.244; 8.CO.29.243; 8.CO.29.247; 8.CO.54.157; 8.CO.54.158; 8.CO.54.196; 8.CO.54.223; 8.CO.54.240; 8.CO.54.244; 8.CO.54.243; 8.CO.54.247; 8.CO.55.157; 8.CO.55.158; 8.CO.55.196; 8.CO.55.223; 8.CO.55.240; 8.CO.55.244; 8.CO.55.243; 8.CO.55.247; 8.CO.56.157; 8.CO.56.158; 8.CO.56.196; 8.CO.56.223; 8.CO.56.240; 8.CO.56.244; 8.CO.56.243; 8.CO.56.247; 8.CO.157.157; 8.CO.157.158; 8.CO.157.196; 8.CO.157.223; 8.CO.157.240; 8.CO.157.244; 8.CO.157.243; 8.CO.157.247; 8.CO.196.157; 8.CO.196.158; 8.CO.196.196; 8.CO.196.223; 8.CO.196.240; 8.CO.196.244; 8.CO.196.243; 8.CO.196.247; 8.CO.223.157; 8.CO.223.158; 8.CO.223.196; 8.CO.223.223; 8.CO.223.240; 8.CO.223.244; 8.CO.223.243; 8.CO.223.247; 8.CO.240.157; 8.CO.240.158; 8.CO.240.196; 8.CO.240.223; 8.CO.240.240; 8.CO.240.244; 8.CO.240.243; 8.CO.240.247; 8.CO.244.157; 8.CO.244.158; 8.CO.244.196; 8.CO.244.223; 8.CO.244.240; 8.CO.244.244; 8.CO.244.243; 8.CO.244.247; 8.CO.247.157; 8.CO.247.158; 8.CO.247.196; 8.CO.247.223; 8.CO.247.240; 8.CO.247.244; 8.CO.247.243; 8.CO.247.247。

【 0 8 6 2 】**(9.AHのプロドラッグ)**

9.AH.4.157; 9.AH.4.158; 9.AH.4.196; 9.AH.4.223; 9.AH.4.240; 9.AH.4.244; 9.AH.4.243; 9.AH.4.247; 9.AH.5.157; 9.AH.5.158; 9.AH.5.196; 9.AH.5.223; 9.AH.5.240; 9.AH.5.244; 9.AH.5.243; 9.AH.5.247; 9.AH.7.157; 9.AH.7.158; 9.AH.7.196; 9.AH.7.223; 9.AH.7.240; 9.AH.7.244; 9.AH.7.243; 9.AH.7.247; 9.AH.15.157; 9.AH.15.158; 9.AH.15.196; 9.AH.15.223; 9.AH.15.240; 9.AH.15.244; 9.AH.15.243; 9.AH.15.247; 9.AH.16.157; 9.AH.16.158; 9.AH.16.196; 9.AH.16.223; 9.AH.16.240; 9.AH.16.244; 9.AH.16.243; 9.AH.16.247; 9.AH.18.157; 9.AH.18.158; 9.AH.18.196; 9.AH.18.223; 9.AH.18.240; 9.AH.18.244; 9.AH.18.243; 9.AH.18.247; 9.AH.26.157; 9.AH.26.158; 9.AH.26.196; 9.AH.26.223; 9.AH.26.240; 9.AH.26.244; 9.AH.26.243; 9.AH.26.247; 9.AH.27.157; 9.AH.27.158; 9.AH.27.196; 9.AH.27.223; 9.AH.27.240; 9.AH.27.244; 9.AH.27.243; 9.AH.27.247; 9.AH.29.157; 9.AH.29.158; 9.AH.29.196; 9.AH.29.223; 9.AH.29.240; 9.AH.29.244; 9.AH.29.243; 9.AH.29.247; 9.AH.54.157; 9.AH.54.158; 9.AH.54.196; 9.AH.54.223; 9.AH.54.240; 9.AH.54.244; 9.AH.54.243; 9.AH.54.247; 9.AH.55.157; 9.AH.55.158; 9.AH.55.196; 9.AH.55.223; 9.AH.55.240; 9.AH.55.244; 9.AH.55.243; 9.AH.55.247; 9.AH.56.157; 9.AH.56.158; 9.AH.56.196; 9.AH.56.223; 9.AH.56.240; 9.AH.56.244; 9.AH.56.243; 9.AH.56.247; 9.AH.157.157; 9.AH.157.158; 9.AH.157.196; 9.AH.157.223; 9.AH.157.240; 9.AH.157.244; 9.AH.157.243; 9.AH.157.247; 9.AH.196.157; 9.AH.196.158; 9.AH.196.196; 9.AH.196.223; 9.AH.196.240; 9.AH.196.244; 9.AH.196.243; 9.AH.196.247; 9.AH.223.157; 9.AH.223.158; 9.AH.223.196; 9.AH.223.223; 9.AH.223.240; 9.AH.223.244; 9.AH.223.243; 9.AH.223.247; 9.AH.240.157; 9.AH.240.158; 9.AH.240.196; 9.AH.240.223; 9.AH.240.240; 9.AH.240.244; 9.AH.240.243; 9.AH.240.247; 9.AH.244.157; 9.AH.244.158; 9.AH.244.196; 9.AH.244.223; 9.AH.244.240; 9.AH.244.244; 9.AH.244.243; 9.AH.244.247; 9.AH.247.157; 9.AH.247.158; 9.AH.247.196; 9.AH.247.223; 9.AH.247.240; 9.AH.247.244; 9.AH.247.243; 9.AH.247.247。

【 0 8 6 3 】

(9.AJのプロドラッグ)

9.AJ.4.157; 9.AJ.4.158; 9.AJ.4.196;9.AJ.4.223; 9.AJ.4.240; 9.AJ.4.244; 9.AJ.4.24
 3; 9.AJ.4.247; 9.AJ.5.157;9.AJ.5.158; 9.AJ.5.196; 9.AJ.5.223; 9.AJ.5.240; 9.AJ.5
 .244; 9.AJ.5.243;9.AJ.5.247; 9.AJ.7.157; 9.AJ.7.158; 9.AJ.7.196; 9.AJ.7.223; 9.A
 J.7.240;9.AJ.7.244; 9.AJ.7.243; 9.AJ.7.247; 9.AJ.15.157; 9.AJ.15.158; 9.AJ.15.19
 6;9.AJ.15.223; 9.AJ.15.240; 9.AJ.15.244; 9.AJ.15.243; 9.AJ.15.247; 9.AJ.16.157;9
 .AJ.16.158; 9.AJ.16.196; 9.AJ.16.223; 9.AJ.16.240; 9.AJ.16.244; 9.AJ.16.243;9.AJ
 .16.247; 9.AJ.18.157; 9.AJ.18.158; 9.AJ.18.196; 9.AJ.18.223; 9.AJ.18.240;9.AJ.18
 .244; 9.AJ.18.243; 9.AJ.18.247; 9.AJ.26.157; 9.AJ.26.158; 9.AJ.26.196;9.AJ.26.22 10
 3; 9.AJ.26.240; 9.AJ.26.244; 9.AJ.26.243; 9.AJ.26.247; 9.AJ.27.157;9.AJ.27.158;
 9.AJ.27.196; 9.AJ.27.223; 9.AJ.27.240; 9.AJ.27.244; 9.AJ.27.243;9.AJ.27.247; 9.A
 J.29.157; 9.AJ.29.158; 9.AJ.29.196; 9.AJ.29.223; 9.AJ.29.240;9.AJ.29.244; 9.AJ.2
 9.243; 9.AJ.29.247; 9.AJ.54.157; 9.AJ.54.158; 9.AJ.54.196;9.AJ.54.223; 9.AJ.54.2
 40; 9.AJ.54.244; 9.AJ.54.243; 9.AJ.54.247; 9.AJ.55.157;9.AJ.55.158; 9.AJ.55.196;
 9.AJ.55.223; 9.AJ.55.240; 9.AJ.55.244; 9.AJ.55.243;9.AJ.55.247; 9.AJ.56.157; 9.
 AJ.56.158; 9.AJ.56.196; 9.AJ.56.223; 9.AJ.56.240;9.AJ.56.244; 9.AJ.56.243; 9.AJ.
 56.247; 9.AJ.157.157; 9.AJ.157.158;9.AJ.157.196; 9.AJ.157.223; 9.AJ.157.240; 9.A
 J.157.244; 9.AJ.157.243;9.AJ.157.247; 9.AJ.196.157; 9.AJ.196.158; 9.AJ.196.196;
 9.AJ.196.223;9.AJ.196.240; 9.AJ.196.244; 9.AJ.196.243; 9.AJ.196.247; 9.AJ.223.15 20
 7;9.AJ.223.158; 9.AJ.223.196; 9.AJ.223.223; 9.AJ.223.240; 9.AJ.223.244;9.AJ.223.
 243; 9.AJ.223.247; 9.AJ.240.157; 9.AJ.240.158; 9.AJ.240.196;9.AJ.240.223; 9.AJ.2
 40.240; 9.AJ.240.244; 9.AJ.240.243; 9.AJ.240.247;9.AJ.244.157; 9.AJ.244.158; 9.A
 J.244.196; 9.AJ.244.223; 9.AJ.244.240;9.AJ.244.244; 9.AJ.244.243; 9.AJ.244.247;
 9.AJ.247.157; 9.AJ.247.158;9.AJ.247.196; 9.AJ.247.223; 9.AJ.247.240; 9.AJ.247.24
 4; 9.AJ.247.243;9.AJ.247.247。

【 0 8 6 4 】

(9.ANのプロドラッグ)

9.AN.4.157; 9.AN.4.158; 9.AN.4.196;9.AN.4.223; 9.AN.4.240; 9.AN.4.244; 9.AN.4.24 30
 3; 9.AN.4.247; 9.AN.5.157;9.AN.5.158; 9.AN.5.196; 9.AN.5.223; 9.AN.5.240; 9.AN.5
 .244; 9.AN.5.243;9.AN.5.247; 9.AN.7.157; 9.AN.7.158; 9.AN.7.196; 9.AN.7.223; 9.A
 N.7.240;9.AN.7.244; 9.AN.7.243; 9.AN.7.247; 9.AN.15.157; 9.AN.15.158; 9.AN.15.19
 6;9.AN.15.223; 9.AN.15.240; 9.AN.15.244; 9.AN.15.243; 9.AN.15.247; 9.AN.16.157;9
 .AN.16.158; 9.AN.16.196; 9.AN.16.223; 9.AN.16.240; 9.AN.16.244; 9.AN.16.243;9.AN
 .16.247; 9.AN.18.157; 9.AN.18.158; 9.AN.18.196; 9.AN.18.223; 9.AN.18.240;9.AN.18
 .244; 9.AN.18.243; 9.AN.18.247; 9.AN.26.157; 9.AN.26.158; 9.AN.26.196;9.AN.26.22
 3; 9.AN.26.240; 9.AN.26.244; 9.AN.26.243; 9.AN.26.247; 9.AN.27.157;9.AN.27.158;
 9.AN.27.196; 9.AN.27.223; 9.AN.27.240; 9.AN.27.244; 9.AN.27.243;9.AN.27.247; 9.A
 N.29.157; 9.AN.29.158; 9.AN.29.196; 9.AN.29.223; 9.AN.29.240;9.AN.29.244; 9.AN.2
 9.243; 9.AN.29.247; 9.AN.54.157; 9.AN.54.158; 9.AN.54.196;9.AN.54.223; 9.AN.54.2 40
 40; 9.AN.54.244; 9.AN.54.243; 9.AN.54.247; 9.AN.55.157;9.AN.55.158; 9.AN.55.196;
 9.AN.55.223; 9.AN.55.240; 9.AN.55.244; 9.AN.55.243;9.AN.55.247; 9.AN.56.157; 9.
 AN.56.158; 9.AN.56.196; 9.AN.56.223; 9.AN.56.240;9.AN.56.244; 9.AN.56.243; 9.AN.
 56.247; 9.AN.157.157; 9.AN.157.158;9.AN.157.196; 9.AN.157.223; 9.AN.157.240; 9.A
 N.157.244; 9.AN.157.243;9.AN.157.247; 9.AN.196.157; 9.AN.196.158; 9.AN.196.196;
 9.AN.196.223;9.AN.196.240; 9.AN.196.244; 9.AN.196.243; 9.AN.196.247; 9.AN.223.15
 7;9.AN.223.158; 9.AN.223.196; 9.AN.223.223; 9.AN.223.240; 9.AN.223.244;9.AN.223.
 243; 9.AN.223.247; 9.AN.240.157; 9.AN.240.158; 9.AN.240.196;9.AN.240.223; 9.AN.2
 40.240; 9.AN.240.244; 9.AN.240.243; 9.AN.240.247;9.AN.244.157; 9.AN.244.158; 9.A
 N.244.196; 9.AN.244.223; 9.AN.244.240;9.AN.244.244; 9.AN.244.243; 9.AN.244.247; 50

9.AN.247.157; 9.AN.247.158; 9.AN.247.196; 9.AN.247.223; 9.AN.247.240; 9.AN.247.244; 9.AN.247.243; 9.AN.247.247。

【0865】

(9.APのプロドラッグ)

9.AP.4.157; 9.AP.4.158; 9.AP.4.196; 9.AP.4.223; 9.AP.4.240; 9.AP.4.244; 9.AP.4.243; 9.AP.4.247; 9.AP.5.157; 9.AP.5.158; 9.AP.5.196; 9.AP.5.223; 9.AP.5.240; 9.AP.5.244; 9.AP.5.243; 9.AP.5.247; 9.AP.7.157; 9.AP.7.158; 9.AP.7.196; 9.AP.7.223; 9.AP.7.240; 9.AP.7.244; 9.AP.7.243; 9.AP.7.247; 9.AP.15.157; 9.AP.15.158; 9.AP.15.196; 9.AP.15.223; 9.AP.15.240; 9.AP.15.244; 9.AP.15.243; 9.AP.15.247; 9.AP.16.157; 9.AP.16.158; 9.AP.16.196; 9.AP.16.223; 9.AP.16.240; 9.AP.16.244; 9.AP.16.243; 9.AP.16.247; 9.AP.18.157; 9.AP.18.158; 9.AP.18.196; 9.AP.18.223; 9.AP.18.240; 9.AP.18.244; 9.AP.18.243; 9.AP.18.247; 9.AP.26.157; 9.AP.26.158; 9.AP.26.196; 9.AP.26.223; 9.AP.26.240; 9.AP.26.244; 9.AP.26.243; 9.AP.26.247; 9.AP.27.157; 9.AP.27.158; 9.AP.27.196; 9.AP.27.223; 9.AP.27.240; 9.AP.27.244; 9.AP.27.243; 9.AP.27.247; 9.AP.29.157; 9.AP.29.158; 9.AP.29.196; 9.AP.29.223; 9.AP.29.240; 9.AP.29.244; 9.AP.29.243; 9.AP.29.247; 9.AP.54.157; 9.AP.54.158; 9.AP.54.196; 9.AP.54.223; 9.AP.54.240; 9.AP.54.244; 9.AP.54.243; 9.AP.54.247; 9.AP.55.157; 9.AP.55.158; 9.AP.55.196; 9.AP.55.223; 9.AP.55.240; 9.AP.55.244; 9.AP.55.243; 9.AP.55.247; 9.AP.56.157; 9.AP.56.158; 9.AP.56.196; 9.AP.56.223; 9.AP.56.240; 9.AP.56.244; 9.AP.56.243; 9.AP.56.247; 9.AP.157.157; 9.AP.157.158; 9.AP.157.196; 9.AP.157.223; 9.AP.157.240; 9.AP.157.244; 9.AP.157.243; 9.AP.157.247; 9.AP.196.157; 9.AP.196.158; 9.AP.196.196; 9.AP.196.223; 9.AP.196.240; 9.AP.196.244; 9.AP.196.243; 9.AP.196.247; 9.AP.223.157; 9.AP.223.158; 9.AP.223.196; 9.AP.223.223; 9.AP.223.240; 9.AP.223.244; 9.AP.223.243; 9.AP.223.247; 9.AP.240.157; 9.AP.240.158; 9.AP.240.196; 9.AP.240.223; 9.AP.240.240; 9.AP.240.244; 9.AP.240.243; 9.AP.240.247; 9.AP.244.157; 9.AP.244.158; 9.AP.244.196; 9.AP.244.223; 9.AP.244.240; 9.AP.244.244; 9.AP.244.243; 9.AP.244.247; 9.AP.247.157; 9.AP.247.158; 9.AP.247.196; 9.AP.247.223; 9.AP.247.240; 9.AP.247.244; 9.AP.247.243; 9.AP.247.247。

【0866】

(9.AZのプロドラッグ)

9.AZ.4.157; 9.AZ.4.158; 9.AZ.4.196; 9.AZ.4.223; 9.AZ.4.240; 9.AZ.4.244; 9.AZ.4.243; 9.AZ.4.247; 9.AZ.5.157; 9.AZ.5.158; 9.AZ.5.196; 9.AZ.5.223; 9.AZ.5.240; 9.AZ.5.244; 9.AZ.5.243; 9.AZ.5.247; 9.AZ.7.157; 9.AZ.7.158; 9.AZ.7.196; 9.AZ.7.223; 9.AZ.7.240; 9.AZ.7.244; 9.AZ.7.243; 9.AZ.7.247; 9.AZ.15.157; 9.AZ.15.158; 9.AZ.15.196; 9.AZ.15.223; 9.AZ.15.240; 9.AZ.15.244; 9.AZ.15.243; 9.AZ.15.247; 9.AZ.16.157; 9.AZ.16.158; 9.AZ.16.196; 9.AZ.16.223; 9.AZ.16.240; 9.AZ.16.244; 9.AZ.16.243; 9.AZ.16.247; 9.AZ.18.157; 9.AZ.18.158; 9.AZ.18.196; 9.AZ.18.223; 9.AZ.18.240; 9.AZ.18.244; 9.AZ.18.243; 9.AZ.18.247; 9.AZ.26.157; 9.AZ.26.158; 9.AZ.26.196; 9.AZ.26.223; 9.AZ.26.240; 9.AZ.26.244; 9.AZ.26.243; 9.AZ.26.247; 9.AZ.27.157; 9.AZ.27.158; 9.AZ.27.196; 9.AZ.27.223; 9.AZ.27.240; 9.AZ.27.244; 9.AZ.27.243; 9.AZ.27.247; 9.AZ.29.157; 9.AZ.29.158; 9.AZ.29.196; 9.AZ.29.223; 9.AZ.29.240; 9.AZ.29.244; 9.AZ.29.243; 9.AZ.29.247; 9.AZ.54.157; 9.AZ.54.158; 9.AZ.54.196; 9.AZ.54.223; 9.AZ.54.240; 9.AZ.54.244; 9.AZ.54.243; 9.AZ.54.247; 9.AZ.55.157; 9.AZ.55.158; 9.AZ.55.196; 9.AZ.55.223; 9.AZ.55.240; 9.AZ.55.244; 9.AZ.55.243; 9.AZ.55.247; 9.AZ.56.157; 9.AZ.56.158; 9.AZ.56.196; 9.AZ.56.223; 9.AZ.56.240; 9.AZ.56.244; 9.AZ.56.243; 9.AZ.56.247; 9.AZ.157.157; 9.AZ.157.158; 9.AZ.157.196; 9.AZ.157.223; 9.AZ.157.240; 9.AZ.157.244; 9.AZ.157.243; 9.AZ.157.247; 9.AZ.196.157; 9.AZ.196.158; 9.AZ.196.196; 9.AZ.196.223; 9.AZ.196.240; 9.AZ.196.244; 9.AZ.196.243; 9.AZ.196.247; 9.AZ.223.157; 9.AZ.223.158; 9.AZ.223.196; 9.AZ.223.223; 9.AZ.223.240; 9.AZ.223.244; 9.AZ.223.243; 9.AZ.223.247; 9.AZ.240.157; 9.AZ.240.158; 9.AZ.240.196; 9.AZ.240.223; 9.AZ.240.240; 9.AZ.240.244; 9.AZ.240.243; 9.AZ.240.247; 9.AZ.244.157; 9.AZ.244.158; 9.AZ.244.196; 9.AZ.244.223; 9.AZ.244.240; 9.AZ.244.244; 9.AZ.244.243; 9.AZ.244.247; 9.AZ.247.157; 9.AZ.247.158; 9.AZ.247.196; 9.AZ.247.223; 9.AZ.247.240; 9.AZ.247.244; 9.AZ.247.243; 9.AZ.247.247。

40.240; 9.AZ.240.244; 9.AZ.240.243; 9.AZ.240.247; 9.AZ.244.157; 9.AZ.244.158; 9.AZ.244.196; 9.AZ.244.223; 9.AZ.244.240; 9.AZ.244.244; 9.AZ.244.243; 9.AZ.244.247; 9.AZ.247.157; 9.AZ.247.158; 9.AZ.247.196; 9.AZ.247.223; 9.AZ.247.240; 9.AZ.247.244; 9.AZ.247.243; 9.AZ.247.247。

【0867】

(9.BFのプロドラッグ)

9.BF.4.157; 9.BF.4.158; 9.BF.4.196; 9.BF.4.223; 9.BF.4.240; 9.BF.4.244; 9.BF.4.243; 9.BF.4.247; 9.BF.5.157; 9.BF.5.158; 9.BF.5.196; 9.BF.5.223; 9.BF.5.240; 9.BF.5.244; 9.BF.5.243; 9.BF.5.247; 9.BF.7.157; 9.BF.7.158; 9.BF.7.196; 9.BF.7.223; 9.BF.7.240; 9.BF.7.244; 9.BF.7.243; 9.BF.7.247; 9.BF.15.157; 9.BF.15.158; 9.BF.15.196; 9.BF.15.223; 9.BF.15.240; 9.BF.15.244; 9.BF.15.243; 9.BF.15.247; 9.BF.16.157; 9.BF.16.158; 9.BF.16.196; 9.BF.16.223; 9.BF.16.240; 9.BF.16.244; 9.BF.16.243; 9.BF.16.247; 9.BF.18.157; 9.BF.18.158; 9.BF.18.196; 9.BF.18.223; 9.BF.18.240; 9.BF.18.244; 9.BF.18.243; 9.BF.18.247; 9.BF.26.157; 9.BF.26.158; 9.BF.26.196; 9.BF.26.223; 9.BF.26.240; 9.BF.26.244; 9.BF.26.243; 9.BF.26.247; 9.BF.27.157; 9.BF.27.158; 9.BF.27.196; 9.BF.27.223; 9.BF.27.240; 9.BF.27.244; 9.BF.27.243; 9.BF.27.247; 9.BF.29.157; 9.BF.29.158; 9.BF.29.196; 9.BF.29.223; 9.BF.29.240; 9.BF.29.244; 9.BF.29.243; 9.BF.29.247; 9.BF.54.157; 9.BF.54.158; 9.BF.54.196; 9.BF.54.223; 9.BF.54.240; 9.BF.54.244; 9.BF.54.243; 9.BF.54.247; 9.BF.55.157; 9.BF.55.158; 9.BF.55.196; 9.BF.55.223; 9.BF.55.240; 9.BF.55.244; 9.BF.55.243; 9.BF.55.247; 9.BF.56.157; 9.BF.56.158; 9.BF.56.196; 9.BF.56.223; 9.BF.56.240; 9.BF.56.244; 9.BF.56.243; 9.BF.56.247; 9.BF.157.157; 9.BF.157.158; 9.BF.157.196; 9.BF.157.223; 9.BF.157.240; 9.BF.157.244; 9.BF.157.243; 9.BF.157.247; 9.BF.196.157; 9.BF.196.158; 9.BF.196.196; 9.BF.196.223; 9.BF.196.240; 9.BF.196.244; 9.BF.196.243; 9.BF.196.247; 9.BF.223.157; 9.BF.223.158; 9.BF.223.196; 9.BF.223.223; 9.BF.223.240; 9.BF.223.244; 9.BF.223.243; 9.BF.223.247; 9.BF.240.157; 9.BF.240.158; 9.BF.240.196; 9.BF.240.223; 9.BF.240.240; 9.BF.240.244; 9.BF.240.243; 9.BF.240.247; 9.BF.244.157; 9.BF.244.158; 9.BF.244.196; 9.BF.244.223; 9.BF.244.240; 9.BF.244.244; 9.BF.244.243; 9.BF.244.247; 9.BF.247.157; 9.BF.247.158; 9.BF.247.196; 9.BF.247.223; 9.BF.247.240; 9.BF.247.244; 9.BF.247.243; 9.BF.247.247。

【0868】

(9.CIのプロドラッグ)

