

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
【部門区分】第3部門第2区分
【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2004-535447(P2004-535447A)
【公表日】平成16年11月25日(2004.11.25)
【年通号数】公開・登録公報2004-046
【出願番号】特願2003-508925(P2003-508925)
【国際特許分類】

C 0 7 D 213/85 (2006.01)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)
A 6 1 K 31/505 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)
A 6 1 K 31/56 (2006.01)
A 6 1 P 1/02 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 1/18 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 7/02 (2006.01)
A 6 1 P 7/04 (2006.01)
A 6 1 P 7/06 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/02 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 19/06 (2006.01)
A 6 1 P 19/08 (2006.01)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/02 (2006.01)
A 6 1 P 31/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 D 239/48 (2006.01)
C 0 7 D 239/50 (2006.01)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)
C 0 7 D 403/12 (2006.01)
C 0 7 D 403/14 (2006.01)
C 0 7 D 409/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 213/85
A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/56
A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 7/04
A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 29/02
A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/04

1 0 1

A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 239/48
 C 0 7 D 239/50
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月13日(2005.6.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

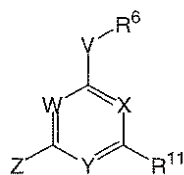
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式(I)の化合物。

【化1】



(I)

[式中、

W、YおよびXのうちの1つまたは2つは、=N-であり、

W、YおよびXのうちの1つは、=C-CN、=C-F、=C-NO₂、=C-Br、
=C-NH₂、=C-NHC(O)CH₃または=C-Clから選ばれ、そして

その残りのW、YまたはXは、=CH-であり；

Vは、-NR⁵-であり；

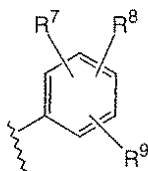
Zは、ハロゲンまたは-N(R¹)(R²)であり；

R¹およびR²は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルから選ばれ；

R⁵は、水素またはアルキルであり；

R⁶は、

【化2】



であり；

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシまたはハロゲンであり；

R^8 は、水素、アルキル、アルキルオキシまたはシアノであり；

R^9 は、 $-C(O)R^{10}$ または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R^{10} は、 $-N(R^{31})(R^{32})$ であり；

R^{31} および R^{32} は同じかまたは異なり、これらは水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルから選ばれ；

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-R^{35}$ 、あるいは $-N(R^{12})(R^{13})$ であって、

R^{12} は、水素、アルキルもしくは置換アルキルであり、

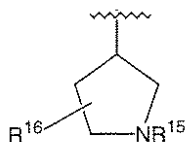
R^{13} は、 $-(CH_2)_m R^{14}$ であるか；または、

$-N(R^{12})(R^{13})$ は一緒になってヘテロサイクリルもしくは置換ヘテロサイクリルを形成し得て；

m は、0、1、2または3であり；

R^{14} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $-C(O)N(R^{31})(R^{32})$ 、 $-N(R^{33})C(O)R^{34}$ 、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、または、

【化3】



(式中、

R^{15} は、水素、アルキルまたは置換アルキルであり；

R^{16} は、水素またはアルキルである)

であり；

R^{33} は、水素、アルキルまたは置換アルキルであり；

R^{34} は、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールであり；あるいは、

R^{35} は、水素、あるいは $-(低級アルキル)-R^{36}$ であって；

R^{36} は、 $N(R^{37})(R^{38})$ であり；

R^{37} は、水素、アルキルもしくは置換アルキルであり；

R^{38} は、 $-(置換アルキル)-R^{14}$ であるか；または、

$N(R^{37})(R^{38})$ は一緒になってヘテロサイクリルもしくは置換ヘテロサイクリルを形成し得る]

【請求項2】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

W、YおよびXのうちの1つまたは2つは、 $=N-$ であり；

W、YおよびXのうちの1つは、 $=C-CN$ 、 $=C-F$ 、 $=C-NO_2$ 、 $=C-Br$ 、 $=C-NH_2$ 、 $=C-NHC(O)CH_3$ または $=C-Cl$ から選ばれ；そして、

その残りのW、YまたはXは、 $=CH-$ であり；

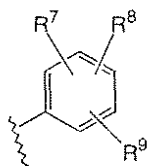
V は、 $-NH-$ であり；

Z は、 $-N(R^1)(R^2)$ であり；

R^1 および R^2 は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素、アルキルまたは置換アルキルから選ばれ、ここで該アルキルは炭素数が 1 ~ 8 個であり；

R^6 は、

【化 4】



であり；

R^7 は、水素、炭素数が 1 ~ 4 個のアルキル、炭素数が 1 ~ 4 個のアルコキシまたはハロゲンであり；

R^8 は、水素であり；

R^9 は、 $-C(O)R^{10}$ または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R^{10} は、 $-NH_2$ 、または無置換もしくは置換の $-NH-$ アルキル、 $-NH-$ アルコキシ、 $-NH-$ ヘテロサイクリル、 $-NH-$ フェニルもしくは $-NH-CH_2-$ フェニルであって、ここで該アルキルおよび該アルコキシは炭素数が 1 ~ 6 個であり；