9.CI.4.157; 9.CI.4.158; 9.CI.4.196; 9.CI.4.223; 9.CI.4.240; 9.CI.4.244; 9.CI.4.243; 9.CI.4.247; 9.CI.5.157; 9.CI.5.158; 9.CI.5.196; 9.CI.5.223; 9.CI.5.240; 9.CI.5.244; 9.CI.5.243; 9.CI.5.247; 9.CI.7.157; 9.CI.7.158; 9.CI.7.196; 9.CI.7.223; 9.CI.7.240; 9.CI.7.244; 9.CI.7.243; 9.CI.7.247; 9.CI.15.157; 9.CI.15.158; 9.CI.15.196; 9.CI.15.223; 9.CI.15.240; 9.CI.15.244; 9.CI.15.243; 9.CI.15.247; 9.CI.16.157; 9.CI.16.158; 9.CI.16.196; 9.CI.16.223; 9.CI.16.240; 9.CI.16.244; 9.CI.16.243; 9.CI.16.247; 9.CI.18.157; 9.CI.18.158; 9.CI.18.196; 9.CI.18.223; 9.CI.18.240; 9.CI.18.244; 9.CI.18.243; 9.CI.18.247; 9.CI.26.157; 9.CI.26.158; 9.CI.26.196; 9.CI.26.223; 9.CI.26.240; 9.CI.26.244; 9.CI.26.243; 9.CI.26.247; 9.CI.27.157; 9.CI.27.158; 9.CI.27.196; 9.CI.27.223; 9.CI.27.240; 9.CI.27.244; 9.CI.27.243; 9.CI.27.247; 9.CI.29.157; 9.CI.29.158; 9.CI.29.196; 9.CI.29.223; 9.CI.29.240; 9.CI.29.244; 9.CI.29.243; 9.CI.29.247; 9.CI.54.157; 9.CI.54.158; 9.CI.54.196; 9.CI.54.223; 9.CI.54.240; 9.CI.54.244; 9.CI.54.243; 9.CI.54.247; 9.CI.55.157; 9.CI.55.158; 9.CI.55.196; 9.CI.55.223; 9.CI.55.240; 9.CI.55.244; 9.CI.55.243; 9.CI.55.247; 9.CI.56.157; 9.CI.56.158; 9.CI.56.196; 9.CI.56.223; 9.CI.56.240; 9.CI.56.244; 9.CI.56.243; 9.CI.56.247; 9.CI.157.157; 9.CI.157.158; 9.CI.157.196; 9.CI.157.223; 9.CI.157.240; 9.CI.157.244; 9.CI.157.243; 9.CI.157.247; 9.CI.196.157; 9.CI.196.158; 9.CI.196.196; 9.CI.196.223; 9.CI.196.240; 9.CI.196.244; 9.CI.196.243; 9.CI.196.247; 9.CI.223.157

7; 9.CI.223.158;9.CI.223.196; 9.CI.223.223; 9.CI.223.240; 9.CI.223.244; 9.CI.223.243;9.CI.223.247; 9.CI.240.157; 9.CI.240.158; 9.CI.240.196; 9.CI.240.223;9.CI.240.240; 9.CI.240.244; 9.CI.240.243; 9.CI.240.247; 9.CI.244.157;9.CI.244.158; 9.CI.244.196; 9.CI.244.223; 9.CI.244.240; 9.CI.244.244;9.CI.244.243; 9.CI.244.247; 9.CI.247.157; 9.CI.247.158; 9.CI.247.196;9.CI.247.223; 9.CI.247.240; 9.CI.247.244; 9.CI.247.243; 9.CI.247.247。

【0869】

(9.C0のプロドラッグ)

9.C0.4.157; 9.C0.4.158; 9.C0.4.196;9.C0.4.223; 9.C0.4.240; 9.C0.4.244; 9.C0.4.243; 9.C0.4.247; 9.C0.5.157;9.C0.5.158; 9.C0.5.196; 9.C0.5.223; 9.C0.5.240; 9.C0.5.244; 9.C0.5.243;9.C0.5.247; 9.C0.7.157; 9.C0.7.158; 9.C0.7.196; 9.C0.7.223; 9.C0.7.240;9.C0.7.244; 9.C0.7.243; 9.C0.7.247; 9.C0.15.157; 9.C0.15.158; 9.C0.15.196;9.C0.15.223; 9.C0.15.240; 9.C0.15.244; 9.C0.15.243; 9.C0.15.247; 9.C0.16.157;9.C0.16.158; 9.C0.16.196; 9.C0.16.223; 9.C0.16.240; 9.C0.16.244; 9.C0.16.243;9.C0.16.247; 9.C0.18.157; 9.C0.18.158; 9.C0.18.196; 9.C0.18.223; 9.C0.18.240;9.C0.18.244; 9.C0.18.243; 9.C0.18.247; 9.C0.26.157; 9.C0.26.158; 9.C0.26.196;9.C0.26.223; 9.C0.26.240; 9.C0.26.244; 9.C0.26.243; 9.C0.26.247; 9.C0.27.157;9.C0.27.158; 9.C0.27.196; 9.C0.27.223; 9.C0.27.240; 9.C0.27.244; 9.C0.27.243;9.C0.27.247; 9.C0.29.157; 9.C0.29.158; 9.C0.29.196; 9.C0.29.223; 9.C0.29.240;9.C0.29.244; 9.C0.29.243; 9.C0.29.247; 9.C0.54.157; 9.C0.54.158; 9.C0.54.196;9.C0.54.223; 9.C0.54.240; 9.C0.54.244; 9.C0.54.243; 9.C0.54.247; 9.C0.55.157;9.C0.55.158; 9.C0.55.196; 9.C0.55.223; 9.C0.55.240; 9.C0.55.244; 9.C0.55.243;9.C0.55.247; 9.C0.56.157; 9.C0.56.158; 9.C0.56.196; 9.C0.56.223; 9.C0.56.240;9.C0.56.244; 9.C0.56.243; 9.C0.56.247; 9.C0.157.157; 9.C0.157.158; 9.C0.157.196;9.C0.157.223; 9.C0.157.240; 9.C0.157.244; 9.C0.157.243; 9.C0.157.247;9.C0.196.157; 9.C0.196.158; 9.C0.196.196; 9.C0.196.223; 9.C0.196.240;9.C0.196.244; 9.C0.196.243; 9.C0.196.247; 9.C0.223.157; 9.C0.223.158;9.C0.223.196; 9.C0.223.223; 9.C0.223.240; 9.C0.223.244; 9.C0.223.243;9.C0.223.247; 9.C0.240.157; 9.C0.240.158; 9.C0.240.196; 9.C0.240.223;9.C0.240.240; 9.C0.240.244; 9.C0.240.243; 9.C0.240.247; 9.C0.244.157;9.C0.244.158; 9.C0.244.196; 9.C0.244.223; 9.C0.244.240; 9.C0.244.244;9.C0.244.243; 9.C0.244.247; 9.C0.247.157; 9.C0.247.158; 9.C0.247.196;9.C0.247.223; 9.C0.247.240; 9.C0.247.244; 9.C0.247.243; 9.C0.247.247。

【0870】

(10.AHのプロドラッグ)

10.AH.4.157; 10.AH.4.158; 10.AH.4.196;10.AH.4.223; 10.AH.4.240; 10.AH.4.244; 10.AH.4.243; 10.AH.4.247; 10.AH.5.157;10.AH.5.158; 10.AH.5.196; 10.AH.5.223; 10.AH.5.240; 10.AH.5.244; 10.AH.5.243;10.AH.5.247; 10.AH.7.157; 10.AH.7.158; 10.AH.7.196; 10.AH.7.223; 10.AH.7.240;10.AH.7.244; 10.AH.7.243; 10.AH.7.247; 10.AH.15.157; 10.AH.15.158;10.AH.15.196; 10.AH.15.223; 10.AH.15.240; 10.AH.15.244; 10.AH.15.243;10.AH.15.247; 10.AH.16.157; 10.AH.16.158; 10.AH.16.196; 10.AH.16.223;10.AH.16.240; 10.AH.16.244; 10.AH.16.243; 10.AH.16.247; 10.AH.18.157;10.AH.18.158; 10.AH.18.196; 10.AH.18.223; 10.AH.18.240; 10.AH.18.244;10.AH.18.243; 10.AH.18.247; 10.AH.26.157; 10.AH.26.158; 10.AH.26.196;10.AH.26.223; 10.AH.26.240; 10.AH.26.244; 10.AH.26.243; 10.AH.26.247;10.AH.27.157; 10.AH.27.158; 10.AH.27.196; 10.AH.27.223; 10.AH.27.240;10.AH.27.244; 10.AH.27.243; 10.AH.27.247; 10.AH.29.157; 10.AH.29.158;10.AH.29.196; 10.AH.29.223; 10.AH.29.240; 10.AH.29.244; 10.AH.29.243;10.AH.29.247; 10.AH.54.157; 10.AH.54.158; 10.AH.54.196; 10.AH.54.223;10.AH.54.240; 10.AH.54.244; 10.AH.54.243; 10.AH.54.247; 10.AH.55.157;10.AH.55.158; 10.AH.55.196; 10.AH.55.223; 10.AH.55.240; 10.AH.55.244;10.AH.55.243; 10.AH.55.247; 10.AH.56.157; 10.AH.56.158; 10.AH.56.196;10.AH.56.223; 10.AH.56.240; 10.AH.56.244; 10.AH.

56.243; 10.AH.56.247;10.AH.157.157; 10.AH.157.158; 10.AH.157.196; 10.AH.157.223; 10.AH.157.240; 10.AH.157.244;10.AH.157.243; 10.AH.157.247; 10.AH.196.157; 10.AH.196.158; 10.AH.196.196;10.AH.196.223; 10.AH.196.240; 10.AH.196.244; 10.AH.196.243; 10.AH.196.247;10.AH.223.157; 10.AH.223.158; 10.AH.223.196; 10.AH.223.223; 10.AH.223.240;10.AH.223.244; 10.AH.223.243; 10.AH.223.247; 10.AH.240.157; 10.AH.240.158;10.AH.240.196; 10.AH.240.223; 10.AH.240.240; 10.AH.240.244; 10.AH.240.243; 10.AH.240.247; 10.AH.244.157; 10.AH.244.158; 10.AH.244.196; 10.AH.244.223;10.AH.244.240; 10.AH.244.244; 10.AH.244.243; 10.AH.244.247; 10.AH.247.157;10.AH.247.158; 10.AH.247.196; 10.AH.247.223; 10.AH.247.240; 10.AH.247.244;10.AH.247.243; 10.AH.247.247。

10

【0871】

(10.AJのプロドラッグ)

10.AJ.4.157; 10.AJ.4.158; 10.AJ.4.196;10.AJ.4.223; 10.AJ.4.240; 10.AJ.4.244; 10.AJ.4.243; 10.AJ.4.247; 10.AJ.5.157;10.AJ.5.158; 10.AJ.5.196; 10.AJ.5.223; 10.AJ.5.240; 10.AJ.5.244; 10.AJ.5.243;10.AJ.5.247; 10.AJ.7.157; 10.AJ.7.158; 10.AJ.7.196; 10.AJ.7.223; 10.AJ.7.240;10.AJ.7.244; 10.AJ.7.243; 10.AJ.7.247; 10.AJ.15.157; 10.AJ.15.158;10.AJ.15.196; 10.AJ.15.223; 10.AJ.15.240; 10.AJ.15.244; 10.AJ.15.243;10.AJ.15.247; 10.AJ.16.157; 10.AJ.16.158; 10.AJ.16.196; 10.AJ.16.223;10.AJ.16.240; 10.AJ.16.244; 10.AJ.16.243; 10.AJ.16.247; 10.AJ.18.157;10.AJ.18.158; 10.AJ.18.196; 10.AJ.18.223; 10.AJ.18.240; 10.AJ.18.244; 10.AJ.18.243;10.AJ.18.247; 10.AJ.26.157; 10.AJ.26.158; 10.AJ.26.196; 10.AJ.26.223;10.AJ.26.240; 10.AJ.26.244; 10.AJ.26.243; 10.AJ.26.247; 10.AJ.27.157;10.AJ.27.158; 10.AJ.27.196; 10.AJ.27.223; 10.AJ.27.240; 10.AJ.27.244;10.AJ.27.243; 10.AJ.27.247; 10.AJ.29.157; 10.AJ.29.158; 10.AJ.29.196;10.AJ.29.223; 10.AJ.29.240; 10.AJ.29.244; 10.AJ.29.243; 10.AJ.29.247;10.AJ.54.157; 10.AJ.54.158; 10.AJ.54.196; 10.AJ.54.223; 10.AJ.54.240;10.AJ.54.244; 10.AJ.54.243; 10.AJ.54.247; 10.AJ.55.157; 10.AJ.55.158;10.AJ.55.196; 10.AJ.55.223; 10.AJ.55.240; 10.AJ.55.244; 10.AJ.55.243;10.AJ.55.247; 10.AJ.56.157; 10.AJ.56.158; 10.AJ.56.196; 10.AJ.56.223;10.AJ.56.240; 10.AJ.56.244; 10.AJ.56.243; 10.AJ.56.247; 10.AJ.157.157;10.AJ.157.158; 10.AJ.157.196; 10.AJ.157.223; 10.AJ.157.240; 10.AJ.157.244;10.AJ.157.243; 10.AJ.157.247; 10.AJ.196.157; 10.AJ.196.158; 10.AJ.196.196;10.AJ.196.223; 10.AJ.196.240; 10.AJ.196.244; 10.AJ.196.243; 10.AJ.196.247;10.AJ.223.157; 10.AJ.223.158; 10.AJ.223.196; 10.AJ.223.223; 10.AJ.223.240;10.AJ.223.244; 10.AJ.223.243; 10.AJ.223.247; 10.AJ.240.157; 10.AJ.240.158;10.AJ.240.196; 10.AJ.240.223; 10.AJ.240.240; 10.AJ.240.244; 10.AJ.240.243; 10.AJ.240.247; 10.AJ.244.157; 10.AJ.244.158; 10.AJ.244.196; 10.AJ.244.223;10.AJ.244.240; 10.AJ.244.244; 10.AJ.244.243; 10.AJ.244.247; 10.AJ.247.157;10.AJ.247.158; 10.AJ.247.196; 10.AJ.247.223; 10.AJ.247.240; 10.AJ.247.244;10.AJ.247.243; 10.AJ.247.247。

20

30

【0872】

(10.ANのプロドラッグ)

10.AN.4.157; 10.AN.4.158; 10.AN.4.196;10.AN.4.223; 10.AN.4.240; 10.AN.4.244; 10.AN.4.243; 10.AN.4.247; 10.AN.5.157;10.AN.5.158; 10.AN.5.196; 10.AN.5.223; 10.AN.5.240; 10.AN.5.244; 10.AN.5.243;10.AN.5.247; 10.AN.7.157; 10.AN.7.158; 10.AN.7.196; 10.AN.7.223; 10.AN.7.240;10.AN.7.244; 10.AN.7.243; 10.AN.7.247; 10.AN.15.157; 10.AN.15.158;10.AN.15.196; 10.AN.15.223; 10.AN.15.240; 10.AN.15.244; 10.AN.15.243;10.AN.15.247; 10.AN.16.157; 10.AN.16.158; 10.AN.16.196; 10.AN.16.223;10.AN.16.240; 10.AN.16.244; 10.AN.16.243; 10.AN.16.247; 10.AN.18.157;10.AN.18.158; 10.AN.18.196; 10.AN.18.223; 10.AN.18.240; 10.AN.18.244;10.AN.18.243; 10.AN.18.247; 10.AN.26.157; 10.AN.26.158; 10.AN.26.196;10.AN.26.223; 10.AN.26.240; 10.AN.26.244; 10.AN.26.243; 10.AN.26.247;10.AN.27.157; 10.AN.27.158; 10.AN.27.196; 10.AN.27.223; 10.AN.27.240; 10.AN.27.244;10.AN.27.243; 10.AN.27.247。

40

50

223; 10.AN.27.240;10.AN.27.244; 10.AN.27.243; 10.AN.27.247; 10.AN.29.157; 10.AN.29.158;10.AN.29.196; 10.AN.29.223; 10.AN.29.240; 10.AN.29.244; 10.AN.29.243;10.AN.29.247; 10.AN.54.157; 10.AN.54.158; 10.AN.54.196; 10.AN.54.223;10.AN.54.240; 10.AN.54.244; 10.AN.54.243; 10.AN.54.247; 10.AN.55.157;10.AN.55.158; 10.AN.55.196; 10.AN.55.223; 10.AN.55.240; 10.AN.55.244;10.AN.55.243; 10.AN.55.247; 10.AN.56.157; 10.AN.56.158; 10.AN.56.196;10.AN.56.223; 10.AN.56.240; 10.AN.56.244; 10.AN.56.243; 10.AN.56.247;10.AN.157.157; 10.AN.157.158; 10.AN.157.196; 10.AN.157.223; 10.AN.157.240;10.AN.157.244; 10.AN.157.243; 10.AN.157.247; 10.AN.196.157; 10.AN.196.158;10.AN.196.196; 10.AN.196.223; 10.AN.196.240; 10.AN.196.244; 10.AN.196.243;10.AN.196.247; 10.AN.223.157; 10.AN.223.158; 10.AN.223.196; 10.AN.223.223;10.AN.223.240; 10.AN.223.244; 10.AN.223.243; 10.AN.223.247; 10.AN.240.157;10.AN.240.158; 10.AN.240.196; 10.AN.240.223; 10.AN.240.240; 10.AN.240.244;10.AN.240.243; 10.AN.240.247; 10.AN.244.157; 10.AN.244.158; 10.AN.244.196;10.AN.244.223; 10.AN.244.240; 10.AN.244.244; 10.AN.244.243; 10.AN.244.247;10.AN.247.157; 10.AN.247.158; 10.AN.247.196; 10.AN.247.223; 10.AN.247.240;10.AN.247.244; 10.AN.247.243; 10.AN.247.247。

【0873】

(10.APのプロドラッグ)

10.AP.4.157; 10.AP.4.158; 10.AP.4.196;10.AP.4.223; 10.AP.4.240; 10.AP.4.244; 10.AP.4.243; 10.AP.4.247; 10.AP.5.157;10.AP.5.158; 10.AP.5.196; 10.AP.5.223; 10.AP.5.240; 10.AP.5.244; 10.AP.5.243;10.AP.5.247; 10.AP.7.157; 10.AP.7.158; 10.AP.7.196; 10.AP.7.223; 10.AP.7.240;10.AP.7.244; 10.AP.7.243; 10.AP.7.247; 10.AP.15.157; 10.AP.15.158; 10.AP.15.196;10.AP.15.223; 10.AP.15.240; 10.AP.15.244; 10.AP.15.243; 10.AP.15.247;10.AP.16.157; 10.AP.16.158; 10.AP.16.196; 10.AP.16.223; 10.AP.16.240;10.AP.16.244; 10.AP.16.243; 10.AP.16.247; 10.AP.18.157; 10.AP.18.158;10.AP.18.196; 10.AP.18.223; 10.AP.18.240; 10.AP.18.244; 10.AP.18.243;10.AP.18.247; 10.AP.26.157; 10.AP.26.158; 10.AP.26.196; 10.AP.26.223;10.AP.26.240; 10.AP.26.244; 10.AP.26.243; 10.AP.26.247; 10.AP.27.157;10.AP.27.158; 10.AP.27.196; 10.AP.27.223; 10.AP.27.240; 10.AP.27.244;10.AP.27.243; 10.AP.27.247; 10.AP.29.157; 10.AP.29.158; 10.AP.29.196;10.AP.29.223; 10.AP.29.240; 10.AP.29.244; 10.AP.29.243; 10.AP.29.247;10.AP.54.157; 10.AP.54.158; 10.AP.54.196; 10.AP.54.223; 10.AP.54.240;10.AP.54.244; 10.AP.54.243; 10.AP.54.247; 10.AP.55.157; 10.AP.55.158;10.AP.55.196; 10.AP.55.223; 10.AP.55.240; 10.AP.55.244; 10.AP.55.243;10.AP.55.247; 10.AP.56.157; 10.AP.56.158; 10.AP.56.196; 10.AP.56.223;10.AP.56.240; 10.AP.56.244; 10.AP.56.243; 10.AP.56.247; 10.AP.157.157;10.AP.157.158; 10.AP.157.196; 10.AP.157.223; 10.AP.157.240; 10.AP.157.244;10.AP.157.243; 10.AP.157.247; 10.AP.196.157; 10.AP.196.158; 10.AP.196.196;10.AP.196.223; 10.AP.196.240; 10.AP.196.244; 10.AP.196.243; 10.AP.196.247;10.AP.223.157; 10.AP.223.158; 10.AP.223.196; 10.AP.223.223; 10.AP.223.240;10.AP.223.244; 10.AP.223.243; 10.AP.223.247; 10.AP.240.157; 10.AP.240.158;10.AP.240.196; 10.AP.240.223; 10.AP.240.240; 10.AP.240.244; 10.AP.240.243; 10.AP.240.247; 10.AP.244.157; 10.AP.244.158; 10.AP.244.196; 10.AP.244.223;10.AP.244.240; 10.AP.244.244; 10.AP.244.243; 10.AP.244.247; 10.AP.247.157;10.AP.247.158; 10.AP.247.196; 10.AP.247.223; 10.AP.247.240; 10.AP.247.244;10.AP.247.243; 10.AP.247.247。

【0874】

(10.AZのプロドラッグ)

10.AZ.4.157; 10.AZ.4.158; 10.AZ.4.196;10.AZ.4.223; 10.AZ.4.240; 10.AZ.4.244; 10.AZ.4.243; 10.AZ.4.247; 10.AZ.5.157;10.AZ.5.158; 10.AZ.5.196; 10.AZ.5.223; 10.AZ.5.240; 10.AZ.5.244; 10.AZ.5.243;10.AZ.5.247; 10.AZ.7.157; 10.AZ.7.158; 10.AZ.7.196; 10.AZ.7.223; 10.AZ.7.240;10.AZ.7.244; 10.AZ.7.243; 10.AZ.7.247; 10.AZ.15.157

; 10.AZ.15.158; 10.AZ.15.196; 10.AZ.15.223; 10.AZ.15.240; 10.AZ.15.244; 10.AZ.15.243; 10.AZ.15.247; 10.AZ.16.157; 10.AZ.16.158; 10.AZ.16.196; 10.AZ.16.223; 10.AZ.16.240; 10.AZ.16.244; 10.AZ.16.243; 10.AZ.16.247; 10.AZ.18.157; 10.AZ.18.158; 10.AZ.18.196; 10.AZ.18.223; 10.AZ.18.240; 10.AZ.18.244; 10.AZ.18.243; 10.AZ.18.247; 10.AZ.26.157; 10.AZ.26.158; 10.AZ.26.196; 10.AZ.26.223; 10.AZ.26.240; 10.AZ.26.244; 10.AZ.26.243; 10.AZ.26.247; 10.AZ.27.157; 10.AZ.27.158; 10.AZ.27.196; 10.AZ.27.223; 10.AZ.27.240; 10.AZ.27.244; 10.AZ.27.243; 10.AZ.27.247; 10.AZ.29.157; 10.AZ.29.158; 10.AZ.29.196; 10.AZ.29.223; 10.AZ.29.240; 10.AZ.29.244; 10.AZ.29.243; 10.AZ.29.247; 10.AZ.54.157; 10.AZ.54.158; 10.AZ.54.196; 10.AZ.54.223; 10.AZ.54.240; 10.AZ.54.244; 10.AZ.54.243; 10.AZ.54.247; 10.AZ.55.157; 10.AZ.55.158; 10.AZ.55.196; 10.AZ.55.223; 10.AZ.55.240; 10.AZ.55.244; 10.AZ.55.243; 10.AZ.55.247; 10.AZ.56.157; 10.AZ.56.158; 10.AZ.56.196; 10.AZ.56.223; 10.AZ.56.240; 10.AZ.56.244; 10.AZ.56.243; 10.AZ.56.247; 10.AZ.157.157; 10.AZ.157.158; 10.AZ.157.196; 10.AZ.157.223; 10.AZ.157.240; 10.AZ.157.244; 10.AZ.157.243; 10.AZ.157.247; 10.AZ.196.157; 10.AZ.196.158; 10.AZ.196.196; 10.AZ.196.223; 10.AZ.196.240; 10.AZ.196.244; 10.AZ.196.243; 10.AZ.196.247; 10.AZ.223.157; 10.AZ.223.158; 10.AZ.223.196; 10.AZ.223.223; 10.AZ.223.240; 10.AZ.223.244; 10.AZ.223.243; 10.AZ.223.247; 10.AZ.240.157; 10.AZ.240.158; 10.AZ.240.196; 10.AZ.240.223; 10.AZ.240.240; 10.AZ.240.244; 10.AZ.240.243; 10.AZ.240.247; 10.AZ.244.157; 10.AZ.244.158; 10.AZ.244.196; 10.AZ.244.223; 10.AZ.244.240; 10.AZ.244.244; 10.AZ.244.243; 10.AZ.244.247; 10.AZ.247.157; 10.AZ.247.158; 10.AZ.247.196; 10.AZ.247.223; 10.AZ.247.240; 10.AZ.247.244; 10.AZ.247.243; 10.AZ.247.247。

【 0 8 7 5 】

(10.BFのプロドラッグ)

10.BF.4.157; 10.BF.4.158; 10.BF.4.196; 10.BF.4.223; 10.BF.4.240; 10.BF.4.244; 10.BF.4.243; 10.BF.4.247; 10.BF.5.157; 10.BF.5.158; 10.BF.5.196; 10.BF.5.223; 10.BF.5.240; 10.BF.5.244; 10.BF.5.243; 10.BF.5.247; 10.BF.7.157; 10.BF.7.158; 10.BF.7.196; 10.BF.7.223; 10.BF.7.240; 10.BF.7.244; 10.BF.7.243; 10.BF.7.247; 10.BF.15.157; 10.BF.15.158; 10.BF.15.196; 10.BF.15.223; 10.BF.15.240; 10.BF.15.244; 10.BF.15.243; 10.BF.15.247; 10.BF.16.157; 10.BF.16.158; 10.BF.16.196; 10.BF.16.223; 10.BF.16.240; 10.BF.16.244; 10.BF.16.243; 10.BF.16.247; 10.BF.18.157; 10.BF.18.158; 10.BF.18.196; 10.BF.18.223; 10.BF.18.240; 10.BF.18.244; 10.BF.18.243; 10.BF.18.247; 10.BF.26.157; 10.BF.26.158; 10.BF.26.196; 10.BF.26.223; 10.BF.26.240; 10.BF.26.244; 10.BF.26.243; 10.BF.26.247; 10.BF.27.157; 10.BF.27.158; 10.BF.27.196; 10.BF.27.223; 10.BF.27.240; 10.BF.27.244; 10.BF.27.243; 10.BF.27.247; 10.BF.29.157; 10.BF.29.158; 10.BF.29.196; 10.BF.29.223; 10.BF.29.240; 10.BF.29.244; 10.BF.29.243; 10.BF.29.247; 10.BF.54.157; 10.BF.54.158; 10.BF.54.196; 10.BF.54.223; 10.BF.54.240; 10.BF.54.244; 10.BF.54.243; 10.BF.54.247; 10.BF.55.157; 10.BF.55.158; 10.BF.55.196; 10.BF.55.223; 10.BF.55.240; 10.BF.55.244; 10.BF.55.243; 10.BF.55.247; 10.BF.56.157; 10.BF.56.158; 10.BF.56.196; 10.BF.56.223; 10.BF.56.240; 10.BF.56.244; 10.BF.56.243; 10.BF.56.247; 10.BF.157.157; 10.BF.157.158; 10.BF.157.196; 10.BF.157.223; 10.BF.157.240; 10.BF.157.244; 10.BF.157.243; 10.BF.157.247; 10.BF.196.157; 10.BF.196.158; 10.BF.196.196; 10.BF.196.223; 10.BF.196.240; 10.BF.196.244; 10.BF.196.243; 10.BF.196.247; 10.BF.223.157; 10.BF.223.158; 10.BF.223.196; 10.BF.223.223; 10.BF.223.240; 10.BF.223.244; 10.BF.223.243; 10.BF.223.247; 10.BF.240.157; 10.BF.240.158; 10.BF.240.196; 10.BF.240.223; 10.BF.240.240; 10.BF.240.244; 10.BF.240.243; 10.BF.240.247; 10.BF.244.157; 10.BF.244.158; 10.BF.244.196; 10.BF.244.223; 10.BF.244.240; 10.BF.244.244; 10.BF.244.243; 10.BF.244.247; 10.BF.247.157; 10.BF.247.158; 10.BF.247.196; 10.BF.247.223; 10.BF.247.240; 10.BF.247.244; 10.BF.247.243; 10.BF.247.247。

【 0 8 7 6 】

(10.CIのプロドラッグ)

10.CI.4.157; 10.CI.4.158; 10.CI.4.196;10.CI.4.223; 10.CI.4.240; 10.CI.4.244; 10.CI.4.243; 10.CI.4.247; 10.CI.5.157;10.CI.5.158; 10.CI.5.196; 10.CI.5.223; 10.CI.5.240; 10.CI.5.244; 10.CI.5.243;10.CI.5.247; 10.CI.7.157; 10.CI.7.158; 10.CI.7.196; 10.CI.7.223; 10.CI.7.240;10.CI.7.244; 10.CI.7.243; 10.CI.7.247; 10.CI.15.157; 10.CI.15.158;10.CI.15.196; 10.CI.15.223; 10.CI.15.240; 10.CI.15.244; 10.CI.15.243;10.CI.15.247; 10.CI.16.157; 10.CI.16.158; 10.CI.16.196; 10.CI.16.223;10.CI.16.240; 10.CI.16.244; 10.CI.16.243; 10.CI.16.247; 10.CI.18.157;10.CI.18.158; 10.CI.18.196; 10.CI.18.223; 10.CI.18.240; 10.CI.18.244;10.CI.18.243; 10.CI.18.247; 10.CI.20.157; 10.CI.20.158; 10.CI.20.196;10.CI.20.223; 10.CI.20.240; 10.CI.20.244; 10.CI.20.243; 10.CI.20.247; 10.CI.26.157; 10.CI.26.158; 10.CI.26.196;10.CI.26.223; 10.CI.26.240; 10.CI.26.244; 10.CI.26.243; 10.CI.26.247;10.CI.27.157; 10.CI.27.158; 10.CI.27.196; 10.CI.27.223; 10.CI.27.240; 10.CI.27.244;10.CI.27.243; 10.CI.27.247; 10.CI.29.157; 10.CI.29.158; 10.CI.29.196;10.CI.29.223; 10.CI.29.240; 10.CI.29.244; 10.CI.29.243; 10.CI.29.247;10.CI.54.157; 10.CI.54.158; 10.CI.54.196; 10.CI.54.223; 10.CI.54.240;10.CI.54.244; 10.CI.54.243; 10.CI.54.247; 10.CI.55.157; 10.CI.55.158;10.CI.55.196; 10.CI.55.223; 10.CI.55.240; 10.CI.55.244; 10.CI.55.243;10.CI.55.247; 10.CI.56.157; 10.CI.56.158; 10.CI.56.196; 10.CI.56.223;10.CI.56.240; 10.CI.56.244; 10.CI.56.243; 10.CI.56.247; 10.CI.157.157;10.CI.157.158; 10.CI.157.196; 10.CI.157.223; 10.CI.157.240; 10.CI.157.244;10.CI.157.243; 10.CI.157.247; 10.CI.196.157; 10.CI.196.158; 10.CI.196.196;10.CI.196.223; 10.CI.196.240; 10.CI.196.244; 10.CI.196.243; 10.CI.196.247;10.CI.223.157; 10.CI.223.158; 10.CI.223.196; 10.CI.223.223; 10.CI.223.240;10.CI.223.244; 10.CI.223.243; 10.CI.223.247; 10.CI.240.157; 10.CI.240.158;10.CI.240.196; 10.CI.240.223; 10.CI.240.240; 10.CI.240.244; 10.CI.240.243; 10.CI.240.247; 10.CI.244.157; 10.CI.244.158; 10.CI.244.196; 10.CI.244.223;10.CI.244.240; 10.CI.244.244; 10.CI.244.243; 10.CI.244.247; 10.CI.247.157;10.CI.247.158; 10.CI.247.196; 10.CI.247.223; 10.CI.247.240; 10.CI.247.244;10.CI.247.243; 10.CI.247.247。

【 0 8 7 7 】

(10.C0のプロドラッグ)

10.C0.4.157; 10.C0.4.158; 10.C0.4.196;10.C0.4.223; 10.C0.4.240; 10.C0.4.244; 10.C0.4.243; 10.C0.4.247; 10.C0.5.157;10.C0.5.158; 10.C0.5.196; 10.C0.5.223; 10.C0.5.240; 10.C0.5.244; 10.C0.5.243;10.C0.5.247; 10.C0.7.157; 10.C0.7.158; 10.C0.7.196; 10.C0.7.223; 10.C0.7.240;10.C0.7.244; 10.C0.7.243; 10.C0.7.247; 10.C0.15.157; 10.C0.15.158;10.C0.15.196; 10.C0.15.223; 10.C0.15.240; 10.C0.15.244; 10.C0.15.243;10.C0.15.247; 10.C0.16.157; 10.C0.16.158; 10.C0.16.196; 10.C0.16.223;10.C0.16.240; 10.C0.16.244; 10.C0.16.243; 10.C0.16.247; 10.C0.18.157;10.C0.18.158; 10.C0.18.196; 10.C0.18.223; 10.C0.18.240; 10.C0.18.244;10.C0.18.243; 10.C0.18.247; 10.C0.20.157; 10.C0.20.158; 10.C0.20.196;10.C0.20.223; 10.C0.20.240; 10.C0.20.244; 10.C0.20.243; 10.C0.20.247; 10.C0.26.157; 10.C0.26.158; 10.C0.26.196;10.C0.26.223; 10.C0.26.240; 10.C0.26.244; 10.C0.26.243; 10.C0.26.247;10.C0.27.157; 10.C0.27.158; 10.C0.27.196; 10.C0.27.223; 10.C0.27.240;10.C0.27.244; 10.C0.27.243; 10.C0.27.247; 10.C0.29.157; 10.C0.29.158;10.C0.29.196; 10.C0.29.223; 10.C0.29.240; 10.C0.29.244; 10.C0.29.243;10.C0.29.247; 10.C0.54.157; 10.C0.54.158; 10.C0.54.196; 10.C0.54.223;10.C0.54.240; 10.C0.54.244; 10.C0.54.243; 10.C0.54.247; 10.C0.55.157;10.C0.55.158; 10.C0.55.196; 10.C0.55.223; 10.C0.55.240; 10.C0.55.244;10.C0.55.243; 10.C0.55.247; 10.C0.56.157; 10.C0.56.158; 10.C0.56.196;10.C0.56.223; 10.C0.56.240; 10.C0.56.244; 10.C0.56.243; 10.C0.56.247;10.C0.157.157; 10.C0.157.158; 10.C0.157.196; 10.C0.157.223; 10.C0.157.240;10.C0.157.244; 10.C0.157.243; 10.C0.157.247; 10.C0.196.157; 10.C0.196.158;10.C0.196.196; 10.C0.196.223; 10.C0.196.240; 10.C0.196.244; 10.C0.196.243;10.C0.196.247; 10.C0.223.157; 10.C0.223.158; 10.C0.223.196; 10.C0.223.223;10.C0.223.240; 10.C0.223.244; 10.C0.223.243; 10.C0.223.247; 10.C0.240.157; 10.C0.240.158;10.C0.240.196; 10.C0.240.223; 10.C0.240.240; 10.C0.240.244; 10.C0.240.243; 10.C0.240.247; 10.C0.244.157; 10.C0.244.158; 10.C0.244.196; 10.C0.244.223;10.C0.244.240; 10.C0.244.244; 10.C0.244.243; 10.C0.244.247; 10.C0.247.157;10.C0.247.158; 10.C0.247.196; 10.C0.247.223; 10.C0.247.240; 10.C0.247.244;10.C0.247.243; 10.C0.247.247。

CO.223.240; 10.CO.223.244; 10.CO.223.243; 10.CO.223.247; 10.CO.240.157;10.CO.240.158; 10.CO.240.196; 10.CO.240.223; 10.CO.240.240; 10.CO.240.244;10.CO.240.243; 10.CO.240.247; 10.CO.244.157; 10.CO.244.158; 10.CO.244.196; 10.CO.244.223;10.CO.244.240; 10.CO.244.244; 10.CO.244.243; 10.CO.244.247; 10.CO.247.157;10.CO.247.158; 10.CO.247.196; 10.CO.247.223; 10.CO.247.240; 10.CO.247.244;10.CO.247.243; 10.CO.247.247。

【0878】

(11.AHのプロドラッグ)

11.AH.4.157; 11.AH.4.158; 11.AH.4.196;11.AH.4.223; 11.AH.4.240; 11.AH.4.244; 11.AH.4.243; 11.AH.4.247; 11.AH.5.157;11.AH.5.158; 11.AH.5.196; 11.AH.5.223; 11.AH.5.240; 11.AH.5.244; 11.AH.5.243;11.AH.5.247; 11.AH.7.157; 11.AH.7.158; 11.AH.7.196; 11.AH.7.223; 11.AH.7.240;11.AH.7.244; 11.AH.7.243; 11.AH.7.247; 11.AH.15.157; 11.AH.15.158;11.AH.15.196; 11.AH.15.223; 11.AH.15.240; 11.AH.15.244; 11.AH.15.243;11.AH.15.247; 11.AH.16.157; 11.AH.16.158; 11.AH.16.196; 11.AH.16.223;11.AH.16.240; 11.AH.16.244; 11.AH.16.243; 11.AH.16.247; 11.AH.18.157; 11.AH.18.158;11.AH.18.196; 11.AH.18.223; 11.AH.18.240; 11.AH.18.244; 11.AH.18.243;11.AH.18.247; 11.AH.26.157; 11.AH.26.158; 11.AH.26.196; 11.AH.26.223;11.AH.26.240; 11.AH.26.244; 11.AH.26.243; 11.AH.26.247; 11.AH.27.157;11.AH.27.158; 11.AH.27.196; 11.AH.27.223; 11.AH.27.240; 11.AH.27.244;11.AH.27.243; 11.AH.27.247; 11.AH.29.157; 11.AH.29.158; 11.AH.29.196;11.AH.29.223; 11.AH.29.240; 11.AH.29.244; 11.AH.29.243; 11.AH.29.247;11.AH.54.157; 11.AH.54.158; 11.AH.54.196; 11.AH.54.223; 11.AH.54.240;11.AH.54.244; 11.AH.54.243; 11.AH.54.247; 11.AH.55.157; 11.AH.55.158;11.AH.55.196; 11.AH.55.223; 11.AH.55.240; 11.AH.55.244; 11.AH.55.243;11.AH.55.247; 11.AH.56.157; 11.AH.56.158; 11.AH.56.196; 11.AH.56.223;11.AH.56.240; 11.AH.56.244; 11.AH.56.243; 11.AH.56.247; 11.AH.157.157;11.AH.157.158; 11.AH.157.196; 11.AH.157.223; 11.AH.157.240; 11.AH.157.244;11.AH.157.243; 11.AH.157.247; 11.AH.196.157; 11.AH.196.158; 11.AH.196.196;11.AH.196.223; 11.AH.196.240; 11.AH.196.244; 11.AH.196.243; 11.AH.196.247;11.AH.223.157; 11.AH.223.158; 11.AH.223.196; 11.AH.223.223; 11.AH.223.240;11.AH.223.244; 11.AH.223.243; 11.AH.223.247; 11.AH.240.157; 11.AH.240.158;11.AH.240.196; 11.AH.240.223; 11.AH.240.240; 11.AH.240.244; 11.AH.240.243; 11.AH.240.247; 11.AH.244.157; 11.AH.244.158; 11.AH.244.196; 11.AH.244.223;11.AH.244.240; 11.AH.244.244; 11.AH.244.243; 11.AH.244.247; 11.AH.247.157;11.AH.247.158; 11.AH.247.196; 11.AH.247.223; 11.AH.247.240; 11.AH.247.244;11.AH.247.243; 11.AH.247.247。

【0879】

(11.AJのプロドラッグ)

11.AJ.4.157; 11.AJ.4.158; 11.AJ.4.196; 11.AJ.4.223;11.AJ.4.240; 11.AJ.4.244; 11.AJ.4.243; 11.AJ.4.247; 11.AJ.5.157; 11.AJ.5.158;11.AJ.5.196; 11.AJ.5.223; 11.AJ.5.240; 11.AJ.5.244; 11.AJ.5.243; 11.AJ.5.247;11.AJ.7.157; 11.AJ.7.158; 11.AJ.7.196; 11.AJ.7.223; 11.AJ.7.240; 11.AJ.7.244;11.AJ.7.243; 11.AJ.7.247; 11.AJ.15.157; 11.AJ.15.158; 11.AJ.15.196;11.AJ.15.223; 11.AJ.15.240; 11.AJ.15.244; 11.AJ.15.243; 11.AJ.15.247;11.AJ.16.157; 11.AJ.16.158; 11.AJ.16.196; 11.AJ.16.223; 11.AJ.16.240;11.AJ.16.244; 11.AJ.16.243; 11.AJ.16.247; 11.AJ.18.157; 11.AJ.18.158;11.AJ.18.196; 11.AJ.18.223; 11.AJ.18.240; 11.AJ.18.244; 11.AJ.18.243;11.AJ.18.247; 11.AJ.26.157; 11.AJ.26.158; 11.AJ.26.196; 11.AJ.26.223;11.AJ.26.240; 11.AJ.26.244; 11.AJ.26.243; 11.AJ.26.247; 11.AJ.27.157;11.AJ.27.158; 11.AJ.27.196; 11.AJ.27.223; 11.AJ.27.240; 11.AJ.27.244;11.AJ.27.243; 11.AJ.27.247; 11.AJ.29.157; 11.AJ.29.158; 11.AJ.29.196;11.AJ.29.223; 11.AJ.29.240; 11.AJ.29.244; 11.AJ.29.243; 11.AJ.29.247;11.AJ.54.157; 11.AJ.54.158; 11.AJ.54.196; 11.AJ.54.223; 11.AJ.54.240; 11.AJ.54.244;11.AJ.54.243; 11.AJ.54.247; 11.AJ.55.157; 11.AJ.55.158; 11.AJ.55.196 50

6;11.AJ.55.223; 11.AJ.55.240; 11.AJ.55.244; 11.AJ.55.243; 11.AJ.55.247;11.AJ.56.157; 11.AJ.56.158; 11.AJ.56.196; 11.AJ.56.223; 11.AJ.56.240;11.AJ.56.244; 11.AJ.56.243; 11.AJ.56.247; 11.AJ.157.157; 11.AJ.157.158;11.AJ.157.196; 11.AJ.157.223; 11.AJ.157.240; 11.AJ.157.244; 11.AJ.157.243;11.AJ.157.247; 11.AJ.196.157; 11.AJ.196.158; 11.AJ.196.196; 11.AJ.196.223;11.AJ.196.240; 11.AJ.196.244; 11.AJ.196.243; 11.AJ.196.247; 11.AJ.223.157; 11.AJ.223.158;11.AJ.223.196; 11.AJ.223.223; 11.AJ.223.240; 11.AJ.223.244; 11.AJ.223.243;11.AJ.223.247; 11.AJ.240.157; 11.AJ.240.158; 11.AJ.240.196; 11.AJ.240.223;11.AJ.240.240; 11.AJ.240.244; 11.AJ.240.243; 11.AJ.240.247; 11.AJ.244.157;11.AJ.244.158; 11.AJ.244.196; 11.AJ.244.223; 11.AJ.244.240; 11.AJ.244.244;11.AJ.244.243; 11.AJ.244.247; 11.AJ.247.157; 11.AJ.247.158; 11.AJ.247.196;11.AJ.247.223; 11.AJ.247.240; 11.AJ.247.244; 11.AJ.247.243; 11.AJ.247.247。

10

【0880】

(11.ANのプロドラッグ)

11.AN.4.157; 11.AN.4.158; 11.AN.4.196;11.AN.4.223; 11.AN.4.240; 11.AN.4.244; 11.AN.4.243; 11.AN.4.247; 11.AN.5.157;11.AN.5.158; 11.AN.5.196; 11.AN.5.223; 11.AN.5.240; 11.AN.5.244; 11.AN.5.243;11.AN.5.247; 11.AN.7.157; 11.AN.7.158; 11.AN.7.196; 11.AN.7.223; 11.AN.7.240;11.AN.7.244; 11.AN.7.243; 11.AN.7.247; 11.AN.15.157; 11.AN.15.158;11.AN.15.196; 11.AN.15.223; 11.AN.15.240; 11.AN.15.244; 11.AN.15.243;11.AN.15.247; 11.AN.16.157; 11.AN.16.158; 11.AN.16.196; 11.AN.16.223;11.AN.16.240; 11.AN.16.244; 11.AN.16.243; 11.AN.16.247; 11.AN.18.157;11.AN.18.158; 11.AN.18.196; 11.AN.18.223; 11.AN.18.240; 11.AN.18.244;11.AN.18.243; 11.AN.18.247; 11.AN.26.157; 11.AN.26.158; 11.AN.26.196;11.AN.26.223; 11.AN.26.240; 11.AN.26.244; 11.AN.26.243; 11.AN.26.247;11.AN.27.157; 11.AN.27.158; 11.AN.27.196; 11.AN.27.223; 11.AN.27.240;11.AN.27.244; 11.AN.27.243; 11.AN.27.247; 11.AN.29.157; 11.AN.29.158;11.AN.29.196; 11.AN.29.223; 11.AN.29.240; 11.AN.29.244; 11.AN.29.243;11.AN.29.247; 11.AN.54.157; 11.AN.54.158; 11.AN.54.196; 11.AN.54.223;11.AN.54.240; 11.AN.54.244; 11.AN.54.243; 11.AN.54.247; 11.AN.55.157;11.AN.55.158; 11.AN.55.196; 11.AN.55.223; 11.AN.55.240; 11.AN.55.244;11.AN.55.243; 11.AN.55.247; 11.AN.56.157; 11.AN.56.158; 11.AN.56.196;11.AN.56.223; 11.AN.56.240; 11.AN.56.244; 11.AN.56.243; 11.AN.56.247;11.AN.157.157; 11.AN.157.158; 11.AN.157.196; 11.AN.157.223; 11.AN.157.240;11.AN.157.244; 11.AN.157.243; 11.AN.157.247; 11.AN.196.157; 11.AN.196.158;11.AN.196.196; 11.AN.196.223; 11.AN.196.240; 11.AN.196.244; 11.AN.196.243;11.AN.196.247; 11.AN.223.157; 11.AN.223.158; 11.AN.223.196; 11.AN.223.223;11.AN.223.240; 11.AN.223.244; 11.AN.223.243; 11.AN.223.247; 11.AN.240.157;11.AN.240.158; 11.AN.240.196; 11.AN.240.223; 11.AN.240.240; 11.AN.240.244;11.AN.240.243; 11.AN.240.247; 11.AN.244.157; 11.AN.244.158; 11.AN.244.196;11.AN.244.223; 11.AN.244.240; 11.AN.244.244; 11.AN.244.243; 11.AN.244.247;11.AN.247.157; 11.AN.247.158; 11.AN.247.196; 11.AN.247.223; 11.AN.247.240;11.AN.247.244; 11.AN.247.243; 11.AN.247.247。

20

30

40

【0881】

(11.APのプロドラッグ)

11.AP.4.157; 11.AP.4.158; 11.AP.4.196;11.AP.4.223; 11.AP.4.240; 11.AP.4.244; 11.AP.4.243; 11.AP.4.247; 11.AP.5.157;11.AP.5.158; 11.AP.5.196; 11.AP.5.223; 11.AP.5.240; 11.AP.5.244; 11.AP.5.243;11.AP.5.247; 11.AP.7.157; 11.AP.7.158; 11.AP.7.196; 11.AP.7.223; 11.AP.7.240;11.AP.7.244; 11.AP.7.243; 11.AP.7.247; 11.AP.15.157; 11.AP.15.158;11.AP.15.196; 11.AP.15.223; 11.AP.15.240; 11.AP.15.244; 11.AP.15.243;11.AP.15.247; 11.AP.16.157; 11.AP.16.158; 11.AP.16.196; 11.AP.16.223;11.AP.16.240; 11.AP.16.244; 11.AP.16.243; 11.AP.16.247; 11.AP.18.157;11.AP.18.158; 11.AP.18.196; 11.AP.18.223; 11.AP.18.240; 11.AP.18.244;11.AP.18.243; 11.AP.18.247; 11.A

50

11.AP.26.157; 11.AP.26.158; 11.AP.26.196; 11.AP.26.223; 11.AP.26.240; 11.AP.26.244
; 11.AP.26.243; 11.AP.26.247; 11.AP.27.157; 11.AP.27.158; 11.AP.27.196; 11.AP.27.
223; 11.AP.27.240; 11.AP.27.244; 11.AP.27.243; 11.AP.27.247; 11.AP.29.157; 11.AP.
29.158; 11.AP.29.196; 11.AP.29.223; 11.AP.29.240; 11.AP.29.244; 11.AP.29.243; 11.A
P.29.247; 11.AP.54.157; 11.AP.54.158; 11.AP.54.196; 11.AP.54.223; 11.AP.54.240; 1
1.AP.54.244; 11.AP.54.243; 11.AP.54.247; 11.AP.55.157; 11.AP.55.158; 11.AP.55.196
; 11.AP.55.223; 11.AP.55.240; 11.AP.55.244; 11.AP.55.243; 11.AP.55.247; 11.AP.56.
157; 11.AP.56.158; 11.AP.56.196; 11.AP.56.223; 11.AP.56.240; 11.AP.56.244; 11.AP.
56.243; 11.AP.56.247; 11.AP.157.157; 11.AP.157.158; 11.AP.157.196; 11.AP.157.223;
11.AP.157.240; 11.AP.157.244; 11.AP.157.243; 11.AP.157.247; 11.AP.196.157; 11.AP 10
.196.158; 11.AP.196.196; 11.AP.196.223; 11.AP.196.240; 11.AP.196.244; 11.AP.196.2
43; 11.AP.196.247; 11.AP.223.157; 11.AP.223.158; 11.AP.223.196; 11.AP.223.223; 11
.AP.223.240; 11.AP.223.244; 11.AP.223.243; 11.AP.223.247; 11.AP.240.157; 11.AP.24
0.158; 11.AP.240.196; 11.AP.240.223; 11.AP.240.240; 11.AP.240.244; 11.AP.240.243;
11.AP.240.247; 11.AP.244.157; 11.AP.244.158; 11.AP.244.196; 11.AP.244.223; 11.AP.
244.240; 11.AP.244.244; 11.AP.244.243; 11.AP.244.247; 11.AP.247.157; 11.AP.247.15
8; 11.AP.247.196; 11.AP.247.223; 11.AP.247.240; 11.AP.247.244; 11.AP.247.243; 11.
AP.247.247。

【0882】

(11.AZのプロドラッグ)