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-R^{35}$ 、あるいは $-N(R^{12})(R^{13})$ であり；

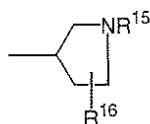
該 $N(R^{12})(R^{13})$ は一緒になって、1、2 または 3 個の更なる窒素原子を含有する炭素数が 5 ~ 7 個の単環のヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルを形成し得て；

ここで、

R^{12} は水素であり；

R^{13} は炭素数が 1 ~ 4 個のアルキルまたは式：

【化 5】



(式中、

R^{15} および R^{16} は独立して、水素またはメチルから選ばれる)

であり；あるいは、

R^{35} は、水素または $-(\text{低級アルキル})-R^{36}$ であって；

R^{36} は、 $N(R^{37})(R^{38})$ であり；

R^{37} は、水素、アルキルもしくは置換アルキルであり；

R^{38} は $-(\text{置換アルキル})-R^{14}$ であるか；または、

$N(R^{37})(R^{38})$ は一緒になってヘテロサイクリルもしくは置換ヘテロサイクリルを形成し得る、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

W、Y および X のうちの 1 つまたは 2 つは、 $=N-$ であり；

W、Y および X のうちの 1 つは、 $=C-CN$ 、 $=C-F$ 、 $=C-NO_2$ 、 $=C-Br$ 、 $=C-NH_2$ 、 $=C-NHC(O)CH_3$ または $=C-Cl$ から選ばれ；

その残りの W、Y または X は、 $=CH$ であり；

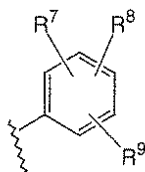
V は、 $-NH-$ であり；

Z は、 $-N(R^1)(R^2)$ であり；

R^1 および R^2 は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素または炭素数が 1 ~ 8 個のアルキルから選ばれ；

R^6 は、

【化 6】



であり；

R^7 は、水素、メチル、メトキシ、Cl、Br または F であり；

R^8 は、水素であり；

R^9 は、 $-C(O)R^{10}$ または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R^{10} は、 $-NH_2$ 、または無置換もしくは置換の $-NH-$ アルキル、 $-NH-$ アルコキシ、 $-NH-$ フェニルもしくは $-NH-CH_2-$ フェニルであり、ここで、該アルキルおよびアルコキシは、炭素数が 1 ~ 6 個であり；

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-R^{35}$ または $-N(R^{12})(R^{13})$ であり；ここで

、
 該 $N(R^{12})(R^{13})$ は一緒になって、1、2 または 3 個の更なる窒素原子を含有する炭素数が 5 ~ 7 個の単環のヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルを形成する、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

W、Y および X のうちの 1 つは、 $=N-$ であり；

W、Y および X のうちの 1 つは、 $=C-CN$ 、 $=C-F$ 、 $=C-NO_2$ 、 $=C-Br$ 、 $=C-NH_2$ 、 $=C-NHC(O)CH_3$ または $=C-Cl$ から選ばれ；そして、

その残りの W、Y または X は、 $=CH-$ であり；

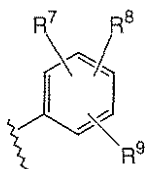
V は、 $-NH-$ であり；

Z は、 $-N(R^1)(R^2)$ であり；

R^1 および R^2 は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素または炭素数が 1 ~ 8 個のアルキルから選ばれ；

R^6 は、

【化 7】



であり；

R^7 は、水素、メチル、メトキシ、Cl、Br または F であり；

R^8 は、水素であり；

R^9 は、 $-C(O)R^{10}$ または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R^{10} は、 $-NH_2$ 、または無置換もしくは置換の $-NH-$ アルキル、 $-NH-$ アルコキシ、 $-NH-$ フェニルもしくは $-NH-CH_2-$ フェニルであって、ここで該アルキルおよび該アルコキシは炭素数が 1 ~ 6 個であり；

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-R^{35}$ 、あるいは $-N(R^{12})(R^{13})$ であり；ここで、

該 $N(R^{12})(R^{13})$ は一緒になって、1、2または3個の更なる窒素原子を含有する炭素数が5~7個の単環のヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルを形成し；そして、

R^{15} および R^{16} は独立して、水素またはメチルから選ばれる、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

R^{10} が、 $-NH_2$ 、または無置換もしくは置換の $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-OCH_3$ もしくは $-NH-OC_2H_5$ である、