11.AZ.4.157; 11.AZ.4.158; 11.AZ.4.196; 11.AZ.4.223; 11.AZ.4.240; 11.AZ.4.244; 11.
AZ.4.243; 11.AZ.4.247; 11.AZ.5.157; 11.AZ.5.158; 11.AZ.5.196; 11.AZ.5.223; 11.AZ.
5.240; 11.AZ.5.244; 11.AZ.5.243; 11.AZ.5.247; 11.AZ.7.157; 11.AZ.7.158; 11.AZ.7.1
96; 11.AZ.7.223; 11.AZ.7.240; 11.AZ.7.244; 11.AZ.7.243; 11.AZ.7.247; 11.AZ.15.157
; 11.AZ.15.158; 11.AZ.15.196; 11.AZ.15.223; 11.AZ.15.240; 11.AZ.15.244; 11.AZ.15.
243; 11.AZ.15.247; 11.AZ.16.157; 11.AZ.16.158; 11.AZ.16.196; 11.AZ.16.223; 11.AZ.1
6.240; 11.AZ.16.244; 11.AZ.16.243; 11.AZ.16.247; 11.AZ.18.157; 11.AZ.18.158; 11.A
Z.18.196; 11.AZ.18.223; 11.AZ.18.240; 11.AZ.18.244; 11.AZ.18.243; 11.AZ.18.247; 1
1.AZ.26.157; 11.AZ.26.158; 11.AZ.26.196; 11.AZ.26.223; 11.AZ.26.240; 11.AZ.26.244
; 11.AZ.26.243; 11.AZ.26.247; 11.AZ.27.157; 11.AZ.27.158; 11.AZ.27.196; 11.AZ.27. 30
223; 11.AZ.27.240; 11.AZ.27.244; 11.AZ.27.243; 11.AZ.27.247; 11.AZ.29.157; 11.AZ.
29.158; 11.AZ.29.196; 11.AZ.29.223; 11.AZ.29.240; 11.AZ.29.244; 11.AZ.29.243; 11.A
Z.29.247; 11.AZ.54.157; 11.AZ.54.158; 11.AZ.54.196; 11.AZ.54.223; 11.AZ.54.240; 1
1.AZ.54.244; 11.AZ.54.243; 11.AZ.54.247; 11.AZ.55.157; 11.AZ.55.158; 11.AZ.55.196
; 11.AZ.55.223; 11.AZ.55.240; 11.AZ.55.244; 11.AZ.55.243; 11.AZ.55.247; 11.AZ.56.
157; 11.AZ.56.158; 11.AZ.56.196; 11.AZ.56.223; 11.AZ.56.240; 11.AZ.56.244; 11.AZ.
56.243; 11.AZ.56.247; 11.AZ.157.157; 11.AZ.157.158; 11.AZ.157.196; 11.AZ.157.223;
11.AZ.157.240; 11.AZ.157.244; 11.AZ.157.243; 11.AZ.157.247; 11.AZ.196.157; 11.AZ
.196.158; 11.AZ.196.196; 11.AZ.196.223; 11.AZ.196.240; 11.AZ.196.244; 11.AZ.196.2 40
43; 11.AZ.196.247; 11.AZ.223.157; 11.AZ.223.158; 11.AZ.223.196; 11.AZ.223.223; 11
.AZ.223.240; 11.AZ.223.244; 11.AZ.223.243; 11.AZ.223.247; 11.AZ.240.157; 11.AZ.24
0.158; 11.AZ.240.196; 11.AZ.240.223; 11.AZ.240.240; 11.AZ.240.244; 11.AZ.240.243;
11.AZ.240.247; 11.AZ.244.157; 11.AZ.244.158; 11.AZ.244.196; 11.AZ.244.223; 11.AZ.
244.240; 11.AZ.244.244; 11.AZ.244.243; 11.AZ.244.247; 11.AZ.247.157; 11.AZ.247.15
8; 11.AZ.247.196; 11.AZ.247.223; 11.AZ.247.240; 11.AZ.247.244; 11.AZ.247.243; 11.
AZ.247.247。

【0883】

(11.BFのプロドラッグ)

11.BF.4.157; 11.BF.4.158; 11.BF.4.196; 11.BF.4.223; 11.BF.4.240; 11.BF.4.244; 11.
BF.4.243; 11.BF.4.247; 11.BF.5.157; 11.BF.5.158; 11.BF.5.196; 11.BF.5.223; 11.BF. 50

5.240; 11.BF.5.244; 11.BF.5.243; 11.BF.5.247; 11.BF.7.157; 11.BF.7.158; 11.BF.7.196; 11.BF.7.223; 11.BF.7.240; 11.BF.7.244; 11.BF.7.243; 11.BF.7.247; 11.BF.15.157; 11.BF.15.158; 11.BF.15.196; 11.BF.15.223; 11.BF.15.240; 11.BF.15.244; 11.BF.15.243; 11.BF.15.247; 11.BF.16.157; 11.BF.16.158; 11.BF.16.196; 11.BF.16.223; 11.BF.16.240; 11.BF.16.244; 11.BF.16.243; 11.BF.16.247; 11.BF.18.157; 11.BF.18.158; 11.BF.18.196; 11.BF.18.223; 11.BF.18.240; 11.BF.18.244; 11.BF.18.243; 11.BF.18.247; 11.BF.26.157; 11.BF.26.158; 11.BF.26.196; 11.BF.26.223; 11.BF.26.240; 11.BF.26.244; 11.BF.26.243; 11.BF.26.247; 11.BF.27.157; 11.BF.27.158; 11.BF.27.196; 11.BF.27.223; 11.BF.27.240; 11.BF.27.244; 11.BF.27.243; 11.BF.27.247; 11.BF.29.157; 11.BF.29.158; 11.BF.29.196; 11.BF.29.223; 11.BF.29.240; 11.BF.29.244; 11.BF.29.243; 11.BF.29.247; 11.BF.54.157; 11.BF.54.158; 11.BF.54.196; 11.BF.54.223; 11.BF.54.240; 11.BF.54.244; 11.BF.54.243; 11.BF.54.247; 11.BF.55.157; 11.BF.55.158; 11.BF.55.196; 11.BF.55.223; 11.BF.55.240; 11.BF.55.244; 11.BF.55.243; 11.BF.55.247; 11.BF.56.157; 11.BF.56.158; 11.BF.56.196; 11.BF.56.223; 11.BF.56.240; 11.BF.56.244; 11.BF.56.243; 11.BF.56.247; 11.BF.157.157; 11.BF.157.158; 11.BF.157.196; 11.BF.157.223; 11.BF.157.240; 11.BF.157.244; 11.BF.157.243; 11.BF.157.247; 11.BF.196.157; 11.BF.196.158; 11.BF.196.196; 11.BF.196.223; 11.BF.196.240; 11.BF.196.244; 11.BF.196.243; 11.BF.196.247; 11.BF.223.157; 11.BF.223.158; 11.BF.223.196; 11.BF.223.223; 11.BF.223.240; 11.BF.223.244; 11.BF.223.243; 11.BF.223.247; 11.BF.240.157; 11.BF.240.158; 11.BF.240.196; 11.BF.240.223; 11.BF.240.240; 11.BF.240.244; 11.BF.240.243; 11.BF.240.247; 11.BF.244.157; 11.BF.244.158; 11.BF.244.196; 11.BF.244.223; 11.BF.244.240; 11.BF.244.244; 11.BF.244.243; 11.BF.244.247; 11.BF.247.157; 11.BF.247.158; 11.BF.247.196; 11.BF.247.223; 11.BF.247.240; 11.BF.247.244; 11.BF.247.243; 11.BF.247.247。

【 0 8 8 4 】

(11.CIのプロドラッグ)

11.CI.4.157; 11.CI.4.158; 11.CI.4.196; 11.CI.4.223; 11.CI.4.240; 11.CI.4.244; 11.CI.4.243; 11.CI.4.247; 11.CI.5.157; 11.CI.5.158; 11.CI.5.196; 11.CI.5.223; 11.CI.5.240; 11.CI.5.244; 11.CI.5.243; 11.CI.5.247; 11.CI.7.157; 11.CI.7.158; 11.CI.7.196; 11.CI.7.223; 11.CI.7.240; 11.CI.7.244; 11.CI.7.243; 11.CI.7.247; 11.CI.15.157; 11.CI.15.158; 11.CI.15.196; 11.CI.15.223; 11.CI.15.240; 11.CI.15.244; 11.CI.15.243; 11.CI.15.247; 11.CI.16.157; 11.CI.16.158; 11.CI.16.196; 11.CI.16.223; 11.CI.16.240; 11.CI.16.244; 11.CI.16.243; 11.CI.16.247; 11.CI.18.157; 11.CI.18.158; 11.CI.18.196; 11.CI.18.223; 11.CI.18.240; 11.CI.18.244; 11.CI.18.243; 11.CI.18.247; 11.CI.26.157; 11.CI.26.158; 11.CI.26.196; 11.CI.26.223; 11.CI.26.240; 11.CI.26.244; 11.CI.26.243; 11.CI.26.247; 11.CI.27.157; 11.CI.27.158; 11.CI.27.196; 11.CI.27.223; 11.CI.27.240; 11.CI.27.244; 11.CI.27.243; 11.CI.27.247; 11.CI.29.157; 11.CI.29.158; 11.CI.29.196; 11.CI.29.223; 11.CI.29.240; 11.CI.29.244; 11.CI.29.243; 11.CI.29.247; 11.CI.54.157; 11.CI.54.158; 11.CI.54.196; 11.CI.54.223; 11.CI.54.240; 11.CI.54.244; 11.CI.54.243; 11.CI.54.247; 11.CI.55.157; 11.CI.55.158; 11.CI.55.196; 11.CI.55.223; 11.CI.55.240; 11.CI.55.244; 11.CI.55.243; 11.CI.55.247; 11.CI.56.157; 11.CI.56.158; 11.CI.56.196; 11.CI.56.223; 11.CI.56.240; 11.CI.56.244; 11.CI.56.243; 11.CI.56.247; 11.CI.157.157; 11.CI.157.158; 11.CI.157.196; 11.CI.157.223; 11.CI.157.240; 11.CI.157.244; 11.CI.157.243; 11.CI.157.247; 11.CI.196.157; 11.CI.196.158; 11.CI.196.196; 11.CI.196.223; 11.CI.196.240; 11.CI.196.244; 11.CI.196.243; 11.CI.196.247; 11.CI.223.157; 11.CI.223.158; 11.CI.223.196; 11.CI.223.223; 11.CI.223.240; 11.CI.223.244; 11.CI.223.243; 11.CI.223.247; 11.CI.240.157; 11.CI.240.158; 11.CI.240.196; 11.CI.240.223; 11.CI.240.240; 11.CI.240.244; 11.CI.240.243; 11.CI.240.247; 11.CI.244.157; 11.CI.244.158; 11.CI.244.196; 11.CI.244.223; 11.CI.244.240; 11.CI.244.244; 11.CI.244.243; 11.CI.244.247; 11.CI.247.157; 11.CI.247.158; 11.CI.247.196; 11.CI.247.223; 11.CI.247.240; 11.CI.247.244; 11.CI.247.243; 11.CI.247.247。

10

20

30

40

50

12.AH.4.157; 12.AH.4.158; 12.AH.4.196;12.AH.4.223; 12.AH.4.240; 12.AH.4.244; 12.AH.4.243; 12.AH.4.247; 12.AH.5.157;12.AH.5.158; 12.AH.5.196; 12.AH.5.223; 12.AH.5.240; 12.AH.5.244; 12.AH.5.243;12.AH.5.247; 12.AH.7.157; 12.AH.7.158; 12.AH.7.196; 12.AH.7.223; 12.AH.7.240;12.AH.7.244; 12.AH.7.243; 12.AH.7.247; 12.AH.15.157; 12.AH.15.158;12.AH.15.196; 12.AH.15.223; 12.AH.15.240; 12.AH.15.244; 12.AH.15.243;12.AH.15.247; 12.AH.16.157; 12.AH.16.158; 12.AH.16.196; 12.AH.16.223; 12.AH.16.240;12.AH.16.244; 12.AH.16.243; 12.AH.16.247; 12.AH.18.157; 12.AH.18.158;12.AH.18.196; 12.AH.18.223; 12.AH.18.240; 12.AH.18.244; 12.AH.18.243;12.AH.18.247; 12.AH.26.157; 12.AH.26.158; 12.AH.26.196; 12.AH.26.223;12.AH.26.240; 12.AH.26.244; 12.AH.26.243; 12.AH.26.247; 12.AH.27.157;12.AH.27.158; 12.AH.27.196; 12.AH.27.223; 12.AH.27.240; 12.AH.27.244;12.AH.27.243; 12.AH.27.247; 12.AH.29.157; 12.AH.29.158; 12.AH.29.196;12.AH.29.223; 12.AH.29.240; 12.AH.29.244; 12.AH.29.243; 12.AH.29.247;12.AH.54.157; 12.AH.54.158; 12.AH.54.196; 12.AH.54.223; 12.AH.54.240;12.AH.54.244; 12.AH.54.243; 12.AH.54.247; 12.AH.55.157; 12.AH.55.158;12.AH.55.196; 12.AH.55.223; 12.AH.55.240; 12.AH.55.244; 12.AH.55.243;12.AH.55.247; 12.AH.56.157; 12.AH.56.158; 12.AH.56.196; 12.AH.56.223;12.AH.56.240; 12.AH.56.244; 12.AH.56.243; 12.AH.56.247; 12.AH.157.157;12.AH.157.158; 12.AH.157.196; 12.AH.157.223; 12.AH.157.240; 12.AH.157.244;12.AH.157.243; 12.AH.157.247; 12.AH.196.157; 12.AH.

.196.158; 12.AH.196.196;12.AH.196.223; 12.AH.196.240; 12.AH.196.244; 12.AH.196.243; 12.AH.196.247;12.AH.223.157; 12.AH.223.158; 12.AH.223.196; 12.AH.223.223; 12.AH.223.240;12.AH.223.244; 12.AH.223.243; 12.AH.223.247; 12.AH.240.157; 12.AH.240.158;12.AH.240.196; 12.AH.240.223; 12.AH.240.240; 12.AH.240.244; 12.AH.240.243; 12.AH.240.247; 12.AH.244.157; 12.AH.244.158; 12.AH.244.196; 12.AH.244.223;12.AH.244.240; 12.AH.244.244; 12.AH.244.243; 12.AH.244.247; 12.AH.247.157;12.AH.247.158; 12.AH.247.196; 12.AH.247.223; 12.AH.247.240; 12.AH.247.244;12.AH.247.243; 12.AH.247.247。

【0887】

(12.AJのプロドラッグ)

12.AJ.4.157; 12.AJ.4.158; 12.AJ.4.196;12.AJ.4.223; 12.AJ.4.240; 12.AJ.4.244; 12.AJ.4.243; 12.AJ.4.247; 12.AJ.5.157;12.AJ.5.158; 12.AJ.5.196; 12.AJ.5.223; 12.AJ.5.240; 12.AJ.5.244; 12.AJ.5.243;12.AJ.5.247; 12.AJ.7.157; 12.AJ.7.158; 12.AJ.7.196; 12.AJ.7.223; 12.AJ.7.240;12.AJ.7.244; 12.AJ.7.243; 12.AJ.7.247; 12.AJ.15.157; 12.AJ.15.158;12.AJ.15.196; 12.AJ.15.223; 12.AJ.15.240; 12.AJ.15.244; 12.AJ.15.243;12.AJ.15.247; 12.AJ.16.157; 12.AJ.16.158; 12.AJ.16.196; 12.AJ.16.223;12.AJ.16.240; 12.AJ.16.244; 12.AJ.16.243; 12.AJ.16.247; 12.AJ.18.157;12.AJ.18.158; 12.AJ.18.196; 12.AJ.18.223; 12.AJ.18.240; 12.AJ.18.244;12.AJ.18.243; 12.AJ.18.247; 12.AJ.26.157; 12.AJ.26.158; 12.AJ.26.196;12.AJ.26.223; 12.AJ.26.240; 12.AJ.26.244; 12.AJ.26.243; 12.AJ.26.247;12.AJ.27.157; 12.AJ.27.158; 12.AJ.27.196; 12.AJ.27.223; 12.AJ.27.240;12.AJ.27.244; 12.AJ.27.243; 12.AJ.27.247; 12.AJ.29.157; 12.AJ.29.158;12.AJ.29.196; 12.AJ.29.223; 12.AJ.29.240; 12.AJ.29.244; 12.AJ.29.243;12.AJ.29.247; 12.AJ.54.157; 12.AJ.54.158; 12.AJ.54.196; 12.AJ.54.223;12.AJ.54.240; 12.AJ.54.244; 12.AJ.54.243; 12.AJ.54.247; 12.AJ.55.157;12.AJ.55.158; 12.AJ.55.196; 12.AJ.55.223; 12.AJ.55.240; 12.AJ.55.244;12.AJ.55.243; 12.AJ.55.247; 12.AJ.56.157; 12.AJ.56.158; 12.AJ.56.196;12.AJ.56.223; 12.AJ.56.240; 12.AJ.56.244; 12.AJ.56.243; 12.AJ.56.247;12.AJ.157.157; 12.AJ.157.158; 12.AJ.157.196; 12.AJ.157.223; 12.AJ.157.240;12.AJ.157.244; 12.AJ.157.243; 12.AJ.157.247; 12.AJ.196.157; 12.AJ.196.158;12.AJ.196.196; 12.AJ.196.223; 12.AJ.196.240; 12.AJ.196.244; 12.AJ.196.243;12.AJ.196.247; 12.AJ.223.157; 12.AJ.223.158; 12.AJ.223.196; 12.AJ.223.223;12.AJ.223.240; 12.AJ.223.244; 12.AJ.223.243; 12.AJ.223.247; 12.AJ.240.157;12.AJ.240.158; 12.AJ.240.196; 12.AJ.240.223; 12.AJ.240.240; 12.AJ.240.244;12.AJ.240.243; 12.AJ.240.247; 12.AJ.244.157; 12.AJ.244.158; 12.AJ.244.196;12.AJ.244.223; 12.AJ.244.240; 12.AJ.244.244; 12.AJ.244.243; 12.AJ.244.247;12.AJ.247.157; 12.AJ.247.158; 12.AJ.247.196; 12.AJ.247.223; 12.AJ.247.240;12.AJ.247.244; 12.AJ.247.243; 12.AJ.247.247。

【0888】

(12.ANのプロドラッグ)

12.AN.4.157; 12.AN.4.158; 12.AN.4.196;12.AN.4.223; 12.AN.4.240; 12.AN.4.244; 12.AN.4.243; 12.AN.4.247; 12.AN.5.157;12.AN.5.158; 12.AN.5.196; 12.AN.5.223; 12.AN.5.240; 12.AN.5.244; 12.AN.5.243;12.AN.5.247; 12.AN.7.157; 12.AN.7.158; 12.AN.7.196; 12.AN.7.223; 12.AN.7.240;12.AN.7.244; 12.AN.7.243; 12.AN.7.247; 12.AN.15.157; 12.AN.15.158;12.AN.15.196; 12.AN.15.223; 12.AN.15.240; 12.AN.15.244; 12.AN.15.243;12.AN.15.247; 12.AN.16.157; 12.AN.16.158; 12.AN.16.196; 12.AN.16.223;12.AN.16.240; 12.AN.16.244; 12.AN.16.243; 12.AN.16.247; 12.AN.18.157;12.AN.18.158; 12.AN.18.196; 12.AN.18.223; 12.AN.18.240; 12.AN.18.244;12.AN.18.243; 12.AN.18.247; 12.AN.26.157; 12.AN.26.158; 12.AN.26.196;12.AN.26.223; 12.AN.26.240; 12.AN.26.244; 12.AN.26.243; 12.AN.26.247;12.AN.27.157; 12.AN.27.158; 12.AN.27.196; 12.AN.27.223; 12.AN.27.240;12.AN.27.244; 12.AN.27.243; 12.AN.27.247; 12.AN.29.157; 12.AN.29.158;12.AN.29.196; 12.AN.29.223; 12.AN.29.240; 12.AN.29.244; 12.AN.29.243; 12.AN.29.247。

10

20

30

40

50

50

6.240; 12.AZ.16.244; 12.AZ.16.243; 12.AZ.16.247; 12.AZ.18.157; 12.AZ.18.158; 12.AZ.18.196; 12.AZ.18.223; 12.AZ.18.240; 12.AZ.18.244; 12.AZ.18.243; 12.AZ.18.247; 12.AZ.26.157; 12.AZ.26.158; 12.AZ.26.196; 12.AZ.26.223; 12.AZ.26.240; 12.AZ.26.244; 12.AZ.26.243; 12.AZ.26.247; 12.AZ.27.157; 12.AZ.27.158; 12.AZ.27.196; 12.AZ.27.223; 12.AZ.27.240; 12.AZ.27.244; 12.AZ.27.243; 12.AZ.27.247; 12.AZ.29.157; 12.AZ.29.158; 12.AZ.29.196; 12.AZ.29.223; 12.AZ.29.240; 12.AZ.29.244; 12.AZ.29.243; 12.AZ.29.247; 12.AZ.54.157; 12.AZ.54.158; 12.AZ.54.196; 12.AZ.54.223; 12.AZ.54.240; 12.AZ.54.244; 12.AZ.54.243; 12.AZ.54.247; 12.AZ.55.157; 12.AZ.55.158; 12.AZ.55.196; 12.AZ.55.223; 12.AZ.55.240; 12.AZ.55.244; 12.AZ.55.243; 12.AZ.55.247; 12.AZ.56.157; 12.AZ.56.158; 12.AZ.56.196; 12.AZ.56.223; 12.AZ.56.240; 12.AZ.56.244; 12.AZ.56.243; 12.AZ.56.247; 12.AZ.157.157; 12.AZ.157.158; 12.AZ.157.196; 12.AZ.157.223; 12.AZ.157.240; 12.AZ.157.244; 12.AZ.157.243; 12.AZ.157.247; 12.AZ.196.157; 12.AZ.196.158; 12.AZ.196.196; 12.AZ.196.223; 12.AZ.196.240; 12.AZ.196.244; 12.AZ.196.243; 12.AZ.196.247; 12.AZ.223.157; 12.AZ.223.158; 12.AZ.223.196; 12.AZ.223.223; 12.AZ.223.240; 12.AZ.223.244; 12.AZ.223.243; 12.AZ.223.247; 12.AZ.240.157; 12.AZ.240.158; 12.AZ.240.196; 12.AZ.240.223; 12.AZ.240.240; 12.AZ.240.244; 12.AZ.240.243; 12.AZ.240.247; 12.AZ.244.157; 12.AZ.244.158; 12.AZ.244.196; 12.AZ.244.223; 12.AZ.244.240; 12.AZ.244.244; 12.AZ.244.243; 12.AZ.244.247; 12.AZ.247.157; 12.AZ.247.158; 12.AZ.247.196; 12.AZ.247.223; 12.AZ.247.240; 12.AZ.247.244; 12.AZ.247.243; 12.AZ.247.247。

10

20

【0891】

(12.BFのプロドラッグ)

12.BF.4.157; 12.BF.4.158; 12.BF.4.196; 12.BF.4.223; 12.BF.4.240; 12.BF.4.244; 12.BF.4.243; 12.BF.4.247; 12.BF.5.157; 12.BF.5.158; 12.BF.5.196; 12.BF.5.223; 12.BF.5.240; 12.BF.5.244; 12.BF.5.243; 12.BF.5.247; 12.BF.7.157; 12.BF.7.158; 12.BF.7.196; 12.BF.7.223; 12.BF.7.240; 12.BF.7.244; 12.BF.7.243; 12.BF.7.247; 12.BF.15.157; 12.BF.15.158; 12.BF.15.196; 12.BF.15.223; 12.BF.15.240; 12.BF.15.244; 12.BF.15.243; 12.BF.15.247; 12.BF.16.157; 12.BF.16.158; 12.BF.16.196; 12.BF.16.223; 12.BF.16.240; 12.BF.16.244; 12.BF.16.243; 12.BF.16.247; 12.BF.18.157; 12.BF.18.158; 12.BF.18.196; 12.BF.18.223; 12.BF.18.240; 12.BF.18.244; 12.BF.18.243; 12.BF.18.247; 12.BF.26.157; 12.BF.26.158; 12.BF.26.196; 12.BF.26.223; 12.BF.26.240; 12.BF.26.244; 12.BF.26.243; 12.BF.26.247; 12.BF.27.157; 12.BF.27.158; 12.BF.27.196; 12.BF.27.223; 12.BF.27.240; 12.BF.27.244; 12.BF.27.243; 12.BF.27.247; 12.BF.29.157; 12.BF.29.158; 12.BF.29.196; 12.BF.29.223; 12.BF.29.240; 12.BF.29.244; 12.BF.29.243; 12.BF.29.247; 12.BF.54.157; 12.BF.54.158; 12.BF.54.196; 12.BF.54.223; 12.BF.54.240; 12.BF.54.244; 12.BF.54.243; 12.BF.54.247; 12.BF.55.157; 12.BF.55.158; 12.BF.55.196; 12.BF.55.223; 12.BF.55.240; 12.BF.55.244; 12.BF.55.243; 12.BF.55.247; 12.BF.56.157; 12.BF.56.158; 12.BF.56.196; 12.BF.56.223; 12.BF.56.240; 12.BF.56.244; 12.BF.56.243; 12.BF.56.247; 12.BF.157.157; 12.BF.157.158; 12.BF.157.196; 12.BF.157.223; 12.BF.157.240; 12.BF.157.244; 12.BF.157.243; 12.BF.157.247; 12.BF.196.157; 12.BF.196.158; 12.BF.196.196; 12.BF.196.223; 12.BF.196.240; 12.BF.196.244; 12.BF.196.243; 12.BF.196.247; 12.BF.223.157; 12.BF.223.158; 12.BF.223.196; 12.BF.223.223; 12.BF.223.240; 12.BF.223.244; 12.BF.223.243; 12.BF.223.247; 12.BF.240.157; 12.BF.240.158; 12.BF.240.196; 12.BF.240.223; 12.BF.240.240; 12.BF.240.244; 12.BF.240.243; 12.BF.240.247; 12.BF.244.157; 12.BF.244.158; 12.BF.244.196; 12.BF.244.223; 12.BF.244.240; 12.BF.244.244; 12.BF.244.243; 12.BF.244.247; 12.BF.247.157; 12.BF.247.158; 12.BF.247.196; 12.BF.247.223; 12.BF.247.240; 12.BF.247.244; 12.BF.247.243; 12.BF.247.247。

30

40

【0892】

(12.CIのプロドラッグ)

50

12.CI.4.157; 12.CI.4.158; 12.CI.4.196;12.CI.4.223; 12.CI.4.240; 12.CI.4.244; 12.CI.4.243; 12.CI.4.247; 12.CI.5.157;12.CI.5.158; 12.CI.5.196; 12.CI.5.223; 12.CI.5.240; 12.CI.5.244; 12.CI.5.243;12.CI.5.247; 12.CI.7.157; 12.CI.7.158; 12.CI.7.196; 12.CI.7.223; 12.CI.7.240;12.CI.7.244; 12.CI.7.243; 12.CI.7.247; 12.CI.15.157; 12.CI.15.158;12.CI.15.196; 12.CI.15.223; 12.CI.15.240; 12.CI.15.244; 12.CI.15.243;12.CI.15.247; 12.CI.16.157; 12.CI.16.158; 12.CI.16.196; 12.CI.16.223;12.CI.16.240; 12.CI.16.244; 12.CI.16.243; 12.CI.16.247; 12.CI.18.157;12.CI.18.158; 12.CI.18.196; 12.CI.18.223; 12.CI.18.240; 12.CI.18.244;12.CI.18.243; 12.CI.18.247; 12.CI.26.157; 12.CI.26.158; 12.CI.26.196;12.CI.26.223; 12.CI.26.240; 12.CI.26.244; 12.CI.26.243; 12.CI.26.247;12.CI.27.157; 12.CI.27.158; 12.CI.27.196; 12.CI.27.223; 12.CI.27.240;12.CI.27.244; 12.CI.27.243; 12.CI.27.247; 12.CI.29.157; 12.CI.29.158;12.CI.29.196; 12.CI.29.223; 12.CI.29.240; 12.CI.29.244; 12.CI.29.243;12.CI.29.247; 12.CI.54.157; 12.CI.54.158; 12.CI.54.196; 12.CI.54.223;12.CI.54.240; 12.CI.54.244; 12.CI.54.243; 12.CI.54.247; 12.CI.55.157;12.CI.55.158; 12.CI.55.196; 12.CI.55.223; 12.CI.55.240; 12.CI.55.244;12.CI.55.243; 12.CI.55.247; 12.CI.56.157; 12.CI.56.158; 12.CI.56.196;12.CI.56.223; 12.CI.56.240; 12.CI.56.244; 12.CI.56.243; 12.CI.56.247;12.CI.157.157; 12.CI.157.158; 12.CI.157.196; 12.CI.157.223; 12.CI.157.240;12.CI.157.244; 12.CI.157.243; 12.CI.157.247; 12.CI.196.157; 12.CI.196.158;12.CI.196.196; 12.CI.196.223; 12.CI.196.240; 12.CI.196.244; 12.CI.196.243;12.CI.196.247; 12.CI.223.157; 12.CI.223.158; 12.CI.223.196; 12.CI.223.223;12.CI.223.240; 12.CI.223.244; 12.CI.223.243; 12.CI.223.247; 12.CI.240.157;12.CI.240.158; 12.CI.240.196; 12.CI.240.223; 12.CI.240.240; 12.CI.240.244;12.CI.240.243; 12.CI.240.247; 12.CI.244.157; 12.CI.244.158; 12.CI.244.196;12.CI.244.223; 12.CI.244.240; 12.CI.244.244; 12.CI.244.243; 12.CI.244.247;12.CI.247.157; 12.CI.247.158; 12.CI.247.196; 12.CI.247.223; 12.CI.247.240;12.CI.247.244; 12.CI.247.243; 12.CI.247.247。

【0893】

(12.C0のプロドラッグ)

12.C0.4.157; 12.C0.4.158; 12.C0.4.196;12.C0.4.223; 12.C0.4.240; 12.C0.4.244; 12.C0.4.243; 12.C0.4.247; 12.C0.5.157;12.C0.5.158; 12.C0.5.196; 12.C0.5.223; 12.C0.5.240; 12.C0.5.244; 12.C0.5.243;12.C0.5.247; 12.C0.7.157; 12.C0.7.158; 12.C0.7.196; 12.C0.7.223; 12.C0.7.240;12.C0.7.244; 12.C0.7.243; 12.C0.7.247; 12.C0.15.157; 12.C0.15.158;12.C0.15.196; 12.C0.15.223; 12.C0.15.240; 12.C0.15.244; 12.C0.15.243;12.C0.15.247; 12.C0.16.157; 12.C0.16.158; 12.C0.16.196; 12.C0.16.223;12.C0.16.240; 12.C0.16.244; 12.C0.16.243; 12.C0.16.247; 12.C0.18.157;12.C0.18.158; 12.C0.18.196; 12.C0.18.223; 12.C0.18.240; 12.C0.18.244;12.C0.18.243; 12.C0.18.247; 12.C0.26.157; 12.C0.26.158; 12.C0.26.196;12.C0.26.223; 12.C0.26.240; 12.C0.26.244; 12.C0.26.243; 12.C0.26.247;12.C0.27.157; 12.C0.27.158; 12.C0.27.196; 12.C0.27.223; 12.C0.27.240;12.C0.27.244; 12.C0.27.243; 12.C0.27.247; 12.C0.29.157; 12.C0.29.158;12.C0.29.196; 12.C0.29.223; 12.C0.29.240; 12.C0.29.244; 12.C0.29.243;12.C0.29.247; 12.C0.54.157; 12.C0.54.158; 12.C0.54.196; 12.C0.54.223;12.C0.54.240; 12.C0.54.244; 12.C0.54.243; 12.C0.54.247; 12.C0.55.157;12.C0.55.158; 12.C0.55.196; 12.C0.55.223; 12.C0.55.240; 12.C0.55.244; 12.C0.55.243;12.C0.55.247; 12.C0.56.157; 12.C0.56.158; 12.C0.56.196; 12.C0.56.223;12.C0.56.240; 12.C0.56.244; 12.C0.56.243; 12.C0.56.247; 12.C0.157.157;12.C0.157.158; 12.C0.157.196; 12.C0.157.223; 12.C0.157.240; 12.C0.157.244;12.C0.157.243; 12.C0.157.247; 12.C0.196.157; 12.C0.196.158; 12.C0.196.196;12.C0.196.223; 12.C0.196.240; 12.C0.196.244; 12.C0.196.243;12.C0.196.247;12.C0.223.157; 12.C0.223.158; 12.C0.223.196; 12.C0.223.223; 12.C0.223.240;12.C0.223.244; 12.C0.223.243; 12.C0.223.247; 12.C0.240.157; 12.C0.240.158;12.C0.240.196; 12.C0.240.223; 12.C0.240.240; 12.C0.240.244; 12.C0.240.243;

12.C0.240.247; 12.C0.244.157; 12.C0.244.158; 12.C0.244.196; 12.C0.244.223; 12.C0.244.240; 12.C0.244.244; 12.C0.244.243; 12.C0.244.247; 12.C0.247.157; 12.C0.247.158; 12.C0.247.196; 12.C0.247.223; 12.C0.247.240; 12.C0.247.244; 12.C0.247.243; 12.C0.247.247。

【 0 8 9 4 】

(13.Bのプロドラッグ)

13.B.228.228; 13.B.228.229; 13.B.228.230; 13.B.228.231; 13.B.228.236; 13.B.228.237; 13.B.228.238; 13.B.228.239; 13.B.228.154; 13.B.228.157; 13.B.228.166; 13.B.228.169; 13.B.228.172; 13.B.228.175; 13.B.228.240; 13.B.228.244; 13.B.229.228; 13.B.229.229; 13.B.229.230; 13.B.229.231; 13.B.229.236; 13.B.229.237; 13.B.229.238; 13.B.229.239; 13.B.229.154; 13.B.229.157; 13.B.229.166; 13.B.229.169; 13.B.229.172; 13.B.229.175; 13.B.229.240; 13.B.229.244; 13.B.230.228; 13.B.230.229; 13.B.230.230; 13.B.230.231; 13.B.230.236; 13.B.230.237; 13.B.230.238; 13.B.230.239; 13.B.230.154; 13.B.230.157; 13.B.230.166; 13.B.230.169; 13.B.230.172; 13.B.230.175; 13.B.230.240; 13.B.230.244; 13.B.231.228; 13.B.231.229; 13.B.231.230; 13.B.231.231; 13.B.231.236; 13.B.231.237; 13.B.231.238; 13.B.231.239; 13.B.231.154; 13.B.231.157; 13.B.231.166; 13.B.231.169; 13.B.231.172; 13.B.231.175; 13.B.231.240; 13.B.231.244; 13.B.236.228; 13.B.236.229; 13.B.236.230; 13.B.236.231; 13.B.236.236; 13.B.236.237; 13.B.236.238; 13.B.236.239; 13.B.236.154; 13.B.236.157; 13.B.236.166; 13.B.236.169; 13.B.236.172; 13.B.236.175; 13.B.236.240; 13.B.236.244; 13.B.237.228; 13.B.237.229; 13.B.237.230; 13.B.237.231; 13.B.237.236; 13.B.237.237; 13.B.237.238; 13.B.237.239; 13.B.237.154; 13.B.237.157; 13.B.237.166; 13.B.237.169; 13.B.237.172; 13.B.237.175; 13.B.237.240; 13.B.237.244; 13.B.238.228; 13.B.238.229; 13.B.238.230; 13.B.238.231; 13.B.238.236; 13.B.238.237; 13.B.238.238; 13.B.238.239; 13.B.238.154; 13.B.238.157; 13.B.238.166; 13.B.238.169; 13.B.238.172; 13.B.238.175; 13.B.238.240; 13.B.238.244; 13.B.239.228; 13.B.239.229; 13.B.239.230; 13.B.239.231; 13.B.239.236; 13.B.239.237; 13.B.239.238; 13.B.239.239; 13.B.239.154; 13.B.239.157; 13.B.239.166; 13.B.239.169; 13.B.239.172; 13.B.239.175; 13.B.239.240; 13.B.239.244; 13.B.154.228; 13.B.154.229; 13.B.154.230; 13.B.154.231; 13.B.154.236; 13.B.154.237; 13.B.154.238; 13.B.154.239; 13.B.154.154; 13.B.154.157; 13.B.154.166; 13.B.154.169; 13.B.154.172; 13.B.154.175; 13.B.154.240; 13.B.154.244; 13.B.157.228; 13.B.157.229; 13.B.157.230; 13.B.157.231; 13.B.157.236; 13.B.157.237; 13.B.157.238; 13.B.157.239; 13.B.157.154; 13.B.157.157; 13.B.157.166; 13.B.157.169; 13.B.157.172; 13.B.157.175; 13.B.157.240; 13.B.157.244; 13.B.166.228; 13.B.166.229; 13.B.166.230; 13.B.166.231; 13.B.166.236; 13.B.166.237; 13.B.166.238; 13.B.166.239; 13.B.166.154; 13.B.166.157; 13.B.166.166; 13.B.166.169; 13.B.166.172; 13.B.166.175; 13.B.166.240; 13.B.166.244; 13.B.169.228; 13.B.169.229; 13.B.169.230; 13.B.169.231; 13.B.169.236; 13.B.169.237; 13.B.169.238; 13.B.169.239; 13.B.169.154; 13.B.169.157; 13.B.169.166; 13.B.169.169; 13.B.169.172; 13.B.169.175; 13.B.169.240; 13.B.169.244; 13.B.172.228; 13.B.172.229; 13.B.172.230; 13.B.172.231; 13.B.172.236; 13.B.172.237; 13.B.172.238; 13.B.172.239; 13.B.172.154; 13.B.172.157; 13.B.172.166; 13.B.172.169; 13.B.172.172; 13.B.172.175; 13.B.172.240; 13.B.172.244; 13.B.175.228; 13.B.175.229; 13.B.175.230; 13.B.175.231; 13.B.175.236; 13.B.175.237; 13.B.175.238; 13.B.175.239; 13.B.175.154; 13.B.175.157; 13.B.175.166; 13.B.175.169; 13.B.175.172; 13.B.175.175; 13.B.175.240; 13.B.175.244; 13.B.240.228; 13.B.240.229; 13.B.240.230; 13.B.240.231; 13.B.240.236; 13.B.240.237; 13.B.240.238; 13.B.240.239; 13.B.240.154; 13.B.240.157; 13.B.240.166; 13.B.240.169; 13.B.240.172; 13.B.240.175; 13.B.240.240; 13.B.240.244; 13.B.244.228; 13.B.244.229; 13.B.244.230; 13.B.244.231; 13.B.244.236; 13.B.244.237; 13.B.244.238; 13.B.244.239; 13.B.244.154; 13.B.244.157; 13.B.244.166; 13.B.244.169; 13.B.244.172; 13.B.244.175; 13.B.244.240; 1

3.B.244.244。

【0895】

(13.Dのプロドラッグ)

13.D.228.228; 13.D.228.229; 13.D.228.230; 13.D.228.231; 13.D.228.236; 13.D.228.237; 13.D.228.238; 13.D.228.239; 13.D.228.154; 13.D.228.157; 13.D.228.166; 13.D.228.169; 13.D.228.172; 13.D.228.175; 13.D.228.240; 13.D.228.244; 13.D.229.228; 13.D.229.229; 13.D.229.230; 13.D.229.231; 13.D.229.236; 13.D.229.237; 13.D.229.238; 13.D.229.239; 13.D.229.154; 13.D.229.157; 13.D.229.166; 13.D.229.169; 13.D.229.172; 13.D.229.175; 13.D.229.240; 13.D.229.244; 13.D.230.228; 13.D.230.229; 13.D.230.230; 13.D.230.231; 13.D.230.236; 13.D.230.237; 13.D.230.238; 13.D.230.239; 13.D.230.154; 13.D.230.157; 13.D.230.166; 13.D.230.169; 13.D.230.172; 13.D.230.175; 13.D.230.240; 13.D.230.244; 13.D.231.228; 13.D.231.229; 13.D.231.230; 13.D.231.231; 13.D.231.236; 13.D.231.237; 13.D.231.238; 13.D.231.239; 13.D.231.154; 13.D.231.157; 13.D.231.166; 13.D.231.169; 13.D.231.172; 13.D.231.175; 13.D.231.240; 13.D.231.244; 13.D.236.228; 13.D.236.229; 13.D.236.230; 13.D.236.231; 13.D.236.236; 13.D.236.237; 13.D.236.238; 13.D.236.239; 13.D.236.154; 13.D.236.157; 13.D.236.166; 13.D.236.169; 13.D.236.172; 13.D.236.175; 13.D.236.240; 13.D.236.244; 13.D.237.228; 13.D.237.229; 13.D.237.230; 13.D.237.231; 13.D.237.236; 13.D.237.237; 13.D.237.238; 13.D.237.239; 13.D.237.154; 13.D.237.157; 13.D.237.166; 13.D.237.169; 13.D.237.172; 13.D.237.175; 13.D.237.240; 13.D.237.244; 13.D.238.228; 13.D.238.229; 13.D.238.230; 13.D.238.231; 13.D.238.236; 13.D.238.237; 13.D.238.238; 13.D.238.239; 13.D.238.154; 13.D.238.157; 13.D.238.166; 13.D.238.169; 13.D.238.172; 13.D.238.175; 13.D.238.240; 13.D.238.244; 13.D.239.228; 13.D.239.229; 13.D.239.230; 13.D.239.231; 13.D.239.236; 13.D.239.237; 13.D.239.238; 13.D.239.239; 13.D.239.154; 13.D.239.157; 13.D.239.166; 13.D.239.169; 13.D.239.172; 13.D.239.175; 13.D.239.240; 13.D.239.244; 13.D.154.228; 13.D.154.229; 13.D.154.230; 13.D.154.231; 13.D.154.236; 13.D.154.237; 13.D.154.238; 13.D.154.239; 13.D.154.154; 13.D.154.157; 13.D.154.166; 13.D.154.169; 13.D.154.172; 13.D.154.175; 13.D.154.240; 13.D.154.244; 13.D.157.228; 13.D.157.229; 13.D.157.230; 13.D.157.231; 13.D.157.236; 13.D.157.237; 13.D.157.238; 13.D.157.239; 13.D.157.154; 13.D.157.157; 13.D.157.166; 13.D.157.169; 13.D.157.172; 13.D.157.175; 13.D.157.240; 13.D.157.244; 13.D.166.228; 13.D.166.229; 13.D.166.230; 13.D.166.231; 13.D.166.236; 13.D.166.237; 13.D.166.238; 13.D.166.239; 13.D.166.154; 13.D.166.157; 13.D.166.166; 13.D.166.169; 13.D.166.172; 13.D.166.175; 13.D.166.240; 13.D.166.244; 13.D.169.228; 13.D.169.229; 13.D.169.230; 13.D.169.231; 13.D.169.236; 13.D.169.237; 13.D.169.238; 13.D.169.239; 13.D.169.154; 13.D.169.157; 13.D.169.166; 13.D.169.169; 13.D.169.172; 13.D.169.175; 13.D.169.240; 13.D.169.244; 13.D.172.228; 13.D.172.229; 13.D.172.230; 13.D.172.231; 13.D.172.236; 13.D.172.237; 13.D.172.238; 13.D.172.239; 13.D.172.154; 13.D.172.157; 13.D.172.166; 13.D.172.169; 13.D.172.172; 13.D.172.175; 13.D.172.240; 13.D.172.244; 13.D.175.228; 13.D.175.229; 13.D.175.230; 13.D.175.231; 13.D.175.236; 13.D.175.237; 13.D.175.238; 13.D.175.239; 13.D.175.154; 13.D.175.157; 13.D.175.166; 13.D.175.169; 13.D.175.172; 13.D.175.175; 13.D.175.240; 13.D.175.244; 13.D.240.228; 13.D.240.229; 13.D.240.230; 13.D.240.231; 13.D.240.236; 13.D.240.237; 13.D.240.238; 13.D.240.239; 13.D.240.154; 13.D.240.157; 13.D.240.166; 13.D.240.169; 13.D.240.172; 13.D.240.175; 13.D.240.240; 13.D.240.244; 13.D.244.228; 13.D.244.229; 13.D.244.230; 13.D.244.231; 13.D.244.236; 13.D.244.237; 13.D.244.238; 13.D.244.239; 13.D.244.154; 13.D.244.157; 13.D.244.166; 13.D.244.169; 13.D.244.172; 13.D.244.175; 13.D.244.240; 13.D.244.244。

【0896】

(13.Eのプロドラッグ)

13.E.228.228; 13.E.228.229; 13.E.228.230; 13.E.228.231; 13.E.228.236; 13.E.228.237; 13.E.228.238; 13.E.228.239; 13.E.228.154; 13.E.228.157; 13.E.228.166; 13.E.228.169; 13.E.228.172; 13.E.228.175; 13.E.228.240; 13.E.228.244; 13.E.229.228; 13.E.229.229; 13.E.229.230; 13.E.229.231; 13.E.229.236; 13.E.229.237; 13.E.229.238; 13.E.229.239; 13.E.229.154; 13.E.229.157; 13.E.229.166; 13.E.229.169; 13.E.229.172; 13.E.229.175; 13.E.229.240; 13.E.229.244; 13.E.230.228; 13.E.230.229; 13.E.230.230; 13.E.230.231; 13.E.230.236; 13.E.230.237; 13.E.230.238; 13.E.230.239; 13.E.230.154; 13.E.230.157; 13.E.230.166; 13.E.230.169; 13.E.230.172; 13.E.230.175; 13.E.230.240; 13.E.230.244; 13.E.231.228; 13.E.231.229; 13.E.231.230; 13.E.231.231; 13.E.231.236; 13.E.231.237; 13.E.231.238; 13.E.231.239; 13.E.231.154; 13.E.231.157; 13.E.231.166; 13.E.231.169; 13.E.231.172; 13.E.231.175; 13.E.231.240; 13.E.231.244; 13.E.236.228; 13.E.236.229; 13.E.236.230; 13.E.236.231; 13.E.236.236; 13.E.236.237; 13.E.236.238; 13.E.236.239; 13.E.236.154; 13.E.236.157; 13.E.236.166; 13.E.236.169; 13.E.236.172; 13.E.236.175; 13.E.236.240; 13.E.236.244; 13.E.237.228; 13.E.237.229; 13.E.237.230; 13.E.237.231; 13.E.237.236; 13.E.237.237; 13.E.237.238; 13.E.237.239; 13.E.237.154; 13.E.237.157; 13.E.237.166; 13.E.237.169; 13.E.237.172; 13.E.237.175; 13.E.237.240; 13.E.237.244; 13.E.238.228; 13.E.238.229; 13.E.238.230; 13.E.238.231; 13.E.238.236; 13.E.238.237; 13.E.238.238; 13.E.238.239; 13.E.238.154; 13.E.238.157; 13.E.238.166; 13.E.238.169; 13.E.238.172; 13.E.238.175; 13.E.238.240; 13.E.238.244; 13.E.239.228; 13.E.239.229; 13.E.239.230; 13.E.239.231; 13.E.239.236; 13.E.239.237; 13.E.239.238; 13.E.239.239; 13.E.239.154; 13.E.239.157; 13.E.239.166; 13.E.239.169; 13.E.239.172; 13.E.239.175; 13.E.239.240; 13.E.239.244; 13.E.154.228; 13.E.154.229; 13.E.154.230; 13.E.154.231; 13.E.154.236; 13.E.154.237; 13.E.154.238; 13.E.154.239; 13.E.154.154; 13.E.154.157; 13.E.154.166; 13.E.154.169; 13.E.154.172; 13.E.154.175; 13.E.154.240; 13.E.154.244; 13.E.157.228; 13.E.157.229; 13.E.157.230; 13.E.157.231; 13.E.157.236; 13.E.157.237; 13.E.157.238; 13.E.157.239; 13.E.157.154; 13.E.157.157; 13.E.157.166; 13.E.157.169; 13.E.157.172; 13.E.157.175; 13.E.157.240; 13.E.157.244; 13.E.166.228; 13.E.166.229; 13.E.166.230; 13.E.166.231; 13.E.166.236; 13.E.166.237; 13.E.166.238; 13.E.166.239; 13.E.166.154; 13.E.166.157; 13.E.166.166; 13.E.166.169; 13.E.166.172; 13.E.166.175; 13.E.166.240; 13.E.166.244; 13.E.169.228; 13.E.169.229; 13.E.169.230; 13.E.169.231; 13.E.169.236; 13.E.169.237; 13.E.169.238; 13.E.169.239; 13.E.169.154; 13.E.169.157; 13.E.169.166; 13.E.169.169; 13.E.169.172; 13.E.169.175; 13.E.169.240; 13.E.169.244; 13.E.172.228; 13.E.172.229; 13.E.172.230; 13.E.172.231; 13.E.172.236; 13.E.172.237; 13.E.172.238; 13.E.172.239; 13.E.172.154; 13.E.172.157; 13.E.172.166; 13.E.172.169; 13.E.172.172; 13.E.172.175; 13.E.172.240; 13.E.172.244; 13.E.175.228; 13.E.175.229; 13.E.175.230; 13.E.175.231; 13.E.175.236; 13.E.175.237; 13.E.175.238; 13.E.175.239; 13.E.175.154; 13.E.175.157; 13.E.175.166; 13.E.175.169; 13.E.175.172; 13.E.175.175; 13.E.175.240; 13.E.175.244; 13.E.240.228; 13.E.240.229; 13.E.240.230; 13.E.240.231; 13.E.240.236; 13.E.240.237; 13.E.240.238; 13.E.240.239; 13.E.240.154; 13.E.240.157; 13.E.240.166; 13.E.240.169; 13.E.240.172; 13.E.240.175; 13.E.240.240; 13.E.240.244; 13.E.244.228; 13.E.244.229; 13.E.244.230; 13.E.244.231; 13.E.244.236; 13.E.244.237; 13.E.244.238; 13.E.244.239; 13.E.244.154; 13.E.244.157; 13.E.244.166; 13.E.244.169; 13.E.244.172; 13.E.244.175; 13.E.244.240; 13.E.244.244。

【 0 8 9 7 】

(13.Gのプロドラッグ)

13.G.228.228; 13.G.228.229; 13.G.228.230; 13.G.228.231; 13.G.228.236; 13.G.228.237; 13.G.228.238; 13.G.228.239; 13.G.228.154; 13.G.228.157; 13.G.228.166; 13.G.228.169; 13.G.228.172; 13.G.228.175; 13.G.228.240; 13.G.228.244; 13.G.229.228; 13.G.