請求項4記載の化合物。

【請求項6】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

R^9 は、無置換または置換のトリアゾール、チアゾール、オキサジアゾールまたはイミダゾールである、

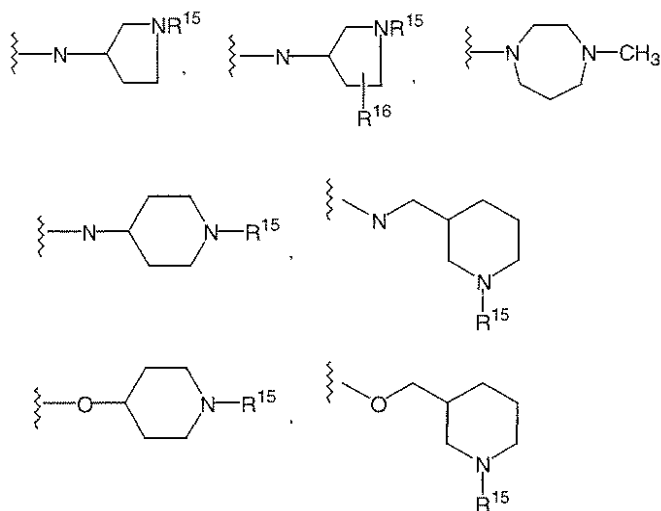
請求項4記載の化合物。

【請求項7】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-$ (置換アルキル)、 $-NH-$ (置換アルキル)または式：

【化8】



である、

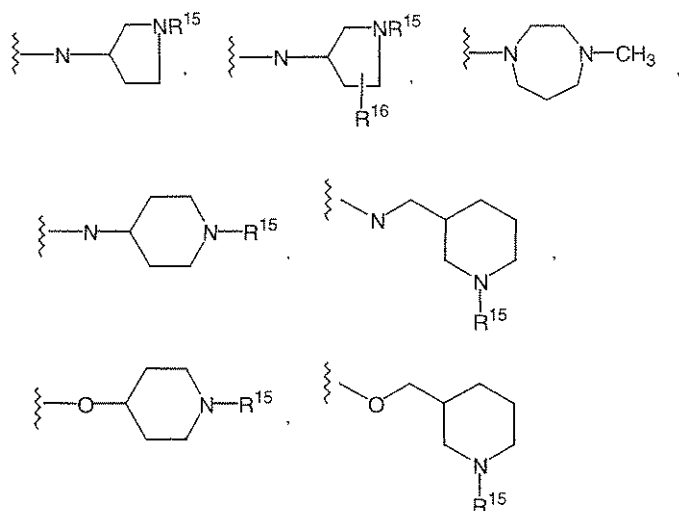
請求項5記載の化合物。

【請求項8】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-$ (置換アルキル)、 $-NH-$ (置換アルキル)または式：

【化 9】



である、

請求項 6 記載の化合物。

【請求項 9】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

W、Y および X のうちの 2 つは、= N - であり；

その残りの W、Y または X は、= C - CN、= C - F、= C - NO₂、= C - Br、= C - NH₂、= C - NHC(O)CH₃ または = C - Cl から選ばれ；そして、

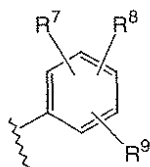
V は、- NH - であり；

Z は、- N(R¹)(R²) であり；

R¹ および R² は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素または炭素数が 1 ~ 8 個のアルキルから選ばれ；

R⁶ は、

【化 10】



であり；

R⁷ は、水素、メチル、メトキシ、Cl、Br または F であり；

R⁸ は、水素であり；

R⁹ は、- C(O)R¹⁰ または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R¹⁰ は、- NH₂、または無置換もしくは置換の - NH - アルキル、- NH - アルコキシ、- NH - フェニル、もしくは - NH - CH₂ - フェニルであって、ここで該アルキルおよび該アルコキシは炭素数が 1 ~ 6 個であり；

R¹¹ は、水素、ハロゲン、- O - R³⁵、あるいは - N(R¹²)(R¹³) であり；

該 N(R¹²)(R¹³) は一緒になって、1、2 または 3 個の更なる窒素原子を含有する炭素数が 5 ~ 7 個の単環のヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルを形成し得て；そして、

R¹⁵ および R¹⁶ は独立して、水素またはメチルから選ばれる、

請求項 3 記載の化合物。

【請求項 10】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

R^{10} は、 $-NH_2$ 、または無置換もしくは置換の $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-OCH_3$ もしくは $-NH-OC_2H_5$ である、
請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