229.229;13.G.229.230; 13.G.229.231; 13.G.229.236; 13.G.229.237; 13.G.229.238;13.
 G.229.239; 13.G.229.154; 13.G.229.157; 13.G.229.166; 13.G.229.169;13.G.229.172;
 13.G.229.175; 13.G.229.240; 13.G.229.244; 13.G.230.228;13.G.230.229; 13.G.230.23
 0; 13.G.230.231; 13.G.230.236; 13.G.230.237;13.G.230.238; 13.G.230.239; 13.G.230
 .154; 13.G.230.157; 13.G.230.166;13.G.230.169; 13.G.230.172; 13.G.230.175; 13.G.
 230.240; 13.G.230.244;13.G.231.228; 13.G.231.229; 13.G.231.230; 13.G.231.231; 13
 .G.231.236;13.G.231.237; 13.G.231.238; 13.G.231.239; 13.G.231.154; 13.G.231.157;
 13.G.231.166; 13.G.231.169; 13.G.231.172; 13.G.231.175; 13.G.231.240;13.G.231.24
 4; 13.G.236.228; 13.G.236.229; 13.G.236.230; 13.G.236.231;13.G.236.236; 13.G.236
 .237; 13.G.236.238; 13.G.236.239; 13.G.236.154;13.G.236.157; 13.G.236.166; 13.G. 10
 236.169; 13.G.236.172; 13.G.236.175;13.G.236.240; 13.G.236.244; 13.G.237.228; 13
 .G.237.229; 13.G.237.230;13.G.237.231; 13.G.237.236; 13.G.237.237; 13.G.237.238;
 13.G.237.239;13.G.237.154; 13.G.237.157; 13.G.237.166; 13.G.237.169; 13.G.237.1
 72;13.G.237.175; 13.G.237.240; 13.G.237.244; 13.G.238.228; 13.G.238.229;13.G.238
 .230; 13.G.238.231; 13.G.238.236; 13.G.238.237; 13.G.238.238;13.G.238.239; 13.G.
 238.154; 13.G.238.157; 13.G.238.166; 13.G.238.169;13.G.238.172; 13.G.238.175; 13
 .G.238.240; 13.G.238.244; 13.G.239.228;13.G.239.229; 13.G.239.230; 13.G.239.231;
 13.G.239.236; 13.G.239.237;13.G.239.238; 13.G.239.239; 13.G.239.154; 13.G.239.1
 57; 13.G.239.166;13.G.239.169; 13.G.239.172; 13.G.239.175; 13.G.239.240; 13.G.23
 9.244;13.G.154.228; 13.G.154.229; 13.G.154.230; 13.G.154.231; 13.G.154.236;13.G. 20
 154.237; 13.G.154.238; 13.G.154.239; 13.G.154.154; 13.G.154.157;13.G.154.166; 13
 .G.154.169; 13.G.154.172; 13.G.154.175; 13.G.154.240;13.G.154.244; 13.G.157.228;
 13.G.157.229; 13.G.157.230; 13.G.157.231;13.G.157.236; 13.G.157.237; 13.G.157.2
 38; 13.G.157.239; 13.G.157.154;13.G.157.157; 13.G.157.166; 13.G.157.169; 13.G.15
 7.172; 13.G.157.175;13.G.157.240; 13.G.157.244; 13.G.166.228; 13.G.166.229; 13.G
 .166.230;13.G.166.231; 13.G.166.236; 13.G.166.237; 13.G.166.238; 13.G.166.239;13
 .G.166.154; 13.G.166.157; 13.G.166.166; 13.G.166.169; 13.G.166.172;13.G.166.175;
 13.G.166.240; 13.G.166.244; 13.G.169.228; 13.G.169.229;13.G.169.230; 13.G.169.2
 31; 13.G.169.236; 13.G.169.237; 13.G.169.238;13.G.169.239; 13.G.169.154; 13.G.16
 9.157; 13.G.169.166; 13.G.169.169;13.G.169.172; 13.G.169.175; 13.G.169.240; 13.G 30
 .169.244; 13.G.172.228;13.G.172.229; 13.G.172.230; 13.G.172.231; 13.G.172.236; 1
 3.G.172.237;13.G.172.238; 13.G.172.239; 13.G.172.154; 13.G.172.157; 13.G.172.166
 ;13.G.172.169; 13.G.172.172; 13.G.172.175; 13.G.172.240; 13.G.172.244;13.G.175.2
 28; 13.G.175.229; 13.G.175.230; 13.G.175.231; 13.G.175.236;13.G.175.237; 13.G.17
 5.238; 13.G.175.239; 13.G.175.154; 13.G.175.157;13.G.175.166; 13.G.175.169; 13.G
 .175.172; 13.G.175.175; 13.G.175.240;13.G.175.244; 13.G.240.228; 13.G.240.229; 1
 3.G.240.230; 13.G.240.231;13.G.240.236; 13.G.240.237; 13.G.240.238; 13.G.240.239
 ; 13.G.240.154;13.G.240.157; 13.G.240.166; 13.G.240.169; 13.G.240.172; 13.G.240.
 175;13.G.240.240; 13.G.240.244; 13.G.244.228; 13.G.244.229; 13.G.244.230;13.G.24
 4.231; 13.G.244.236; 13.G.244.237; 13.G.244.238; 13.G.244.239;13.G.244.154; 13.G 40
 .244.157; 13.G.244.166; 13.G.244.169; 13.G.244.172;13.G.244.175; 13.G.244.240; 1
 3.G.244.244。

【0898】

(13.Iのプロドラッグ)

13.I.228.228; 13.I.228.229; 13.I.228.230; 13.I.228.231;13.I.228.236; 13.I.228.23
 7; 13.I.228.238; 13.I.228.239; 13.I.228.154;13.I.228.157; 13.I.228.166; 13.I.228
 .169; 13.I.228.172; 13.I.228.175;13.I.228.240; 13.I.228.244; 13.I.229.228; 13.I.
 229.229; 13.I.229.230;13.I.229.231; 13.I.229.236; 13.I.229.237; 13.I.229.238; 13
 .I.229.239;13.I.229.154; 13.I.229.157; 13.I.229.166; 13.I.229.169; 13.I.229.172;
 13.I.229.175; 13.I.229.240; 13.I.229.244; 13.I.230.228; 13.I.230.229;13.I.230.23 50

0; 13.I.230.231; 13.I.230.236; 13.I.230.237; 13.I.230.238; 13.I.230.239; 13.I.230.154; 13.I.230.157; 13.I.230.166; 13.I.230.169; 13.I.230.172; 13.I.230.175; 13.I.230.240; 13.I.230.244; 13.I.231.228; 13.I.231.229; 13.I.231.230; 13.I.231.231; 13.I.231.236; 13.I.231.237; 13.I.231.238; 13.I.231.239; 13.I.231.154; 13.I.231.157; 13.I.231.166; 13.I.231.169; 13.I.231.172; 13.I.231.175; 13.I.231.240; 13.I.231.244; 13.I.236.228; 13.I.236.229; 13.I.236.230; 13.I.236.231; 13.I.236.236; 13.I.236.237; 13.I.236.238; 13.I.236.239; 13.I.236.154; 13.I.236.157; 13.I.236.166; 13.I.236.169; 13.I.236.172; 13.I.236.175; 13.I.236.240; 13.I.236.244; 13.I.237.228; 13.I.237.229; 13.I.237.230; 13.I.237.231; 13.I.237.236; 13.I.237.237; 13.I.237.238; 13.I.237.239; 13.I.237.154; 13.I.237.157; 13.I.237.166; 13.I.237.169; 13.I.237.172; 13.I.237.175; 13.I.237.240; 13.I.237.244; 13.I.238.228; 13.I.238.229; 13.I.238.230; 13.I.238.231; 13.I.238.236; 13.I.238.237; 13.I.238.238; 13.I.238.239; 13.I.238.154; 13.I.238.157; 13.I.238.166; 13.I.238.169; 13.I.238.172; 13.I.238.175; 13.I.238.240; 13.I.238.244; 13.I.239.228; 13.I.239.229; 13.I.239.230; 13.I.239.231; 13.I.239.236; 13.I.239.237; 13.I.239.238; 13.I.239.239; 13.I.239.154; 13.I.239.157; 13.I.239.166; 13.I.239.169; 13.I.239.172; 13.I.239.175; 13.I.239.240; 13.I.239.244; 13.I.154.228; 13.I.154.229; 13.I.154.230; 13.I.154.231; 13.I.154.236; 13.I.154.237; 13.I.154.238; 13.I.154.239; 13.I.154.154; 13.I.154.157; 13.I.154.166; 13.I.154.169; 13.I.154.172; 13.I.154.175; 13.I.154.240; 13.I.154.244; 13.I.157.228; 13.I.157.229; 13.I.157.230; 13.I.157.231; 13.I.157.236; 13.I.157.237; 13.I.157.238; 13.I.157.239; 13.I.157.154; 13.I.157.157; 13.I.157.166; 13.I.157.169; 13.I.157.172; 13.I.157.175; 13.I.157.240; 13.I.157.244; 13.I.166.228; 13.I.166.229; 13.I.166.230; 13.I.166.231; 13.I.166.236; 13.I.166.237; 13.I.166.238; 13.I.166.239; 13.I.166.154; 13.I.166.157; 13.I.166.166; 13.I.166.169; 13.I.166.172; 13.I.166.175; 13.I.166.240; 13.I.166.244; 13.I.169.228; 13.I.169.229; 13.I.169.230; 13.I.169.231; 13.I.169.236; 13.I.169.237; 13.I.169.238; 13.I.169.239; 13.I.169.154; 13.I.169.157; 13.I.169.166; 13.I.169.169; 13.I.169.172; 13.I.169.175; 13.I.169.240; 13.I.169.244; 13.I.172.228; 13.I.172.229; 13.I.172.230; 13.I.172.231; 13.I.172.236; 13.I.172.237; 13.I.172.238; 13.I.172.239; 13.I.172.154; 13.I.172.157; 13.I.172.166; 13.I.172.169; 13.I.172.172; 13.I.172.175; 13.I.172.240; 13.I.172.244; 13.I.175.228; 13.I.175.229; 13.I.175.230; 13.I.175.231; 13.I.175.236; 13.I.175.237; 13.I.175.238; 13.I.175.239; 13.I.175.154; 13.I.175.157; 13.I.175.166; 13.I.175.169; 13.I.175.172; 13.I.175.175; 13.I.175.240; 13.I.175.244; 13.I.240.228; 13.I.240.229; 13.I.240.230; 13.I.240.231; 13.I.240.236; 13.I.240.237; 13.I.240.238; 13.I.240.239; 13.I.240.154; 13.I.240.157; 13.I.240.166; 13.I.240.169; 13.I.240.172; 13.I.240.175; 13.I.240.240; 13.I.240.244; 13.I.244.228; 13.I.244.229; 13.I.244.230; 13.I.244.231; 13.I.244.236; 13.I.244.237; 13.I.244.238; 13.I.244.239; 13.I.244.154; 13.I.244.157; 13.I.244.166; 13.I.244.169; 13.I.244.172; 13.I.244.175; 13.I.244.240; 13.I.244.244。

【0899】

(13.Jのプロドラッグ)

13.J.228.228; 13.J.228.229; 13.J.228.230; 13.J.228.231; 13.J.228.236; 13.J.228.237; 13.J.228.238; 13.J.228.239; 13.J.228.154; 13.J.228.157; 13.J.228.166; 13.J.228.169; 13.J.228.172; 13.J.228.175; 13.J.228.240; 13.J.228.244; 13.J.229.228; 13.J.229.229; 13.J.229.230; 13.J.229.231; 13.J.229.236; 13.J.229.237; 13.J.229.238; 13.J.229.239; 13.J.229.154; 13.J.229.157; 13.J.229.166; 13.J.229.169; 13.J.229.172; 13.J.229.175; 13.J.229.240; 13.J.229.244; 13.J.230.228; 13.J.230.229; 13.J.230.230; 13.J.230.231; 13.J.230.236; 13.J.230.237; 13.J.230.238; 13.J.230.239; 13.J.230.154; 13.J.230.157; 13.J.230.166; 13.J.230.169; 13.J.230.172; 13.J.230.175; 13.J.230.240; 13.J.230.244; 13.J.231.228; 13.J.231.229; 13.J.231.230; 13.J.231.231; 13

.J.231.236; 13.J.231.237;13.J.231.238; 13.J.231.239; 13.J.231.154; 13.J.231.157;
 13.J.231.166;13.J.231.169; 13.J.231.172; 13.J.231.175; 13.J.231.240; 13.J.231.2
 44;13.J.236.228; 13.J.236.229; 13.J.236.230; 13.J.236.231; 13.J.236.236;13.J.236
 .237; 13.J.236.238; 13.J.236.239; 13.J.236.154; 13.J.236.157;13.J.236.166; 13.J.
 236.169; 13.J.236.172; 13.J.236.175; 13.J.236.240;13.J.236.244; 13.J.237.228; 13
 .J.237.229; 13.J.237.230; 13.J.237.231;13.J.237.236; 13.J.237.237; 13.J.237.238;
 13.J.237.239; 13.J.237.154;13.J.237.157; 13.J.237.166; 13.J.237.169; 13.J.237.1
 72; 13.J.237.175;13.J.237.240; 13.J.237.244; 13.J.238.228; 13.J.238.229; 13.J.23
 8.230;13.J.238.231; 13.J.238.236; 13.J.238.237; 13.J.238.238; 13.J.238.239;13.J.
 238.154; 13.J.238.157; 13.J.238.166; 13.J.238.169; 13.J.238.172;13.J.238.175; 13 10
 .J.238.240; 13.J.238.244; 13.J.239.228; 13.J.239.229;13.J.239.230; 13.J.239.231;
 13.J.239.236; 13.J.239.237; 13.J.239.238;13.J.239.239; 13.J.239.154; 13.J.239.1
 57; 13.J.239.166; 13.J.239.169;13.J.239.172; 13.J.239.175; 13.J.239.240; 13.J.23
 9.244; 13.J.154.228;13.J.154.229; 13.J.154.230; 13.J.154.231; 13.J.154.236; 13.J
 .154.237;13.J.154.238; 13.J.154.239; 13.J.154.154; 13.J.154.157; 13.J.154.166;13
 .J.154.169; 13.J.154.172; 13.J.154.175; 13.J.154.240; 13.J.154.244;13.J.157.228;
 13.J.157.229; 13.J.157.230; 13.J.157.231; 13.J.157.236;13.J.157.237; 13.J.157.2
 38; 13.J.157.239; 13.J.157.154; 13.J.157.157;13.J.157.166; 13.J.157.169; 13.J.15
 7.172; 13.J.157.175; 13.J.157.240;13.J.157.244; 13.J.166.228; 13.J.166.229; 13.J
 .166.230; 13.J.166.231;13.J.166.236; 13.J.166.237; 13.J.166.238; 13.J.166.239; 1 20
 3.J.166.154;13.J.166.157; 13.J.166.166; 13.J.166.169; 13.J.166.172; 13.J.166.175
 ;13.J.166.240; 13.J.166.244; 13.J.169.228; 13.J.169.229; 13.J.169.230;13.J.169.2
 31; 13.J.169.236; 13.J.169.237; 13.J.169.238; 13.J.169.239; 13.J.169.154;13.J.16
 9.157; 13.J.169.166; 13.J.169.169; 13.J.169.172; 13.J.169.175;13.J.169.240; 13.J
 .169.244; 13.J.172.228; 13.J.172.229; 13.J.172.230;13.J.172.231; 13.J.172.236; 1
 3.J.172.237; 13.J.172.238; 13.J.172.239;13.J.172.154; 13.J.172.157; 13.J.172.166
 ; 13.J.172.169; 13.J.172.172;13.J.172.175; 13.J.172.240; 13.J.172.244; 13.J.175.
 228; 13.J.175.229;13.J.175.230; 13.J.175.231; 13.J.175.236; 13.J.175.237; 13.J.1
 75.238;13.J.175.239; 13.J.175.154; 13.J.175.157; 13.J.175.166; 13.J.175.169;13.J
 .175.172; 13.J.175.175; 13.J.175.240; 13.J.175.244; 13.J.240.228;13.J.240.229; 1 30
 3.J.240.230; 13.J.240.231; 13.J.240.236; 13.J.240.237;13.J.240.238; 13.J.240.239
 ; 13.J.240.154; 13.J.240.157; 13.J.240.166;13.J.240.169; 13.J.240.172; 13.J.240.
 175; 13.J.240.240; 13.J.240.244;13.J.244.228; 13.J.244.229; 13.J.244.230; 13.J.2
 44.231; 13.J.244.236;13.J.244.237; 13.J.244.238; 13.J.244.239; 13.J.244.154; 13.
 J.244.157;13.J.244.166; 13.J.244.169; 13.J.244.172; 13.J.244.175; 13.J.244.240;1
 3.J.244.244。

【0900】

(13.Lのプロドラッグ)

13.L.228.228; 13.L.228.229; 13.L.228.230;13.L.228.231; 13.L.228.236; 13.L.228.23
 7; 13.L.228.238; 13.L.228.239;13.L.228.154; 13.L.228.157; 13.L.228.166; 13.L.228 40
 .169; 13.L.228.172;13.L.228.175; 13.L.228.240; 13.L.228.244; 13.L.229.228; 13.L.
 229.229;13.L.229.230; 13.L.229.231; 13.L.229.236; 13.L.229.237; 13.L.229.238;13.
 L.229.239; 13.L.229.154; 13.L.229.157; 13.L.229.166; 13.L.229.169;13.L.229.172;
 13.L.229.175; 13.L.229.240; 13.L.229.244; 13.L.230.228;13.L.230.229; 13.L.230.23
 0; 13.L.230.231; 13.L.230.236; 13.L.230.237;13.L.230.238; 13.L.230.239; 13.L.230
 .154; 13.L.230.157; 13.L.230.166;13.L.230.169; 13.L.230.172; 13.L.230.175; 13.L.
 230.240; 13.L.230.244;13.L.231.228; 13.L.231.229; 13.L.231.230; 13.L.231.231; 13
 .L.231.236;13.L.231.237; 13.L.231.238; 13.L.231.239; 13.L.231.154; 13.L.231.157;
 13.L.231.166; 13.L.231.169; 13.L.231.172; 13.L.231.175; 13.L.231.240;13.L.231.24
 4; 13.L.236.228; 13.L.236.229; 13.L.236.230; 13.L.236.231;13.L.236.236; 13.L.236 50

30

(13.0のプロドラッグ)

50

13.0.237.239;13.0.237.154; 13.0.237.157; 13.0.237.166; 13.0.237.169; 13.0.237.172;13.0.237.175; 13.0.237.240; 13.0.237.244; 13.0.238.228; 13.0.238.229;13.0.238.230; 13.0.238.231; 13.0.238.236; 13.0.238.237; 13.0.238.238;13.0.238.239; 13.0.238.154; 13.0.238.157; 13.0.238.166; 13.0.238.169;13.0.238.172; 13.0.238.175; 13.0.238.240; 13.0.238.244; 13.0.239.228;13.0.239.229; 13.0.239.230; 13.0.239.231; 13.0.239.236; 13.0.239.237;13.0.239.238; 13.0.239.239; 13.0.239.154; 13.0.239.157; 13.0.239.166;13.0.239.169; 13.0.239.172; 13.0.239.175; 13.0.239.240; 13.0.239.244;13.0.154.228; 13.0.154.229; 13.0.154.230; 13.0.154.231; 13.0.154.236;13.0.154.237; 13.0.154.238; 13.0.154.239; 13.0.154.154; 13.0.154.157;13.0.154.166; 13.0.154.169; 13.0.154.172; 13.0.154.175; 13.0.154.240;13.0.154.244; 13.0.157.228; 13.0.157.229; 13.0.157.230; 13.0.157.231;13.0.157.236; 13.0.157.237; 13.0.157.238; 13.0.157.239; 13.0.157.154;13.0.157.157; 13.0.157.166; 13.0.157.169; 13.0.157.172; 13.0.157.175;13.0.157.240; 13.0.157.244; 13.0.166.228; 13.0.166.229; 13.0.166.230;13.0.166.231; 13.0.166.236; 13.0.166.237; 13.0.166.238; 13.0.166.239;13.0.166.154; 13.0.166.157; 13.0.166.166; 13.0.166.169; 13.0.166.172;13.0.166.175; 13.0.166.240; 13.0.166.244; 13.0.169.228; 13.0.169.229;13.0.169.230; 13.0.169.231; 13.0.169.236; 13.0.169.237; 13.0.169.238;13.0.169.239; 13.0.169.154; 13.0.169.157; 13.0.169.166; 13.0.169.169;13.0.169.172; 13.0.169.175; 13.0.169.240; 13.0.169.244; 13.0.172.228;13.0.172.229; 13.0.172.230; 13.0.172.231; 13.0.172.236; 13.0.172.237;13.0.172.238; 13.0.172.239; 13.0.172.154; 13.0.172.157; 13.0.172.166; 13.0.172.169; 13.0.172.172; 13.0.172.175; 13.0.172.240; 13.0.172.244;13.0.175.228; 13.0.175.229; 13.0.175.230; 13.0.175.231; 13.0.175.236;13.0.175.237; 13.0.175.238; 13.0.175.239; 13.0.175.154; 13.0.175.157;13.0.175.166; 13.0.175.169; 13.0.175.172; 13.0.175.175; 13.0.175.240;13.0.175.244; 13.0.240.228; 13.0.240.229; 13.0.240.230; 13.0.240.231;13.0.240.236; 13.0.240.237; 13.0.240.238; 13.0.240.239; 13.0.240.154;13.0.240.157; 13.0.240.166; 13.0.240.169; 13.0.240.172; 13.0.240.175;13.0.240.240; 13.0.240.244; 13.0.244.228; 13.0.244.229; 13.0.244.230;13.0.244.231; 13.0.244.236; 13.0.244.237; 13.0.244.238; 13.0.244.239;13.0.244.154; 13.0.244.157; 13.0.244.166; 13.0.244.169; 13.0.244.172;13.0.244.175; 13.0.244.240; 13.0.244.244。

10

20

30

【0902】

(13.Pのプロドラッグ)

13.P.228.228; 13.P.228.229; 13.P.228.230;13.P.228.231; 13.P.228.236; 13.P.228.237; 13.P.228.238; 13.P.228.239;13.P.228.154; 13.P.228.157; 13.P.228.166; 13.P.228.169; 13.P.228.172;13.P.228.175; 13.P.228.240; 13.P.228.244; 13.P.229.228; 13.P.229.229;13.P.229.230; 13.P.229.231; 13.P.229.236; 13.P.229.237; 13.P.229.238;13.P.229.239; 13.P.229.154; 13.P.229.157; 13.P.229.166; 13.P.229.169;13.P.229.172; 13.P.229.175; 13.P.229.240; 13.P.229.244; 13.P.230.228;13.P.230.229; 13.P.230.230; 13.P.230.231; 13.P.230.236; 13.P.230.237;13.P.230.238; 13.P.230.239; 13.P.230.154; 13.P.230.157; 13.P.230.166;13.P.230.169; 13.P.230.172; 13.P.230.175; 13.P.230.240; 13.P.230.244;13.P.231.228; 13.P.231.229; 13.P.231.230; 13.P.231.231; 13.P.231.236; 13.P.231.237;13.P.231.238; 13.P.231.239; 13.P.231.154; 13.P.231.157; 13.P.231.166;13.P.231.169; 13.P.231.172; 13.P.231.175; 13.P.231.240; 13.P.231.244;13.P.236.228; 13.P.236.229; 13.P.236.230; 13.P.236.231; 13.P.236.236;13.P.236.237; 13.P.236.238; 13.P.236.239; 13.P.236.154; 13.P.236.157;13.P.236.166; 13.P.236.169; 13.P.236.172; 13.P.236.175; 13.P.236.240;13.P.236.244; 13.P.237.228; 13.P.237.229; 13.P.237.230; 13.P.237.231;13.P.237.236; 13.P.237.237; 13.P.237.238; 13.P.237.239; 13.P.237.154;13.P.237.157; 13.P.237.166; 13.P.237.169; 13.P.237.172; 13.P.237.175;13.P.237.240; 13.P.237.244; 13.P.238.228; 13.P.238.229; 13.P.238.230;13.P.238.231; 13.P.238.236; 13.P.238.237; 13.P.238.238; 13.P.238.239;13.P.

40

50

238.154; 13.P.238.157; 13.P.238.166; 13.P.238.169; 13.P.238.172;13.P.238.175; 13.P.238.240; 13.P.238.244; 13.P.239.228; 13.P.239.229;13.P.239.230; 13.P.239.231; 13.P.239.236; 13.P.239.237; 13.P.239.238;13.P.239.239; 13.P.239.154; 13.P.239.157; 13.P.239.166; 13.P.239.169;13.P.239.172; 13.P.239.175; 13.P.239.240; 13.P.239.244; 13.P.154.228;13.P.154.229; 13.P.154.230; 13.P.154.231; 13.P.154.236; 13.P.154.237;13.P.154.238; 13.P.154.239; 13.P.154.154; 13.P.154.157; 13.P.154.166;13.P.154.169; 13.P.154.172; 13.P.154.175; 13.P.154.240; 13.P.154.244; 13.P.157.228;13.P.157.229; 13.P.157.230; 13.P.157.231; 13.P.157.236; 13.P.157.237;13.P.157.238; 13.P.157.239; 13.P.157.154; 13.P.157.157; 13.P.157.166;13.P.157.169; 13.P.157.172; 13.P.157.175; 13.P.157.240; 13.P.157.244;13.P.166.228; 13.P.166.229; 13.P.166.230; 13.P.166.231; 13.P.166.236;13.P.166.237; 13.P.166.238; 13.P.166.239; 13.P.166.154; 13.P.166.157;13.P.166.166; 13.P.166.169; 13.P.166.172; 13.P.166.175; 13.P.166.240;13.P.166.244; 13.P.169.228; 13.P.169.229; 13.P.169.230; 13.P.169.231;13.P.169.236; 13.P.169.237; 13.P.169.238; 13.P.169.239; 13.P.169.154;13.P.169.157; 13.P.169.166; 13.P.169.169; 13.P.169.172; 13.P.169.175;13.P.169.240; 13.P.169.244; 13.P.172.228; 13.P.172.229; 13.P.172.230;13.P.172.231; 13.P.172.236; 13.P.172.237; 13.P.172.238; 13.P.172.239;13.P.172.154; 13.P.172.157; 13.P.172.166; 13.P.172.169; 13.P.172.172;13.P.172.175; 13.P.172.240; 13.P.172.244; 13.P.175.228; 13.P.175.229;13.P.175.230; 13.P.175.231; 13.P.175.236; 13.P.175.237; 13.P.175.238;13.P.175.239; 13.P.175.154; 13.P.175.157; 13.P.175.166; 13.P.175.169;13.P.175.172; 13.P.175.175; 13.P.175.240; 13.P.175.244; 13.P.240.228;13.P.240.229; 13.P.240.230; 13.P.240.231; 13.P.240.236; 13.P.240.237;13.P.240.238; 13.P.240.239; 13.P.240.154; 13.P.240.157; 13.P.240.166;13.P.240.169; 13.P.240.172; 13.P.240.175; 13.P.240.240; 13.P.240.244;13.P.244.228; 13.P.244.229; 13.P.244.230; 13.P.244.231; 13.P.244.236;13.P.244.237; 13.P.244.238; 13.P.244.239; 13.P.244.154; 13.P.244.157;13.P.244.166; 13.P.244.169; 13.P.244.172; 13.P.244.175; 13.P.244.240;13.P.244.244。

【0903】

(13.Uのプロドラッグ)