R^9 は、無置換または置換のトリアゾール、チアゾール、オキサジアゾールまたはイミダゾールである、

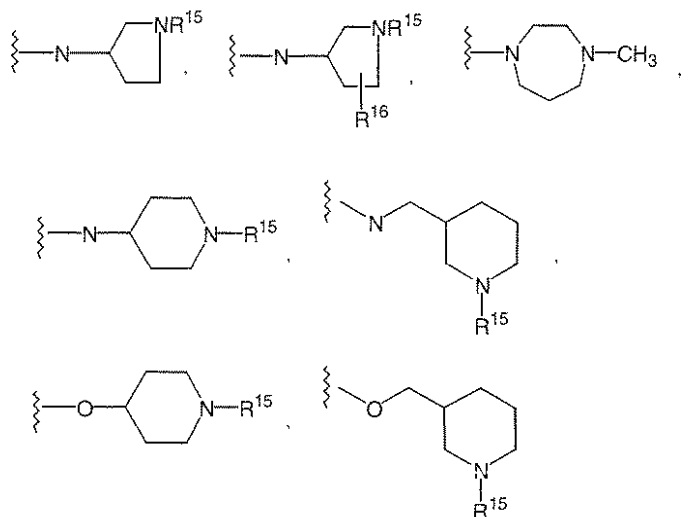
請求項 9 記載の化合物。

【請求項 12】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-$ (置換アルキル)、 $-NH-$ (置換アルキル)または式

【化 11】



である、

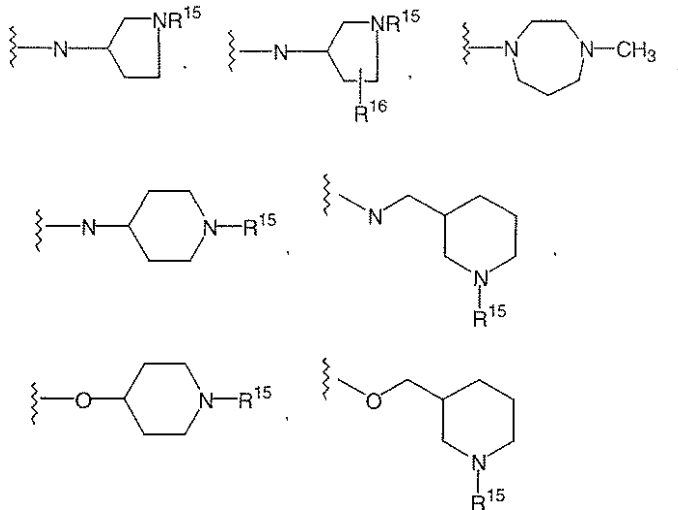
請求項 10 記載の化合物。

【請求項 13】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含み、ここで、

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-$ (置換アルキル)、 $-NH-$ (置換アルキル)または式

【化 1 2】



である、

請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 4】

治療学的に有効な量の請求項 1 ~ 1 3 または 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物を医薬的に許容し得る担体と組み合わせて含有する、医薬組成物。

【請求項 1 5】

哺乳動物における TNF - 発現を抑制するための医薬組成物であって、治療学的に有効な量の請求項 1 ~ 1 3 または 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物を医薬的に許容し得る担体と組み合わせて含有する、該医薬組成物。

【請求項 1 6】

哺乳動物における TNF - 媒介性の疾患を処置するための医薬組成物であって、治療学的に有効な量の請求項 1 ~ 1 3 または 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物を医薬的に許容し得る担体と組み合わせて含有する、該医薬組成物。

【請求項 1 7】

TNF - 媒介性疾患は炎症性疾患である、請求項 1 6 記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

TNF - 媒介性疾患は、骨吸収、移植片対宿主反応、アテローム硬化症、関節炎、骨関節炎、慢性関節リウマチ、痛風、乾癬、局所的炎症性疾患状態、成人呼吸窮迫症候群、喘息、慢性肺炎症性疾患、心臓再かん流損傷、腎臓再かん流損傷、血栓、糸球体腎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、内毒素ショック、骨粗しょう症、アルツハイマー疾患、うっ血性心不全、およびカヘキシーからなる群から選ばれる、請求項 1 6 記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

哺乳動物における TNF - 発現に関係する疾患を処置するための医薬組成物であって、治療学的に有効な量の請求項 1 ~ 1 3 または 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物を医薬的に許容し得る担体と組み合わせて含有する、該医薬組成物。

【請求項 2 0】

TNF - 発現に関係する疾患は炎症性疾患である、請求項 1 9 記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

TNF - 発現に関係する疾患は、骨吸収、移植片対宿主反応、アテローム硬化症、関節炎、骨関節炎、慢性関節リウマチ、痛風、乾癬、局所的炎症性疾患状態、成人呼吸窮迫症候群、喘息、慢性肺炎症性疾患、心臓再かん流損傷、腎臓再かん流損傷、血栓、糸球体腎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、内毒素ショック、骨粗しょう症、アルツハイマー疾患、うっ血性心不全、およびカヘキシーからなる群から選ば

れる、請求項 19 記載の医薬組成物。

【請求項 22】

哺乳動物における p38 キナーゼ活性に関係する疾患を処置するための医薬組成物であって、治療学的に有効な量の請求項 1 ~ 13 または 31 のいずれか 1 つに記載の化合物を医薬的に許容し得る担体と組み合わせて含有する、該医薬組成物。

【請求項 23】

p38 キナーゼ活性に関係する疾患は炎症性疾患である、請求項 22 記載の医薬組成物。

【請求項 24】

p38 キナーゼ活性に関係する疾患は、骨吸収、移植片対宿主反応、アテローム硬化症、関節炎、骨関節炎、慢性関節リウマチ、痛風、乾癬、局所的炎症性疾患状態、成人呼吸窮迫症候群、喘息、慢性肺炎症性疾患、心臓再かん流損傷、腎臓再かん流損傷、血栓、糸球体腎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、内毒素ショック、骨粗しょう症、アルツハイマー疾患、うっ血性心不全、およびカヘキシーからなる群から選ばれる、請求項 22 記載の医薬組成物。

【請求項 25】

更に 1 つ以上の活性成分を含有する、請求項 14 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 26】

該更なる活性成分は抗炎症性薬物または免疫抑制薬物である、請求項 25 記載の医薬組成物。

【請求項 27】

該更なる活性成分はステロイドまたは NSAID から選ばれる、請求項 26 記載の医薬組成物。

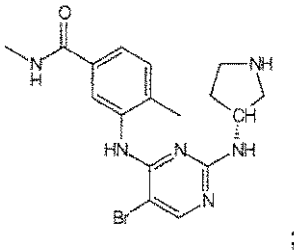
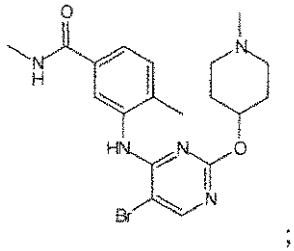
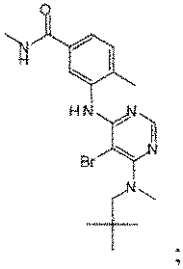
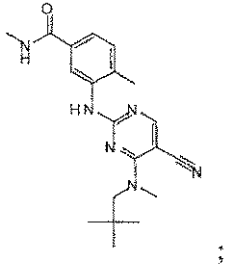
【請求項 28】

医薬組成物は 1 回投与形態または別個投与形態として投与する、請求項 14 ~ 27 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

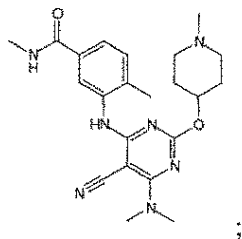
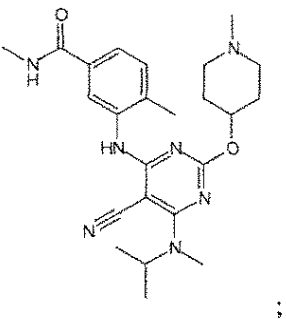
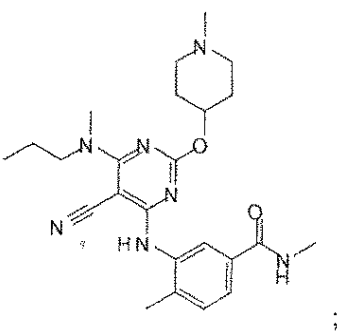
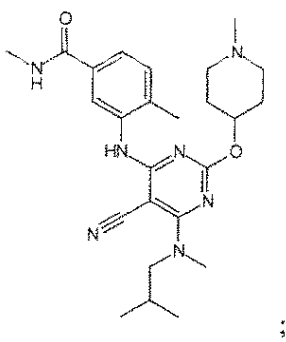
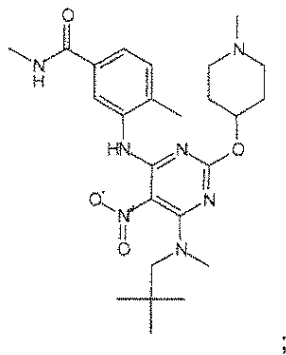
【請求項 29】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、請求項 1 記載の化合物であって、該化合物は、式：

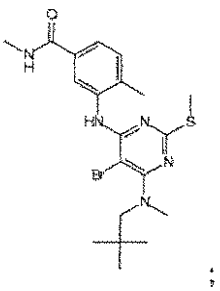
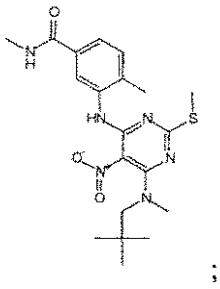
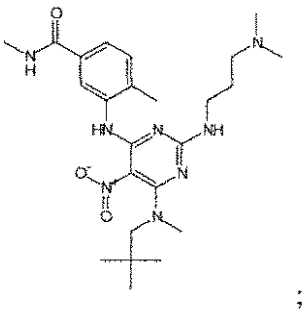
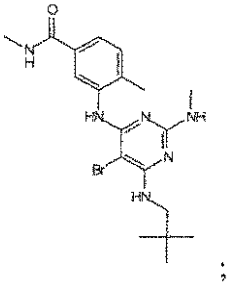
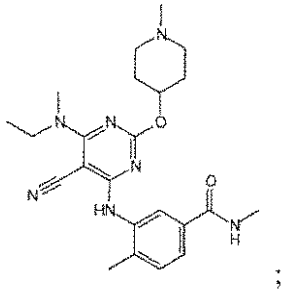
【化 1 3】