13.U.228.228; 13.U.228.229; 13.U.228.230;13.U.228.231; 13.U.228.236; 13.U.228.237; 13.U.228.238; 13.U.228.239;13.U.228.154; 13.U.228.157; 13.U.228.166; 13.U.228.169; 13.U.228.172;13.U.228.175; 13.U.228.240; 13.U.228.244; 13.U.229.228; 13.U.229.229;13.U.229.230; 13.U.229.231; 13.U.229.236; 13.U.229.237; 13.U.229.238;13.U.229.239; 13.U.229.154; 13.U.229.157; 13.U.229.166; 13.U.229.169;13.U.229.172; 13.U.229.175; 13.U.229.240; 13.U.229.244; 13.U.230.228;13.U.230.229; 13.U.230.230; 13.U.230.231; 13.U.230.236; 13.U.230.237;13.U.230.238; 13.U.230.239; 13.U.230.154; 13.U.230.157; 13.U.230.166;13.U.230.169; 13.U.230.172; 13.U.230.175; 13.U.230.240; 13.U.230.244;13.U.231.228; 13.U.231.229; 13.U.231.230; 13.U.231.231; 13.U.231.236;13.U.231.237; 13.U.231.238; 13.U.231.239; 13.U.231.154; 13.U.231.157; 13.U.231.166; 13.U.231.169; 13.U.231.172; 13.U.231.175; 13.U.231.240;13.U.231.244; 13.U.236.228; 13.U.236.229; 13.U.236.230; 13.U.236.231;13.U.236.236; 13.U.236.237; 13.U.236.238; 13.U.236.239; 13.U.236.154;13.U.236.157; 13.U.236.166; 13.U.236.169; 13.U.236.172; 13.U.236.175;13.U.236.240; 13.U.236.244; 13.U.237.228; 13.U.237.229; 13.U.237.230;13.U.237.231; 13.U.237.236; 13.U.237.237; 13.U.237.238; 13.U.237.239; 13.U.237.154;13.U.237.157; 13.U.237.166; 13.U.237.169; 13.U.237.172; 13.U.237.175;13.U.237.240; 13.U.237.244; 13.U.238.228; 13.U.238.229; 13.U.238.230;13.U.238.231; 13.U.238.236; 13.U.238.237; 13.U.238.238; 13.U.238.239;13.U.238.154; 13.U.238.157; 13.U.238.166; 13.U.238.169; 13.U.238.172;13.U.238.175; 13.U.238.240; 13.U.238.244; 13.U.239.228; 13.U.239.229;13.U.239.230; 13.U.239.231; 13.U.239.236; 13.U.239.237; 13.U.239.238;13.U.239.239; 13.U.239.154; 13.U.239.157; 13.U.239.166; 13.U.239.169; 13.U.239.172; 13.U.239.175; 13.U.239.240; 13.U.239.244; 13.U.240.228; 13.U.240.229; 13.U.240.230; 13.U.240.231; 13.U.240.236; 13.U.240.237; 13.U.240.238; 13.U.240.239; 13.U.240.154; 13.U.240.157; 13.U.240.166; 13.U.240.169; 13.U.240.172; 13.U.240.175; 13.U.240.240; 13.U.240.244; 13.U.244.228; 13.U.244.229; 13.U.244.230; 13.U.244.231; 13.U.244.236; 13.U.244.237; 13.U.244.238; 13.U.244.239; 13.U.244.154; 13.U.244.157; 13.U.244.166; 13.U.244.169; 13.U.244.172; 13.U.244.175; 13.U.244.240; 13.U.244.244。

57; 13.U.239.166; 13.U.239.169; 13.U.239.172; 13.U.239.175; 13.U.239.240; 13.U.239.244; 13.U.154.228; 13.U.154.229; 13.U.154.230; 13.U.154.231; 13.U.154.236; 13.U.154.237; 13.U.154.238; 13.U.154.239; 13.U.154.154; 13.U.154.157; 13.U.154.166; 13.U.154.169; 13.U.154.172; 13.U.154.175; 13.U.154.240; 13.U.154.244; 13.U.157.228; 13.U.157.229; 13.U.157.230; 13.U.157.231; 13.U.157.236; 13.U.157.237; 13.U.157.238; 13.U.157.239; 13.U.157.154; 13.U.157.157; 13.U.157.166; 13.U.157.169; 13.U.157.172; 13.U.157.175; 13.U.157.240; 13.U.157.244; 13.U.166.228; 13.U.166.229; 13.U.166.230; 13.U.166.231; 13.U.166.236; 13.U.166.237; 13.U.166.238; 13.U.166.239; 13.U.166.154; 13.U.166.157; 13.U.166.166; 13.U.166.169; 13.U.166.172; 13.U.166.175; 13.U.166.240; 13.U.166.244; 13.U.169.228; 13.U.169.229; 13.U.169.230; 13.U.169.231; 13.U.169.236; 13.U.169.237; 13.U.169.238; 13.U.169.239; 13.U.169.154; 13.U.169.157; 13.U.169.166; 13.U.169.169; 13.U.169.172; 13.U.169.175; 13.U.169.240; 13.U.169.244; 13.U.172.228; 13.U.172.229; 13.U.172.230; 13.U.172.231; 13.U.172.236; 13.U.172.237; 13.U.172.238; 13.U.172.239; 13.U.172.154; 13.U.172.157; 13.U.172.166; 13.U.172.169; 13.U.172.172; 13.U.172.175; 13.U.172.240; 13.U.172.244; 13.U.175.228; 13.U.175.229; 13.U.175.230; 13.U.175.231; 13.U.175.236; 13.U.175.237; 13.U.175.238; 13.U.175.239; 13.U.175.154; 13.U.175.157; 13.U.175.166; 13.U.175.169; 13.U.175.172; 13.U.175.175; 13.U.175.240; 13.U.175.244; 13.U.240.228; 13.U.240.229; 13.U.240.230; 13.U.240.231; 13.U.240.236; 13.U.240.237; 13.U.240.238; 13.U.240.239; 13.U.240.154; 13.U.240.157; 13.U.240.166; 13.U.240.169; 13.U.240.172; 13.U.240.175; 13.U.240.240; 13.U.240.244; 13.U.244.228; 13.U.244.229; 13.U.244.230; 13.U.244.231; 13.U.244.236; 13.U.244.237; 13.U.244.238; 13.U.244.239; 13.U.244.154; 13.U.244.157; 13.U.244.166; 13.U.244.169; 13.U.244.172; 13.U.244.175; 13.U.244.240; 13.U.244.244。

【0904】

(13.Wのプロドラッグ)

13.W.228.228; 13.W.228.229; 13.W.228.230; 13.W.228.231; 13.W.228.236; 13.W.228.237; 13.W.228.238; 13.W.228.239; 13.W.228.154; 13.W.228.157; 13.W.228.166; 13.W.228.169; 13.W.228.172; 13.W.228.175; 13.W.228.240; 13.W.228.244; 13.W.229.228; 13.W.229.229; 13.W.229.230; 13.W.229.231; 13.W.229.236; 13.W.229.237; 13.W.229.238; 13.W.229.239; 13.W.229.154; 13.W.229.157; 13.W.229.166; 13.W.229.169; 13.W.229.172; 13.W.229.175; 13.W.229.240; 13.W.229.244; 13.W.230.228; 13.W.230.229; 13.W.230.230; 13.W.230.231; 13.W.230.236; 13.W.230.237; 13.W.230.238; 13.W.230.239; 13.W.230.154; 13.W.230.157; 13.W.230.166; 13.W.230.169; 13.W.230.172; 13.W.230.175; 13.W.230.240; 13.W.230.244; 13.W.231.228; 13.W.231.229; 13.W.231.230; 13.W.231.231; 13.W.231.236; 13.W.231.237; 13.W.231.238; 13.W.231.239; 13.W.231.154; 13.W.231.157; 13.W.231.166; 13.W.231.169; 13.W.231.172; 13.W.231.175; 13.W.231.240; 13.W.231.244; 13.W.236.228; 13.W.236.229; 13.W.236.230; 13.W.236.231; 13.W.236.236; 13.W.236.237; 13.W.236.238; 13.W.236.239; 13.W.236.154; 13.W.236.157; 13.W.236.166; 13.W.236.169; 13.W.236.172; 13.W.236.175; 13.W.236.240; 13.W.236.244; 13.W.237.228; 13.W.237.229; 13.W.237.230; 13.W.237.231; 13.W.237.236; 13.W.237.237; 13.W.237.238; 13.W.237.239; 13.W.237.154; 13.W.237.157; 13.W.237.166; 13.W.237.169; 13.W.237.172; 13.W.237.175; 13.W.237.240; 13.W.237.244; 13.W.238.228; 13.W.238.229; 13.W.238.230; 13.W.238.231; 13.W.238.236; 13.W.238.237; 13.W.238.238; 13.W.238.239; 13.W.238.154; 13.W.238.157; 13.W.238.166; 13.W.238.169; 13.W.238.172; 13.W.238.175; 13.W.238.240; 13.W.238.244; 13.W.239.228; 13.W.239.229; 13.W.239.230; 13.W.239.231; 13.W.239.236; 13.W.239.237; 13.W.239.238; 13.W.239.239; 13.W.239.154; 13.W.239.157; 13.W.239.166; 13.W.239.169; 13.W.239.172; 13.W.239.175; 13.W.239.240; 13.W.239.244; 13.W.154.228; 13.W.154.229; 13.W.154.230; 13.W.154.231; 13.W.154.236; 13.W.154.237; 13.W.154.238; 13.W.154.239; 13.W.154.154; 13.W.154.157; 13.W.154.166; 13

20

(13.Yのプロドラッグ)

50

7.172; 13.Y.157.175; 13.Y.157.240; 13.Y.157.244; 13.Y.166.228; 13.Y.166.229; 13.Y.166.230; 13.Y.166.231; 13.Y.166.236; 13.Y.166.237; 13.Y.166.238; 13.Y.166.239; 13.Y.166.154; 13.Y.166.157; 13.Y.166.166; 13.Y.166.169; 13.Y.166.172; 13.Y.166.175; 13.Y.166.240; 13.Y.166.244; 13.Y.169.228; 13.Y.169.229; 13.Y.169.230; 13.Y.169.231; 13.Y.169.236; 13.Y.169.237; 13.Y.169.238; 13.Y.169.239; 13.Y.169.154; 13.Y.169.157; 13.Y.169.166; 13.Y.169.169; 13.Y.169.172; 13.Y.169.175; 13.Y.169.240; 13.Y.169.244; 13.Y.172.228; 13.Y.172.229; 13.Y.172.230; 13.Y.172.231; 13.Y.172.236; 13.Y.172.237; 13.Y.172.238; 13.Y.172.239; 13.Y.172.154; 13.Y.172.157; 13.Y.172.166; 13.Y.172.169; 13.Y.172.172; 13.Y.172.175; 13.Y.172.240; 13.Y.172.244; 13.Y.175.228; 13.Y.175.229; 13.Y.175.230; 13.Y.175.231; 13.Y.175.236; 13.Y.175.237; 13.Y.175.238; 13.Y.175.239; 13.Y.175.154; 13.Y.175.157; 13.Y.175.166; 13.Y.175.169; 13.Y.175.172; 13.Y.175.175; 13.Y.175.240; 13.Y.175.244; 13.Y.240.228; 13.Y.240.229; 13.Y.240.230; 13.Y.240.231; 13.Y.240.236; 13.Y.240.237; 13.Y.240.238; 13.Y.240.239; 13.Y.240.154; 13.Y.240.157; 13.Y.240.166; 13.Y.240.169; 13.Y.240.172; 13.Y.240.175; 13.Y.240.240; 13.Y.240.244; 13.Y.244.228; 13.Y.244.229; 13.Y.244.230; 13.Y.244.231; 13.Y.244.236; 13.Y.244.237; 13.Y.244.238; 13.Y.244.239; 13.Y.244.154; 13.Y.244.157; 13.Y.244.166; 13.Y.244.169; 13.Y.244.172; 13.Y.244.175; 13.Y.244.240; 13.Y.244.244。

【0906】

(14.AHのプロドラッグ)

14.AH.4.157; 14.AH.4.158; 14.AH.4.196; 14.AH.4.223; 14.AH.4.240; 14.AH.4.244; 14.AH.4.243; 14.AH.4.247; 14.AH.5.157; 14.AH.5.158; 14.AH.5.196; 14.AH.5.223; 14.AH.5.240; 14.AH.5.244; 14.AH.5.243; 14.AH.5.247; 14.AH.7.157; 14.AH.7.158; 14.AH.7.196; 14.AH.7.223; 14.AH.7.240; 14.AH.7.244; 14.AH.7.243; 14.AH.7.247; 14.AH.15.157; 14.AH.15.158; 14.AH.15.196; 14.AH.15.223; 14.AH.15.240; 14.AH.15.244; 14.AH.15.243; 14.AH.15.247; 14.AH.16.157; 14.AH.16.158; 14.AH.16.196; 14.AH.16.223; 14.AH.16.240; 14.AH.16.244; 14.AH.16.243; 14.AH.16.247; 14.AH.18.157; 14.AH.18.158; 14.AH.18.196; 14.AH.18.223; 14.AH.18.240; 14.AH.18.244; 14.AH.18.243; 14.AH.18.247; 14.AH.26.157; 14.AH.26.158; 14.AH.26.196; 14.AH.26.223; 14.AH.26.240; 14.AH.26.244; 14.AH.26.243; 14.AH.26.247; 14.AH.27.157; 14.AH.27.158; 14.AH.27.196; 14.AH.27.223; 14.AH.27.240; 14.AH.27.244; 14.AH.27.243; 14.AH.27.247; 14.AH.29.157; 14.AH.29.158; 14.AH.29.196; 14.AH.29.223; 14.AH.29.240; 14.AH.29.244; 14.AH.29.243; 14.AH.29.247; 14.AH.54.157; 14.AH.54.158; 14.AH.54.196; 14.AH.54.223; 14.AH.54.240; 14.AH.54.244; 14.AH.54.243; 14.AH.54.247; 14.AH.55.157; 14.AH.55.158; 14.AH.55.196; 14.AH.55.223; 14.AH.55.240; 14.AH.55.244; 14.AH.55.243; 14.AH.55.247; 14.AH.56.157; 14.AH.56.158; 14.AH.56.196; 14.AH.56.223; 14.AH.56.240; 14.AH.56.244; 14.AH.56.243; 14.AH.56.247; 14.AH.157.157; 14.AH.157.158; 14.AH.157.196; 14.AH.157.223; 14.AH.157.240; 14.AH.157.244; 14.AH.157.243; 14.AH.157.247; 14.AH.196.157; 14.AH.196.158; 14.AH.196.196; 14.AH.196.223; 14.AH.196.240; 14.AH.196.244; 14.AH.196.243; 14.AH.196.247; 14.AH.223.157; 14.AH.223.158; 14.AH.223.196; 14.AH.223.223; 14.AH.223.240; 14.AH.223.244; 14.AH.223.243; 14.AH.223.247; 14.AH.240.157; 14.AH.240.158; 14.AH.240.196; 14.AH.240.223; 14.AH.240.240; 14.AH.240.244; 14.AH.240.243; 14.AH.240.247; 14.AH.244.157; 14.AH.244.158; 14.AH.244.196; 14.AH.244.223; 14.AH.244.240; 14.AH.244.244; 14.AH.244.243; 14.AH.244.247; 14.AH.247.157; 14.AH.247.158; 14.AH.247.196; 14.AH.247.223; 14.AH.247.240; 14.AH.247.244; 14.AH.247.243; 14.AH.247.247。

【0907】

(14.AJのプロドラッグ)

14.AJ.4.157; 14.AJ.4.158; 14.AJ.4.196; 14.AJ.4.223; 14.AJ.4.240; 14.AJ.4.244; 14.AJ.4.243; 14.AJ.4.247; 14.AJ.5.157; 14.AJ.5.158; 14.AJ.5.196; 14.AJ.5.223; 14.AJ.5.240; 14.AJ.5.244; 14.AJ.5.243; 14.AJ.5.247; 14.AJ.7.157; 14.AJ.7.158; 14.AJ.7.196; 14.AJ.7.223; 14.AJ.7.240; 14.AJ.7.244; 14.AJ.7.243; 14.AJ.7.247; 14.AJ.15.157; 14.AJ.15.158; 14.AJ.15.196; 14.AJ.15.223; 14.AJ.15.240; 14.AJ.15.244; 14.AJ.15.243; 14.AJ.15.247; 14.AJ.16.157; 14.AJ.16.158; 14.AJ.16.196; 14.AJ.16.223; 14.AJ.16.240; 14.AJ.16.244; 14.AJ.16.243; 14.AJ.16.247; 14.AJ.18.157; 14.AJ.18.158; 14.AJ.18.196; 14.AJ.18.223; 14.AJ.18.240; 14.AJ.18.244; 14.AJ.18.243; 14.AJ.18.247; 14.AJ.26.157; 14.AJ.26.158; 14.AJ.26.196; 14.AJ.26.223; 14.AJ.26.240; 14.AJ.26.244; 14.AJ.26.243; 14.AJ.26.247; 14.AJ.27.157; 14.AJ.27.158; 14.AJ.27.196; 14.AJ.27.223; 14.AJ.27.240; 14.AJ.27.244; 14.AJ.27.243; 14.AJ.27.247; 14.AJ.29.157; 14.AJ.29.158; 14.AJ.29.196; 14.AJ.29.223; 14.AJ.29.240; 14.AJ.29.244; 14.AJ.29.243; 14.AJ.29.247; 14.AJ.54.157; 14.AJ.54.158; 14.AJ.54.196; 14.AJ.54.223; 14.AJ.54.240; 14.AJ.54.244; 14.AJ.54.243; 14.AJ.54.247; 14.AJ.55.157; 14.AJ.55.158; 14.AJ.55.196; 14.AJ.55.223; 14.AJ.55.240; 14.AJ.55.244; 14.AJ.55.243; 14.AJ.55.247; 14.AJ.56.157; 14.AJ.56.158; 14.AJ.56.196; 14.AJ.56.223; 14.AJ.56.240; 14.AJ.56.244; 14.AJ.56.243; 14.AJ.56.247; 14.AJ.157.157; 14.AJ.157.158; 14.AJ.157.196; 14.AJ.157.223; 14.AJ.157.240; 14.AJ.157.244; 14.AJ.157.243; 14.AJ.157.247; 14.AJ.196.157; 14.AJ.196.158; 14.AJ.196.196; 14.AJ.196.223; 14.AJ.196.240; 14.AJ.196.244; 14.AJ.196.243; 14.AJ.196.247; 14.AJ.223.157; 14.AJ.223.158; 14.AJ.223.196; 14.AJ.223.223; 14.AJ.223.240; 14.AJ.223.244; 14.AJ.223.243; 14.AJ.223.247; 14.AJ.240.157; 14.AJ.240.158; 14.AJ.240.196; 14.AJ.240.223; 14.AJ.240.240; 14.AJ.240.244; 14.AJ.240.243; 14.AJ.240.247; 14.AJ.244.157; 14.AJ.244.158; 14.AJ.244.196; 14.AJ.244.223; 14.AJ.244.240; 14.AJ.244.244; 14.AJ.244.243; 14.AJ.244.247; 14.AJ.247.157; 14.AJ.247.158; 14.AJ.247.196; 14.AJ.247.223; 14.AJ.247.240; 14.AJ.247.244; 14.AJ.247.243; 14.AJ.247.247。

5.240; 14.AJ.5.244; 14.AJ.5.243;14.AJ.5.247; 14.AJ.7.157; 14.AJ.7.158; 14.AJ.7.196; 14.AJ.7.223; 14.AJ.7.240;14.AJ.7.244; 14.AJ.7.243; 14.AJ.7.247; 14.AJ.15.157; 14.AJ.15.158;14.AJ.15.196; 14.AJ.15.223; 14.AJ.15.240; 14.AJ.15.244; 14.AJ.15.243; 14.AJ.15.247;14.AJ.16.157; 14.AJ.16.158; 14.AJ.16.196; 14.AJ.16.223; 14.AJ.16.240;14.AJ.16.244; 14.AJ.16.243; 14.AJ.16.247; 14.AJ.18.157; 14.AJ.18.158;14.AJ.18.196; 14.AJ.18.223; 14.AJ.18.240; 14.AJ.18.244; 14.AJ.18.243;14.AJ.18.247; 14.AJ.26.157; 14.AJ.26.158; 14.AJ.26.196; 14.AJ.26.223;14.AJ.26.240; 14.AJ.26.244; 14.AJ.26.243; 14.AJ.26.247; 14.AJ.27.157;14.AJ.27.158; 14.AJ.27.196; 14.AJ.27.223; 14.AJ.27.240; 14.AJ.27.244;14.AJ.27.243; 14.AJ.27.247; 14.AJ.29.157; 14.AJ.29.158; 14.AJ.29.196;14.AJ.29.223; 14.AJ.29.240; 14.AJ.29.244; 14.AJ.29.243; 14.AJ.29.247;14.AJ.54.157; 14.AJ.54.158; 14.AJ.54.196; 14.AJ.54.223; 14.AJ.54.240;14.AJ.54.244; 14.AJ.54.243; 14.AJ.54.247; 14.AJ.55.157; 14.AJ.55.158;14.AJ.55.196; 14.AJ.55.223; 14.AJ.55.240; 14.AJ.55.244; 14.AJ.55.243;14.AJ.55.247; 14.AJ.56.157; 14.AJ.56.158; 14.AJ.56.196; 14.AJ.56.223;14.AJ.56.240; 14.AJ.56.244; 14.AJ.56.243; 14.AJ.56.247; 14.AJ.157.157;14.AJ.157.158; 14.AJ.157.196; 14.AJ.157.223; 14.AJ.157.240; 14.AJ.157.244;14.AJ.157.243; 14.AJ.157.247; 14.AJ.196.157; 14.AJ.196.158; 14.AJ.196.196;14.AJ.196.223; 14.AJ.196.240; 14.AJ.196.244; 14.AJ.196.243; 14.AJ.196.247;14.AJ.223.157; 14.AJ.223.158; 14.AJ.223.196; 14.AJ.223.223; 14.AJ.223.240;14.AJ.223.244; 14.AJ.223.243; 14.AJ.223.247; 14.AJ.240.157; 14.AJ.240.158;14.AJ.240.196; 14.AJ.240.223; 14.AJ.240.240; 14.AJ.240.244; 14.AJ.240.243; 14.AJ.240.247; 14.AJ.244.157; 14.AJ.244.158; 14.AJ.244.196; 14.AJ.244.223;14.AJ.244.240; 14.AJ.244.244; 14.AJ.244.243; 14.AJ.244.247; 14.AJ.247.157;14.AJ.247.158; 14.AJ.247.196; 14.AJ.247.223; 14.AJ.247.240; 14.AJ.247.244;14.AJ.247.243; 14.AJ.247.247。

【0908】

(14.ANのプロドラッグ)

14.AN.4.157; 14.AN.4.158; 14.AN.4.196;14.AN.4.223; 14.AN.4.240; 14.AN.4.244; 14.AN.4.243; 14.AN.4.247; 14.AN.5.157;14.AN.5.158; 14.AN.5.196; 14.AN.5.223; 14.AN.5.240; 14.AN.5.244; 14.AN.5.243;14.AN.5.247; 14.AN.7.157; 14.AN.7.158; 14.AN.7.196; 14.AN.7.223; 14.AN.7.240;14.AN.7.244; 14.AN.7.243; 14.AN.7.247; 14.AN.15.157; 14.AN.15.158;14.AN.15.196; 14.AN.15.223; 14.AN.15.240; 14.AN.15.244; 14.AN.15.243;14.AN.15.247; 14.AN.16.157; 14.AN.16.158; 14.AN.16.196; 14.AN.16.223;14.AN.16.240; 14.AN.16.244; 14.AN.16.243; 14.AN.16.247; 14.AN.18.157;14.AN.18.158; 14.AN.18.196; 14.AN.18.223; 14.AN.18.240; 14.AN.18.244;14.AN.18.243; 14.AN.18.247; 14.AN.26.157; 14.AN.26.158; 14.AN.26.196;14.AN.26.223; 14.AN.26.240; 14.AN.26.244; 14.AN.26.243; 14.AN.26.247;14.AN.27.157; 14.AN.27.158; 14.AN.27.196; 14.AN.27.223; 14.AN.27.240;14.AN.27.244; 14.AN.27.243; 14.AN.27.247; 14.AN.29.157; 14.AN.29.158;14.AN.29.196; 14.AN.29.223; 14.AN.29.240; 14.AN.29.244; 14.AN.29.243;14.AN.29.247; 14.AN.54.157; 14.AN.54.158; 14.AN.54.196; 14.AN.54.223;14.AN.54.240; 14.AN.54.244; 14.AN.54.243; 14.AN.54.247; 14.AN.55.157;14.AN.55.158; 14.AN.55.196; 14.AN.55.223; 14.AN.55.240; 14.AN.55.244;14.AN.55.243; 14.AN.55.247; 14.AN.56.157; 14.AN.56.158; 14.AN.56.196;14.AN.56.223; 14.AN.56.240; 14.AN.56.244; 14.AN.56.243; 14.AN.56.247;14.AN.157.157; 14.AN.157.158; 14.AN.157.196; 14.AN.157.223; 14.AN.157.240;14.AN.157.244; 14.AN.157.243; 14.AN.157.247; 14.AN.196.157; 14.AN.196.158;14.AN.196.196; 14.AN.196.223; 14.AN.196.240; 14.AN.196.244; 14.AN.196.243;14.AN.196.247; 14.AN.223.157; 14.AN.223.158; 14.AN.223.196; 14.AN.223.223;14.AN.223.240; 14.AN.223.244; 14.AN.223.243; 14.AN.223.247; 14.AN.240.157;14.AN.240.158; 14.AN.240.196; 14.AN.240.223; 14.AN.240.240; 14.AN.240.244;14.AN.240.243; 14.AN.240.247; 14.AN.244.157; 14.AN.244.158; 14.AN.244.196;14.AN.244.223; 14.AN.244.240; 14.AN.244.244; 14.AN.244.243; 14.AN.244.247;14.AN.247.157; 14.AN.247.158; 14.AN.247.196; 14.AN.247.223; 14.AN.247.240; 14.AN.247.244;14.AN.247.243; 14.AN.247.247。

158; 14.AN.247.196; 14.AN.247.223; 14.AN.247.240; 14.AN.247.244; 14.AN.247.243; 14.AN.247.247。

【0909】

(14.APのプロドラッグ)