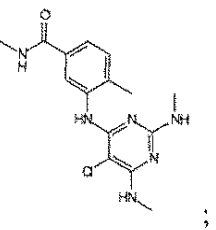
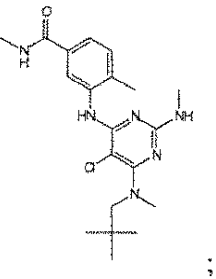
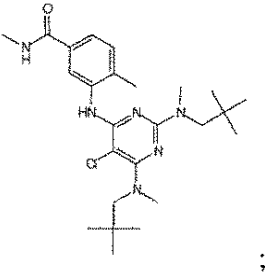
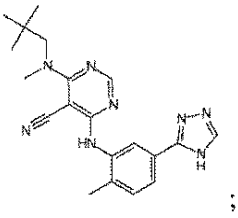
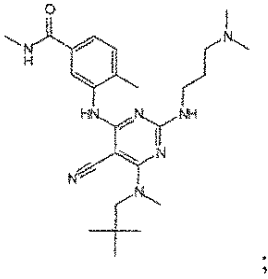
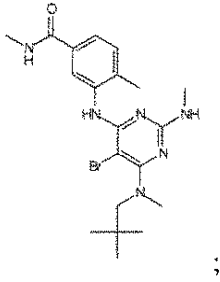
【化 1 4】



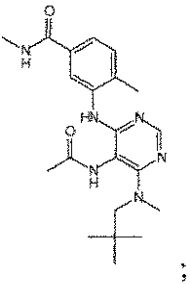
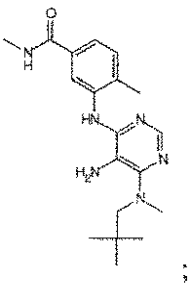
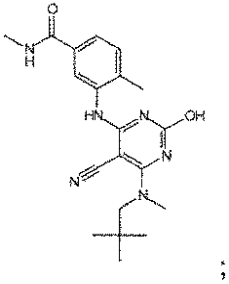
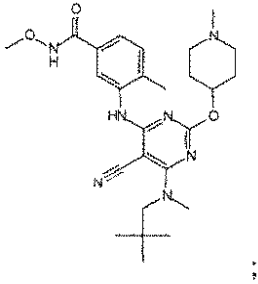
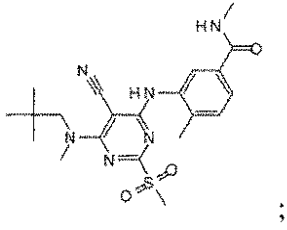
【化 1 5】



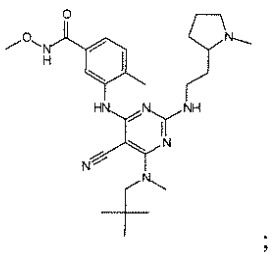
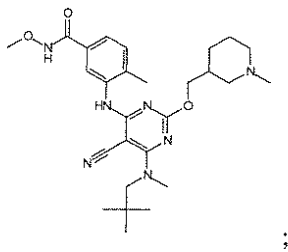
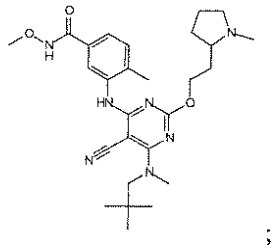
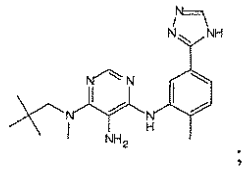
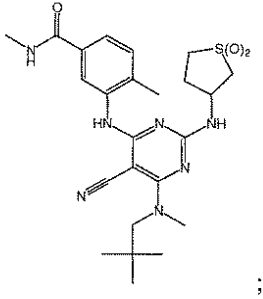
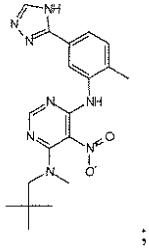
【化 1 6】



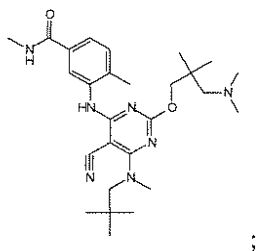
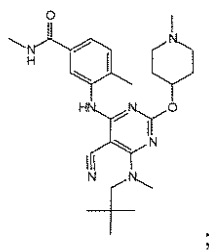
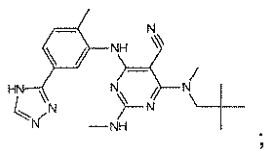
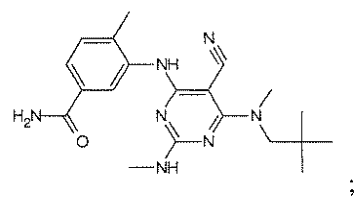
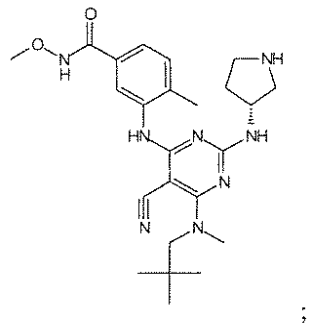
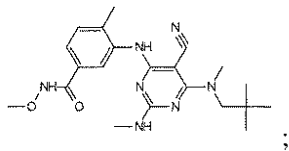
【化 1 7】



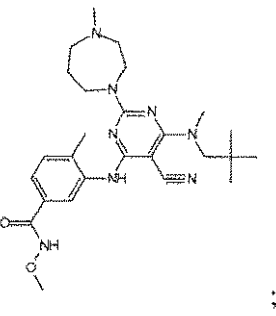
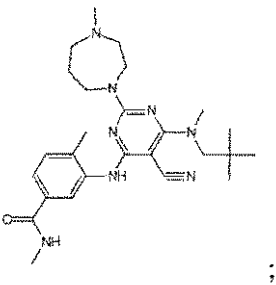
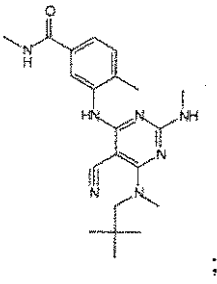
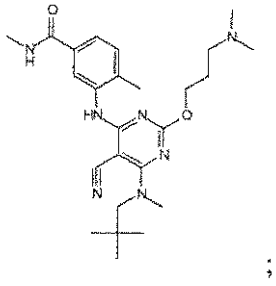
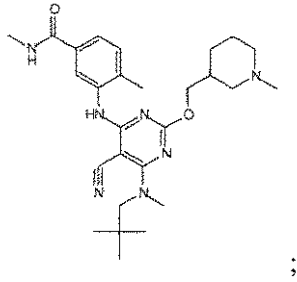
【化 18】



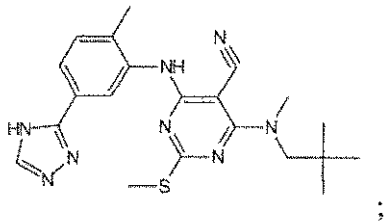
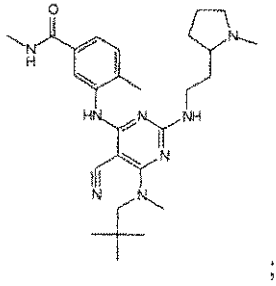
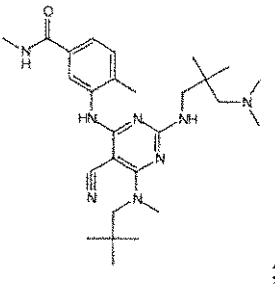
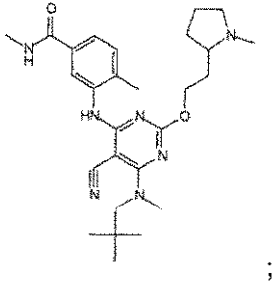
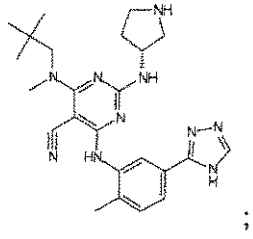
【化 1 9】



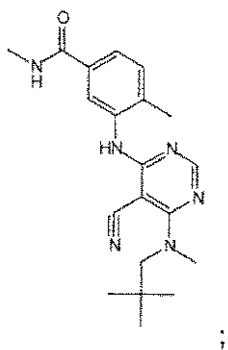
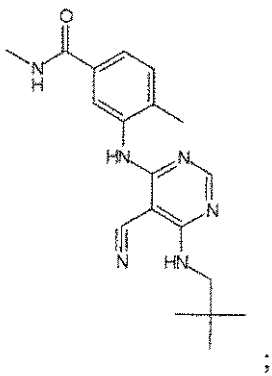
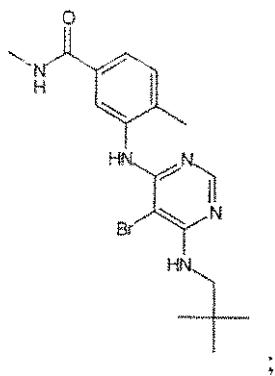
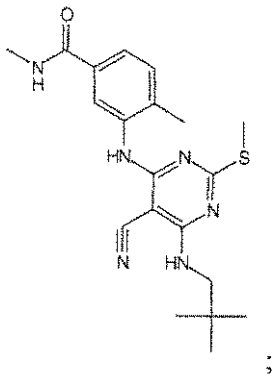
【化 2 0】



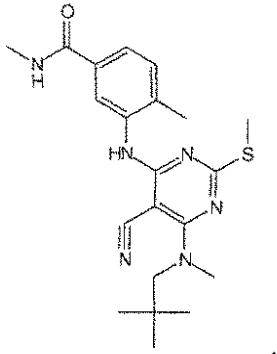
【化 2 1】



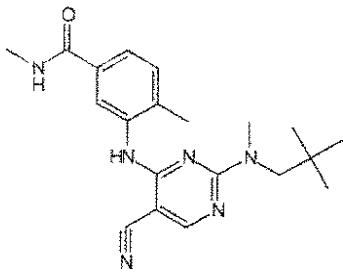
【化 2 2】



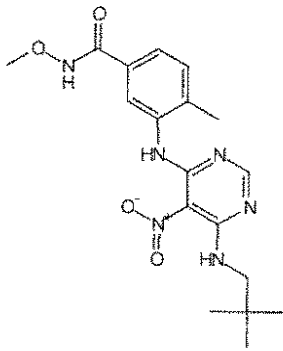
【化 2 3】



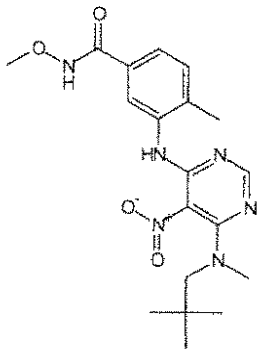
;



;

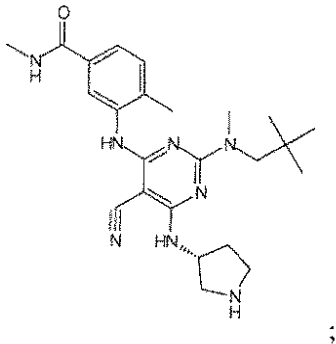
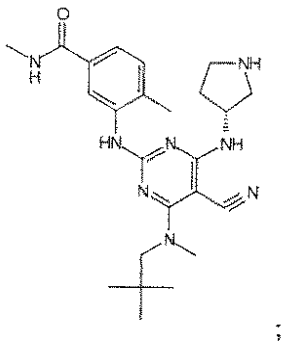
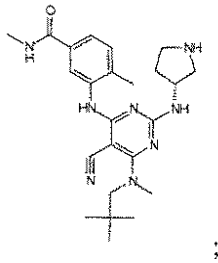
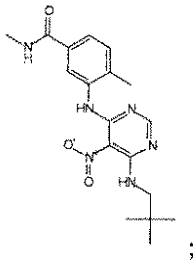
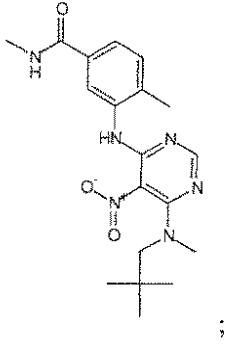


;

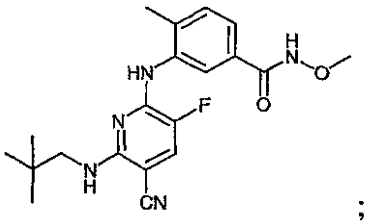
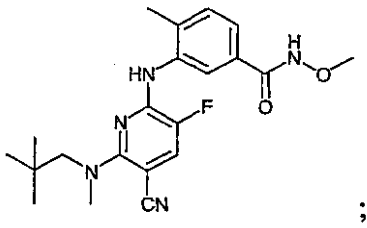
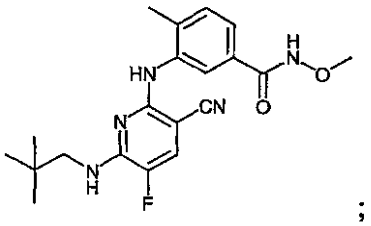
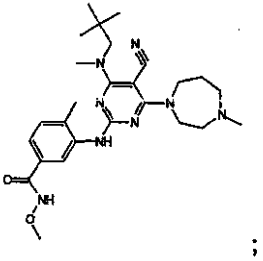
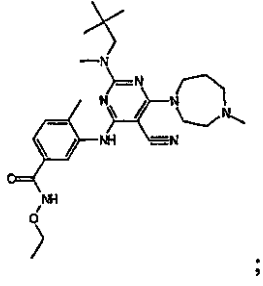


;

【化 2 4】



【化 2 5】



【化 2 6】