14.AP.4.157; 14.AP.4.158; 14.AP.4.196; 14.AP.4.223; 14.AP.4.240; 14.AP.4.244; 14.AP.4.243; 14.AP.4.247; 14.AP.5.157; 14.AP.5.158; 14.AP.5.196; 14.AP.5.223; 14.AP.5.240; 14.AP.5.244; 14.AP.5.243; 14.AP.5.247; 14.AP.7.157; 14.AP.7.158; 14.AP.7.196; 14.AP.7.223; 14.AP.7.240; 14.AP.7.244; 14.AP.7.243; 14.AP.7.247; 14.AP.15.157; 14.AP.15.158; 14.AP.15.196; 14.AP.15.223; 14.AP.15.240; 14.AP.15.244; 14.AP.15.243; 14.AP.15.247; 14.AP.16.157; 14.AP.16.158; 14.AP.16.196; 14.AP.16.223; 14.AP.16.240; 14.AP.16.244; 14.AP.16.243; 14.AP.16.247; 14.AP.18.157; 14.AP.18.158; 14.AP.18.196; 14.AP.18.223; 14.AP.18.240; 14.AP.18.244; 14.AP.18.243; 14.AP.18.247; 14.AP.26.157; 14.AP.26.158; 14.AP.26.196; 14.AP.26.223; 14.AP.26.240; 14.AP.26.244; 14.AP.26.243; 14.AP.26.247; 14.AP.27.157; 14.AP.27.158; 14.AP.27.196; 14.AP.27.223; 14.AP.27.240; 14.AP.27.244; 14.AP.27.243; 14.AP.27.247; 14.AP.29.157; 14.AP.29.158; 14.AP.29.196; 14.AP.29.223; 14.AP.29.240; 14.AP.29.244; 14.AP.29.243; 14.AP.29.247; 14.AP.54.157; 14.AP.54.158; 14.AP.54.196; 14.AP.54.223; 14.AP.54.240; 14.AP.54.244; 14.AP.54.243; 14.AP.54.247; 14.AP.55.157; 14.AP.55.158; 14.AP.55.196; 14.AP.55.223; 14.AP.55.240; 14.AP.55.244; 14.AP.55.243; 14.AP.55.247; 14.AP.56.157; 14.AP.56.158; 14.AP.56.196; 14.AP.56.223; 14.AP.56.240; 14.AP.56.244; 14.AP.56.243; 14.AP.56.247; 14.AP.157.157; 14.AP.157.158; 14.AP.157.196; 14.AP.157.223; 14.AP.157.240; 14.AP.157.244; 14.AP.157.243; 14.AP.157.247; 14.AP.196.157; 14.AP.196.158; 14.AP.196.196; 14.AP.196.223; 14.AP.196.240; 14.AP.196.244; 14.AP.196.243; 14.AP.196.247; 14.AP.223.157; 14.AP.223.158; 14.AP.223.196; 14.AP.223.223; 14.AP.223.240; 14.AP.223.244; 14.AP.223.243; 14.AP.223.247; 14.AP.240.157; 14.AP.240.158; 14.AP.240.196; 14.AP.240.223; 14.AP.240.240; 14.AP.240.244; 14.AP.240.243; 14.AP.240.247; 14.AP.244.157; 14.AP.244.158; 14.AP.244.196; 14.AP.244.223; 14.AP.244.240; 14.AP.244.244; 14.AP.244.243; 14.AP.244.247; 14.AP.247.157; 14.AP.247.158; 14.AP.247.196; 14.AP.247.223; 14.AP.247.240; 14.AP.247.244; 14.AP.247.243; 14.AP.247.247。

【0910】

(14.AZのプロドラッグ)

14.AZ.4.157; 14.AZ.4.158; 14.AZ.4.196; 14.AZ.4.223; 14.AZ.4.240; 14.AZ.4.244; 14.AZ.4.243; 14.AZ.4.247; 14.AZ.5.157; 14.AZ.5.158; 14.AZ.5.196; 14.AZ.5.223; 14.AZ.5.240; 14.AZ.5.244; 14.AZ.5.243; 14.AZ.5.247; 14.AZ.7.157; 14.AZ.7.158; 14.AZ.7.196; 14.AZ.7.223; 14.AZ.7.240; 14.AZ.7.244; 14.AZ.7.243; 14.AZ.7.247; 14.AZ.15.157; 14.AZ.15.158; 14.AZ.15.196; 14.AZ.15.223; 14.AZ.15.240; 14.AZ.15.244; 14.AZ.15.243; 14.AZ.15.247; 14.AZ.16.157; 14.AZ.16.158; 14.AZ.16.196; 14.AZ.16.223; 14.AZ.16.240; 14.AZ.16.244; 14.AZ.16.243; 14.AZ.16.247; 14.AZ.18.157; 14.AZ.18.158; 14.AZ.18.196; 14.AZ.18.223; 14.AZ.18.240; 14.AZ.18.244; 14.AZ.18.243; 14.AZ.18.247; 14.AZ.26.157; 14.AZ.26.158; 14.AZ.26.196; 14.AZ.26.223; 14.AZ.26.240; 14.AZ.26.244; 14.AZ.26.243; 14.AZ.26.247; 14.AZ.27.157; 14.AZ.27.158; 14.AZ.27.196; 14.AZ.27.223; 14.AZ.27.240; 14.AZ.27.244; 14.AZ.27.243; 14.AZ.27.247; 14.AZ.29.157; 14.AZ.29.158; 14.AZ.29.196; 14.AZ.29.223; 14.AZ.29.240; 14.AZ.29.244; 14.AZ.29.243; 14.AZ.29.247; 14.AZ.54.157; 14.AZ.54.158; 14.AZ.54.196; 14.AZ.54.223; 14.AZ.54.240; 14.AZ.54.244; 14.AZ.54.243; 14.AZ.54.247; 14.AZ.55.157; 14.AZ.55.158; 14.AZ.55.196; 14.AZ.55.223; 14.AZ.55.240; 14.AZ.55.244; 14.AZ.55.243; 14.AZ.55.247; 14.AZ.56.157; 14.AZ.56.158; 14.AZ.56.196; 14.AZ.56.223; 14.AZ.56.240; 14.AZ.56.244; 14.AZ.56.243; 14.AZ.56.247; 14.AZ.157.157; 14.AZ.157.158; 14.AZ.157.196; 14.AZ.157.223; 14.AZ.157.240; 14.AZ.157.244; 14.AZ.157.243; 14.AZ.157.247; 14.AZ.196.157; 14.

AZ.196.158; 14.AZ.196.196; 14.AZ.196.223; 14.AZ.196.240; 14.AZ.196.244; 14.AZ.196.243; 14.AZ.196.247; 14.AZ.223.157; 14.AZ.223.158; 14.AZ.223.196; 14.AZ.223.223; 14.AZ.223.240; 14.AZ.223.244; 14.AZ.223.243; 14.AZ.223.247; 14.AZ.240.157; 14.AZ.240.158; 14.AZ.240.196; 14.AZ.240.223; 14.AZ.240.240; 14.AZ.240.244; 14.AZ.240.243; 14.AZ.240.247; 14.AZ.244.157; 14.AZ.244.158; 14.AZ.244.196; 14.AZ.244.223; 14.AZ.244.240; 14.AZ.244.244; 14.AZ.244.243; 14.AZ.244.247; 14.AZ.247.157; 14.AZ.247.158; 14.AZ.247.196; 14.AZ.247.223; 14.AZ.247.240; 14.AZ.247.244; 14.AZ.247.243; 14.AZ.247.247。

【0911】

(14.BFのプロドラッグ)

10

14.BF.4.157; 14.BF.4.158; 14.BF.4.196; 14.BF.4.223; 14.BF.4.240; 14.BF.4.244; 14.BF.4.243; 14.BF.4.247; 14.BF.5.157; 14.BF.5.158; 14.BF.5.196; 14.BF.5.223; 14.BF.5.240; 14.BF.5.244; 14.BF.5.243; 14.BF.5.247; 14.BF.7.157; 14.BF.7.158; 14.BF.7.196; 14.BF.7.223; 14.BF.7.240; 14.BF.7.244; 14.BF.7.243; 14.BF.7.247; 14.BF.15.157; 14.BF.15.158; 14.BF.15.196; 14.BF.15.223; 14.BF.15.240; 14.BF.15.244; 14.BF.15.243; 14.BF.15.247; 14.BF.16.157; 14.BF.16.158; 14.BF.16.196; 14.BF.16.223; 14.BF.16.240; 14.BF.16.244; 14.BF.16.243; 14.BF.16.247; 14.BF.18.157; 14.BF.18.158; 14.BF.18.196; 14.BF.18.223; 14.BF.18.240; 14.BF.18.244; 14.BF.18.243; 14.BF.18.247; 14.BF.26.157; 14.BF.26.158; 14.BF.26.196; 14.BF.26.223; 14.BF.26.240; 14.BF.26.244; 14.BF.26.243; 14.BF.26.247; 14.BF.27.157; 14.BF.27.158; 14.BF.27.196; 14.BF.27.223; 14.BF.27.240; 14.BF.27.244; 14.BF.27.243; 14.BF.27.247; 14.BF.29.157; 14.BF.29.158; 14.BF.29.196; 14.BF.29.223; 14.BF.29.240; 14.BF.29.244; 14.BF.29.243; 14.BF.29.247; 14.BF.54.157; 14.BF.54.158; 14.BF.54.196; 14.BF.54.223; 14.BF.54.240; 14.BF.54.244; 14.BF.54.243; 14.BF.54.247; 14.BF.55.157; 14.BF.55.158; 14.BF.55.196; 14.BF.55.223; 14.BF.55.240; 14.BF.55.244; 14.BF.55.243; 14.BF.55.247; 14.BF.56.157; 14.BF.56.158; 14.BF.56.196; 14.BF.56.223; 14.BF.56.240; 14.BF.56.244; 14.BF.56.243; 14.BF.56.247; 14.BF.157.157; 14.BF.157.158; 14.BF.157.196; 14.BF.157.223; 14.BF.157.240; 14.BF.157.244; 14.BF.157.243; 14.BF.157.247; 14.BF.196.157; 14.BF.196.158; 14.BF.196.196; 14.BF.196.223; 14.BF.196.240; 14.BF.196.244; 14.BF.196.243; 14.BF.196.247; 14.BF.223.157; 14.BF.223.158; 14.BF.223.196; 14.BF.223.223; 14.BF.223.240; 14.BF.223.244; 14.BF.223.243; 14.BF.223.247; 14.BF.240.157; 14.BF.240.158; 14.BF.240.196; 14.BF.240.223; 14.BF.240.240; 14.BF.240.244; 14.BF.240.243; 14.BF.240.247; 14.BF.244.157; 14.BF.244.158; 14.BF.244.196; 14.BF.244.223; 14.BF.244.240; 14.BF.244.244; 14.BF.244.243; 14.BF.244.247; 14.BF.247.157; 14.BF.247.158; 14.BF.247.196; 14.BF.247.223; 14.BF.247.240; 14.BF.247.244; 14.BF.247.243; 14.BF.247.247。

20

30

【0912】

(14.CIのプロドラッグ)

14.CI.4.157; 14.CI.4.158; 14.CI.4.196; 14.CI.4.223; 14.CI.4.240; 14.CI.4.244; 14.CI.4.243; 14.CI.4.247; 14.CI.5.157; 14.CI.5.158; 14.CI.5.196; 14.CI.5.223; 14.CI.5.240; 14.CI.5.244; 14.CI.5.243; 14.CI.5.247; 14.CI.7.157; 14.CI.7.158; 14.CI.7.196; 14.CI.7.223; 14.CI.7.240; 14.CI.7.244; 14.CI.7.243; 14.CI.7.247; 14.CI.15.157; 14.CI.15.158; 14.CI.15.196; 14.CI.15.223; 14.CI.15.240; 14.CI.15.244; 14.CI.15.243; 14.CI.15.247; 14.CI.16.157; 14.CI.16.158; 14.CI.16.196; 14.CI.16.223; 14.CI.16.240; 14.CI.16.244; 14.CI.16.243; 14.CI.16.247; 14.CI.18.157; 14.CI.18.158; 14.CI.18.196; 14.CI.18.223; 14.CI.18.240; 14.CI.18.244; 14.CI.18.243; 14.CI.18.247; 14.CI.26.157; 14.CI.26.158; 14.CI.26.196; 14.CI.26.223; 14.CI.26.240; 14.CI.26.244; 14.CI.26.243; 14.CI.26.247; 14.CI.27.157; 14.CI.27.158; 14.CI.27.196; 14.CI.27.223; 14.CI.27.240; 14.CI.27.244; 14.CI.27.243; 14.CI.27.247; 14.CI.29.157; 14.CI.29.158; 14.CI.29.196; 14.CI.29.223; 14.CI.29.240; 14.CI.29.244; 14.CI.29.243; 14.CI.29.247。

40

50

4.CI.29.247;14.CI.54.157; 14.CI.54.158; 14.CI.54.196; 14.CI.54.223; 14.CI.54.240
 ; 14.CI.54.244;14.CI.54.243; 14.CI.54.247; 14.CI.55.157; 14.CI.55.158; 14.CI.55.
 196;14.CI.55.223; 14.CI.55.240; 14.CI.55.244; 14.CI.55.243; 14.CI.55.247;14.CI.5
 6.157; 14.CI.56.158; 14.CI.56.196; 14.CI.56.223; 14.CI.56.240;14.CI.56.244; 14.C
 I.56.243; 14.CI.56.247; 14.CI.157.157; 14.CI.157.158;14.CI.157.196; 14.CI.157.22
 3; 14.CI.157.240; 14.CI.157.244; 14.CI.157.243;14.CI.157.247; 14.CI.196.157; 14.
 CI.196.158; 14.CI.196.196; 14.CI.196.223;14.CI.196.240; 14.CI.196.244; 14.CI.196
 .243; 14.CI.196.247; 14.CI.223.157; 14.CI.223.158;14.CI.223.196; 14.CI.223.223;
 14.CI.223.240; 14.CI.223.244; 14.CI.223.243;14.CI.223.247; 14.CI.240.157; 14.CI.
 240.158; 14.CI.240.196; 14.CI.240.223;14.CI.240.240; 14.CI.240.244; 14.CI.240.24
 3; 14.CI.240.247; 14.CI.244.157;14.CI.244.158; 14.CI.244.196; 14.CI.244.223; 14.
 CI.244.240; 14.CI.244.244;14.CI.244.243; 14.CI.244.247; 14.CI.247.157; 14.CI.247
 .158; 14.CI.247.196;14.CI.247.223; 14.CI.247.240; 14.CI.247.244; 14.CI.247.243;
 14.CI.247.247。

【0913】

(14.C0のプロドラッグ)

14.C0.4.157; 14.C0.4.158; 14.C0.4.196;14.C0.4.223; 14.C0.4.240; 14.C0.4.244; 1
 4.C0.4.243; 14.C0.4.247; 14.C0.5.157;14.C0.5.158; 14.C0.5.196; 14.C0.5.223; 14.C
 0.5.240; 14.C0.5.244; 14.C0.5.243;14.C0.5.247; 14.C0.7.157; 14.C0.7.158; 14.C0.7
 .196; 14.C0.7.223; 14.C0.7.240;14.C0.7.244; 14.C0.7.243; 14.C0.7.247; 14.C0.15.1
 57; 14.C0.15.158;14.C0.15.196; 14.C0.15.223; 14.C0.15.240; 14.C0.15.244; 14.C0.1
 5.243;14.C0.15.247; 14.C0.16.157; 14.C0.16.158; 14.C0.16.196; 14.C0.16.223;14.C0
 .16.240; 14.C0.16.244; 14.C0.16.243; 14.C0.16.247; 14.C0.18.157;14.C0.18.158; 14
 .C0.18.196; 14.C0.18.223; 14.C0.18.240; 14.C0.18.244;14.C0.18.243; 14.C0.18.247;
 14.C0.26.157; 14.C0.26.158; 14.C0.26.196;14.C0.26.223; 14.C0.26.240; 14.C0.26.2
 44; 14.C0.26.243; 14.C0.26.247;14.C0.27.157; 14.C0.27.158; 14.C0.27.196; 14.C0.2
 7.223; 14.C0.27.240;14.C0.27.244; 14.C0.27.243; 14.C0.27.247; 14.C0.29.157; 14.C
 0.29.158;14.C0.29.196; 14.C0.29.223; 14.C0.29.240; 14.C0.29.244; 14.C0.29.243;14
 .C0.29.247; 14.C0.54.157; 14.C0.54.158; 14.C0.54.196; 14.C0.54.223;14.C0.54.240;
 14.C0.54.244; 14.C0.54.243; 14.C0.54.247; 14.C0.55.157;14.C0.55.158; 14.C0.55.1
 96; 14.C0.55.223; 14.C0.55.240; 14.C0.55.244;14.C0.55.243; 14.C0.55.247; 14.C0.5
 6.157; 14.C0.56.158; 14.C0.56.196;14.C0.56.223; 14.C0.56.240; 14.C0.56.244; 14.C
 0.56.243; 14.C0.56.247;14.C0.157.157; 14.C0.157.158; 14.C0.157.196; 14.C0.157.22
 3; 14.C0.157.240;14.C0.157.244; 14.C0.157.243; 14.C0.157.247; 14.C0.196.157; 14.
 C0.196.158;14.C0.196.196; 14.C0.196.223; 14.C0.196.240; 14.C0.196.244; 14.C0.196
 .243;14.C0.196.247; 14.C0.223.157; 14.C0.223.158; 14.C0.223.196; 14.C0.223.223;1
 4.C0.223.240; 14.C0.223.244; 14.C0.223.243; 14.C0.223.247; 14.C0.240.157;14.C0.2
 40.158; 14.C0.240.196; 14.C0.240.223; 14.C0.240.240; 14.C0.240.244;14.C0.240.243
 ; 14.C0.240.247; 14.C0.244.157; 14.C0.244.158; 14.C0.244.196;14.C0.244.223; 14.C
 0.244.240; 14.C0.244.244; 14.C0.244.243; 14.C0.244.247;14.C0.4.157; 14.C0.4.158;
 14.C0.4.196; 14.C0.4.223; 14.C0.4.240; 14.C0.4.244;14.C0.4.243; 14.C0.4.247。

【0914】

本明細書中の全ての文献および特許引用例の内容は、それらの引用例の位置で、本明細書中で参考として援用されている。上記引用物の具体的に引用した箇所またはページの内容は、本明細書中で参考として具体的に援用されている。本発明は、当業者が特許請求の範囲の内容を製造し使用できるように十分に詳細に記述されている。特許請求の範囲の方法および組成物のある種の変更は、本発明の範囲および精神の範囲内であり得ることが明らかである。

【0915】

特許請求の範囲では、所定の変数の下付き文字および上付き文字は、異なる。例えば、

10

20

30

40

50

R_1 は、 R^1 とは異なる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/013062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/662

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 92/00988 A (BODOR NICHOLAS S) 23 January 1992 (1992-01-23) abstract; examples 8,9	1-90, 109-119
Y	WO 96/40156 A (ELIZANOR BIOPHARMACEUTICALS IN) 19 December 1996 (1996-12-19) page 11, paragraph 3; claims 9,10	1-90, 109-119
A	WO 98/04569 A (GILEAD SCIENCES INC) 5 February 1998 (1998-02-05) page 41; claims 1,2; examples 3-8,10,11,16 ----- -/-	1-90, 109-119

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 2004

Date of mailing of the international search report

15/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 LV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No
PCT/US2004/013062

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SRINIVAS R V ET AL: "METABOLISM AND IN VITRO ANTIRETROVIRAL ACTIVITIES OF BIS(PIVALOYLOXYMETHYL) PRODRUGS OF ACYCLIC NUCLEOSIDE PHOSPHONATES" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 37, no. 10, October 1993 (1993-10), pages 2247-2250, XP008037087 ISSN: 0066-4804 abstract	1-90, 109-119
P,X	WO 03/090690 A (CHEN XIAOWU; GILEAD SCIENCES INC ; BECKER MARK M (US); BRYANT CLIFFORD) 6 November 2003 (2003-11-06) claims 3,15-88,95,96	1-90, 109-119
P,Y	HIRABAYASHI H. ET AL: "Bone specific drug delivery systems" CLIN PHARMACOKINET, vol. 42, no. 15, 2003, pages 1319-1330, XP008037142 see conclusionstable 1	1-90, 109-119
Y,P	CONKLYN M. ET AL: "The JAK3 inhibitor CP-690550 selectively reduces NK and CD8+ cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing" JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, vol. 76, December 2004 (2004-12), pages 1-8, XP002303498 abstract	1-90, 109-119
P,Y	ALLEN L F ET AL: "CI-1040 (PD184352), A TARGETED SIGNAL TRANSDUCTION INHIBITOR OF MEK (MAPKK)" SEMINARS IN ONCOLOGY, BETHESDA, MD, US, vol. 30, no. 5, SUPPL 16, October 2003 (2003-10), pages 105-116, XP009032925 abstract; figure 3	1-90, 109-119

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/013062

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 111-116 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 91-108, 120, 121
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2004 /013062

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 111-116 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 91-108,120,121

Claims 91-105 "wherein the compound is not.." do not define subject matter in terms of technical features (Art 6 PCT)

Claim 107 referring to "MBF" is not clear to the skilled person (Art 6 PCT)

Claim 108 ("selected from table 100") and claims 106, 120, 121 "described herein" cannot be accepted under Art. 6 PCT and Rule 6.2(a). A claim should be understandable without reference to the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/013062

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9200988	A	23-01-1992	US 5177064 A	05-01-1993
			AT 150759 T	15-04-1997
			AU 649466 B2	26-05-1994
			AU 8300091 A	04-02-1992
			CA 2087194 A1	14-01-1992
			DE 69125377 D1	30-04-1997
			EP 0539493 A1	05-05-1993
			JP 5509313 T	22-12-1993
			WO 9200988 A1	23-01-1992
			US 5618803 A	08-04-1997
			US 5413996 A	09-05-1995
WO 9640156	A	19-12-1996	US 5854227 A	29-12-1998
			AU 6094996 A	30-12-1996
			CA 2224067 A1	19-12-1996
			DE 69633333 D1	14-10-2004
			EP 0831845 A1	01-04-1998
			WO 9640156 A1	19-12-1996
WO 9804569	A	05-02-1998	AT 240339 T	15-05-2003
			AU 713374 B2	02-12-1999
			AU 3897097 A	20-02-1998
			CA 2261619 A1	05-02-1998
			CN 1244200 A	09-02-2000
			DE 69722004 D1	18-06-2003
			DE 69722004 T2	01-04-2004
			DK 915894 T3	15-09-2003
			EP 0915894 A1	19-05-1999
			ES 2198003 T3	16-01-2004
			HK 1020964 A1	16-01-2004
			JP 2000515866 T	28-11-2000
			KR 2000029705 A	25-05-2000
			NZ 333687 A	25-08-2000
			PT 915894 T	31-10-2003
			TW 444020 B	01-07-2001
			TW 470748 B	01-01-2002
			WO 9804569 A1	05-02-1998
			US RE38333 E1	25-11-2003
			US 5977089 A	02-11-1999
			US 6043230 A	28-03-2000
			US 6069249 A	30-05-2000
			US 5922695 A	13-07-1999
WO 03090690	A	06-11-2003	WO 03090690 A2	06-11-2003
			WO 03091264 A2	06-11-2003
			WO 03090691 A2	06-11-2003
			US 2004121316 A1	24-06-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 29/00	1 0 1
	A 6 1 P 1/04	

- (31)優先権主張番号 60/465,588
 (32)優先日 平成15年4月25日(2003.4.25)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/495,527
 (32)優先日 平成15年8月15日(2003.8.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/495,685
 (32)優先日 平成15年8月15日(2003.8.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/495,686
 (32)優先日 平成15年8月15日(2003.8.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/495,382
 (32)優先日 平成15年8月15日(2003.8.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/513,956
 (32)優先日 平成15年10月24日(2003.10.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/514,368
 (32)優先日 平成15年10月24日(2003.10.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/513,925
 (32)優先日 平成15年10月24日(2003.10.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/513,974
 (32)優先日 平成15年10月24日(2003.10.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/514,207
 (32)優先日 平成15年10月24日(2003.10.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/514,115
 (32)優先日 平成15年10月24日(2003.10.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/514,324
 (32)優先日 平成15年10月24日(2003.10.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/514,330
 (32)優先日 平成15年10月24日(2003.10.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)

- (31)優先権主張番号 60/531,932
 (32)優先日 平成15年12月22日(2003.12.22)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/536,054
 (32)優先日 平成16年1月12日(2004.1.12)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 カニッツァーロ, カリーナ イー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94403, サン マテオ, シーニック ウェイ 10,
 ナンバー 101
 (72)発明者 チェン, ジェイムス エム.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94583, サン ラモン, マーブルヘッド ドライブ
 4015
 (72)発明者 チェン, シャオウー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94403, サン マテオ, ローリー メドウズ ドライ
 ブ 377, アパートメント 319
 (72)発明者 チョ, イソップ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040, マウンテン ビュー, ノートル ダム ドラ
 イブ 1656
 (72)発明者 チョン, リー エス.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94560, ニューアーク, マーステン ドライブ 37
 469
 (72)発明者 デサイ, マノイ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94523, プレザント ヒル, モホーク ドライブ 1
 975
 (72)発明者 ファーディス, マリア
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サン カルロス, アバディーン ドライブ
 105
 (72)発明者 カーシュバーク, ソーステン エー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002, ベルモント, カールモント ドライブ 24
 31, ナンバー 11
 (72)発明者 マックマン, リチャード エル.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94030, ミルブレイ, アッシュトン アベニュー 3
 60
 (72)発明者 スワミナサン, サンドラムーアシ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリンゲーム, ヒルサイド ドライブ 2
 858
 (72)発明者 ワトキンス, ウィル
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94087, サニーベール, オネイダ ドライブ 626

Fターム(参考) 4C076 AA95 CC41 CC42 DD63 EE20 EE23 EE59

4C086 AA01 AA02 AA03 DA34 MA01 MA04 MA05 NA13 NA15 ZA33
 ZA36 ZA68 ZA89 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC20