

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-46425

(P2021-46425A)

(43) 公開日 令和3年3月25日(2021.3.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/14 (2006.01)</b>	C07D 471/14 101	4C065
<b>A61P 31/16 (2006.01)</b>	A61P 31/16	4C086
<b>A61K 31/53 (2006.01)</b>	A61K 31/53	

審査請求 有 請求項の数 13 O L (全 177 頁)

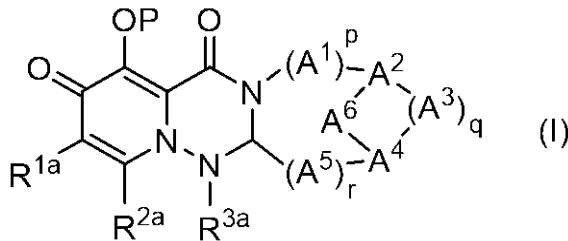
(21) 出願番号	特願2020-200619 (P2020-200619)	(71) 出願人	000001926 塩野義製薬株式会社
(22) 出願日	令和2年12月2日 (2020.12.2)		大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(62) 分割の表示	特願2016-187212 (P2016-187212) の分割	(74) 代理人	100113789 弁理士 杉田 健一
原出願日	平成28年9月26日 (2016.9.26)		
(31) 優先権主張番号	特願2016-18772 (P2016-18772)	(74) 代理人	100209598 弁理士 渡部 秀昭
(32) 優先日	平成28年2月3日 (2016.2.3)	(72) 発明者	河井 真 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野 義製薬株式会社内
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)	Fターム(参考)	4C065 AA03 BB09 CC04 DD03 EE03 HH01 JJ04 JJ05 KK01 LL04 PP18
(特許庁注：以下のものは登録商標)			
1. TWEEN			
2. TRITON			
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多環性ピリドン誘導体およびそのプロドラッグ

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗ウイルス作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】 式(I)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩。



(式中、Pは水素またはプロドラッグを形成する基であり；A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>、A<sup>1</sup>に隣接する窒素原子、およびA<sup>5</sup>に隣接する炭素原子から構成される環の環構成原子のヘテロ原子の数は、1または2個であり；R<sup>3a</sup>は、ジヒドロジベンゾチエピン等である)

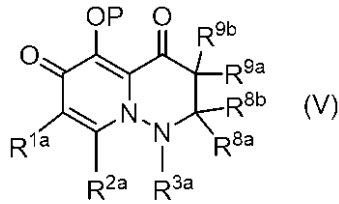
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

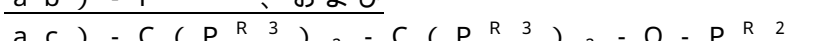
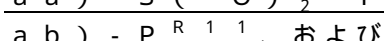
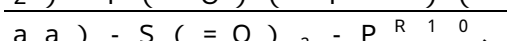
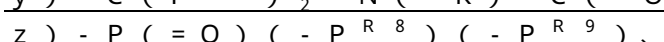
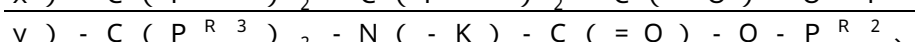
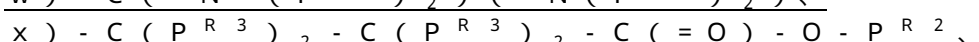
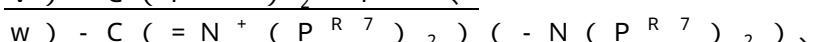
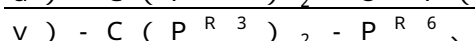
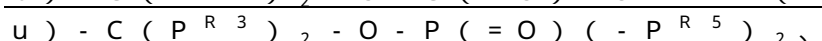
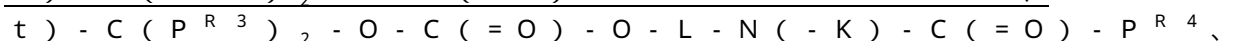
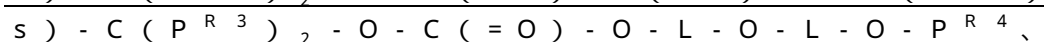
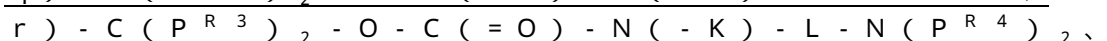
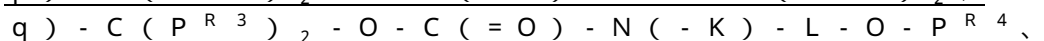
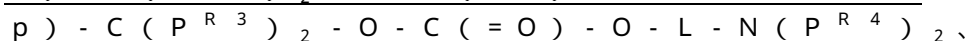
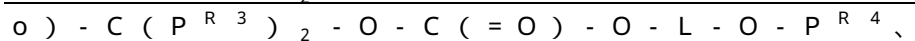
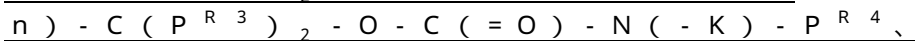
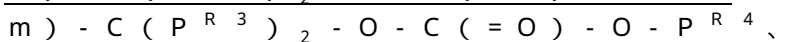
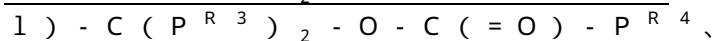
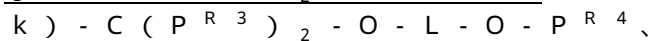
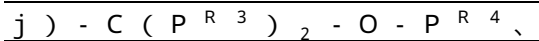
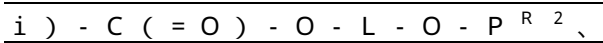
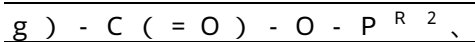
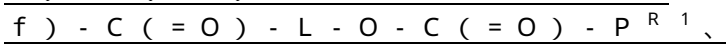
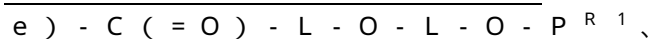
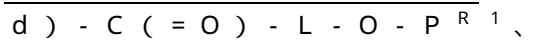
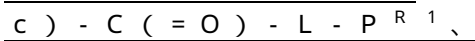
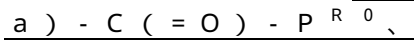
式 (V) :

## 【化 1】



10

(式中、P は水素または以下の式 a) ~ a c) から選ばれる基；



(式中、L は、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、または直鎖もしくは分枝状のアルケニレンであり、

K は、水素、または置換基群 A で置換されていてもよいアルキルであり、

$P^{R^0}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、または置換基群 A で置換されていてもよいアルケニルであり、

$P^{R^1}$  は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルアミノ、または置換基群 A で置換されていてもよいアルキルスルファニルであり、

$P^{R^2}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていても

50

よい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

$P^{R^3}$  は、それぞれ独立して、水素、アルキルであり、

$P^{R^4}$  は、それぞれ独立して、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

$P^{R^5}$  は、それぞれ独立して、ヒドロキシまたは  $OB_n$  であり、

$P^{R^6}$  は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R^7}$  は、それぞれ独立して、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルであり、

$P^{R^8}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルオキシであり、ならびに、

$P^{R^9}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アミノであり、

$P^{R^8}$  および  $P^{R^9}$  は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群 A で置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$P^{R^{10}}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルであり、

$P^{R^{11}}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

置換基群 A ; オキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキル、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキル、アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、トリアルキルシリル、およびホスホ) ;

$R^{1a}$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

-  $Z^A - N(R^{A^1})(R^{A^2})$ 、

-  $Z^A - N(R^{A^3}) - SO_2 - (R^{A^4})$ 、

-  $Z^A - C(=O) - N(R^{A^5}) - SO_2 - (R^{A^6})$ 、

-  $Z^A - N(R^{A^7}) - C(=O) - R^{A^8}$ 、

-  $Z^A - S - R^{A^9}$ 、

10

20

30

40

50

-  $Z^A - SO_2 - R^{A10}$ 、  
 -  $Z^A - S(=O) - R^{A11}$ 、  
 -  $Z^A - N(R^{A12}) - C(=O) - O - R^{A13}$ 、  
 -  $Z^A - N(R^{A14}) - C(=O) - N(R^{A15})(R^{A16})$ 、  
 -  $Z^A - C(=O) - N(R^{A17}) - C(=O) - N(R^{A18})(R^{A19})$ 、または

-  $Z^A - N(R^{A20}) - C(=O) - C(=O) - R^{A21}$

(ここで、 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A5}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A12}$ 、 $R^{A13}$ 、 $R^{A14}$ 、 $R^{A15}$ 、 $R^{A16}$ 、 $R^{A17}$ 、 $R^{A18}$ 、 $R^{A19}$ 、 $R^{A20}$ 、および  $R^{A21}$  は、それぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{A4}$ 、 $R^{A6}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A11}$  はそれぞれ独立して、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{A15}$  および  $R^{A16}$ 、ならびに  $R^{A18}$  および  $R^{A19}$  は、隣接する原子と一緒にあって、置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環はさらに架橋されていてもよい、

ならびに

$Z^A$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり；

$R^{2a}$  は、水素、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル

-  $Z^B - N(R^{B1}) - SO_2 - R^{B2}$ 、

-  $Z^B - N(R^{B3}) - C(=O) - R^{B4}$ 、

-  $Z^B - N(R^{B5}) - C(=O) - O - R^{B6}$ 、

-  $Z^B - C(=O) - N(R^{B7})(R^{B8})$ 、

-  $Z^B - N(R^{B9})(R^{B10})$ 、または

-  $Z^B - SO_2 - R^{B11}$

(ここで、 $R^{B1}$ 、 $R^{B3}$ 、 $R^{B4}$ 、 $R^{B5}$ 、 $R^{B6}$ 、 $R^{B7}$ 、 $R^{B8}$ 、 $R^{B9}$ 、および  $R^{B10}$  は、それぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

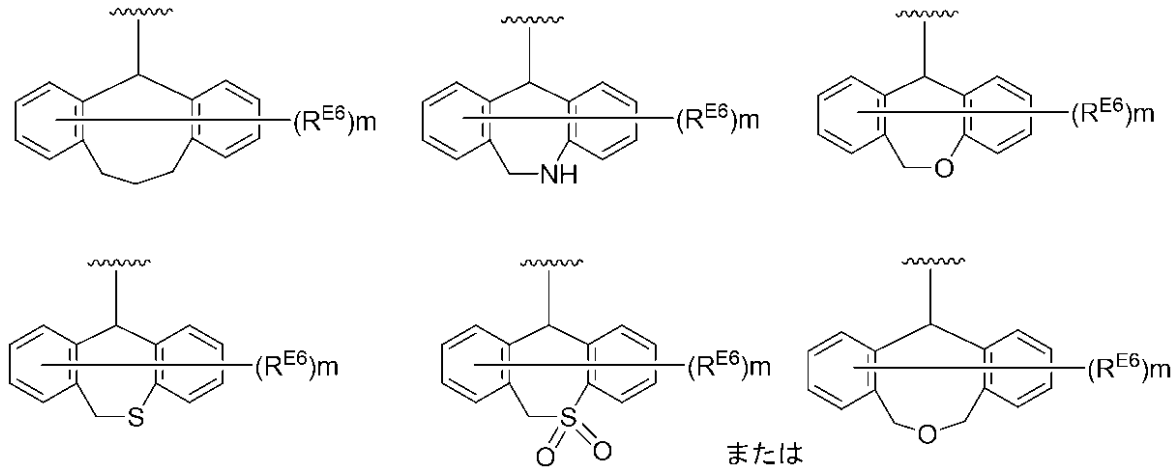
$R^{B2}$  および  $R^{B11}$  はそれぞれ独立して、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル

、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、  
 $R^{B7}$  および  $R^{B8}$  は、隣接する原子と一緒に、置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環または複素環はさらに架橋されていてもよい、  
 ならびに

$Z^B$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり；

$R^{3a}$  は、以下に示されるいずれかの基：

【化 2】



(式中、

$R^{E6}$  は、置換基群 C から選ばれ、

$m$  は 0 または 1 以上の整数であり、

但し、 $m$  個の  $R^{E6}$  は、置換基群 C から選ばれる同一または異なっている置換基である) であり、

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{9a}$  および  $R^{9b}$  はそれぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{B2}$  および  $R^{B11}$  はそれぞれ独立して、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、隣接する原子と一緒に、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環または置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、

$R^{9a}$  および  $R^{9b}$  は、隣接する原子と一緒に、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環または置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、

$R^{8a}$  および  $R^{9a}$  は、隣接する原子と一緒に、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環または置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環または複素環はさらに架橋されていてもよい、

置換基群 C：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキシ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキシ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環

10

20

30

40

50

オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ；

置換基群 D：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、炭素環アルキルオキシ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルである) で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

10

【請求項 2】

R<sup>1 a</sup> が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、またはカルボキシである、請求項 1 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 3】

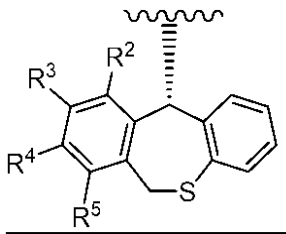
R<sup>2 a</sup> が水素である、請求項 1 または 2 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

20

【請求項 4】

R<sup>3 a</sup> が以下に示される基：

【化 3】



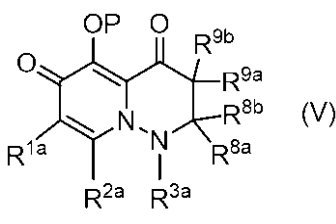
30

(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、それぞれ独立して、水素またはフッ素原子であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> のフッ素原子の数は、1 または 2 である) である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 5】

式 (V)：

【化 4】



40

(式中、P は水素または以下の式 a) ~ a c) から選ばれる基；

a) - C(=O) - P<sup>R 0</sup>、

b) - C(=O) - P<sup>R 1</sup>、

c) - C(=O) - L - P<sup>R 1</sup>、

d) - C(=O) - L - O - P<sup>R 1</sup>、

e) - C(=O) - L - O - L - O - P<sup>R 1</sup>、

50

f) - C(=O) - L - O - C(=O) - P<sup>R 1</sup>、

g) - C(=O) - O - P<sup>R 2</sup>、

h) - C(=O) - N(-K)(P<sup>R 2</sup>)、

i) - C(=O) - O - L - O - P<sup>R 2</sup>、

j) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - P<sup>R 4</sup>、

k) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - L - O - P<sup>R 4</sup>、

l) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - P<sup>R 4</sup>、

m) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - O - P<sup>R 4</sup>、

n) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - N(-K) - P<sup>R 4</sup>、

o) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - O - L - O - P<sup>R 4</sup>、

p) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - O - L - N(P<sup>R 4</sup>)<sub>2</sub>、

q) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - N(-K) - L - O - P<sup>R 4</sup>、

r) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - N(-K) - L - N(P<sup>R 4</sup>)<sub>2</sub>、

s) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - O - L - O - L - O - P<sup>R 4</sup>、

t) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - O - L - N(-K) - C(=O) - P<sup>R 4</sup>、

u) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - P(=O)(-P<sup>R 5</sup>)<sub>2</sub>、

v) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - P<sup>R 6</sup>、

w) - C(=N<sup>+</sup>(P<sup>R 7</sup>)<sub>2</sub>)(-N(P<sup>R 7</sup>)<sub>2</sub>)、

x) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - C(=O) - O - P<sup>R 2</sup>、

y) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - N(-K) - C(=O) - O - P<sup>R 2</sup>、

z) - P(=O)(-P<sup>R 8</sup>)(-P<sup>R 9</sup>)、

aa) - S(=O)<sub>2</sub> - P<sup>R 10</sup>、

ab) - P<sup>R 11</sup>、および

ac) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - P<sup>R 2</sup>、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、または直鎖もしくは分枝状のアルケレンであり、

Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P<sup>R 0</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、または置換基群Aで置換されていてもよいアルケニルであり、

P<sup>R 1</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルスルファニルであり、

P<sup>R 2</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P<sup>R 3</sup>は、それぞれ独立して、水素、アルキルであり、

P<sup>R 4</sup>は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P<sup>R 5</sup>は、それぞれ独立して、ヒドロキシまたはOB<sub>n</sub>であり、

P<sup>R 6</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P<sup>R 7</sup>は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P<sup>R 8</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、ならびに、

P<sup>R 9</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミ

10

20

30

40

50

ノ、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アミノであり、  
P<sup>R 8</sup> および P<sup>R 9</sup> は、隣接するリン原子と一緒に、置換基群 A で置換されてい  
てもよい複素環を形成してもよく、

P<sup>R 10</sup> は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されてい  
てもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換さ  
れていてもよい炭素環アルキル、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキ  
ルであり、

P<sup>R 11</sup> は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されてい  
てもよいアルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で  
置換されていてもよい複素環式基であり、

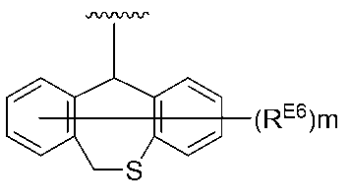
置換基群 A ; オキソ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、炭素環  
式基、複素環式基、炭素環アルキル、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カル  
ボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカル  
ボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキ  
ルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキ  
ル、アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、トリアルキルシリ  
ル、およびホスホ) ;

R<sup>1 a</sup> は、水素であり ;

R<sup>2 a</sup> は、水素であり ;

R<sup>3 a</sup> は、以下に示される基 :

【化 5】



( 式中、R<sup>E 6</sup> は、ハロゲンであり、

m は 1 または 2 の整数であり、

但し、m 個の R<sup>E 6</sup> は、同一または異なってもよい基である ) であり ;

R<sup>8 a</sup> および R<sup>8 b</sup> はそれぞれ独立して、水素であり、

R<sup>9 a</sup> および、R<sup>9 b</sup> はそれぞれ独立して、アルキルであり、

R<sup>9 a</sup> および R<sup>9 b</sup> は、隣接する原子と一緒に、置換基群 C で置換されていてもよ  
い炭素環または置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、

置換基群 C : ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、  
ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアル  
キル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環  
オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、複素環アルキルオキシ、複素環オキシ  
アルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシア  
ルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキ  
シ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノ  
アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキル  
スルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノである ) で示される化合物、またはその  
製薬上許容される塩。

【請求項 6】

R<sup>9 a</sup> および R<sup>9 b</sup> がそれぞれ独立して、アルキルであるか、または隣接する原子と一緒  
になって、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれ  
かに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

10

20

30

40

50



## 【請求項 7】

$R^{9a}$  および  $R^{9b}$  が、隣接する原子と一緒にあって、置換基群 C で置換されていてもよい炭素数 3 ~ 8 の単環の非芳香族炭素環を形成する、請求項 6 に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

## 【請求項 8】

$R^{9a}$  および  $R^{9b}$  が、隣接する原子と一緒にあって、シクロプロパンを形成する、請求項 6 に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

## 【請求項 9】

P が水素である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

10

## 【請求項 10】

P が以下の式から選ばれる基：

a)  $-C(=O)-P^{R0}$ 、

b)  $-C(=O)-P^{R1}$ 、

g)  $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、

h)  $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、

i)  $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、

l)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ 、

m)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ 、

o)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ 、

v)  $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ 、

x)  $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、

y)  $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、および

z)  $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、

(式中、L は、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、

K は、水素、または置換基群 A で置換されていてもよいアルキルであり、

$P^{R0}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルであり、

$P^{R1}$  は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R2}$  は、それぞれ独立して、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルであり、

30

$P^{R3}$  は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、

$P^{R4}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R6}$  は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R8}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルオキシであり、

$P^{R9}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アミノであり、ならびに

40

$P^{R8}$  および  $P^{R9}$  は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群 A で置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

置換基群 A ; オキシ、アルキル、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルオキシ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、およびトリアルキルシリル) である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容

50



られている。

【0003】

抗インフルエンザ薬としては、ウイルスの脱核過程を阻害するアマンタジン (Aman  
tadine; 商品名: シンメトレル (Symmetrel)) やリマンタジン (Rim  
antadine; 商品名: フルマジン (Flumadine))、ウイルスの細胞から  
の出芽・放出を抑制するノイラミニダーゼ阻害剤であるオセルタミビル (Osel  
tamivir; 商品名: タミフル (Tamiflu))、ザナミビル (Zanamivir;  
商品名: リレンザ (Relenza))、ペラミビル (Peramivir; 商品名: ラ  
ピアクタ (Rapivacta)) やラニナミビル (Laninamivir; 商品名: イ  
ナビル (Inavir))、RNAポリメラーゼを阻害するファビピラビル (Favip  
iravir; 商品名: アビガン (Avigan)) が公知である。

10

しかし、耐性株の出現や副作用の問題、また病原性や致死性の高い新型インフルエンザ  
ウイルスの世界的な大流行などが懸念されていることから、新規メカニズムの抗インフル  
エンザ薬の開発が要望されている。

【0004】

インフルエンザウイルス由来酵素であるキャップ依存的エンドヌクラーゼは、ウイル  
ス増殖に必須であり、かつ宿主が有さないウイルス特異的な酵素活性であるため、抗イン  
フルエンザ薬のターゲットに適していると考えられている。インフルエンザウイルスのキ  
ャップ依存的エンドヌクラーゼは宿主mRNA前駆体を基質とし、キャップ構造を含む  
9~13塩基 (キャップ構造の塩基は数に含めない) の断片を生成するエンドヌクラー  
ゼ活性である。この断片はウイルスRNAポリメラーゼのプライマーとして機能し、ウイル  
ス蛋白質をコードするmRNAの合成に使われる。すなわちキャップ依存的エンドヌク  
ラーゼを阻害する物質は、ウイルスmRNAの合成を阻害することでウイルス蛋白質の  
合成を阻害した結果、ウイルス増殖を阻害すると考えられる。

20

【0005】

キャップ依存的エンドヌクラーゼを阻害する化合物としては、フルチミド (flut  
imide; 特許文献1ならびに非特許文献1および2)、4-置換2,4-ジオキソプ  
タン酸 (特許文献2ならびに非特許文献3および4) および近年特許文献3~12に記載  
の化合物等が報告されているが、未だ臨床で抗インフルエンザ薬として使用されるには到  
っていない。特許文献9および12は、本発明化合物と類似の構造を有する化合物が記載  
されているが、本願化合物は記載されていない。また、特許文献13~15にはHIVイ  
ンテグラーゼ阻害活性を有する化合物として、本発明化合物と類似の構造を有する化合物  
が記載されているが、キャップ依存的エンドヌクラーゼに関する記載は無い。なお特許  
文献16および17には、出願人によって出願された、キャップ依存的エンドヌクラー  
ゼ阻害活性を有する本発明化合物と類似の構造を有する化合物およびそのプロドラッグが  
記載されているが、本発明化合物は記載されていない。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】ドイツ出願公開第2280435号明細書

40

【特許文献2】米国特許公開第5475109号明細書

【特許文献3】米国出願公開第20130090300号明細書

【特許文献4】国際公開第2013/057251号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2013/174930号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2014/023691号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2014/043252号パンフレット

【特許文献8】国際公開第2014/074926号パンフレット

【特許文献9】国際公開第2014/108406号パンフレット

【特許文献10】国際公開第2014/108407号パンフレット

【特許文献11】国際公開第2014/108408号パンフレット

50

【特許文献12】国際公開第2015/038655号パンフレット  
 【特許文献13】国際公開第2005/016927号パンフレット  
 【特許文献14】国際公開第2006/066414号パンフレット  
 【特許文献15】国際公開第2007/049675号パンフレット  
 【特許文献16】国際公開第2010/147068号パンフレット  
 【特許文献17】国際公開第2012/039414号パンフレット

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2005

10

【非特許文献2】Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2009

【非特許文献3】Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Dec. 1994, p.2827-2837

【非特許文献4】Antimicrobial Agents And Chemotherapy, May 1996, p.1304-1307

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、抗ウイルス作用、特にインフルエンザウイルスの増殖抑制活性を有する化合物を提供することである。本発明の別の目的は、生体への投与（例えば、経口投与）に用いる化合物をプロドラッグ化することによって、投与後に効率よく体内に吸収され、高い薬理効果を示す化合物を提供することにある。

20

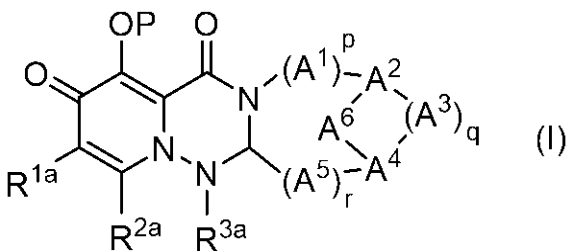
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、以下に示される発明を提供する。

(1)式(I)：

【化1】



30

(式中、

Pは水素またはプロドラッグを形成する基、

A<sup>1</sup>は、それぞれ独立してCR<sup>1A</sup>R<sup>1B</sup>、SまたはO；

A<sup>2</sup>は、CR<sup>2A</sup>；

40

A<sup>3</sup>は、それぞれ独立してCR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>、SまたはO；

A<sup>4</sup>は、CR<sup>4</sup>；

A<sup>5</sup>は、それぞれ独立してCR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>、SまたはO；

A<sup>6</sup>は、単結合、または置換もしくは非置換のヘテロ原子を介在していてもよいアルキレン；

ここで、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>、A<sup>1</sup>に隣接する窒素原子、およびA<sup>5</sup>に隣接する炭素原子から構成される環の環構成原子のヘテロ原子の数は、1または2個であり；

R<sup>1A</sup>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

R<sup>1B</sup>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキ

50

シ、またはフェニル；

$R^{2A}$  は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

$R^{3A}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

$R^{3B}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

$R^{4A}$  は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

$R^{5A}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

$R^{5B}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

$R^{1A}$  および  $R^{1B}$  は隣接する炭素原子と一緒にあって、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環または置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

$R^{3A}$  および  $R^{3B}$  は隣接する炭素原子と一緒にあって、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環または置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

$R^{5A}$  および  $R^{5B}$  は隣接する炭素原子と一緒にあって、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環または置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成してもよく、該炭素環または複素環はさらに架橋されていてもよい；

p は 0 から 2 の整数であり；

q は 1 から 2 の整数であり；

r は 0 から 2 の整数であり

$R^{1a}$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

-  $Z^A - N(R^{A1})(R^{A2})$ 、

-  $Z^A - N(R^{A3}) - SO_2 - (R^{A4})$ 、

-  $Z^A - C(=O) - N(R^{A5}) - SO_2 - (R^{A6})$ 、

-  $Z^A - N(R^{A7}) - C(=O) - R^{A8}$ 、

-  $Z^A - S - R^{A9}$ 、

-  $Z^A - SO_2 - R^{A10}$ 、

-  $Z^A - S(=O) - R^{A11}$ 、

-  $Z^A - N(R^{A12}) - C(=O) - O - R^{A13}$ 、

-  $Z^A - N(R^{A14}) - C(=O) - N(R^{A15})(R^{A16})$ 、

-  $Z^A - C(=O) - N(R^{A17}) - C(=O) - N(R^{A18})(R^{A19})$ 、または

-  $Z^A - N(R^{A20}) - C(=O) - C(=O) - R^{A21}$

(ここで、 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A5}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A12}$ 、 $R^{A13}$ 、 $R^{A14}$ 、 $R^{A15}$ 、 $R^{A16}$ 、 $R^{A17}$ 、 $R^{A18}$ 、 $R^{A19}$ 、 $R^{A20}$ 、および  $R^{A21}$  は、それぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていても

10

20

30

40

50

よい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{A4}$ 、 $R^{A6}$ 、 $R^{A10}$ 、および $R^{A11}$ はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{A15}$  および  $R^{A16}$ 、ならびに  $R^{A18}$  および  $R^{A19}$  は、隣接する原子と一緒にあって、置換基群Cで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環はさらに架橋されていてもよい、ならびに

$Z^A$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである)であり；

$R^{2a}$  は、水素、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル

、  
 -  $Z^B - N(R^{B1}) - SO_2 - R^{B2}$ 、  
 -  $Z^B - N(R^{B3}) - C(=O) - R^{B4}$ 、  
 -  $Z^B - N(R^{B5}) - C(=O) - O - R^{B6}$ 、  
 -  $Z^B - C(=O) - N(R^{B7})(R^{B8})$ 、  
 -  $Z^B - N(R^{B9})(R^{B10})$ 、または  
 -  $Z^B - SO_2 - R^{B11}$

(ここで、 $R^{B1}$ 、 $R^{B3}$ 、 $R^{B4}$ 、 $R^{B5}$ 、 $R^{B6}$ 、 $R^{B7}$ 、 $R^{B8}$ 、 $R^{B9}$ 、および $R^{B10}$ は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{B2}$  および  $R^{B11}$  はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{B7}$  および  $R^{B8}$  は、隣接する原子と一緒にあって、置換基群Cで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環はさらに架橋されていてもよい、

ならびに

$Z^B$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである)であり；

$R^{3a}$  は、以下に示されるいずれかの基：

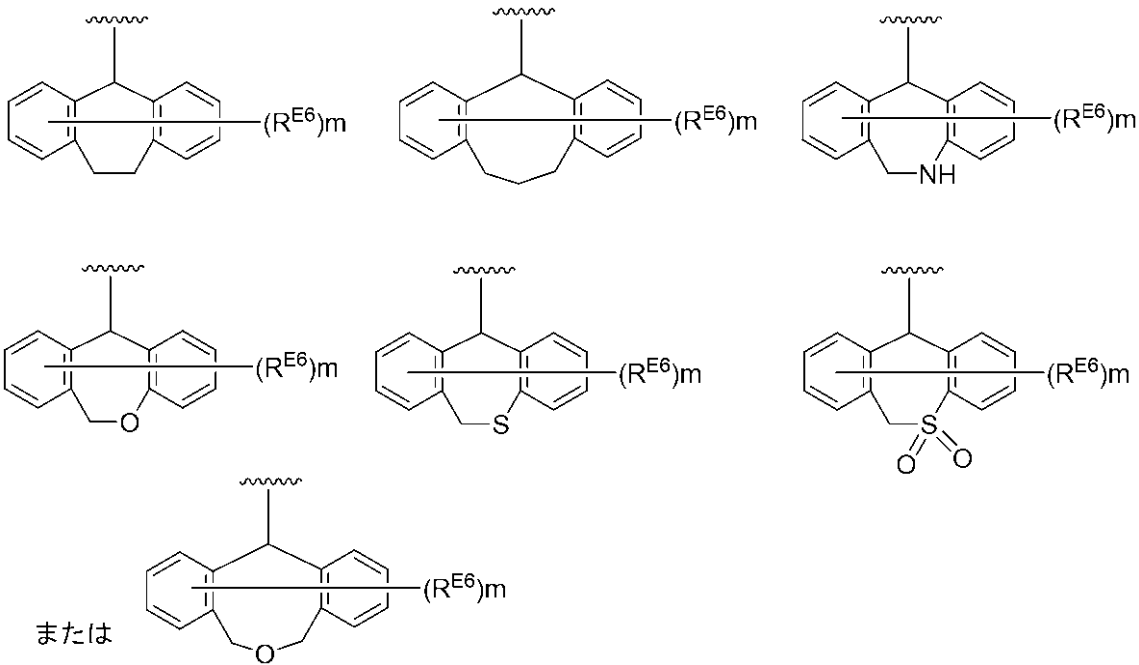
10

20

30

40

## 【化 2】



10

20

30

40

(式中、  
 $R^{E6}$ は、置換基群 C から選ばれ、  
 $m$ は 0 または 1 以上の整数であり、  
 但し、 $m$ 個の  $R^{E6}$ は、置換基群 C から選ばれる同一または異なっているいてもよい基である  
 )であり、

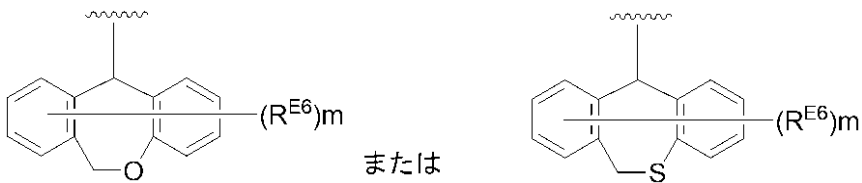
$n$ は 0 ~ 4 の整数であり、

置換基群 C：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、  
 ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアル  
 キル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環  
 オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、複素環アルキルオキシ、複素環オキシ  
 アルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアル  
 キル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキ  
 シ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノ  
 アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキル  
 スルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ；

置換基群 D：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、  
 ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、炭素環アルキルオキシ、複素環  
 アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアル  
 キルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アル  
 キルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスル  
 ホニルアミノ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されて  
 いてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換  
 基群 C で置換されていてもよい複素環アルキル)で示される化合物、またはその製薬上許  
 容される塩。

(2)  $R^{3a}$ が

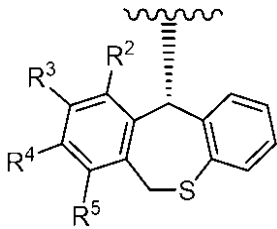
## 【化 3】



である上記 ( 1 ) 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

( 3 )  $R^{3a}$  が

## 【化 4】



10

( 式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は、それぞれ独立して、水素またはフッ素原子であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  のフッ素原子の数は、1 または 2 である ) である上記 ( 1 ) 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

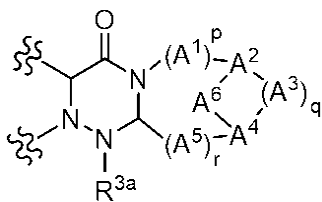
20

( 4 )  $R^{1a}$  が、水素、ハロゲン、シアノ、カルボキシまたは置換基群 C で置換されていてもよいアルキルである、上記 ( 1 ) ~ ( 3 ) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

( 5 )  $R^{2a}$  が、水素、または置換基群 C で置換されていてもよいアルキルである、上記 ( 1 ) ~ ( 4 ) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

( 6 )

## 【化 5】

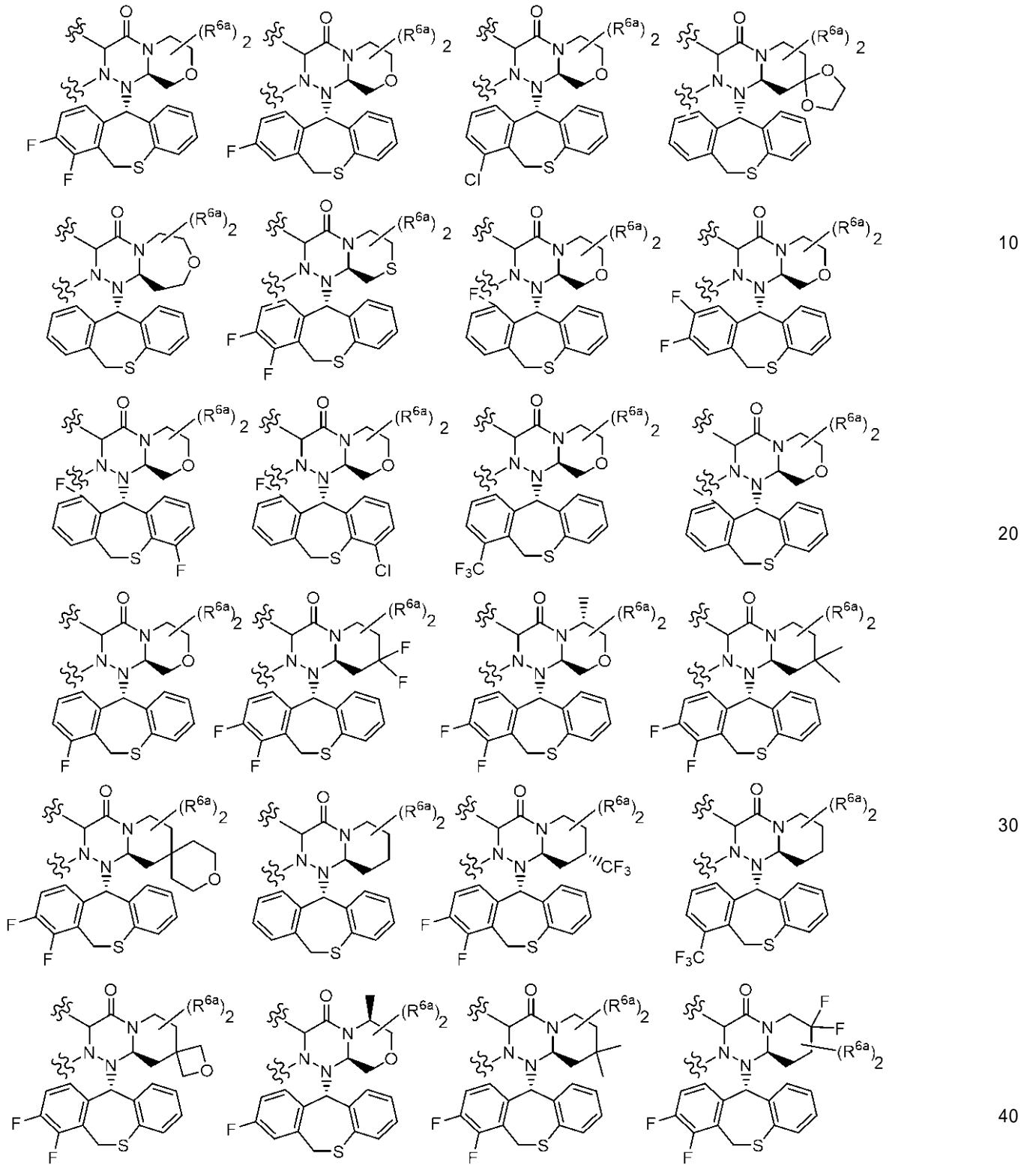


30

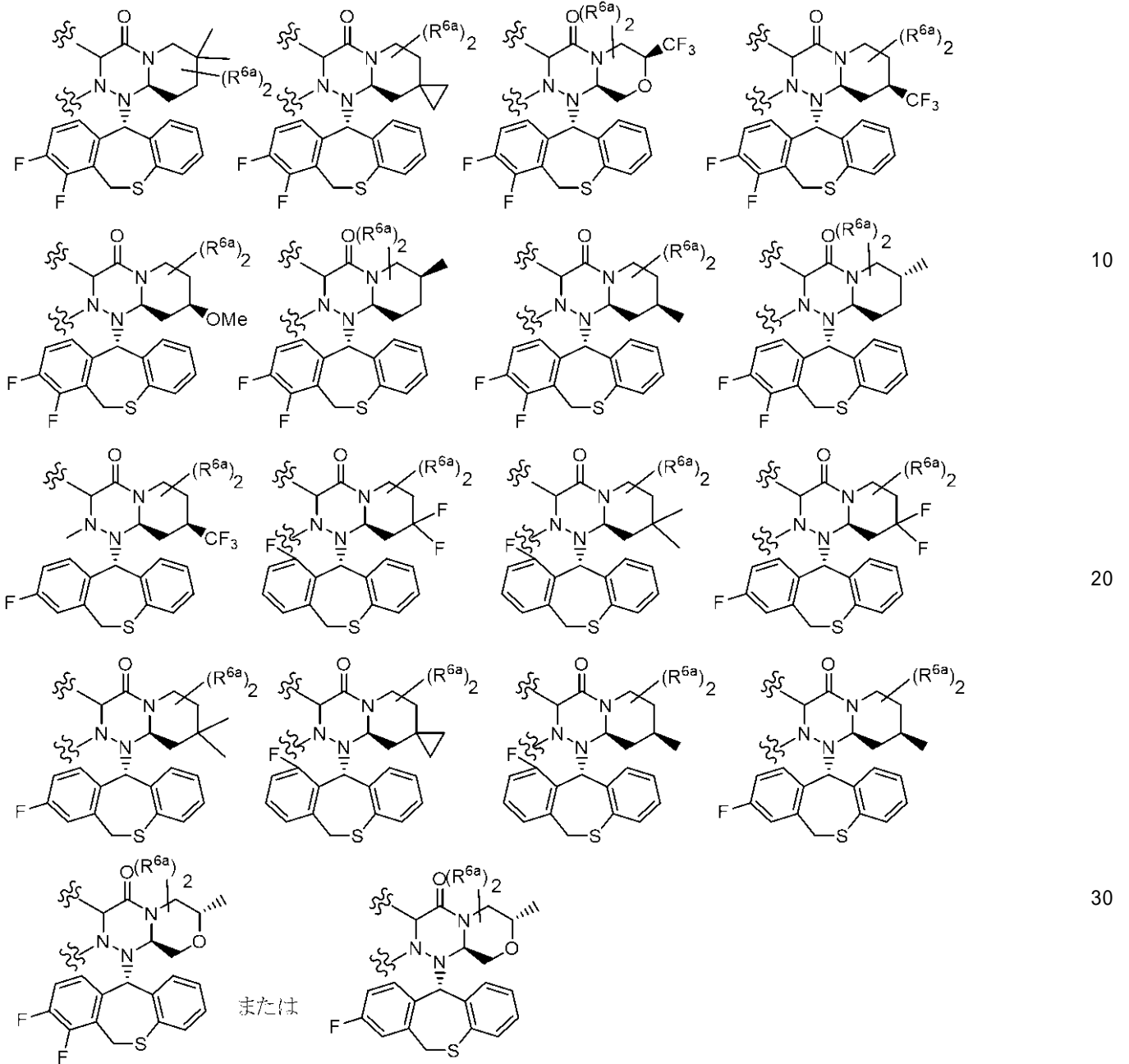
で示される部分構造が、以下のいずれかの式で示される上記 ( 1 ) 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。



【化 6】



【化7】

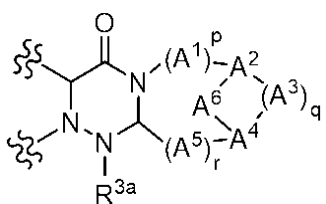


(式中、2つのR<sup>6a</sup>は環状の、同一でなくかつ隣接しない炭素原子に結合し、2つのR<sup>6a</sup>は一緒になって単結合、置換もしくは非置換のヘテロ原子を介在していてもよいアルキレンである。)

40

(6-1)

【化8】

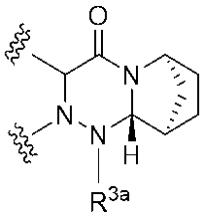


で示される部分構造が、以下の式で示される上記(1)記載の化合物またはその製薬上許

50

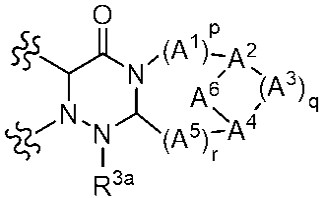
容される塩。

【化 9】



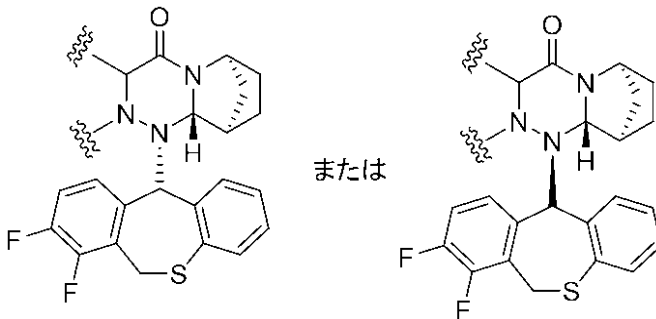
( 6 - 2 )

【化 10】



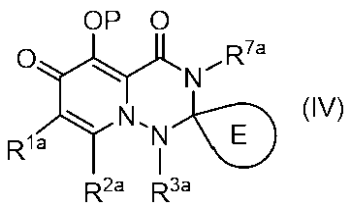
で示される部分構造が、以下のいずれかの式で示される上記 ( 1 ) 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【化 11】



( 7 ) 式 ( I V ) :

【化 12】



( 式中、P は水素またはプロドラッグを形成する基、

R<sup>1a</sup> は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 C で置換されていても

10

20

30

40

50

よい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- $Z^A - N(R^{A1})(R^{A2})$ 、
- $Z^A - N(R^{A3}) - SO_2 - (R^{A4})$ 、
- $Z^A - C(=O) - N(R^{A5}) - SO_2 - (R^{A6})$ 、
- $Z^A - N(R^{A7}) - C(=O) - R^{A8}$ 、
- $Z^A - S - R^{A9}$ 、
- $Z^A - SO_2 - R^{A10}$ 、
- $Z^A - S(=O) - R^{A11}$ 、
- $Z^A - N(R^{A12}) - C(=O) - O - R^{A13}$ 、
- $Z^A - N(R^{A14}) - C(=O) - N(R^{A15})(R^{A16})$ 、
- $Z^A - C(=O) - N(R^{A17}) - C(=O) - N(R^{A18})(R^{A19})$ 、または

-  $Z^A - N(R^{A20}) - C(=O) - C(=O) - R^{A21}$   
 (ここで、 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A5}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A12}$ 、 $R^{A13}$ 、 $R^{A14}$ 、 $R^{A15}$ 、 $R^{A16}$ 、 $R^{A17}$ 、 $R^{A18}$ 、 $R^{A19}$ 、 $R^{A20}$ 、および $R^{A21}$ は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{A4}$ 、 $R^{A6}$ 、 $R^{A10}$ 、および $R^{A11}$ はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{A15}$  および  $R^{A16}$ 、ならびに  $R^{A18}$  および  $R^{A19}$  は、隣接する原子と一緒にあって、置換基群Cで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環はさらに架橋されていてもよい、

ならびに

$Z^A$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである)であり；

$R^{2a}$  は、水素、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル

- $Z^B - N(R^{B1}) - SO_2 - R^{B2}$ 、
  - $Z^B - N(R^{B3}) - C(=O) - R^{B4}$ 、
  - $Z^B - N(R^{B5}) - C(=O) - O - R^{B6}$ 、
  - $Z^B - C(=O) - N(R^{B7})(R^{B8})$ 、
  - $Z^B - N(R^{B9})(R^{B10})$ 、または
  - $Z^B - SO_2 - R^{B11}$
- (ここで、 $R^{B1}$ 、 $R^{B3}$ 、 $R^{B4}$ 、 $R^{B5}$ 、 $R^{B6}$ 、 $R^{B7}$ 、 $R^{B8}$ 、 $R^{B9}$ 、および

$R^{B10}$  は、それぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{B2}$  および  $R^{B11}$  はそれぞれ独立して、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

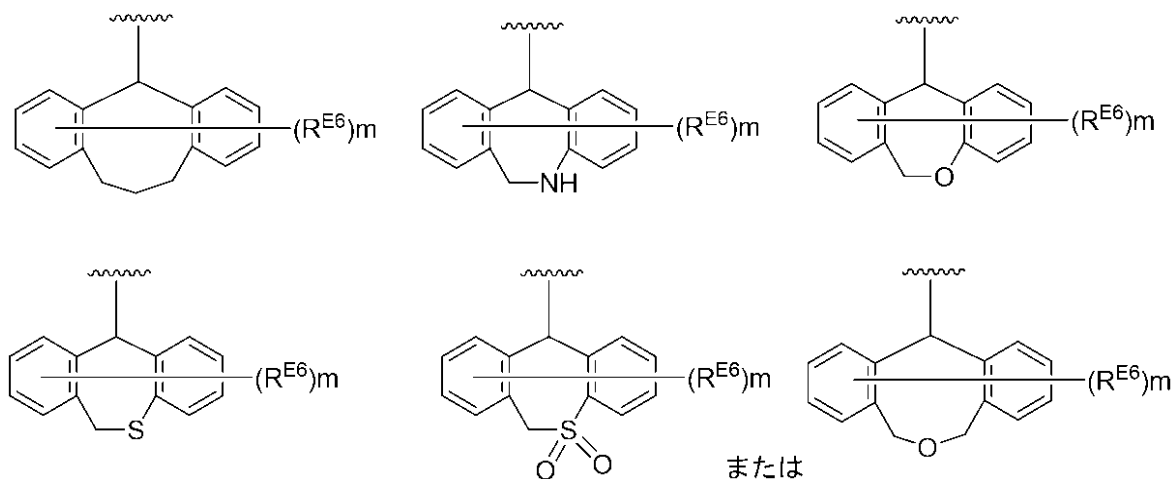
$R^{B7}$  および  $R^{B8}$  は、隣接する原子と一緒に、置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環はさらに架橋されていてもよい、

ならびに

$Z^B$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり；

$R^{3a}$  は、以下に示されるいずれかの基：

【化 1 3】



(式中、

$R^{E6}$  は、置換基群 C から選ばれ、

$m$  は 0 または 1 以上の整数であり、

但し、 $m$  個の  $R^{E6}$  は、置換基群 C から選ばれる同一または異なってもよい基である) であり、

環 E は置換基群 C で置換されていてもよい非芳香族複素環である) であり；

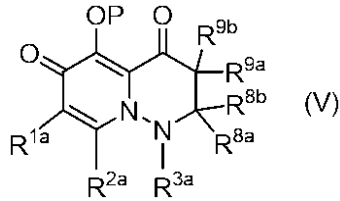
置換基群 C：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ；

置換基群 D：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、炭素環アルキルオキシ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスル

ホルミアミノ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキル)で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

(8)式(V):

【化14】



10

(式中、Pは水素またはプロドラッグを形成する基、

R<sup>1a</sup>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

20

- Z<sup>A</sup> - N(R<sup>A1</sup>)(R<sup>A2</sup>)、

- Z<sup>A</sup> - N(R<sup>A3</sup>) - SO<sub>2</sub> - (R<sup>A4</sup>)、

- Z<sup>A</sup> - C(=O) - N(R<sup>A5</sup>) - SO<sub>2</sub> - (R<sup>A6</sup>)、

- Z<sup>A</sup> - N(R<sup>A7</sup>) - C(=O) - R<sup>A8</sup>、

- Z<sup>A</sup> - S - R<sup>A9</sup>、

- Z<sup>A</sup> - SO<sub>2</sub> - R<sup>A10</sup>、

30

- Z<sup>A</sup> - S(=O) - R<sup>A11</sup>、

- Z<sup>A</sup> - N(R<sup>A12</sup>) - C(=O) - O - R<sup>A13</sup>、

- Z<sup>A</sup> - N(R<sup>A14</sup>) - C(=O) - N(R<sup>A15</sup>)(R<sup>A16</sup>)、

- Z<sup>A</sup> - C(=O) - N(R<sup>A17</sup>) - C(=O) - N(R<sup>A18</sup>)(R<sup>A19</sup>)、または

は

- Z<sup>A</sup> - N(R<sup>A20</sup>) - C(=O) - C(=O) - R<sup>A21</sup>

(ここで、R<sup>A1</sup>、R<sup>A2</sup>、R<sup>A3</sup>、R<sup>A5</sup>、R<sup>A7</sup>、R<sup>A8</sup>、R<sup>A9</sup>、R<sup>A12</sup>、R<sup>A13</sup>、R<sup>A14</sup>、R<sup>A15</sup>、R<sup>A16</sup>、R<sup>A17</sup>、R<sup>A18</sup>、R<sup>A19</sup>、R<sup>A20</sup>、およびR<sup>A21</sup>は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

40

R<sup>A4</sup>、R<sup>A6</sup>、R<sup>A10</sup>、およびR<sup>A11</sup>はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R<sup>A15</sup>およびR<sup>A16</sup>、ならびにR<sup>A18</sup>およびR<sup>A19</sup>は、隣接する原子と一緒にな

50

って、置換基群Cで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環はさらに架橋されていてもよい、

ならびに

$Z^A$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり；

$R^{2a}$  は、水素、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル

10

-  $Z^B - N(R^{B1}) - SO_2 - R^{B2}$ 、  
 -  $Z^B - N(R^{B3}) - C(=O) - R^{B4}$ 、  
 -  $Z^B - N(R^{B5}) - C(=O) - O - R^{B6}$ 、  
 -  $Z^B - C(=O) - N(R^{B7})(R^{B8})$ 、  
 -  $Z^B - N(R^{B9})(R^{B10})$ 、または  
 -  $Z^B - SO_2 - R^{B11}$

20

(ここで、 $R^{B1}$ 、 $R^{B3}$ 、 $R^{B4}$ 、 $R^{B5}$ 、 $R^{B6}$ 、 $R^{B7}$ 、 $R^{B8}$ 、 $R^{B9}$ 、および  $R^{B10}$  は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{B2}$  および  $R^{B11}$  はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

30

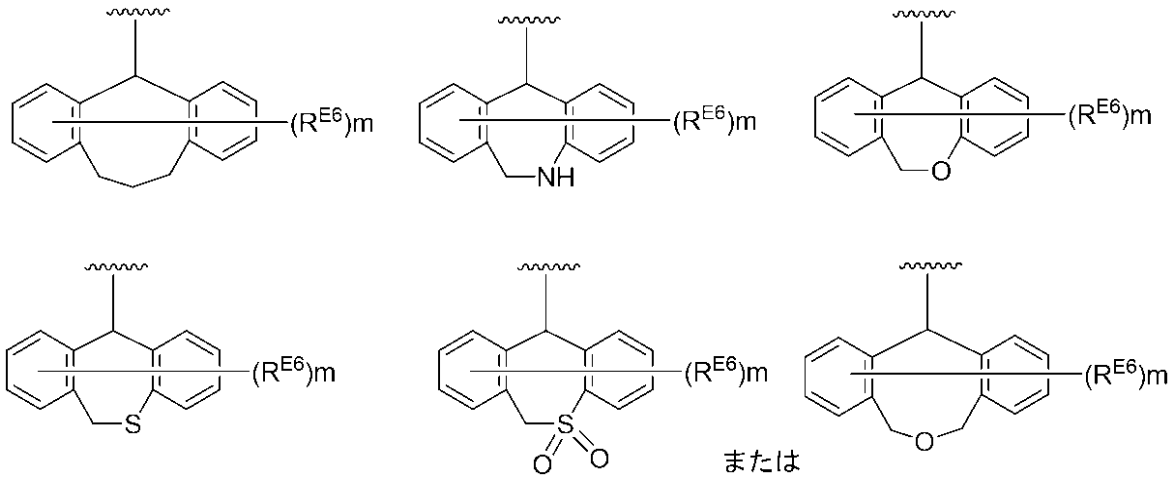
$R^{B7}$  および  $R^{B8}$  は、隣接する原子と一緒にあって、置換基群Cで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環はさらに架橋されていてもよい、

ならびに

$Z^B$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり；

$R^{3a}$  は、以下に示されるいずれかの基：

## 【化 1 5】



10

20

30

40

50

(式中、

$R^{E6}$ は、置換基群Cから選ばれ、

$m$ は0または1以上の整数であり、

但し、 $m$ 個の $R^{E6}$ は、置換基群Cから選ばれる同一または異なっているもよい基である)

であり；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{9a}$ および、 $R^{9b}$ はそれぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{B2}$ および $R^{B11}$ はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{8a}$ および $R^{8b}$ は、隣接する原子と一緒に、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環または置換基群Cで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、

$R^{9a}$ および $R^{9b}$ は、隣接する原子と一緒に、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環または置換基群Cで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、

$R^{8a}$ および $R^{9a}$ は、結合する原子と一緒に、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環または置換基群Cで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環または複素環はさらに架橋されていてもよい、

置換基群C：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ；

置換基群D：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、炭素環アルキルオキシ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシア



ルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルである) で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

(9) P が水素である、上記 (1) ~ (8) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(10) P がプロドラッグを形成する基であり、該プロドラッグを形成する基が以下の式 a) ~ ac) から選ばれる基;

a) - C(=O) - P<sup>R 0</sup>、

b) - C(=O) - P<sup>R 1</sup>、

c) - C(=O) - L - P<sup>R 1</sup>、

d) - C(=O) - L - O - P<sup>R 1</sup>、

e) - C(=O) - L - O - L - O - P<sup>R 1</sup>、

f) - C(=O) - L - O - C(=O) - P<sup>R 1</sup>、

g) - C(=O) - O - P<sup>R 2</sup>、

h) - C(=O) - N(-K)(P<sup>R 2</sup>)、

i) - C(=O) - O - L - O - P<sup>R 2</sup>、

j) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - P<sup>R 4</sup>、

k) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - L - O - P<sup>R 4</sup>、

l) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - P<sup>R 4</sup>、

m) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - O - P<sup>R 4</sup>、

n) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - N(-K) - P<sup>R 4</sup>、

o) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - O - L - O - P<sup>R 4</sup>、

p) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - O - L - N(P<sup>R 4</sup>)<sub>2</sub>、

q) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - N(-K) - L - O - P<sup>R 4</sup>、

r) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - N(-K) - L - N(P<sup>R 4</sup>)<sub>2</sub>、

s) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - O - L - O - L - O - P<sup>R 4</sup>、

t) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - C(=O) - O - L - N(-K) - C(=O) - P<sup>R 4</sup>、

u) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - P(=O)(-P<sup>R 5</sup>)<sub>2</sub>、

v) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - P<sup>R 6</sup>、

w) - C(=N<sup>+</sup>(P<sup>R 7</sup>)<sub>2</sub>)(-N(P<sup>R 7</sup>)<sub>2</sub>)、

x) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - C(=O) - O - P<sup>R 2</sup>、

y) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - N(-K) - C(=O) - O - P<sup>R 2</sup>、

z) - P(=O)(-P<sup>R 8</sup>)(-P<sup>R 9</sup>)、

aa) - S(=O)<sub>2</sub> - P<sup>R 10</sup>、

ab) - P<sup>R 11</sup>、および

ac) - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - C(P<sup>R 3</sup>)<sub>2</sub> - O - P<sup>R 2</sup>、

(式中、L は、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、または直鎖もしくは分枝状のアルケニレンであり、

K は、水素、または置換基群 A で置換されていてもよいアルキルであり、

P<sup>R 0</sup> は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、または置換基群 A で置換されていてもよいアルケニルであり、

P<sup>R 1</sup> は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルアミノ、または置換基群 A で置換されていてもよいアルキルスルファニルであり、

P<sup>R 2</sup> は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、また

10

20

30

40

50

はトリアルキルシリルであり、

$P^{R3}$  は、それぞれ独立して、水素、アルキルであり、

$P^{R4}$  は、それぞれ独立して、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

$P^{R5}$  は、それぞれ独立して、ヒドロキシまたは  $OB_n$  であり、

$P^{R6}$  は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R7}$  は、それぞれ独立して、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルであり、

$P^{R8}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルオキシであり、ならびに、

$P^{R9}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アミノであり、

$P^{R8}$  および  $P^{R9}$  は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群 A で置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$P^{R10}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルであり、

$P^{R11}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基である。

置換基群 A ; オキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキル、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキル、アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、トリアルキルシリル、およびホスホ) である上記 (1) ~ (8) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(11) 上記 (1) ~ (10) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

(12) 抗インフルエンザ作用を有する、上記 (11) に記載の医薬組成物。

(13) インフルエンザ感染症の治療および / または予防のための、上記 (1) ~ (12) のいずれかに記載の化合物。

(14) 上記 (1) ~ (10) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、インフルエンザ感染症の治療および / または予防方法。

(15) キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害作用を有する、上記 (11) に記載の医薬組成物。

(16) 上記 (1) ~ (10) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、キャップ依存的エンドヌクレアーゼを有するウイルスにより引き起こされる疾患の治療または予防方法。

(17) キャップ依存的エンドヌクレアーゼを有するウイルスにより引き起こされる疾患の治療または予防剤を製造するための、上記 (1) ~ (10) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩の使用。

(18) 上記 (1) ~ (10) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される

10

20

30

40

50

塩を含有する、経口投与のための医薬組成物。

(19)錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香剤、エキス剤、煎剤またはチンキ剤である、(18)記載の医薬組成物。

(20)糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バツカル錠、チュアブル錠、口腔内崩壊錠、ドライシロップ、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤である、(18)記載の医薬組成物。

(21)上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、非経口投与のための医薬組成物。

(22)経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳または腔内投与のための、(21)記載の医薬組成物。

(23)注射剤、点滴剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤または坐剤である、(21)または(22)記載の医薬組成物。

(24)上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、小児用または高齢者用の医薬組成物。

(25)上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩と、ノイラミニダーゼ阻害剤、RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤、M2タンパク阻害剤、PB2 Cap結合阻害剤、抗HA抗体、または免疫作用薬との組み合わせからなる医薬組成物。

(26)上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、ノイラミニダーゼ阻害剤、RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤、M2タンパク阻害剤、PB2 Cap結合阻害剤、抗HA抗体、または免疫作用薬との併用療法のための医薬組成物。

#### 【0010】

本発明は、さらにプロドラッグ化合物を用いたインフルエンザ感染症の治療法又は予防法、ならびに抗インフルエンザ作用を有する前記化合物を提供する。本発明は、さらにプロドラッグ化合物の親化合物を提供する。該親化合物は、抗インフルエンザ剤または、該プロドラッグ化合物の中間体として有用である。

#### 【発明の効果】

#### 【0011】

本発明に係る化合物は、キャップ依存的エンドヌクレアーゼに対する阻害活性を有する。より好ましい化合物は、プロドラッグであり、投与後、体内でキャップ依存的エンドヌクレアーゼに対する阻害活性を有する親化合物になるため、インフルエンザ感染症の治療剤及び/又は予防剤として有用である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0012】

以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

「含む」という用語は、構成要件に限定されず、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

#### 【0013】

「置換基群Aで置換されていてもよい」とは、置換基群Aから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよいことを意味する。

#### 【0014】

本明細書における「プロドラッグ」とは、以下の反応式：

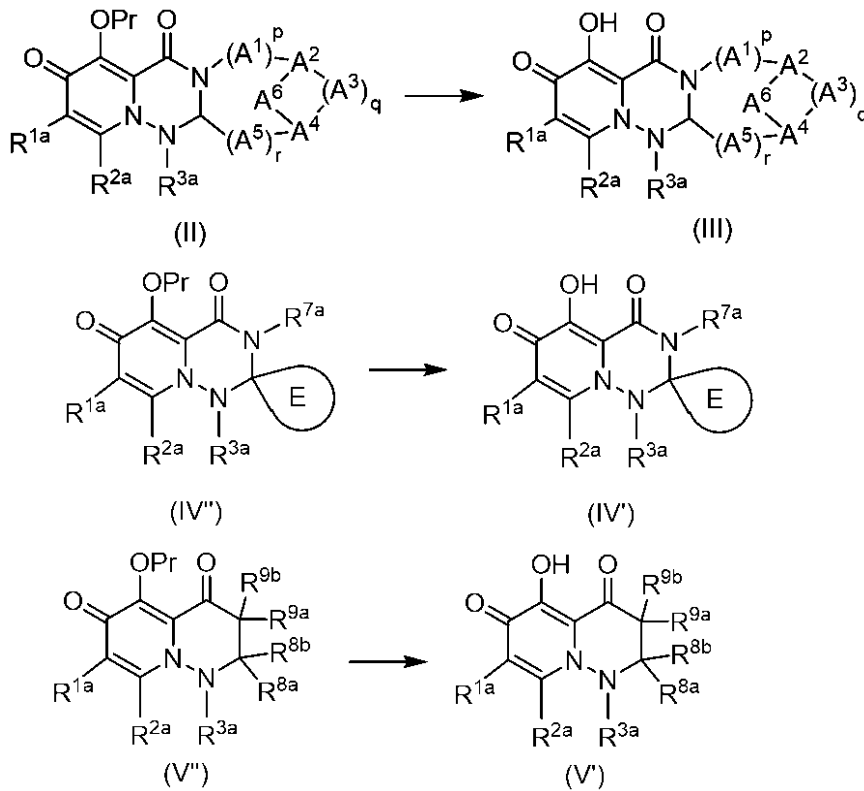
10

20

30

40

## 【化 1 6】



10

20

30

(式中、各記号は上記と同意義である)

における式 (II)、(IV'') または (V'') で示される化合物またはその製薬上許容される塩を指し、生体内における生理条件下で薬物代謝酵素、加水分解酵素、胃酸、腸内細菌等によって引き起こされる分解反応によって、それぞれ式 (III)、(IV') または (V') で示される化合物に変換されることにより、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ (CEN) 阻害活性、および / または CPE 抑制効果を示す化合物を意味する。

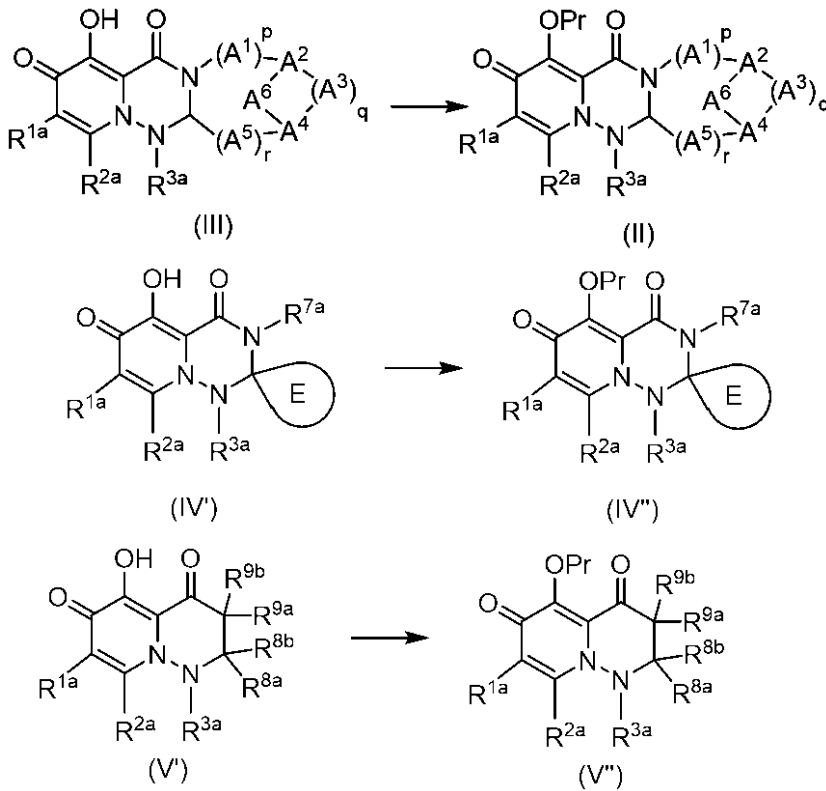
該プロドラッグは、より好ましくは、式 (III)、(IV') または (V') で示される化合物よりも、生体内投与時におけるバイオアベイラビリティおよび / または AUC (血中濃度曲線下面積) が向上している化合物を意味する。

したがって、該プロドラッグは、生体への投与 (例えば、経口投与) 後に、胃および / または腸等で効率よく体内に吸収され、その後、式 (II)、(IV) または (V) で示される化合物に変換されるため、好ましくは、式 (III) で示される化合物よりも高いインフルエンザ治療および / または予防効果を示す。

## 【0015】

本明細書における「プロドラッグを形成する基」とは、以下の反応式：

## 【化 17】



10

20

## 【0016】

(式中、各記号は上記と同意義である)

の、式 (II)、(IV) または (V) における「P」基を指し、 $-OP^R$  基の部分  
が、生体内における生理条件下で薬物代謝酵素、加水分解酵素、胃酸、腸内細菌等によっ  
て引き起こされる分解反応によって、式 (III)、(IV') または (V') における  
 $-OH$  基に変換される基を示す。

該「プロドラッグを形成する基」は、より好ましくは、式 (III)、(IV') また  
は (V') で示される化合物に付加することによって、式 (III)、(IV') または  
(V') で示される化合物のバイオアベイラビリティおよび / または AUC (血中濃度曲  
線下面積) を向上させる基を意味する。

30

## 【0017】

プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med. 5: 2157 - 21  
61 (1985)、および Supplied by The British Lib  
rary - "The world's Knowledge" に記載されている基が挙げられ  
る。

式 (I) または式 (II) の「P」基は、生体内で  $-OP^R$  基が  $-OH$  基に変換され  
る基であればよく、好ましくは、例えば以下の式 a) ~ c) から選ばれる基を包含する

40

- a)  $-C(=O)-P^{R0}$ 、
- b)  $-C(=O)-P^{R1}$ 、
- c)  $-C(=O)-L-P^{R1}$ 、
- d)  $-C(=O)-L-O-P^{R1}$ 、
- e)  $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$ 、
- f)  $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$ 、
- g)  $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- h)  $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、
- i)  $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、
- j)  $-C(P^{R3})_2-O-P^{R4}$ 、

50

- k) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - L - O - P<sup>R 4</sup>、
- l) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - P<sup>R 4</sup>、
- m) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - O - P<sup>R 4</sup>、
- n) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - N ( - K ) - P<sup>R 4</sup>、
- o) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - O - L - O - P<sup>R 4</sup>、
- p) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - O - L - N ( P<sup>R 4</sup> )<sub>2</sub>、
- q) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - N ( - K ) - L - O - P<sup>R 4</sup>、
- r) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - N ( - K ) - L - N ( P<sup>R 4</sup> )<sub>2</sub>、
- s) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - O - L - O - L - O - P<sup>R 4</sup>、
- t) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - O - L - N ( - K ) - C ( = O ) - P<sup>R 4</sup>、 10
- u) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - P ( = O ) ( - P<sup>R 5</sup> )<sub>2</sub>、
- v) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - P<sup>R 6</sup>、
- w) - C ( = N<sup>+</sup> ( P<sup>R 7</sup> )<sub>2</sub> ) ( - N ( P<sup>R 7</sup> )<sub>2</sub> )、
- x) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - C ( = O ) - O - P<sup>R 2</sup>、
- y) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - N ( - K ) - C ( = O ) - O - P<sup>R 2</sup>、
- z) - P ( = O ) ( - P<sup>R 8</sup> ) ( - P<sup>R 9</sup> )、
- aa) - S ( = O )<sub>2</sub> - P<sup>R 10</sup>、
- ab) - P<sup>R 11</sup>、および
- ac) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - P<sup>R 2</sup>、
- (式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルケン、または直鎖もしくは分枝状のアルケニ 20  
レンであり、
- Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、
- P<sup>R 0</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、または置換基群Aで置換されて 10  
いてもよいアルケニルであり、
- P<sup>R 1</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていても 10  
よい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、または置換基群 10  
Aで置換されていてもよいアルキルスルファニルであり、
- P<sup>R 2</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていても 10  
よい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換され 10  
ていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、また 30  
はトリアルキルシリルであり、
- P<sup>R 3</sup>は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、
- P<sup>R 4</sup>は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群A 10  
で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置 10  
換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭 10  
素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキル 10  
シリルであり、
- P<sup>R 5</sup>は、それぞれ独立して、ヒドロキシまたはOB<sub>n</sub>であり、
- P<sup>R 6</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換され 40  
ていてもよい複素環式基であり、
- P<sup>R 7</sup>は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、
- P<sup>R 8</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、
- P<sup>R 9</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されて 10  
いてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 10  
Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミ 10  
ノ、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アミノであり、
- P<sup>R 8</sup>およびP<sup>R 9</sup>は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群Aで置換されていて 10  
もよい複素環を形成してもよく、
- P<sup>R 10</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていても 10  
よい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換さ 40  
 50

れていてもよい炭素環アルキル、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルであり、

$P^{R1}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基である。

置換基群 A ; オキソ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキル、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキル、アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、トリアルキルシリル、およびホスホ)。

#### 【0018】

プロドラッグを形成する基は、好ましくは、以下の基から選ばれる基である。

- a)  $-C(=O)-P^{R0}$ 、
- b)  $-C(=O)-P^{R1}$ 、
- g)  $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- h)  $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、
- i)  $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、
- l)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ 、
- m)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ 、
- o)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ 、
- v)  $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ 、
- x)  $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- y)  $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、および
- z)  $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、

(式中、L は、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、

K は、水素、または置換基群 A で置換されていてもよいアルキルであり、

$P^{R0}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルであり、

$P^{R1}$  は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R2}$  は、それぞれ独立して、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルであり、

$P^{R3}$  は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、

$P^{R4}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R6}$  は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R8}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルオキシであり、

$P^{R9}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アミノであり、ならびに

$P^{R8}$  および  $P^{R9}$  は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群 A で置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

置換基群 A ; オキソ、アルキル、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルアミノカ

10

20

30

40

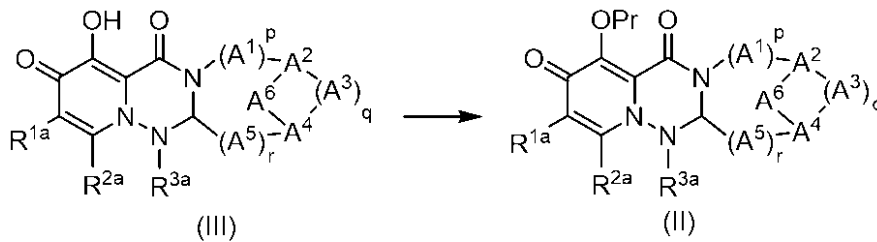
50

ルポニルオキシ、アルキルオキシ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、およびトリアルキルシリル)。

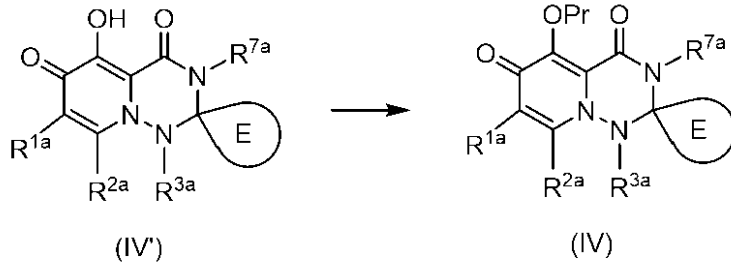
【0019】

本明細書における「プロドラッグ化」とは、以下の反応式：

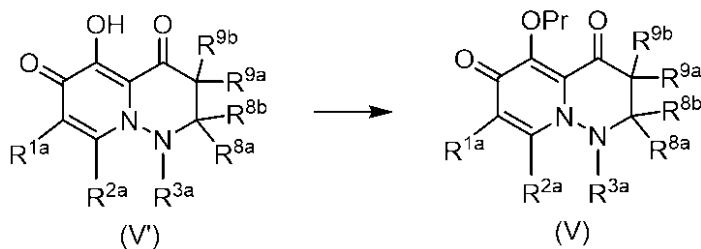
【化18】



10



20



【0020】

(式中、各記号は上記と同意義である)

に示されるように、式 (III)、(IV') もしくは (V') またはその製薬上許容される塩のヒドロキシ基を、-OPr 基に変換することを意味する。

【0021】

本明細書における「親化合物」とは、前記「プロドラッグ」を合成する前の原料となる化合物、および/または前記「プロドラッグ」から生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により放出される化合物を意味し、具体的には、前記の式 (III)、(IV') もしくは (V') で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を意味する。

30

【0022】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を包含する。特にフッ素原子、および塩素原子が好ましい。

【0023】

「アルキル」とは、炭素数 1 ~ 15、好ましくは炭素数 1 ~ 10、より好ましくは炭素数 1 ~ 6、さらに好ましくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。

40

「アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルが挙げられる。

【0024】

50



「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘブテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

【0025】

「アルキレン」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を包含する。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

【0026】

「アルケニレン」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン等が挙げられる。

【0027】

「ヒドロキシアルキル」とは、1以上のヒドロキシ基が、上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1,2-ヒドロキシエチル等が挙げられる。

「ヒドロキシアルキル」の好ましい態様として、ヒドロキシメチルが挙げられる。

【0028】

「アルキルオキシ」とは、上記「アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

「アルキルオキシ」の好ましい態様として、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシが挙げられる。

【0029】

「ハロアルキル」とは、1以上の上記「ハロゲン」が上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を包含する。例えば、モノフルオロメチル、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル、モノクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、1,2-ジブromoエチル、1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル等が挙げられる。

「ハロアルキル」の一つの態様として、トリフルオロメチル、トリクロロメチルが挙げられる。

【0030】

「アルキルカルボニル」とは、上記「アルキル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」の好ましい態様として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニルが挙げられる。

【0031】

10

20

30

40

50

「アルキルアミノ」とは、上記「アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1または2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N, N - ジイソプロピルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、N - イソプロピル - N - エチルアミノ等が挙げられる。

「アルキルアミノ」の好ましい態様として、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノが挙げられる。

【0032】

「アルキルアミノアルキル」とは、上記「アルキルアミノ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。

【0033】

「アルキルアミノカルボニル」とは、上記「アルキルアミノ」がカルボニル基に結合した基を意味する。

【0034】

「アルキルアミノカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルアミノカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。

【0035】

「アルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert - ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、sec - ブチルカルボニルアミノ等が挙げられる。

「アルキルカルボニルアミノ」の好ましい態様としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノが挙げられる。

【0036】

「アルキルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、tert - ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、sec - ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」の好ましい態様としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシが挙げられる。

【0037】

「アルキルカルボニルアミノアルキル」とは、上記「アルキルカルボニルアミノ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。

【0038】

「アルキルオキシカルボニル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、tert - ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、sec - ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

「アルキルオキシカルボニル」の好ましい態様としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

【0039】

「アルキルオキシカルボニルアルキル」とは、上記「アルキルオキシカルボニル」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。

【0040】

「アルキルオキシカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルオキシカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。

【0041】

「アルキルスルファニル」とは、上記「アルキル」がスルファニル基の硫黄原子と結合

10

20

30

40

50

している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル等が挙げられる。

【0042】

「アルキルスルホニル」とは、上記「アルキル」がスルホニル基に結合した基を包含する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」の一つの態様として、メチルスルホニル、エチルスルホニルが挙げられる。

【0043】

「トリアルキルシリル」とは、上記「アルキル」3個がケイ素原子に結合している基を意味する。3個のアルキル基は同一でも異なってもよい。例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

【0044】

「炭素環式基」とは、炭素数3~20、好ましくは炭素数3~16、より好ましくは炭素数4~12の炭素環式基を意味し、芳香族炭素環式基および非芳香族炭素環式基を包含する。

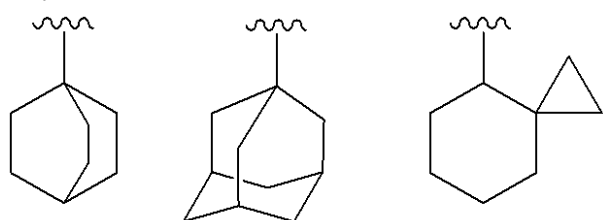
「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を包含する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

「芳香族炭素環式基」の一つの態様として、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。別の態様として、フェニルが挙げられる。

「非芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を包含する。2環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したのも包含する。

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している環式基、またはスピロ環を形成する環式基も包含する。

【化19】



単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数3~16が好ましく、より好ましくは炭素数3~12、さらに好ましくは炭素数3~8である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

2環以上の非芳香族炭素環式基としては、例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

【0045】

「炭素環」としては、炭素数3~20、好ましくは炭素数3~16、より好ましくは炭素数4~12の炭素環を意味し、芳香族炭素環および非芳香族炭素環を包含する。

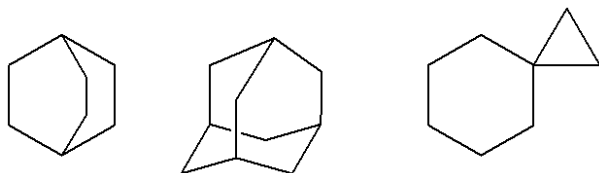
「芳香族炭素環」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フェナントレン環等が挙げられる。

「芳香族炭素環」の一つの態様として、ベンゼン環、ナフタレン環が挙げられる。別の態様として、ベンゼン環が挙げられる。

「非芳香族炭素環」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素または環状非芳香族不飽和炭化水素を包含する。2環以上の「非芳香族炭素環」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環に、上記「芳香族炭素環」における環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族炭素環」は、以下のように架橋している環、またはスピロ環を形成する環も包含する。

【化20】



10

単環の非芳香族炭素環としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数3～8である。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロヘキサジエン等が挙げられる。

2環以上の非芳香族炭素環としては、例えば、インダン、インデン、アセナフタレン、テトラヒドロナフタレン、フルオレン等が挙げられる。

【0046】

20

「複素環式基」としては、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、芳香族複素環式基および非芳香族複素環式基を包含する。

「芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環式基を包含する。

2環以上の「芳香族複素環式基」は、単環または2環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

単環の芳香族複素環式基としては、5～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。

30

2環の芳香族複素環式基としては、例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

3環以上の芳香族複素環式基としては、例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

40

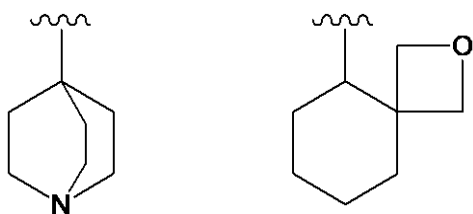
「非芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、環状非芳香族環式基を包含する。

2環以上の「非芳香族複素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および/または「芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

50

## 【化 2 1】



単環の非芳香族複素環式基としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ジオキサニル、チラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、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、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキソリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル等が挙げられる。

2環以上の非芳香族複素環式基としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

## 【0047】

「複素環」としては、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、芳香族複素環および非芳香族複素環を包含する。

「芳香族複素環」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環を包含する。

2環以上の「芳香族複素環」は、単環または2環以上の芳香族複素環に、上記「芳香族炭素環」における環が縮合したものも包含する。

単環の芳香族複素環としては、5～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、フラン、チオフェン、イソオキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、イソチアゾール、チアゾール、チアジアゾール等が挙げられる。

2環の芳香族複素環としては、例えば、インドリン、イソインドリン、インダゾリン、インドリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、ナフチリジン、キノキサリン、プリン、プテリジン、ベンズイミダゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズオキサゾール、ベンズオキサジアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、トリアゾロピリジン、イミダゾチアゾール、ピラジノピリダジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン等が挙げられる。

3環以上の芳香族複素環としては、例えば、カルバゾール、アクリジン、キサンテン、フェノチアジン、フェノキサチン、フェノキサジン、ジベンゾフラン等が挙げられる。

「非芳香族複素環」とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、環状非芳香族環を包含する。

2環以上の「非芳香族複素環」は、単環または2環以上の非芳香族複素環に、上記「芳香族炭素環」、「非芳香族炭素環」、および/または「芳香族複素環」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族複素環」は、以下のように架橋している環、またはスピロ環を形成する環も包含する。

10

20

30

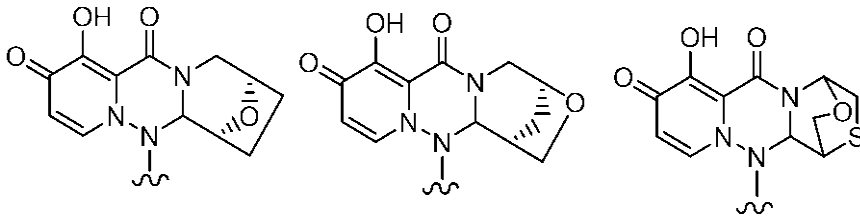
40

50



は一緒になって単結合、置換もしくは非置換のヘテロ原子を介在していてもよいアルキレン」とは、上記の「置換もしくは非置換のヘテロ原子を介在していてもよいアルキレン」によって架橋されることを意味し、例えば、以下の例が挙げられる。

【化24】



10

【0051】

本発明に係る化合物の特徴は、3環の縮合環が2つ結合した化合物を光学分割することにより、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性が向上した点である。

【0052】

本発明に係る化合物のその他の特徴は、プロドラッグを形成する基を導入することによって、生体への投与後（例えば、経口投与）に効率よく体内に吸収され、高い薬効を示すようにした点である。

【0053】

本発明に係る化合物の一つ以上の水素、炭素および/または他の原子は、それぞれ水素、炭素および/または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>Iおよび<sup>36</sup>Clのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。本発明に係る化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、本発明に係る化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、該「放射性標識体」は、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および/または診断のツールとして有用である。

20

【0054】

本発明に係る化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、本発明に係る化合物のトリチウム標識化合物は、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、本発明に係る特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、本発明に係る化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスを反応させることを包含する。トリチウム標識化合物を調製するための他の適切な方法は、“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)”を参照することができる。<sup>14</sup>C-標識化合物は、<sup>14</sup>C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

30

【0055】

本発明に係る化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、本発明に係る化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスル

40

50

ホン酸、エタンスルホン酸等)との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

【0056】

本発明に係る化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物(例えば、水和物等)および/または結晶多形を形成する場合があります。本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、本発明に係る化合物に対し、任意の数の溶媒分子(例えば、水分子等)と配位していてもよい。本発明に係る化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合があります。また、本発明に係る化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することで結晶多形を形成する場合があります。

10

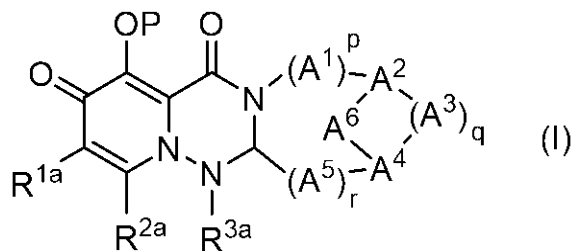
【0057】

プロドラッグを形成する基は、生体への投与(例えば、経口投与)後に、薬物代謝酵素、加水分解酵素、胃酸、および/または腸内細菌等の作用によってOH基に変換される基が好ましい。

本発明化合物において、特に好ましい態様を以下に示す。

式(I)：

【化25】



20

で示される化合物における、P、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>4A</sup>、R<sup>5A</sup>、R<sup>5B</sup>、p、q、r、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>の好ましい態様を以下に示す。下記の可能な組合せの化合物が好ましい。

Pは水素またはプロドラッグを形成する基が挙げられる。

30

Pの好ましい態様としては、水素が挙げられる。

Pの別の好ましい態様としては、プロドラッグを形成する基が挙げられる。

【0058】

プロドラッグを形成する基のより好ましい態様として、以下の式a)~c)から選ばれる基が挙げられる。

a) -C(=O)-P<sup>R0</sup>、

b) -C(=O)-P<sup>R1</sup>、

c) -C(=O)-L-P<sup>R1</sup>、

d) -C(=O)-L-O-P<sup>R1</sup>、

e) -C(=O)-L-O-L-O-P<sup>R1</sup>、

40

f) -C(=O)-L-O-C(=O)-P<sup>R1</sup>、

g) -C(=O)-O-P<sup>R2</sup>、

h) -C(=O)-N(-K)(P<sup>R2</sup>)、

i) -C(=O)-O-L-O-P<sup>R2</sup>、

j) -C(P<sup>R3</sup>)<sub>2</sub>-O-P<sup>R4</sup>、

k) -C(P<sup>R3</sup>)<sub>2</sub>-O-L-O-P<sup>R4</sup>、

l) -C(P<sup>R3</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)-P<sup>R4</sup>、

m) -C(P<sup>R3</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)-O-P<sup>R4</sup>、

n) -C(P<sup>R3</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)-N(-K)-P<sup>R4</sup>、

o) -C(P<sup>R3</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)-O-L-O-P<sup>R4</sup>、

50



- p) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - O - L - N ( P<sup>R 4</sup> )<sub>2</sub>、  
 q) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - N ( - K ) - L - O - P<sup>R 4</sup>、  
 r) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - N ( - K ) - L - N ( P<sup>R 4</sup> )<sub>2</sub>、  
 s) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - O - L - O - L - O - P<sup>R 4</sup>、  
 t) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - C ( = O ) - O - L - N ( - K ) - C ( = O ) - P<sup>R 4</sup>、  
 u) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - P ( = O ) ( - P<sup>R 5</sup> )<sub>2</sub>、  
 v) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - P<sup>R 6</sup>、  
 w) - C ( = N<sup>+</sup> ( P<sup>R 7</sup> )<sub>2</sub> ) ( - N ( P<sup>R 7</sup> )<sub>2</sub> )、  
 x) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - C ( = O ) - O - P<sup>R 2</sup>、  
 y) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - N ( - K ) - C ( = O ) - O - P<sup>R 2</sup>、  
 z) - P ( = O ) ( - P<sup>R 8</sup> ) ( - P<sup>R 9</sup> )、  
 aa) - S ( = O )<sub>2</sub> - P<sup>R 10</sup>、  
 ab) - P<sup>R 11</sup>、および  
 ac) - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - C ( P<sup>R 3</sup> )<sub>2</sub> - O - P<sup>R 2</sup>、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、または直鎖もしくは分枝状のアルケニレンであり、

Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P<sup>R 0</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、または置換基群Aで置換されていてもよいアルケニルであり、

P<sup>R 1</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルスルファニルであり、

P<sup>R 2</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P<sup>R 3</sup>は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、

P<sup>R 4</sup>は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P<sup>R 5</sup>は、それぞれ独立して、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

P<sup>R 6</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P<sup>R 7</sup>は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P<sup>R 8</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、

P<sup>R 9</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アミノであり、

P<sup>R 8</sup>およびP<sup>R 9</sup>は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群Aで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

P<sup>R 10</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、

P<sup>R 11</sup>は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基である。

10

20

30

40

50

置換基群 A ; オキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキル、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキル、アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、トリアルキルシリル、およびホスホ)。

【0059】

プロドラッグを形成する基のさらに好ましい態様として、以下の基が挙げられる。

a)  $-C(=O)-P^{R^0}$ 、

b)  $-C(=O)-P^{R^1}$ 、

g)  $-C(=O)-O-P^{R^2}$ 、

h)  $-C(=O)-N(-K)(P^{R^2})$ 、

i)  $-C(=O)-O-L-O-P^{R^2}$ 、

l)  $-C(P^{R^3})_2-O-C(=O)-P^{R^4}$ 、

m)  $-C(P^{R^3})_2-O-C(=O)-O-P^{R^4}$ 、

o)  $-C(P^{R^3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R^4}$ 、

v)  $-C(P^{R^3})_2-P^{R^6}$  (ただし、ベンジル基を除く)、

x)  $-C(P^{R^3})_2-C(P^{R^3})_2-C(=O)-O-P^{R^2}$ 、

y)  $-C(P^{R^3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R^2}$ 、および

z)  $-P(=O)(-P^{R^8})(-P^{R^9})$ 、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、

Kは、水素、または置換基群 A で置換されていてもよいアルキルであり、

$P^{R^0}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルであり、

$P^{R^1}$  は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R^2}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルであり、

$P^{R^3}$  は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、

$P^{R^4}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R^6}$  は、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基であり、

$P^{R^8}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルオキシであり、

$P^{R^9}$  は、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アミノであり、ならびに

$P^{R^8}$  および  $P^{R^9}$  は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群 A で置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

置換基群 A ; オキシ、アルキル、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルオキシ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、およびトリアルキルシリル)。

【0060】

プロドラッグを形成する基の好ましい置換基の別の態様として、以下の基が挙げられる。

。

10

20

30

40

50



シ、またはフェニル；

$R^{4A}$  は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

$R^{5A}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

$R^{5B}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

$R^{1A}$  および  $R^{1B}$  は隣接する炭素原子と一緒にあって、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環または置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

$R^{3A}$  および  $R^{3B}$  は隣接する炭素原子と一緒にあって、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環または置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

$R^{5A}$  および  $R^{5B}$  は隣接する炭素原子と一緒にあって、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環または置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成してもよく、該炭素環または複素環はさらに架橋されていてもよい；

p は 0 から 2 の整数であり；

q は 1 から 2 の整数であり；

r は 0 から 2 の整数である。

$R^{1A}$  の好ましい態様は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり、さらに好ましくは水素である。

$R^{1B}$  の好ましい態様は、それぞれ独立して、水素またはハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり、さらに好ましくは水素である。

$R^{2A}$  の好ましい態様は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり、さらに好ましくは水素である。

$R^{3A}$  の好ましい態様は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり、さらに好ましくは水素である。

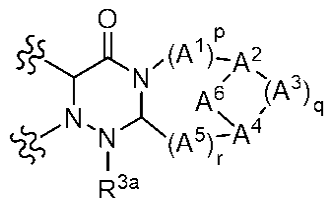
$R^{3B}$  の好ましい態様は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり、さらに好ましくは水素である。

$R^{4A}$  の好ましい態様は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり、さらに好ましくは水素である。

$R^{5A}$  の好ましい態様は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり、さらに好ましくは水素である。

$R^{5B}$  の好ましい態様は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり、さらに好ましくは水素である。

【化 27】



で示される部分構造が、以下のいずれかの式で示される化合物が好ましい。

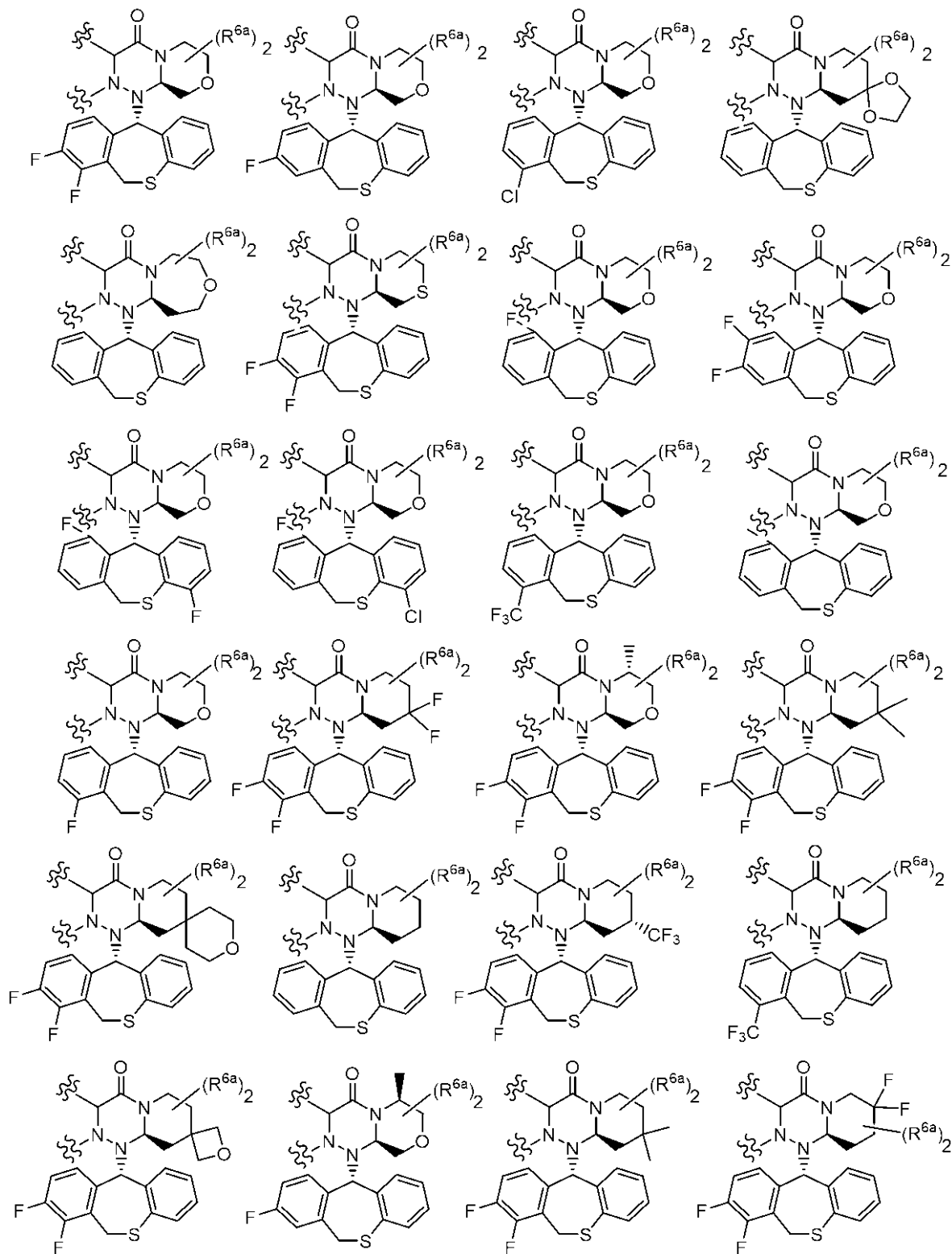
10

20

30

40

【化 2 8】



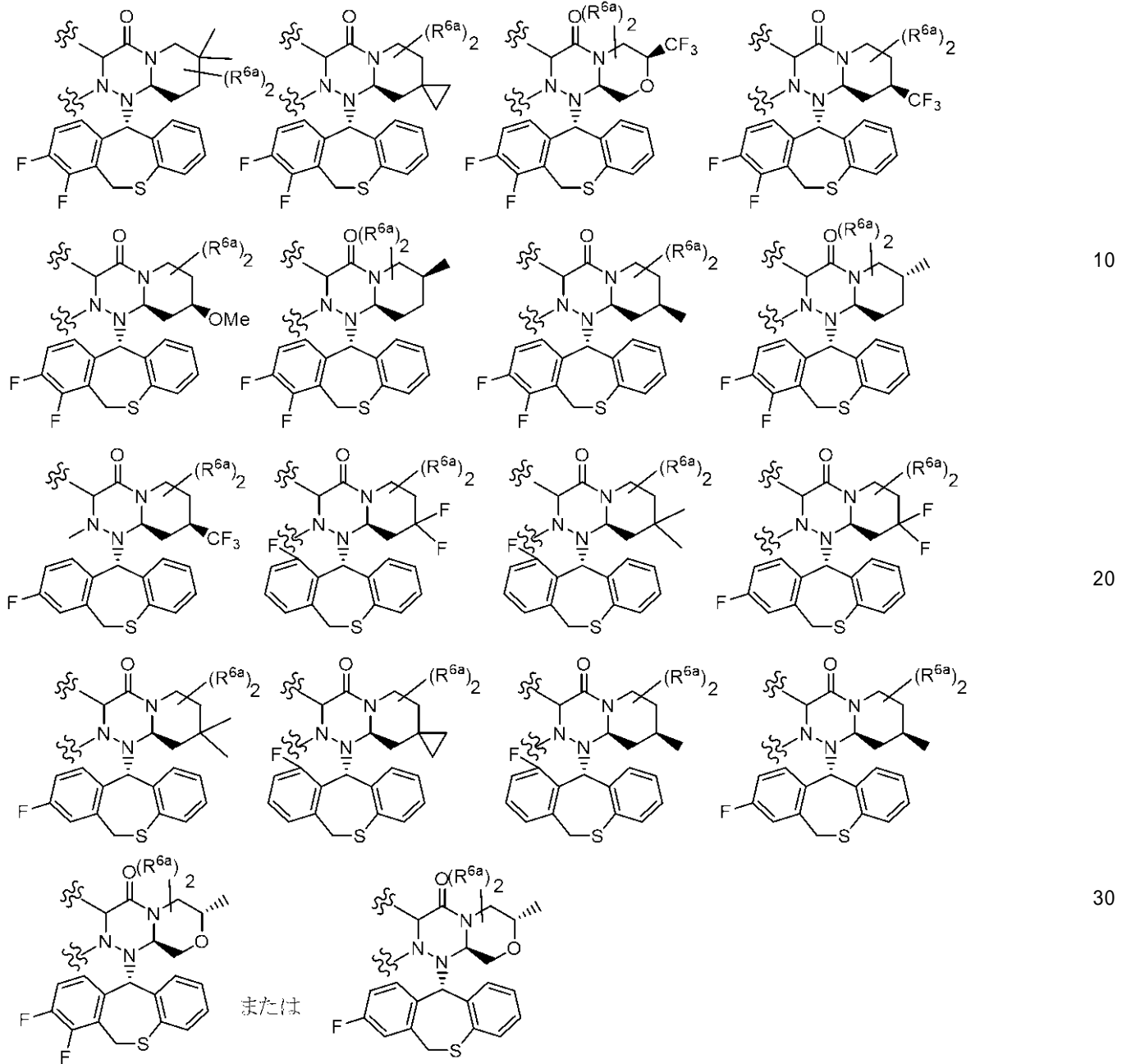
10

20

30

40

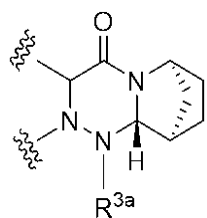
【化29】



(式中、2つのR<sup>6a</sup>は環状の、同一でなくかつ隣接しない炭素原子に結合し、2つのR<sup>6a</sup>は一緒になって単結合、置換もしくは非置換のヘテロ原子を介在していてもよいアルキレンである。)

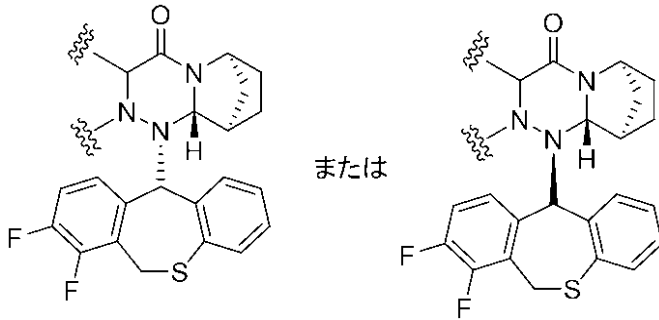
別の好ましい態様としては、以下の式で示される化合物が好ましい。

【化30】



さらに好ましい態様としては、以下のいずれかの式で示される化合物が好ましい。

## 【化 3 1】



10

$R^{1a}$ としては水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Cで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

20

-  $Z^A - N(R^{A1})(R^{A2})$ 、  
 -  $Z^A - N(R^{A3}) - SO_2 - (R^{A4})$ 、  
 -  $Z^A - C(=O) - N(R^{A5}) - SO_2 - (R^{A6})$ 、  
 -  $Z^A - N(R^{A7}) - C(=O) - R^{A8}$ 、  
 -  $Z^A - S - R^{A9}$ 、  
 -  $Z^A - SO_2 - R^{A10}$ 、  
 -  $Z^A - S(=O) - R^{A11}$ 、  
 -  $Z^A - N(R^{A12}) - C(=O) - O - R^{A13}$ 、  
 -  $Z^A - N(R^{A14}) - C(=O) - N(R^{A15})(R^{A16})$ 、  
 -  $Z^A - C(=O) - N(R^{A17}) - C(=O) - N(R^{A18})(R^{A19})$ 、または

30

-  $Z^A - N(R^{A20}) - C(=O) - C(=O) - R^{A21}$   
 (ここで、 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A5}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A12}$ 、 $R^{A13}$ 、 $R^{A14}$ 、 $R^{A15}$ 、 $R^{A16}$ 、 $R^{A17}$ 、 $R^{A18}$ 、 $R^{A19}$ 、 $R^{A20}$ 、および $R^{A21}$ は、それぞれ独立して、水素、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

40

$R^{A4}$ 、 $R^{A6}$ 、 $R^{A10}$ 、および $R^{A11}$ はそれぞれ独立して、置換基群Cで置換されていてもよいアルキル、置換基群Cで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Cで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{A15}$  および  $R^{A16}$ 、ならびに  $R^{A18}$  および  $R^{A19}$  は、隣接する原子と一緒にあって、置換基群Cで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環はさらに架橋されていてもよい、ならびに

$Z^A$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) が挙げられる。

50

$R^{1a}$  の好ましい態様としては、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシが挙げられる。

$R^{2a}$  としては、水素、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 C で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

-  $Z^B - N(R^{B1}) - SO_2 - R^{B2}$ 、  
 -  $Z^B - N(R^{B3}) - C(=O) - R^{B4}$ 、  
 -  $Z^B - N(R^{B5}) - C(=O) - O - R^{B6}$ 、  
 -  $Z^B - C(=O) - N(R^{B7})(R^{B8})$ 、  
 -  $Z^B - N(R^{B9})(R^{B10})$ 、または  
 -  $Z^B - SO_2 - R^{B11}$

(ここで、 $R^{B1}$ 、 $R^{B3}$ 、 $R^{B4}$ 、 $R^{B5}$ 、 $R^{B6}$ 、 $R^{B7}$ 、 $R^{B8}$ 、 $R^{B9}$ 、および  $R^{B10}$  は、それぞれ独立して、水素、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{B2}$  および  $R^{B11}$  はそれぞれ独立して、置換基群 C で置換されていてもよいアルキル、置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{B7}$  および  $R^{B8}$  は、隣接する原子と一緒にあって、置換基群 C で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環はさらに架橋されていてもよい、

ならびに  $Z^B$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) が挙げられる。

$R^{2a}$  の好ましい態様としては、水素が挙げられる。

$R^{3a}$  としては、以下に示されるいずれかの基：

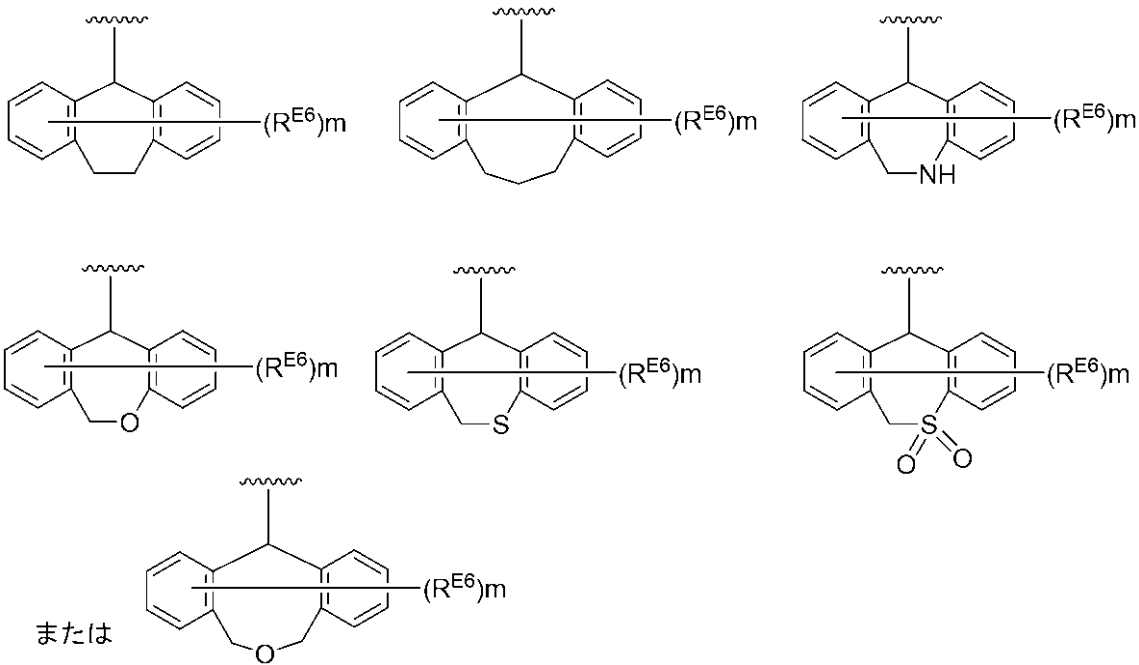
10

20

30



## 【化 3 2】



10

20

30

40

50

(式中、

 $R^{E6}$ は、置換基群 C から選ばれ、 $m$ は 0 または 1 以上の整数であり、但し、 $m$ 個の  $R^{E6}$ は、置換基群 C から選ばれる同一または異なっているよい基である

)であり、

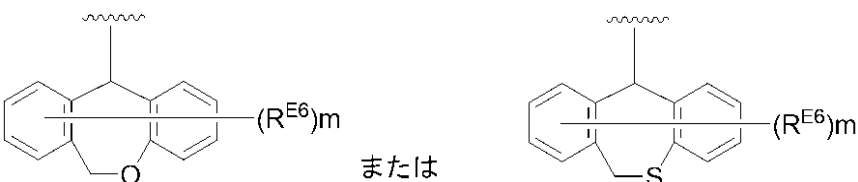
 $n$ は 0 ~ 4 の整数であり、

置換基群 C : ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ ;

置換基群 D : ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、炭素環アルキルオキシ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキル) が挙げられる。

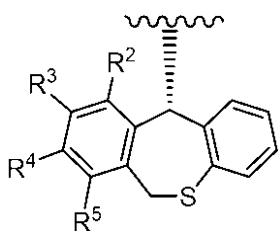
 $R^{3a}$ の好ましい態様としては以下に示されるいずれかの基が挙げられる。

## 【化 3 3】



R<sup>3 a</sup> のさらに好ましい態様としては以下に示される基が挙げられる。

【化 3 4】



10

(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、水素またはフッ素原子であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>のフッ素原子の数は、1または2である)

【0061】

(本発明の化合物の製造法)

本発明の化合物の一般的製造法を以下に例示する。また、抽出、精製などは、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

本発明の化合物の合成は、当該分野において公知の手法を参酌しながら実施することができる。

【0062】

原料化合物は、市販の化合物、本明細書において記載されたもの、本明細書において引用された文献に記載されたもの、およびその他の公知化合物を利用することができる。

20

本発明の化合物の塩を取得したいとき、本発明の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

また、本発明の化合物及びその製薬上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物(水和物ないし溶媒和物)の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に含まれる。

【0063】

一般的合成法ならびに参考例、実施例、および中間体合成例中、各略語の意味は以下の通りである。

30

B o c : tert-ブトキシカルボニル

D B U : ジアザビスクロウンデセン

D M A : N , N - ジメチルアセトアミド

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

H A T U : O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェイト

N M P : N - メチルピロリドン

O B n : ベンジルオキシ

T H F : テトラヒドロフラン

T 3 P : プロピルホスホン酸無水物

40

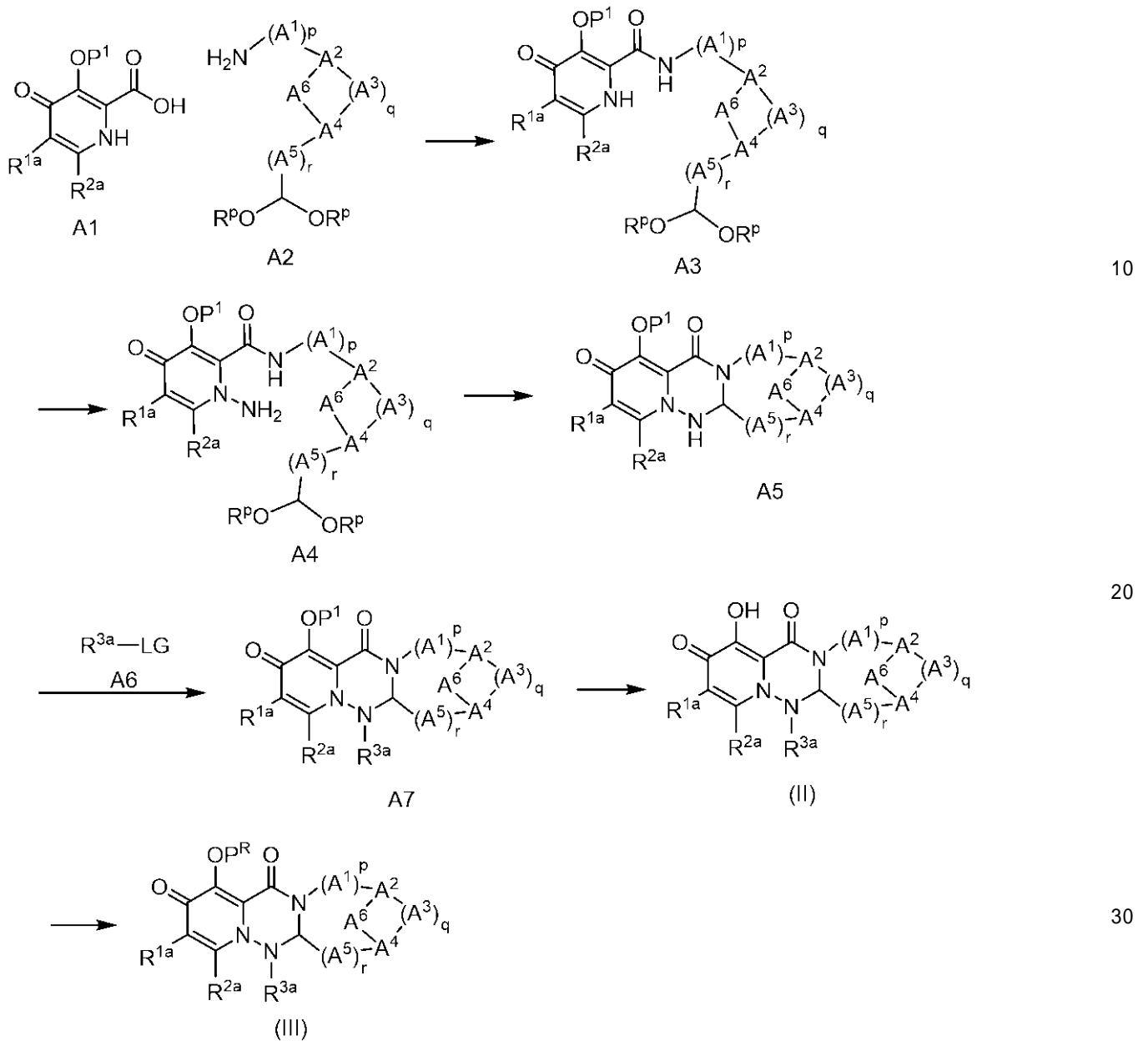
W S C · H C l : N - エチル - N ' - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩

なお、「くさび形」および「破線」は絶対立体配置を示す。

【0064】

(製法1)

## 【化 3 5】



(式中、P<sup>1</sup>はOHの保護基；R<sup>P</sup>は、アセタールの保護基；LGは脱離基；その他の各記号は、前記と同意義である。)

## 第 1 工程

化合物 A 1 に、DMF、THF、ジクロロメタン、アセトニトリル等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド - N - ヒドロキシベンゾトリアゾール、4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 , - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸 2 - ( 7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム、WSC・HCl、HATU等の脱水縮合剤存在下、化合物 A 2 を加え、- 2 0 ~ 6 0 、好ましくは - 1 0 ~ 4 0 で 0 . 1 時間 ~ 2 4 時間、好ましくは 1 時間 ~ 1 2 時間反応させることにより、化合物 A 3 を得ることができる。

40

または、化合物 A 1 を THF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒の存在下、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1 - メチルイミダゾール等の塩基の存在下または非存在下、diphenylchlorophosphate、塩化チオニル、塩化オキ

50

ザリル等のアシル化試薬を加えることにより酸クロライドを生成させ、化合物 A 2 を加え、 $-20 \sim 60$ 、好ましくは $-10 \sim 40$  で $0.1$ 時間 $\sim 24$ 時間、好ましくは $0.5$ 時間 $\sim 12$ 時間反応させることにより、化合物 A 3 を得ることができる。

#### 第 2 工程

化合物 A 3 に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミンを加え、 $10 \sim 60$ 、好ましくは $20 \sim 40$  にて $0.1$ 時間 $\sim 48$ 時間、好ましくは $1$ 時間 $\sim 24$ 時間反応させることにより、化合物 A 4 を得ることができる。

#### 第 3 工程

化合物 A 4 のアセタール保護基の脱保護反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の一般的な方法で行うことができる。その後、生成したアルデヒド基を分子内反応させることで、化合物 A 5 を得ることができる。

例えば、化合物 A 4 に、DMF、トルエン、THF等の溶媒の存在下、酢酸および/またはパラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等を加え、 $10 \sim 80$ 、好ましくは $30 \sim 60$  にて $0.5$ 時間 $\sim 12$ 時間、好ましくは $1$ 時間 $\sim 6$ 時間反応させることにより、化合物 A 5 のラセミ体を得ることができる。化合物 A 5 のラセミ体をSFCもしくはHPLCシステム(キラルカラム)で光学分割することにより、化合物 A 5 のキラル体を得ることができる。

#### 第 4 工程

化合物 A 5 に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物 A 6 および、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基を加え、 $0 \sim 60$ 、好ましくは $10 \sim 40$  にて $0.1$ 時間 $\sim 48$ 時間、好ましくは $1$ 時間 $\sim 24$ 時間反応させることにより、化合物 A 7 を得ることができる。

また、化合物 A 5 に、DMF、酢酸エチル、酢酸ブチル、1,4-ジオキサン等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物 A 6 および、T3P、メタンスルホン酸もしくはパラトルエンスルホン酸を加え、 $40 \sim 150$ 、好ましくは $60 \sim 120$  にて $0.1$ 時間 $\sim 48$ 時間、好ましくは $1$ 時間 $\sim 24$ 時間反応させることにより、化合物 A 7 を得ることができる。

#### 第 5 工程

化合物 A 7 の水酸基の保護基の脱保護反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の一般的な方法で行うことができる。

#### 第 6 工程

化合物 ( I I ) のヒドロキシル基をエステル基またはエーテル基に変換する一般的な方法によって化合物 ( I I I ) を得ることができる。

例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)、Prog.Med.5:2157-2161(1985)、およびSupplied by The British Library “The world's Knowledge”等に記載の方法を利用することができる。

【 0 0 6 5 】

( 製法 2 )

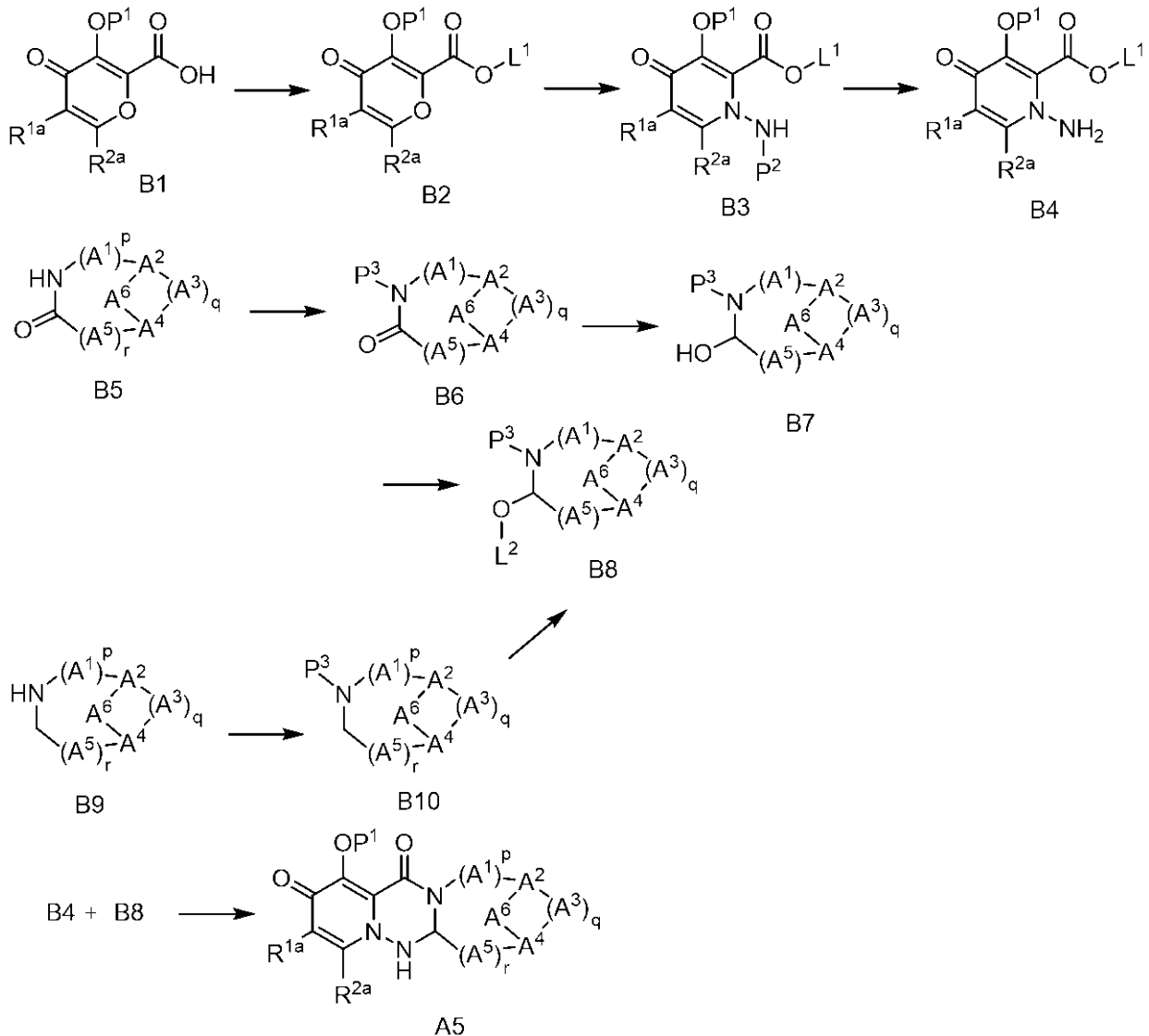
10

20

30

40

## 【化36】



(式中、 $P^2$  および  $P^3$  は NH の保護基； $L^1$  および  $L^2$  は、脱離基；その他の各記号は、前記と同意義である。)

## 第1工程

化合物B1をDMF、THF、ジクロロメタン、アセトニトリル等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、ヨウ化メチル等ハロゲン化アルキルをジアザピシクロウンデセン等塩基存在下、化合物A2を加え、 $-20 \sim 60$ 、好ましくは $-10 \sim 40$ で0.1時間~2.4時間、好ましくは1時間~1.2時間反応させることにより、化合物B2を得ることができる。

または、化合物B1をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、diphenylchlorophosphate、塩化チオニル、塩化オキザリル等のアシル化試薬を加えることにより酸クロライドを生成させ、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルイミダゾール等の塩基の存在下または非存在下、アルコールを加え、 $-20 \sim 60$ 、好ましくは $-10 \sim 40$ で0.1時間~2.4時間、好ましくは0.5時間~1.2時間反応させることにより、化合物B2を得ることができる。

## 第2工程

化合物B2をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、パラトルエンスルホン酸ピリジニウムとBocヒドラジン等保護されたヒドラジンを作用させ、 $10 \sim 150$ 、好ましくは $40 \sim 100$ にて1時間~4.8時

10

20

30

40

50

間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物B3を得ることができる。

#### 第3工程

化合物B3のアミノ基の保護基の脱保護反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の一般的な方法で行うことができる。

#### 第4工程

化合物B5をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、 $-100 \sim 0$ にてn-ブチルリチウム等強塩基を作用させた後、ハロギ酸アルキルと0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物B6を得ることができる。

10

#### 第5工程

化合物B6をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、 $-100 \sim 0$ にて、リチウムジイソブチルアルミニウムヒドリド等還元剤と0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物B7を得ることができる。

#### 第6工程

化合物B7をアルコールに溶解し、パラトルエンスルホン酸もしくはメタンスルホン酸と $0 \sim 100$ にて0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物B8を得ることができる。

20

#### 第7工程

化合物B9をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、 $-40 \sim 40$ にてピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルイミダゾール等の塩基の存在下または非存在下、ハロギ酸アルキルと0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物B10を得ることができる。

#### 第8工程

化合物B10を、アルコール中、炭酸カリウム等の塩基と過塩素酸テトラエチルアンモニウムに炭素電極(アノード)とプラチナ電極(カソード)を浸し、0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間攪拌しながら0.1～1.0Aの定電流を流すことにより、化合物B8を得ることができる。

30

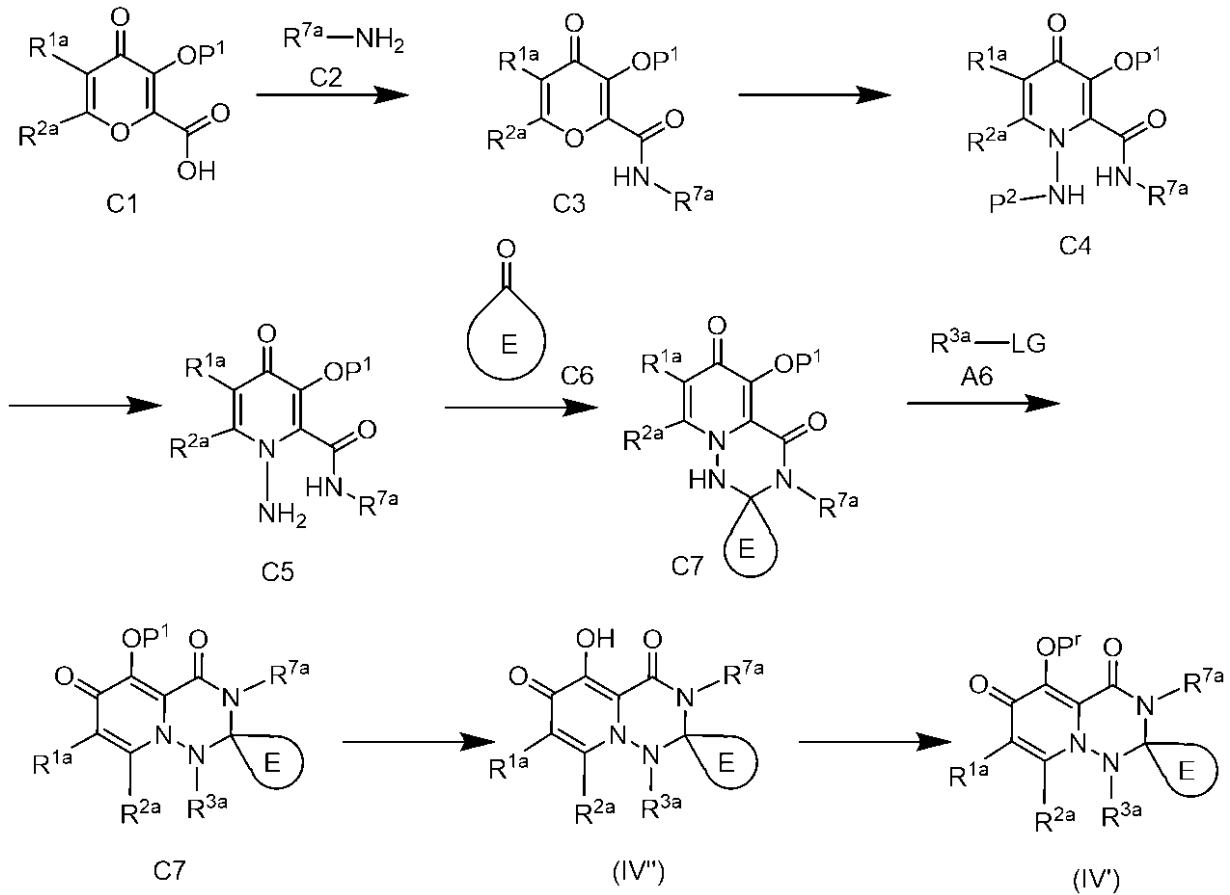
#### 第9～11工程

化合物B4と化合物B8を用いて製法1の第4～6工程を実施することで、化合物(I)を得ることができる。

【0066】

(製法3)

## 【化 3 7】



10

20

(式中、各記号は前記と同意義である)

## 第 1 工程

化合物 C 1 に、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、HATU、WSC・HCl 等の縮合剤を加え、目的物に対応するアミン C 2 (R<sup>7a</sup>-NH<sub>2</sub>) および、必要に応じてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の 3 級アミンを加え、10 ~ 60、好ましくは 20 ~ 40 にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 C 3 を得ることができる。

30

## 第 2 工程

化合物 C 3 に、DMF、DMA、NMP、THF、EtOH 等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、P<sup>2</sup> で保護されたヒドラジン及び PPTS、酢酸などを加え 20 ~ 160 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 C 4 を得ることができる。

## 第 3 工程

保護基に適した脱保護反応を実施し、化合物 C 5 を得ることができる。

40

## 第 4 工程

化合物 C 5 に、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、化合物 C 6 を加え、10 ~ 60、好ましくは 20 ~ 40 にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 C 7 を得ることができる。

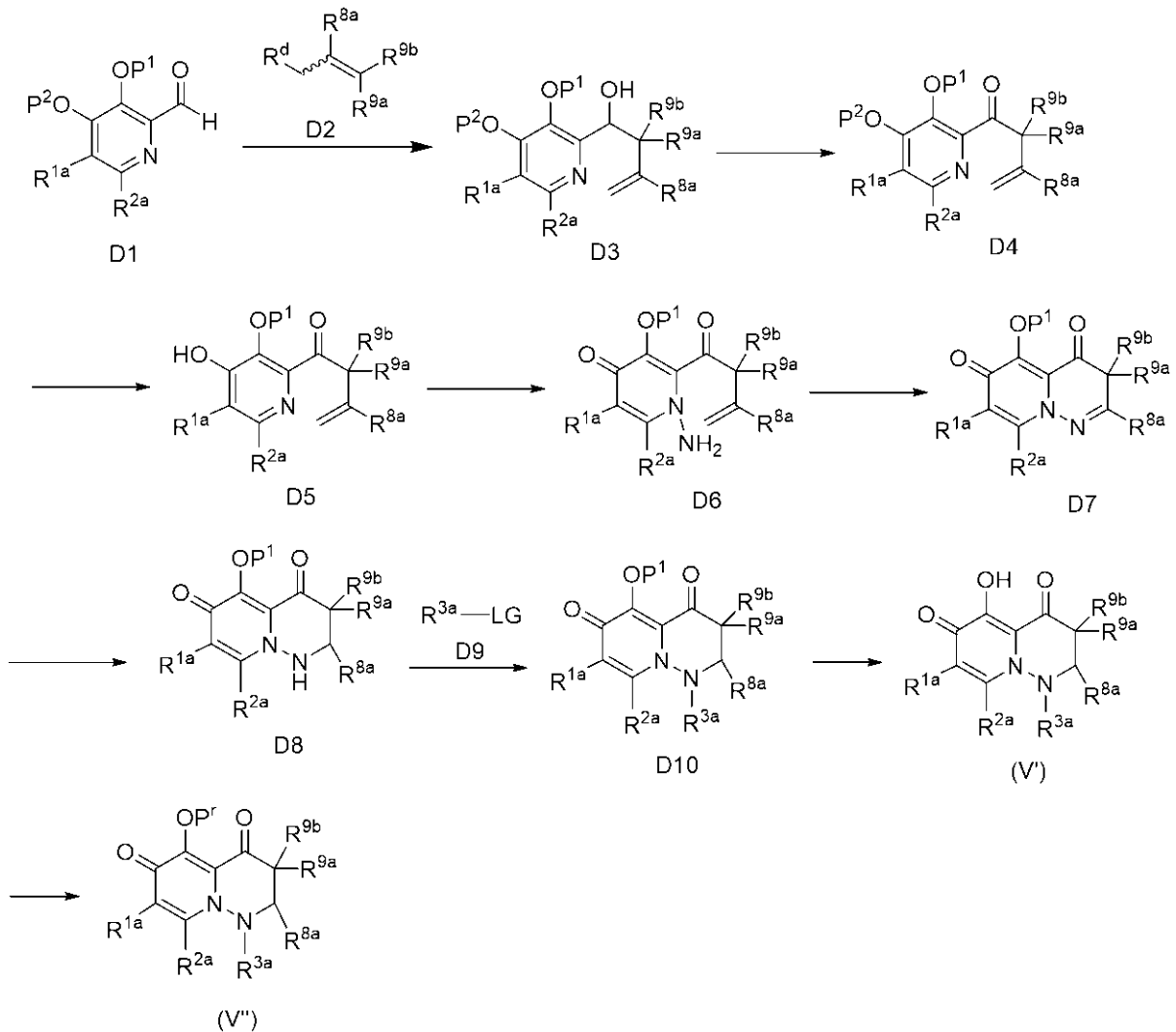
## 第 5 ~ 7 工程

製法 1 の第 4 ~ 6 工程を実施することで、化合物 (IV') を得ることができる。

## 【0067】

(製法 4)

## 【化 3 8】



10

20

30

(式中、R<sup>d</sup> は脱離基、その他の記号は上記と同意義である。)

## 第 1 工程

化合物 D 1 に、DMF、DMA、NMP、THF、水等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物 D 2 及びインジウムを加え、10 ~ 60 ℃、好ましくは 20 ~ 40 ℃ にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 D 3 を得ることができる。

## 第 2 工程

化合物 D 3 を、スワン酸化や MnO<sub>2</sub> などの酸化剤により酸化することにより、化合物 D 4 を得ることができる。

## 第 3 工程

保護基に適した脱保護反応を実施し、化合物 D 5 を得ることができる。

## 第 4 工程

化合物 D 5 に、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミンを加え、10 ~ 60 ℃、好ましくは 20 ~ 40 ℃ にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 D 6 を得ることができる。

## 第 5 工程

化合物 D 6 に、アセトン、t-BuOH、水等の溶媒の存在下、四酸化オスミニウムおよび、過ヨウ素酸ナトリウムを加え、0 ~ 60 ℃、好ましくは 10 ~ 40 ℃ にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 D 7 を得ること

50



ができる。

第 6 工程

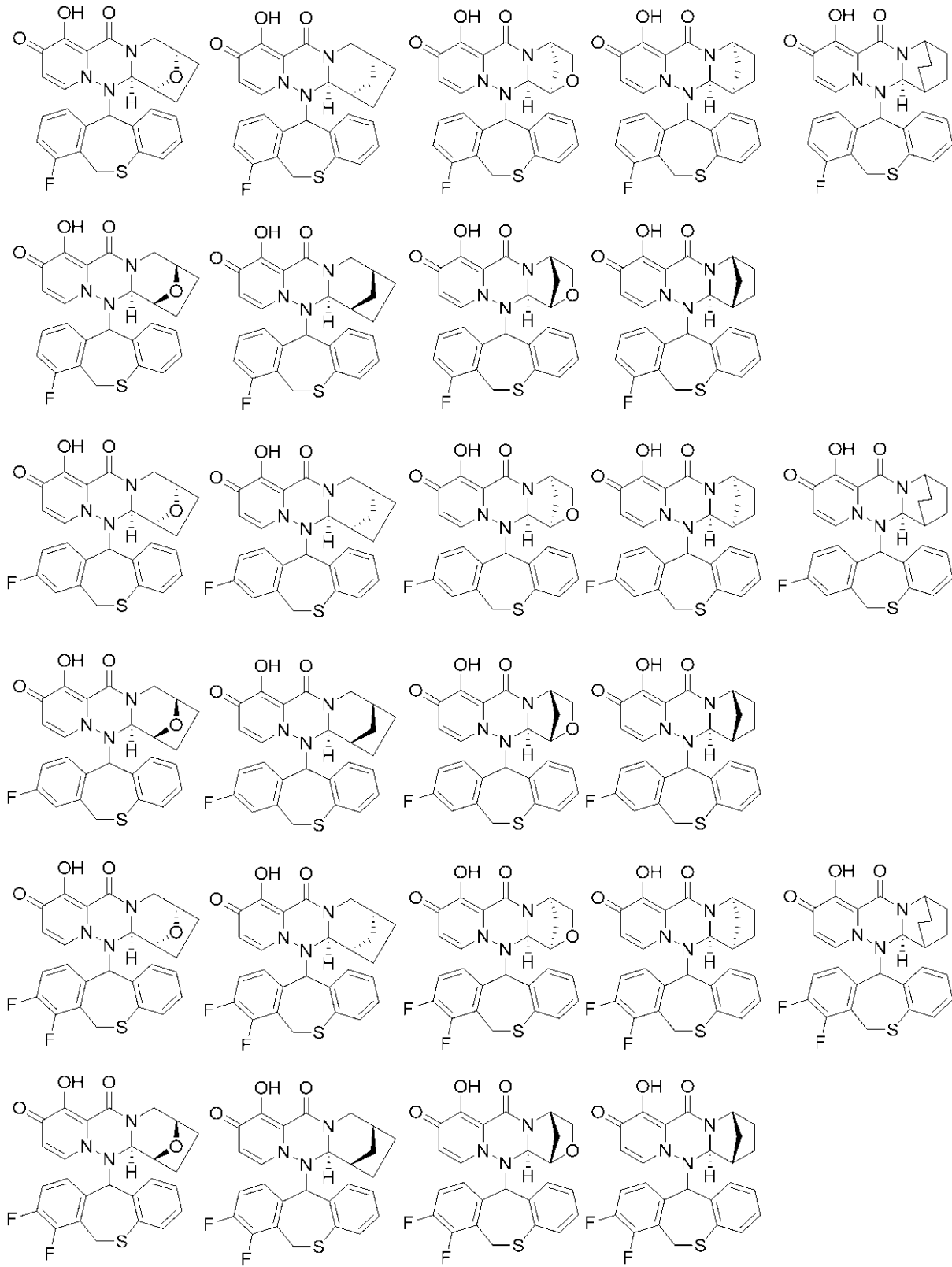
化合物 D 7 を水素添加反応もしくは  $\text{NaBH}_4$  などを用いた還元反応により化合物 D 8 を得ることができる。

第 7 ~ 9 工程

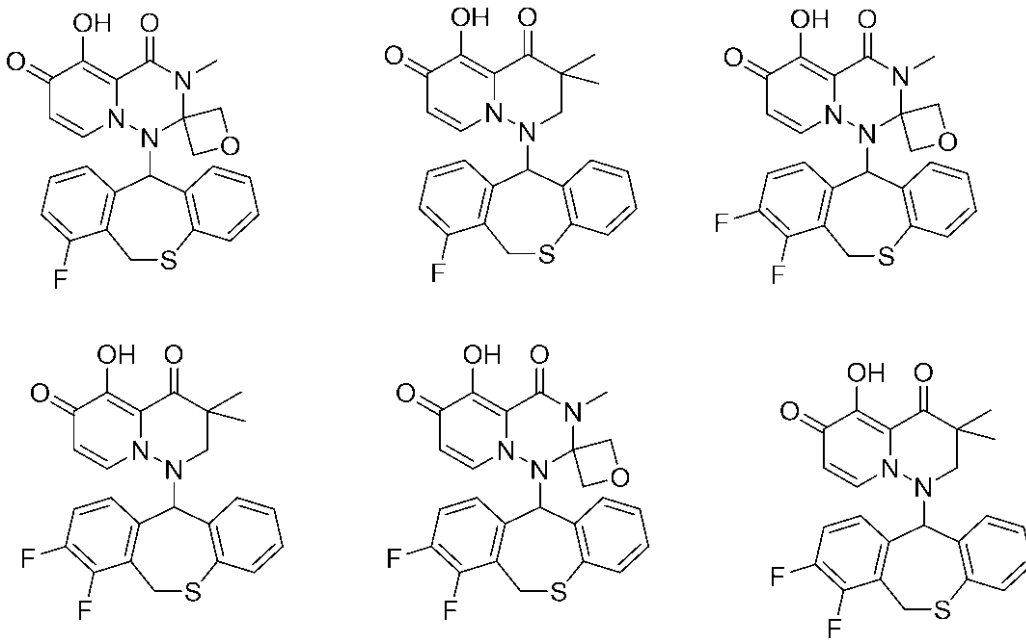
製法 1 の第 4 ~ 6 工程を実施することで、化合物 ( IV ' ' ) を得ることができる。

上記の方法により、以下の化合物を合成することができる。

【化 3 9】



## 【化 4 0】

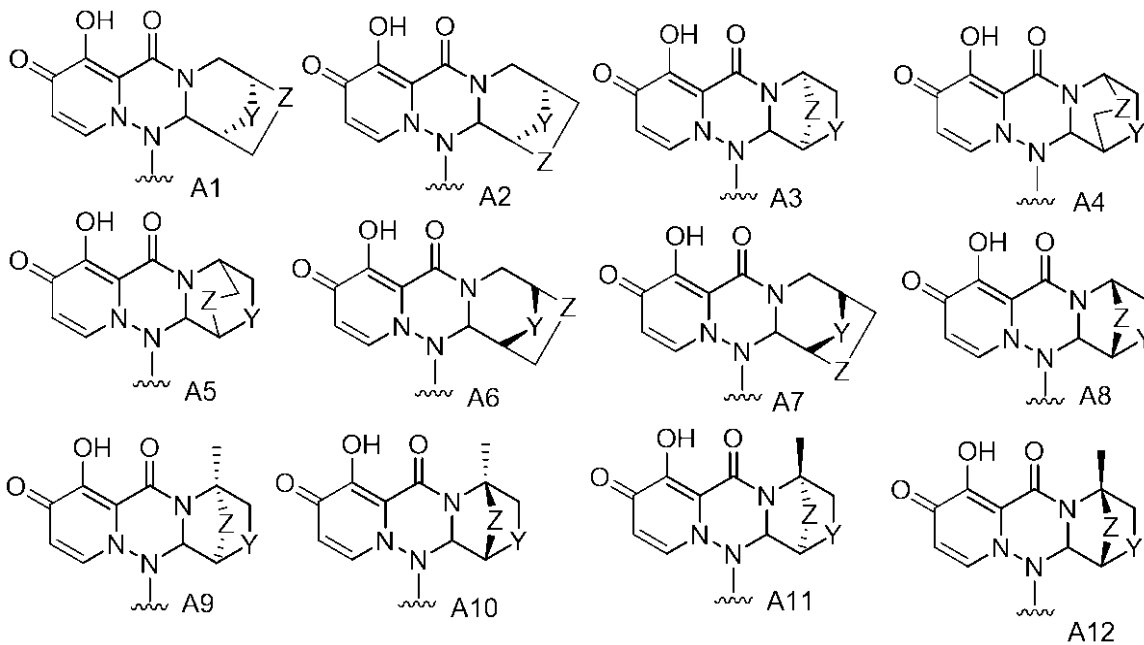


10

20

さらに本発明化合物の好ましい態様は、以下の式 (A 1) ~ (A 12)、(B 1) ~ (B 44)、(X 1) ~ (X 2)、(Y 1) ~ (Y 4) および (Z 1) ~ (Z 4) で組み合わせられる基を有するものである。

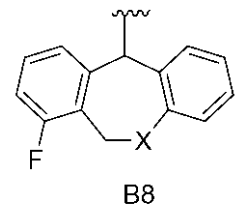
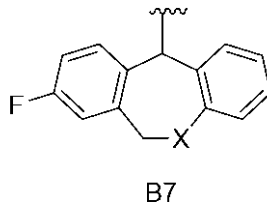
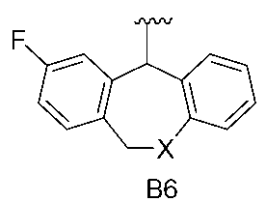
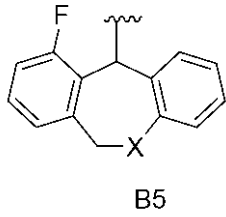
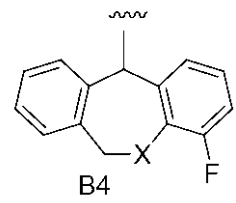
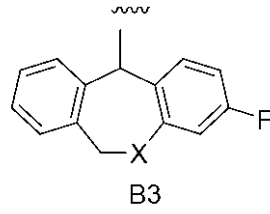
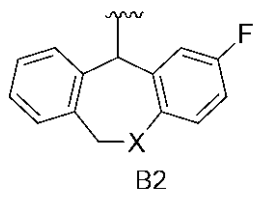
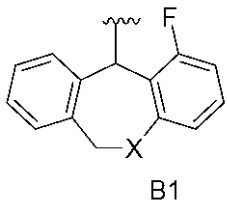
## 【化 4 1】



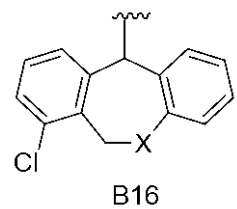
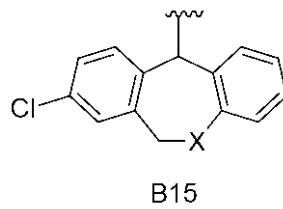
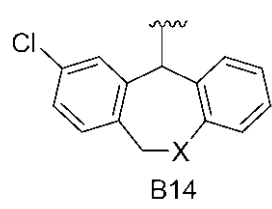
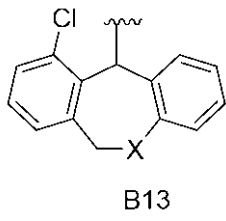
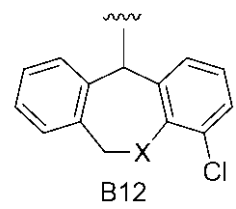
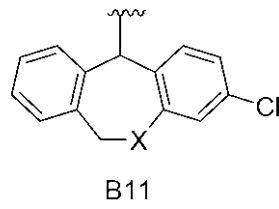
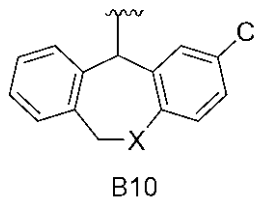
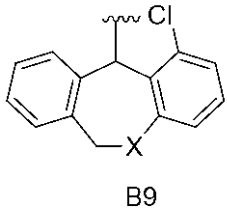
30

40

【化 4 2】

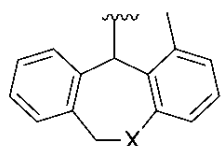


10

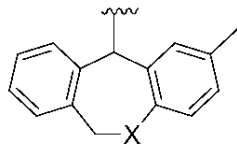


20

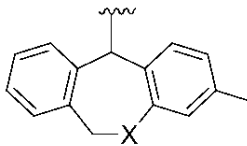
【化 4 3】



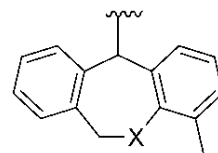
B17



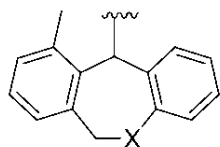
B18



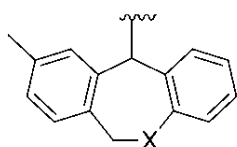
B19



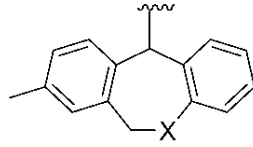
B20



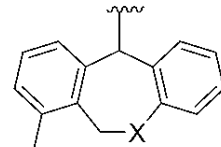
B21



B22

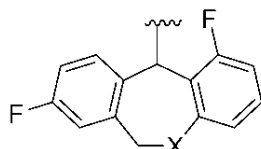


B23

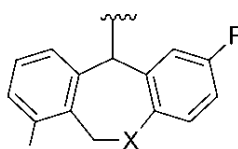


B24

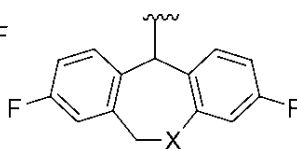
10



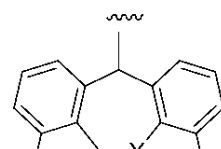
B25



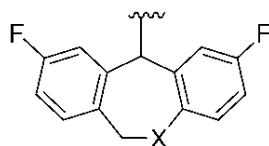
B26



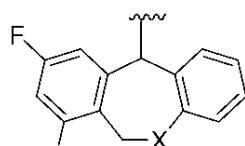
B27



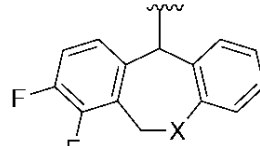
B28



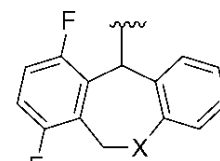
B29



B30

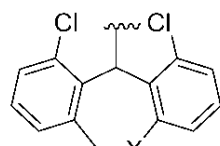


B31

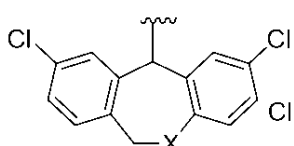


B32

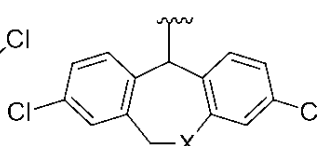
20



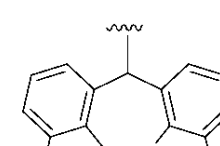
B29



B30

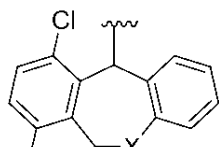


B31

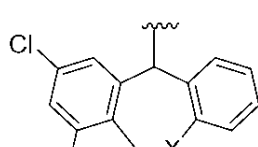


B32

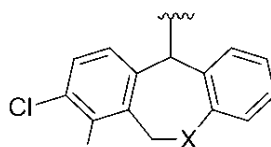
30



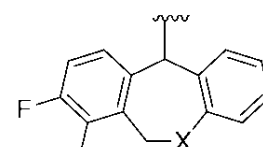
B33



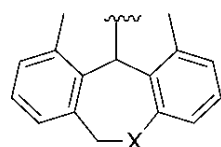
B34



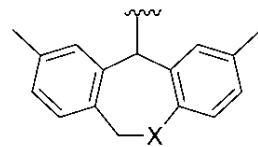
B35



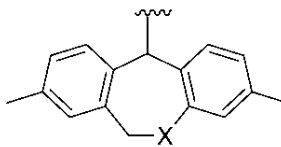
B36



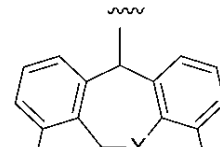
B37



B38

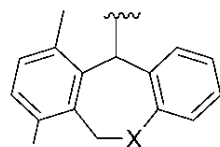


B39

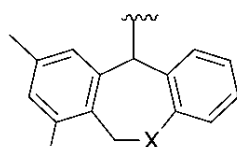


B40

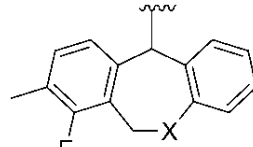
40



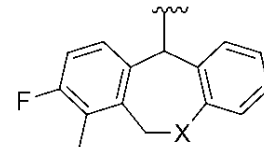
B41



B42



B43



B44

50















2, Y4, Z1)、(A1, B32, X2, Y4, Z2)、(A1, B32, X2, Y4, Z3)、(A1, B32, X2, Y4, Z4)  
 、(A1, B33, X1, Y1, Z1)、(A1, B33, X1, Y1, Z2)、(A1, B33, X1, Y1, Z3)、(A1, B33,  
 X1, Y1, Z4)、(A1, B33, X1, Y2, Z1)、(A1, B33, X1, Y2, Z2)、(A1, B33, X1, Y2, Z3  
 )、(A1, B33, X1, Y2, Z4)、(A1, B33, X1, Y3, Z1)、(A1, B33, X1, Y3, Z2)、(A1, B33  
 , X1, Y3, Z3)、(A1, B33, X1, Y3, Z4)、(A1, B33, X1, Y4, Z1)、(A1, B33, X1, Y4, Z  
 2)、(A1, B33, X1, Y4, Z3)、(A1, B33, X1, Y4, Z4)、(A1, B33, X2, Y1, Z1)、(A1, B3  
 3, X2, Y1, Z2)、(A1, B33, X2, Y1, Z3)、(A1, B33, X2, Y1, Z4)、(A1, B33, X2, Y2,  
 Z1)、(A1, B33, X2, Y2, Z2)、(A1, B33, X2, Y2, Z3)、(A1, B33, X2, Y2, Z4)、(A1, B  
 33, X2, Y3, Z1)、(A1, B33, X2, Y3, Z2)、(A1, B33, X2, Y3, Z3)、(A1, B33, X2, Y3,  
 Z4)、(A1, B33, X2, Y4, Z1)、(A1, B33, X2, Y4, Z2)、(A1, B33, X2, Y4, Z3)、(A1, 10  
 B33, X2, Y4, Z4)、(A1, B34, X1, Y1, Z1)、(A1, B34, X1, Y1, Z2)、(A1, B34, X1, Y1  
 , Z3)、(A1, B34, X1, Y1, Z4)、(A1, B34, X1, Y2, Z1)、(A1, B34, X1, Y2, Z2)、(A1,  
 B34, X1, Y2, Z3)、(A1, B34, X1, Y2, Z4)、(A1, B34, X1, Y3, Z1)、(A1, B34, X1, Y  
 3, Z2)、(A1, B34, X1, Y3, Z3)、(A1, B34, X1, Y3, Z4)、(A1, B34, X1, Y4, Z1)、(A1  
 , B34, X1, Y4, Z2)、(A1, B34, X1, Y4, Z3)、(A1, B34, X1, Y4, Z4)、(A1, B34, X2,  
 Y1, Z1)、(A1, B34, X2, Y1, Z2)、(A1, B34, X2, Y1, Z3)、(A1, B34, X2, Y1, Z4)、(A  
 1, B34, X2, Y2, Z1)、(A1, B34, X2, Y2, Z2)、(A1, B34, X2, Y2, Z3)、(A1, B34, X2,  
 Y2, Z4)、(A1, B34, X2, Y3, Z1)、(A1, B34, X2, Y3, Z2)、(A1, B34, X2, Y3, Z3)、(  
 A1, B34, X2, Y3, Z4)、(A1, B34, X2, Y4, Z1)、(A1, B34, X2, Y4, Z2)、(A1, B34, X2  
 , Y4, Z3)、(A1, B34, X2, Y4, Z4)、(A1, B35, X1, Y1, Z1)、(A1, B35, X1, Y1, Z2)、 20  
 (A1, B35, X1, Y1, Z3)、(A1, B35, X1, Y1, Z4)、(A1, B35, X1, Y2, Z1)、(A1, B35, X  
 1, Y2, Z2)、(A1, B35, X1, Y2, Z3)、(A1, B35, X1, Y2, Z4)、(A1, B35, X1, Y3, Z1)  
 、(A1, B35, X1, Y3, Z2)、(A1, B35, X1, Y3, Z3)、(A1, B35, X1, Y3, Z4)、(A1, B35,  
 X1, Y4, Z1)、(A1, B35, X1, Y4, Z2)、(A1, B35, X1, Y4, Z3)、(A1, B35, X1, Y4, Z4  
 )、(A1, B35, X2, Y1, Z1)、(A1, B35, X2, Y1, Z2)、(A1, B35, X2, Y1, Z3)、(A1, B35  
 , X2, Y1, Z4)、(A1, B35, X2, Y2, Z1)、(A1, B35, X2, Y2, Z2)、(A1, B35, X2, Y2, Z  
 3)、(A1, B35, X2, Y2, Z4)、(A1, B35, X2, Y3, Z1)、(A1, B35, X2, Y3, Z2)、(A1, B3  
 5, X2, Y3, Z3)、(A1, B35, X2, Y3, Z4)、(A1, B35, X2, Y4, Z1)、(A1, B35, X2, Y4,  
 Z2)、(A1, B35, X2, Y4, Z3)、(A1, B35, X2, Y4, Z4)、(A1, B36, X1, Y1, Z1)、(A1, B  
 36, X1, Y1, Z2)、(A1, B36, X1, Y1, Z3)、(A1, B36, X1, Y1, Z4)、(A1, B36, X1, Y2, 30  
 Z1)、(A1, B36, X1, Y2, Z2)、(A1, B36, X1, Y2, Z3)、(A1, B36, X1, Y2, Z4)、(A1,  
 B36, X1, Y3, Z1)、(A1, B36, X1, Y3, Z2)、(A1, B36, X1, Y3, Z3)、(A1, B36, X1, Y3  
 , Z4)、(A1, B36, X1, Y4, Z1)、(A1, B36, X1, Y4, Z2)、(A1, B36, X1, Y4, Z3)、(A1,  
 B36, X1, Y4, Z4)、(A1, B36, X2, Y1, Z1)、(A1, B36, X2, Y1, Z2)、(A1, B36, X2, Y  
 1, Z3)、(A1, B36, X2, Y1, Z4)、(A1, B36, X2, Y2, Z1)、(A1, B36, X2, Y2, Z2)、(A1  
 , B36, X2, Y2, Z3)、(A1, B36, X2, Y2, Z4)、(A1, B36, X2, Y3, Z1)、(A1, B36, X2,  
 Y3, Z2)、(A1, B36, X2, Y3, Z3)、(A1, B36, X2, Y3, Z4)、(A1, B36, X2, Y4, Z1)、(A  
 1, B36, X2, Y4, Z2)、(A1, B36, X2, Y4, Z3)、(A1, B36, X2, Y4, Z4)、(A1, B37, X1,  
 Y1, Z1)、(A1, B37, X1, Y1, Z2)、(A1, B37, X1, Y1, Z3)、(A1, B37, X1, Y1, Z4)、(  
 A1, B37, X1, Y2, Z1)、(A1, B37, X1, Y2, Z2)、(A1, B37, X1, Y2, Z3)、(A1, B37, X1 40  
 , Y2, Z4)、(A1, B37, X1, Y3, Z1)、(A1, B37, X1, Y3, Z2)、(A1, B37, X1, Y3, Z3)、  
 (A1, B37, X1, Y3, Z4)、(A1, B37, X1, Y4, Z1)、(A1, B37, X1, Y4, Z2)、(A1, B37, X  
 1, Y4, Z3)、(A1, B37, X1, Y4, Z4)、(A1, B37, X2, Y1, Z1)、(A1, B37, X2, Y1, Z2)  
 、(A1, B37, X2, Y1, Z3)、(A1, B37, X2, Y1, Z4)、(A1, B37, X2, Y2, Z1)、(A1, B37,  
 X2, Y2, Z2)、(A1, B37, X2, Y2, Z3)、(A1, B37, X2, Y2, Z4)、(A1, B37, X2, Y3, Z1  
 )、(A1, B37, X2, Y3, Z2)、(A1, B37, X2, Y3, Z3)、(A1, B37, X2, Y3, Z4)、(A1, B37  
 , X2, Y4, Z1)、(A1, B37, X2, Y4, Z2)、(A1, B37, X2, Y4, Z3)、(A1, B37, X2, Y4, Z  
 4)、(A1, B38, X1, Y1, Z1)、(A1, B38, X1, Y1, Z2)、(A1, B38, X1, Y1, Z3)、(A1, B3  
 8, X1, Y1, Z4)、(A1, B38, X1, Y2, Z1)、(A1, B38, X1, Y2, Z2)、(A1, B38, X1, Y2,  
 Z3)、(A1, B38, X1, Y2, Z4)、(A1, B38, X1, Y3, Z1)、(A1, B38, X1, Y3, Z2)、(A1, B 50





Z1)、(A2, B5, X1, Y3, Z2)、(A2, B5, X1, Y3, Z3)、(A2, B5, X1, Y3, Z4)、(A2, B5,  
 X1, Y4, Z1)、(A2, B5, X1, Y4, Z2)、(A2, B5, X1, Y4, Z3)、(A2, B5, X1, Y4, Z4)、  
 (A2, B5, X2, Y1, Z1)、(A2, B5, X2, Y1, Z2)、(A2, B5, X2, Y1, Z3)、(A2, B5, X2, Y  
 1, Z4)、(A2, B5, X2, Y2, Z1)、(A2, B5, X2, Y2, Z2)、(A2, B5, X2, Y2, Z3)、(A2, B  
 5, X2, Y2, Z4)、(A2, B5, X2, Y3, Z1)、(A2, B5, X2, Y3, Z2)、(A2, B5, X2, Y3, Z3)  
 、(A2, B5, X2, Y3, Z4)、(A2, B5, X2, Y4, Z1)、(A2, B5, X2, Y4, Z2)、(A2, B5, X2,  
 Y4, Z3)、(A2, B5, X2, Y4, Z4)、(A2, B6, X1, Y1, Z1)、(A2, B6, X1, Y1, Z2)、(A2,  
 B6, X1, Y1, Z3)、(A2, B6, X1, Y1, Z4)、(A2, B6, X1, Y2, Z1)、(A2, B6, X1, Y2, Z  
 2)、(A2, B6, X1, Y2, Z3)、(A2, B6, X1, Y2, Z4)、(A2, B6, X1, Y3, Z1)、(A2, B6, X  
 1, Y3, Z2)、(A2, B6, X1, Y3, Z3)、(A2, B6, X1, Y3, Z4)、(A2, B6, X1, Y4, Z1)、(A  
 2, B6, X1, Y4, Z2)、(A2, B6, X1, Y4, Z3)、(A2, B6, X1, Y4, Z4)、(A2, B6, X2, Y1,  
 Z1)、(A2, B6, X2, Y1, Z2)、(A2, B6, X2, Y1, Z3)、(A2, B6, X2, Y1, Z4)、(A2, B6,  
 X2, Y2, Z1)、(A2, B6, X2, Y2, Z2)、(A2, B6, X2, Y2, Z3)、(A2, B6, X2, Y2, Z4)、  
 (A2, B6, X2, Y3, Z1)、(A2, B6, X2, Y3, Z2)、(A2, B6, X2, Y3, Z3)、(A2, B6, X2, Y  
 3, Z4)、(A2, B6, X2, Y4, Z1)、(A2, B6, X2, Y4, Z2)、(A2, B6, X2, Y4, Z3)、(A2, B  
 6, X2, Y4, Z4)、(A2, B7, X1, Y1, Z1)、(A2, B7, X1, Y1, Z2)、(A2, B7, X1, Y1, Z3)  
 、(A2, B7, X1, Y1, Z4)、(A2, B7, X1, Y2, Z1)、(A2, B7, X1, Y2, Z2)、(A2, B7, X1,  
 Y2, Z3)、(A2, B7, X1, Y2, Z4)、(A2, B7, X1, Y3, Z1)、(A2, B7, X1, Y3, Z2)、(A2,  
 B7, X1, Y3, Z3)、(A2, B7, X1, Y3, Z4)、(A2, B7, X1, Y4, Z1)、(A2, B7, X1, Y4, Z  
 2)、(A2, B7, X1, Y4, Z3)、(A2, B7, X1, Y4, Z4)、(A2, B7, X2, Y1, Z1)、(A2, B7, X  
 2, Y1, Z2)、(A2, B7, X2, Y1, Z3)、(A2, B7, X2, Y1, Z4)、(A2, B7, X2, Y2, Z1)、(A  
 2, B7, X2, Y2, Z2)、(A2, B7, X2, Y2, Z3)、(A2, B7, X2, Y2, Z4)、(A2, B7, X2, Y3,  
 Z1)、(A2, B7, X2, Y3, Z2)、(A2, B7, X2, Y3, Z3)、(A2, B7, X2, Y3, Z4)、(A2, B7,  
 X2, Y4, Z1)、(A2, B7, X2, Y4, Z2)、(A2, B7, X2, Y4, Z3)、(A2, B7, X2, Y4, Z4)、  
 (A2, B8, X1, Y1, Z1)、(A2, B8, X1, Y1, Z2)、(A2, B8, X1, Y1, Z3)、(A2, B8, X1, Y  
 1, Z4)、(A2, B8, X1, Y2, Z1)、(A2, B8, X1, Y2, Z2)、(A2, B8, X1, Y2, Z3)、(A2, B  
 8, X1, Y2, Z4)、(A2, B8, X1, Y3, Z1)、(A2, B8, X1, Y3, Z2)、(A2, B8, X1, Y3, Z3)  
 、(A2, B8, X1, Y3, Z4)、(A2, B8, X1, Y4, Z1)、(A2, B8, X1, Y4, Z2)、(A2, B8, X1,  
 Y4, Z3)、(A2, B8, X1, Y4, Z4)、(A2, B8, X2, Y1, Z1)、(A2, B8, X2, Y1, Z2)、(A2,  
 B8, X2, Y1, Z3)、(A2, B8, X2, Y1, Z4)、(A2, B8, X2, Y2, Z1)、(A2, B8, X2, Y2, Z  
 2)、(A2, B8, X2, Y2, Z3)、(A2, B8, X2, Y2, Z4)、(A2, B8, X2, Y3, Z1)、(A2, B8, X  
 2, Y3, Z2)、(A2, B8, X2, Y3, Z3)、(A2, B8, X2, Y3, Z4)、(A2, B8, X2, Y4, Z1)、(A  
 2, B8, X2, Y4, Z2)、(A2, B8, X2, Y4, Z3)、(A2, B8, X2, Y4, Z4)、(A2, B9, X1, Y1,  
 Z1)、(A2, B9, X1, Y1, Z2)、(A2, B9, X1, Y1, Z3)、(A2, B9, X1, Y1, Z4)、(A2, B9,  
 X1, Y2, Z1)、(A2, B9, X1, Y2, Z2)、(A2, B9, X1, Y2, Z3)、(A2, B9, X1, Y2, Z4)、  
 (A2, B9, X1, Y3, Z1)、(A2, B9, X1, Y3, Z2)、(A2, B9, X1, Y3, Z3)、(A2, B9, X1, Y  
 3, Z4)、(A2, B9, X1, Y4, Z1)、(A2, B9, X1, Y4, Z2)、(A2, B9, X1, Y4, Z3)、(A2, B  
 9, X1, Y4, Z4)、(A2, B9, X2, Y1, Z1)、(A2, B9, X2, Y1, Z2)、(A2, B9, X2, Y1, Z3)  
 、(A2, B9, X2, Y1, Z4)、(A2, B9, X2, Y2, Z1)、(A2, B9, X2, Y2, Z2)、(A2, B9, X2,  
 Y2, Z3)、(A2, B9, X2, Y2, Z4)、(A2, B9, X2, Y3, Z1)、(A2, B9, X2, Y3, Z2)、(A2,  
 B9, X2, Y3, Z3)、(A2, B9, X2, Y3, Z4)、(A2, B9, X2, Y4, Z1)、(A2, B9, X2, Y4, Z  
 2)、(A2, B9, X2, Y4, Z3)、(A2, B9, X2, Y4, Z4)、(A2, B10, X1, Y1, Z1)、(A2, B10,  
 X1, Y1, Z2)、(A2, B10, X1, Y1, Z3)、(A2, B10, X1, Y1, Z4)、(A2, B10, X1, Y2, Z1  
 )、(A2, B10, X1, Y2, Z2)、(A2, B10, X1, Y2, Z3)、(A2, B10, X1, Y2, Z4)、(A2, B10  
 , X1, Y3, Z1)、(A2, B10, X1, Y3, Z2)、(A2, B10, X1, Y3, Z3)、(A2, B10, X1, Y3, Z  
 4)、(A2, B10, X1, Y4, Z1)、(A2, B10, X1, Y4, Z2)、(A2, B10, X1, Y4, Z3)、(A2, B1  
 0, X1, Y4, Z4)、(A2, B10, X2, Y1, Z1)、(A2, B10, X2, Y1, Z2)、(A2, B10, X2, Y1,  
 Z3)、(A2, B10, X2, Y1, Z4)、(A2, B10, X2, Y2, Z1)、(A2, B10, X2, Y2, Z2)、(A2, B  
 10, X2, Y2, Z3)、(A2, B10, X2, Y2, Z4)、(A2, B10, X2, Y3, Z1)、(A2, B10, X2, Y3,  
 Z2)、(A2, B10, X2, Y3, Z3)、(A2, B10, X2, Y3, Z4)、(A2, B10, X2, Y4, Z1)、(A2,







, Y2, Z2)、(A2, B21, X2, Y2, Z3)、(A2, B21, X2, Y2, Z4)、(A2, B21, X2, Y3, Z1)、  
(A2, B21, X2, Y3, Z2)、(A2, B21, X2, Y3, Z3)、(A2, B21, X2, Y3, Z4)、(A2, B21, X  
2, Y4, Z1)、(A2, B21, X2, Y4, Z2)、(A2, B21, X2, Y4, Z3)、(A2, B21, X2, Y4, Z4)  
、(A2, B22, X1, Y1, Z1)、(A2, B22, X1, Y1, Z2)、(A2, B22, X1, Y1, Z3)、(A2, B22,  
X1, Y1, Z4)、(A2, B22, X1, Y2, Z1)、(A2, B22, X1, Y2, Z2)、(A2, B22, X1, Y2, Z3  
)、(A2, B22, X1, Y2, Z4)、(A2, B22, X1, Y3, Z1)、(A2, B22, X1, Y3, Z2)、(A2, B22  
, X1, Y3, Z3)、(A2, B22, X1, Y3, Z4)、(A2, B22, X1, Y4, Z1)、(A2, B22, X1, Y4, Z  
2)、(A2, B22, X1, Y4, Z3)、(A2, B22, X1, Y4, Z4)、(A2, B22, X2, Y1, Z1)、(A2, B2  
2, X2, Y1, Z2)、(A2, B22, X2, Y1, Z3)、(A2, B22, X2, Y1, Z4)、(A2, B22, X2, Y2,  
Z1)、(A2, B22, X2, Y2, Z2)、(A2, B22, X2, Y2, Z3)、(A2, B22, X2, Y2, Z4)、(A2, B  
22, X2, Y3, Z1)、(A2, B22, X2, Y3, Z2)、(A2, B22, X2, Y3, Z3)、(A2, B22, X2, Y3,  
Z4)、(A2, B22, X2, Y4, Z1)、(A2, B22, X2, Y4, Z2)、(A2, B22, X2, Y4, Z3)、(A2,  
B22, X2, Y4, Z4)、(A2, B23, X1, Y1, Z1)、(A2, B23, X1, Y1, Z2)、(A2, B23, X1, Y1  
, Z3)、(A2, B23, X1, Y1, Z4)、(A2, B23, X1, Y2, Z1)、(A2, B23, X1, Y2, Z2)、(A2,  
B23, X1, Y2, Z3)、(A2, B23, X1, Y2, Z4)、(A2, B23, X1, Y3, Z1)、(A2, B23, X1, Y  
3, Z2)、(A2, B23, X1, Y3, Z3)、(A2, B23, X1, Y3, Z4)、(A2, B23, X1, Y4, Z1)、(A2  
, B23, X1, Y4, Z2)、(A2, B23, X1, Y4, Z3)、(A2, B23, X1, Y4, Z4)、(A2, B23, X2,  
Y1, Z1)、(A2, B23, X2, Y1, Z2)、(A2, B23, X2, Y1, Z3)、(A2, B23, X2, Y1, Z4)、(A  
2, B23, X2, Y2, Z1)、(A2, B23, X2, Y2, Z2)、(A2, B23, X2, Y2, Z3)、(A2, B23, X2,  
Y2, Z4)、(A2, B23, X2, Y3, Z1)、(A2, B23, X2, Y3, Z2)、(A2, B23, X2, Y3, Z3)、(  
A2, B23, X2, Y3, Z4)、(A2, B23, X2, Y4, Z1)、(A2, B23, X2, Y4, Z2)、(A2, B23, X2  
, Y4, Z3)、(A2, B23, X2, Y4, Z4)、(A2, B24, X1, Y1, Z1)、(A2, B24, X1, Y1, Z2)、  
(A2, B24, X1, Y1, Z3)、(A2, B24, X1, Y1, Z4)、(A2, B24, X1, Y2, Z1)、(A2, B24, X  
1, Y2, Z2)、(A2, B24, X1, Y2, Z3)、(A2, B24, X1, Y2, Z4)、(A2, B24, X1, Y3, Z1)  
、(A2, B24, X1, Y3, Z2)、(A2, B24, X1, Y3, Z3)、(A2, B24, X1, Y3, Z4)、(A2, B24,  
X1, Y4, Z1)、(A2, B24, X1, Y4, Z2)、(A2, B24, X1, Y4, Z3)、(A2, B24, X1, Y4, Z4  
)、(A2, B24, X2, Y1, Z1)、(A2, B24, X2, Y1, Z2)、(A2, B24, X2, Y1, Z3)、(A2, B24  
, X2, Y1, Z4)、(A2, B24, X2, Y2, Z1)、(A2, B24, X2, Y2, Z2)、(A2, B24, X2, Y2, Z  
3)、(A2, B24, X2, Y2, Z4)、(A2, B24, X2, Y3, Z1)、(A2, B24, X2, Y3, Z2)、(A2, B2  
4, X2, Y3, Z3)、(A2, B24, X2, Y3, Z4)、(A2, B24, X2, Y4, Z1)、(A2, B24, X2, Y4,  
Z2)、(A2, B24, X2, Y4, Z3)、(A2, B24, X2, Y4, Z4)、(A2, B25, X1, Y1, Z1)、(A2, B  
25, X1, Y1, Z2)、(A2, B25, X1, Y1, Z3)、(A2, B25, X1, Y1, Z4)、(A2, B25, X1, Y2,  
Z1)、(A2, B25, X1, Y2, Z2)、(A2, B25, X1, Y2, Z3)、(A2, B25, X1, Y2, Z4)、(A2,  
B25, X1, Y3, Z1)、(A2, B25, X1, Y3, Z2)、(A2, B25, X1, Y3, Z3)、(A2, B25, X1, Y3  
, Z4)、(A2, B25, X1, Y4, Z1)、(A2, B25, X1, Y4, Z2)、(A2, B25, X1, Y4, Z3)、(A2,  
B25, X1, Y4, Z4)、(A2, B25, X2, Y1, Z1)、(A2, B25, X2, Y1, Z2)、(A2, B25, X2, Y  
1, Z3)、(A2, B25, X2, Y1, Z4)、(A2, B25, X2, Y2, Z1)、(A2, B25, X2, Y2, Z2)、(A2  
, B25, X2, Y2, Z3)、(A2, B25, X2, Y2, Z4)、(A2, B25, X2, Y3, Z1)、(A2, B25, X2,  
Y3, Z2)、(A2, B25, X2, Y3, Z3)、(A2, B25, X2, Y3, Z4)、(A2, B25, X2, Y4, Z1)、(A  
2, B25, X2, Y4, Z2)、(A2, B25, X2, Y4, Z3)、(A2, B25, X2, Y4, Z4)、(A2, B26, X1,  
Y1, Z1)、(A2, B26, X1, Y1, Z2)、(A2, B26, X1, Y1, Z3)、(A2, B26, X1, Y1, Z4)、(  
A2, B26, X1, Y2, Z1)、(A2, B26, X1, Y2, Z2)、(A2, B26, X1, Y2, Z3)、(A2, B26, X1  
, Y2, Z4)、(A2, B26, X1, Y3, Z1)、(A2, B26, X1, Y3, Z2)、(A2, B26, X1, Y3, Z3)、  
(A2, B26, X1, Y3, Z4)、(A2, B26, X1, Y4, Z1)、(A2, B26, X1, Y4, Z2)、(A2, B26, X  
1, Y4, Z3)、(A2, B26, X1, Y4, Z4)、(A2, B26, X2, Y1, Z1)、(A2, B26, X2, Y1, Z2)  
、(A2, B26, X2, Y1, Z3)、(A2, B26, X2, Y1, Z4)、(A2, B26, X2, Y2, Z1)、(A2, B26,  
X2, Y2, Z2)、(A2, B26, X2, Y2, Z3)、(A2, B26, X2, Y2, Z4)、(A2, B26, X2, Y3, Z1  
)、(A2, B26, X2, Y3, Z2)、(A2, B26, X2, Y3, Z3)、(A2, B26, X2, Y3, Z4)、(A2, B26  
, X2, Y4, Z1)、(A2, B26, X2, Y4, Z2)、(A2, B26, X2, Y4, Z3)、(A2, B26, X2, Y4, Z  
4)、(A2, B27, X1, Y1, Z1)、(A2, B27, X1, Y1, Z2)、(A2, B27, X1, Y1, Z3)、(A2, B2

10

20

30

40

50















B15, X2, Y3, Z2)、(A3, B15, X2, Y3, Z3)、(A3, B15, X2, Y3, Z4)、(A3, B15, X2, Y  
 4, Z1)、(A3, B15, X2, Y4, Z2)、(A3, B15, X2, Y4, Z3)、(A3, B15, X2, Y4, Z4)、(A3  
 , B16, X1, Y1, Z1)、(A3, B16, X1, Y1, Z2)、(A3, B16, X1, Y1, Z3)、(A3, B16, X1,  
 Y1, Z4)、(A3, B16, X1, Y2, Z1)、(A3, B16, X1, Y2, Z2)、(A3, B16, X1, Y2, Z3)、(A  
 3, B16, X1, Y2, Z4)、(A3, B16, X1, Y3, Z1)、(A3, B16, X1, Y3, Z2)、(A3, B16, X1,  
 Y3, Z3)、(A3, B16, X1, Y3, Z4)、(A3, B16, X1, Y4, Z1)、(A3, B16, X1, Y4, Z2)、(  
 A3, B16, X1, Y4, Z3)、(A3, B16, X1, Y4, Z4)、(A3, B16, X2, Y1, Z1)、(A3, B16, X2  
 , Y1, Z2)、(A3, B16, X2, Y1, Z3)、(A3, B16, X2, Y1, Z4)、(A3, B16, X2, Y2, Z1)、  
 (A3, B16, X2, Y2, Z2)、(A3, B16, X2, Y2, Z3)、(A3, B16, X2, Y2, Z4)、(A3, B16, X  
 2, Y3, Z1)、(A3, B16, X2, Y3, Z2)、(A3, B16, X2, Y3, Z3)、(A3, B16, X2, Y3, Z4) 10  
 、(A3, B16, X2, Y4, Z1)、(A3, B16, X2, Y4, Z2)、(A3, B16, X2, Y4, Z3)、(A3, B16,  
 X2, Y4, Z4)、(A3, B17, X1, Y1, Z1)、(A3, B17, X1, Y1, Z2)、(A3, B17, X1, Y1, Z3  
 )、(A3, B17, X1, Y1, Z4)、(A3, B17, X1, Y2, Z1)、(A3, B17, X1, Y2, Z2)、(A3, B17  
 , X1, Y2, Z3)、(A3, B17, X1, Y2, Z4)、(A3, B17, X1, Y3, Z1)、(A3, B17, X1, Y3, Z  
 2)、(A3, B17, X1, Y3, Z3)、(A3, B17, X1, Y3, Z4)、(A3, B17, X1, Y4, Z1)、(A3, B1  
 7, X1, Y4, Z2)、(A3, B17, X1, Y4, Z3)、(A3, B17, X1, Y4, Z4)、(A3, B17, X2, Y1,  
 Z1)、(A3, B17, X2, Y1, Z2)、(A3, B17, X2, Y1, Z3)、(A3, B17, X2, Y1, Z4)、(A3, B  
 17, X2, Y2, Z1)、(A3, B17, X2, Y2, Z2)、(A3, B17, X2, Y2, Z3)、(A3, B17, X2, Y2,  
 Z4)、(A3, B17, X2, Y3, Z1)、(A3, B17, X2, Y3, Z2)、(A3, B17, X2, Y3, Z3)、(A3,  
 B17, X2, Y3, Z4)、(A3, B17, X2, Y4, Z1)、(A3, B17, X2, Y4, Z2)、(A3, B17, X2, Y4 20  
 , Z3)、(A3, B17, X2, Y4, Z4)、(A3, B18, X1, Y1, Z1)、(A3, B18, X1, Y1, Z2)、(A3,  
 B18, X1, Y1, Z3)、(A3, B18, X1, Y1, Z4)、(A3, B18, X1, Y2, Z1)、(A3, B18, X1, Y  
 2, Z2)、(A3, B18, X1, Y2, Z3)、(A3, B18, X1, Y2, Z4)、(A3, B18, X1, Y3, Z1)、(A3  
 , B18, X1, Y3, Z2)、(A3, B18, X1, Y3, Z3)、(A3, B18, X1, Y3, Z4)、(A3, B18, X1,  
 Y4, Z1)、(A3, B18, X1, Y4, Z2)、(A3, B18, X1, Y4, Z3)、(A3, B18, X1, Y4, Z4)、(A  
 3, B18, X2, Y1, Z1)、(A3, B18, X2, Y1, Z2)、(A3, B18, X2, Y1, Z3)、(A3, B18, X2,  
 Y1, Z4)、(A3, B18, X2, Y2, Z1)、(A3, B18, X2, Y2, Z2)、(A3, B18, X2, Y2, Z3)、(  
 A3, B18, X2, Y2, Z4)、(A3, B18, X2, Y3, Z1)、(A3, B18, X2, Y3, Z2)、(A3, B18, X2  
 , Y3, Z3)、(A3, B18, X2, Y3, Z4)、(A3, B18, X2, Y4, Z1)、(A3, B18, X2, Y4, Z2)、  
 (A3, B18, X2, Y4, Z3)、(A3, B18, X2, Y4, Z4)、(A3, B19, X1, Y1, Z1)、(A3, B19, X 30  
 1, Y1, Z2)、(A3, B19, X1, Y1, Z3)、(A3, B19, X1, Y1, Z4)、(A3, B19, X1, Y2, Z1)  
 、(A3, B19, X1, Y2, Z2)、(A3, B19, X1, Y2, Z3)、(A3, B19, X1, Y2, Z4)、(A3, B19,  
 X1, Y3, Z1)、(A3, B19, X1, Y3, Z2)、(A3, B19, X1, Y3, Z3)、(A3, B19, X1, Y3, Z4  
 )、(A3, B19, X1, Y4, Z1)、(A3, B19, X1, Y4, Z2)、(A3, B19, X1, Y4, Z3)、(A3, B19  
 , X1, Y4, Z4)、(A3, B19, X2, Y1, Z1)、(A3, B19, X2, Y1, Z2)、(A3, B19, X2, Y1, Z  
 3)、(A3, B19, X2, Y1, Z4)、(A3, B19, X2, Y2, Z1)、(A3, B19, X2, Y2, Z2)、(A3, B1  
 9, X2, Y2, Z3)、(A3, B19, X2, Y2, Z4)、(A3, B19, X2, Y3, Z1)、(A3, B19, X2, Y3,  
 Z2)、(A3, B19, X2, Y3, Z3)、(A3, B19, X2, Y3, Z4)、(A3, B19, X2, Y4, Z1)、(A3, B  
 19, X2, Y4, Z2)、(A3, B19, X2, Y4, Z3)、(A3, B19, X2, Y4, Z4)、(A3, B20, X1, Y1,  
 Z1)、(A3, B20, X1, Y1, Z2)、(A3, B20, X1, Y1, Z3)、(A3, B20, X1, Y1, Z4)、(A3, 40  
 B20, X1, Y2, Z1)、(A3, B20, X1, Y2, Z2)、(A3, B20, X1, Y2, Z3)、(A3, B20, X1, Y2  
 , Z4)、(A3, B20, X1, Y3, Z1)、(A3, B20, X1, Y3, Z2)、(A3, B20, X1, Y3, Z3)、(A3,  
 B20, X1, Y3, Z4)、(A3, B20, X1, Y4, Z1)、(A3, B20, X1, Y4, Z2)、(A3, B20, X1, Y  
 4, Z3)、(A3, B20, X1, Y4, Z4)、(A3, B20, X2, Y1, Z1)、(A3, B20, X2, Y1, Z2)、(A3  
 , B20, X2, Y1, Z3)、(A3, B20, X2, Y1, Z4)、(A3, B20, X2, Y2, Z1)、(A3, B20, X2,  
 Y2, Z2)、(A3, B20, X2, Y2, Z3)、(A3, B20, X2, Y2, Z4)、(A3, B20, X2, Y3, Z1)、(A  
 3, B20, X2, Y3, Z2)、(A3, B20, X2, Y3, Z3)、(A3, B20, X2, Y3, Z4)、(A3, B20, X2,  
 Y4, Z1)、(A3, B20, X2, Y4, Z2)、(A3, B20, X2, Y4, Z3)、(A3, B20, X2, Y4, Z4)、(  
 A3, B21, X1, Y1, Z1)、(A3, B21, X1, Y1, Z2)、(A3, B21, X1, Y1, Z3)、(A3, B21, X1  
 , Y1, Z4)、(A3, B21, X1, Y2, Z1)、(A3, B21, X1, Y2, Z2)、(A3, B21, X1, Y2, Z3)、 50





2, Y4, Z4)、(A3, B32, X1, Y1, Z1)、(A3, B32, X1, Y1, Z2)、(A3, B32, X1, Y1, Z3)  
 、(A3, B32, X1, Y1, Z4)、(A3, B32, X1, Y2, Z1)、(A3, B32, X1, Y2, Z2)、(A3, B32,  
 X1, Y2, Z3)、(A3, B32, X1, Y2, Z4)、(A3, B32, X1, Y3, Z1)、(A3, B32, X1, Y3, Z2  
 )、(A3, B32, X1, Y3, Z3)、(A3, B32, X1, Y3, Z4)、(A3, B32, X1, Y4, Z1)、(A3, B32  
 , X1, Y4, Z2)、(A3, B32, X1, Y4, Z3)、(A3, B32, X1, Y4, Z4)、(A3, B32, X2, Y1, Z  
 1)、(A3, B32, X2, Y1, Z2)、(A3, B32, X2, Y1, Z3)、(A3, B32, X2, Y1, Z4)、(A3, B3  
 2, X2, Y2, Z1)、(A3, B32, X2, Y2, Z2)、(A3, B32, X2, Y2, Z3)、(A3, B32, X2, Y2,  
 Z4)、(A3, B32, X2, Y3, Z1)、(A3, B32, X2, Y3, Z2)、(A3, B32, X2, Y3, Z3)、(A3, B  
 32, X2, Y3, Z4)、(A3, B32, X2, Y4, Z1)、(A3, B32, X2, Y4, Z2)、(A3, B32, X2, Y4,  
 Z3)、(A3, B32, X2, Y4, Z4)、(A3, B33, X1, Y1, Z1)、(A3, B33, X1, Y1, Z2)、(A3, 10  
 B33, X1, Y1, Z3)、(A3, B33, X1, Y1, Z4)、(A3, B33, X1, Y2, Z1)、(A3, B33, X1, Y2  
 , Z2)、(A3, B33, X1, Y2, Z3)、(A3, B33, X1, Y2, Z4)、(A3, B33, X1, Y3, Z1)、(A3,  
 B33, X1, Y3, Z2)、(A3, B33, X1, Y3, Z3)、(A3, B33, X1, Y3, Z4)、(A3, B33, X1, Y  
 4, Z1)、(A3, B33, X1, Y4, Z2)、(A3, B33, X1, Y4, Z3)、(A3, B33, X1, Y4, Z4)、(A3  
 , B33, X2, Y1, Z1)、(A3, B33, X2, Y1, Z2)、(A3, B33, X2, Y1, Z3)、(A3, B33, X2,  
 Y1, Z4)、(A3, B33, X2, Y2, Z1)、(A3, B33, X2, Y2, Z2)、(A3, B33, X2, Y2, Z3)、(A  
 3, B33, X2, Y2, Z4)、(A3, B33, X2, Y3, Z1)、(A3, B33, X2, Y3, Z2)、(A3, B33, X2,  
 Y3, Z3)、(A3, B33, X2, Y3, Z4)、(A3, B33, X2, Y4, Z1)、(A3, B33, X2, Y4, Z2)、(  
 A3, B33, X2, Y4, Z3)、(A3, B33, X2, Y4, Z4)、(A3, B34, X1, Y1, Z1)、(A3, B34, X1  
 , Y1, Z2)、(A3, B34, X1, Y1, Z3)、(A3, B34, X1, Y1, Z4)、(A3, B34, X1, Y2, Z1)、 20  
 (A3, B34, X1, Y2, Z2)、(A3, B34, X1, Y2, Z3)、(A3, B34, X1, Y2, Z4)、(A3, B34, X  
 1, Y3, Z1)、(A3, B34, X1, Y3, Z2)、(A3, B34, X1, Y3, Z3)、(A3, B34, X1, Y3, Z4)  
 、(A3, B34, X1, Y4, Z1)、(A3, B34, X1, Y4, Z2)、(A3, B34, X1, Y4, Z3)、(A3, B34,  
 X1, Y4, Z4)、(A3, B34, X2, Y1, Z1)、(A3, B34, X2, Y1, Z2)、(A3, B34, X2, Y1, Z3  
 )、(A3, B34, X2, Y1, Z4)、(A3, B34, X2, Y2, Z1)、(A3, B34, X2, Y2, Z2)、(A3, B34  
 , X2, Y2, Z3)、(A3, B34, X2, Y2, Z4)、(A3, B34, X2, Y3, Z1)、(A3, B34, X2, Y3, Z  
 2)、(A3, B34, X2, Y3, Z3)、(A3, B34, X2, Y3, Z4)、(A3, B34, X2, Y4, Z1)、(A3, B3  
 4, X2, Y4, Z2)、(A3, B34, X2, Y4, Z3)、(A3, B34, X2, Y4, Z4)、(A3, B35, X1, Y1,  
 Z1)、(A3, B35, X1, Y1, Z2)、(A3, B35, X1, Y1, Z3)、(A3, B35, X1, Y1, Z4)、(A3, B  
 35, X1, Y2, Z1)、(A3, B35, X1, Y2, Z2)、(A3, B35, X1, Y2, Z3)、(A3, B35, X1, Y2, 30  
 Z4)、(A3, B35, X1, Y3, Z1)、(A3, B35, X1, Y3, Z2)、(A3, B35, X1, Y3, Z3)、(A3,  
 B35, X1, Y3, Z4)、(A3, B35, X1, Y4, Z1)、(A3, B35, X1, Y4, Z2)、(A3, B35, X1, Y4  
 , Z3)、(A3, B35, X1, Y4, Z4)、(A3, B35, X2, Y1, Z1)、(A3, B35, X2, Y1, Z2)、(A3,  
 B35, X2, Y1, Z3)、(A3, B35, X2, Y1, Z4)、(A3, B35, X2, Y2, Z1)、(A3, B35, X2, Y  
 2, Z2)、(A3, B35, X2, Y2, Z3)、(A3, B35, X2, Y2, Z4)、(A3, B35, X2, Y3, Z1)、(A3  
 , B35, X2, Y3, Z2)、(A3, B35, X2, Y3, Z3)、(A3, B35, X2, Y3, Z4)、(A3, B35, X2,  
 Y4, Z1)、(A3, B35, X2, Y4, Z2)、(A3, B35, X2, Y4, Z3)、(A3, B35, X2, Y4, Z4)、(A  
 3, B36, X1, Y1, Z1)、(A3, B36, X1, Y1, Z2)、(A3, B36, X1, Y1, Z3)、(A3, B36, X1,  
 Y1, Z4)、(A3, B36, X1, Y2, Z1)、(A3, B36, X1, Y2, Z2)、(A3, B36, X1, Y2, Z3)、(  
 A3, B36, X1, Y2, Z4)、(A3, B36, X1, Y3, Z1)、(A3, B36, X1, Y3, Z2)、(A3, B36, X1 40  
 , Y3, Z3)、(A3, B36, X1, Y3, Z4)、(A3, B36, X1, Y4, Z1)、(A3, B36, X1, Y4, Z2)、  
 (A3, B36, X1, Y4, Z3)、(A3, B36, X1, Y4, Z4)、(A3, B36, X2, Y1, Z1)、(A3, B36, X  
 2, Y1, Z2)、(A3, B36, X2, Y1, Z3)、(A3, B36, X2, Y1, Z4)、(A3, B36, X2, Y2, Z1)  
 、(A3, B36, X2, Y2, Z2)、(A3, B36, X2, Y2, Z3)、(A3, B36, X2, Y2, Z4)、(A3, B36,  
 X2, Y3, Z1)、(A3, B36, X2, Y3, Z2)、(A3, B36, X2, Y3, Z3)、(A3, B36, X2, Y3, Z4  
 )、(A3, B36, X2, Y4, Z1)、(A3, B36, X2, Y4, Z2)、(A3, B36, X2, Y4, Z3)、(A3, B36  
 , X2, Y4, Z4)、(A3, B37, X1, Y1, Z1)、(A3, B37, X1, Y1, Z2)、(A3, B37, X1, Y1, Z  
 3)、(A3, B37, X1, Y1, Z4)、(A3, B37, X1, Y2, Z1)、(A3, B37, X1, Y2, Z2)、(A3, B3  
 7, X1, Y2, Z3)、(A3, B37, X1, Y2, Z4)、(A3, B37, X1, Y3, Z1)、(A3, B37, X1, Y3,  
 Z2)、(A3, B37, X1, Y3, Z3)、(A3, B37, X1, Y3, Z4)、(A3, B37, X1, Y4, Z1)、(A3, B 50





X1, Y3, Z3)、(A4, B4, X1, Y3, Z4)、(A4, B4, X1, Y4, Z1)、(A4, B4, X1, Y4, Z2)、  
 (A4, B4, X1, Y4, Z3)、(A4, B4, X1, Y4, Z4)、(A4, B4, X2, Y1, Z1)、(A4, B4, X2, Y  
 1, Z2)、(A4, B4, X2, Y1, Z3)、(A4, B4, X2, Y1, Z4)、(A4, B4, X2, Y2, Z1)、(A4, B  
 4, X2, Y2, Z2)、(A4, B4, X2, Y2, Z3)、(A4, B4, X2, Y2, Z4)、(A4, B4, X2, Y3, Z1)  
 、(A4, B4, X2, Y3, Z2)、(A4, B4, X2, Y3, Z3)、(A4, B4, X2, Y3, Z4)、(A4, B4, X2,  
 Y4, Z1)、(A4, B4, X2, Y4, Z2)、(A4, B4, X2, Y4, Z3)、(A4, B4, X2, Y4, Z4)、(A4,  
 B5, X1, Y1, Z1)、(A4, B5, X1, Y1, Z2)、(A4, B5, X1, Y1, Z3)、(A4, B5, X1, Y1, Z  
 4)、(A4, B5, X1, Y2, Z1)、(A4, B5, X1, Y2, Z2)、(A4, B5, X1, Y2, Z3)、(A4, B5, X  
 1, Y2, Z4)、(A4, B5, X1, Y3, Z1)、(A4, B5, X1, Y3, Z2)、(A4, B5, X1, Y3, Z3)、(A  
 4, B5, X1, Y3, Z4)、(A4, B5, X1, Y4, Z1)、(A4, B5, X1, Y4, Z2)、(A4, B5, X1, Y4,  
 Z3)、(A4, B5, X1, Y4, Z4)、(A4, B5, X2, Y1, Z1)、(A4, B5, X2, Y1, Z2)、(A4, B5,  
 X2, Y1, Z3)、(A4, B5, X2, Y1, Z4)、(A4, B5, X2, Y2, Z1)、(A4, B5, X2, Y2, Z2)、  
 (A4, B5, X2, Y2, Z3)、(A4, B5, X2, Y2, Z4)、(A4, B5, X2, Y3, Z1)、(A4, B5, X2, Y  
 3, Z2)、(A4, B5, X2, Y3, Z3)、(A4, B5, X2, Y3, Z4)、(A4, B5, X2, Y4, Z1)、(A4, B  
 5, X2, Y4, Z2)、(A4, B5, X2, Y4, Z3)、(A4, B5, X2, Y4, Z4)、(A4, B6, X1, Y1, Z1)  
 、(A4, B6, X1, Y1, Z2)、(A4, B6, X1, Y1, Z3)、(A4, B6, X1, Y1, Z4)、(A4, B6, X1,  
 Y2, Z1)、(A4, B6, X1, Y2, Z2)、(A4, B6, X1, Y2, Z3)、(A4, B6, X1, Y2, Z4)、(A4,  
 B6, X1, Y3, Z1)、(A4, B6, X1, Y3, Z2)、(A4, B6, X1, Y3, Z3)、(A4, B6, X1, Y3, Z  
 4)、(A4, B6, X1, Y4, Z1)、(A4, B6, X1, Y4, Z2)、(A4, B6, X1, Y4, Z3)、(A4, B6, X  
 1, Y4, Z4)、(A4, B6, X2, Y1, Z1)、(A4, B6, X2, Y1, Z2)、(A4, B6, X2, Y1, Z3)、(A  
 4, B6, X2, Y1, Z4)、(A4, B6, X2, Y2, Z1)、(A4, B6, X2, Y2, Z2)、(A4, B6, X2, Y2,  
 Z3)、(A4, B6, X2, Y2, Z4)、(A4, B6, X2, Y3, Z1)、(A4, B6, X2, Y3, Z2)、(A4, B6,  
 X2, Y3, Z3)、(A4, B6, X2, Y3, Z4)、(A4, B6, X2, Y4, Z1)、(A4, B6, X2, Y4, Z2)、  
 (A4, B6, X2, Y4, Z3)、(A4, B6, X2, Y4, Z4)、(A4, B7, X1, Y1, Z1)、(A4, B7, X1, Y  
 1, Z2)、(A4, B7, X1, Y1, Z3)、(A4, B7, X1, Y1, Z4)、(A4, B7, X1, Y2, Z1)、(A4, B  
 7, X1, Y2, Z2)、(A4, B7, X1, Y2, Z3)、(A4, B7, X1, Y2, Z4)、(A4, B7, X1, Y3, Z1)  
 、(A4, B7, X1, Y3, Z2)、(A4, B7, X1, Y3, Z3)、(A4, B7, X1, Y3, Z4)、(A4, B7, X1,  
 Y4, Z1)、(A4, B7, X1, Y4, Z2)、(A4, B7, X1, Y4, Z3)、(A4, B7, X1, Y4, Z4)、(A4,  
 B7, X2, Y1, Z1)、(A4, B7, X2, Y1, Z2)、(A4, B7, X2, Y1, Z3)、(A4, B7, X2, Y1, Z  
 4)、(A4, B7, X2, Y2, Z1)、(A4, B7, X2, Y2, Z2)、(A4, B7, X2, Y2, Z3)、(A4, B7, X  
 2, Y2, Z4)、(A4, B7, X2, Y3, Z1)、(A4, B7, X2, Y3, Z2)、(A4, B7, X2, Y3, Z3)、(A  
 4, B7, X2, Y3, Z4)、(A4, B7, X2, Y4, Z1)、(A4, B7, X2, Y4, Z2)、(A4, B7, X2, Y4,  
 Z3)、(A4, B7, X2, Y4, Z4)、(A4, B8, X1, Y1, Z1)、(A4, B8, X1, Y1, Z2)、(A4, B8,  
 X1, Y1, Z3)、(A4, B8, X1, Y1, Z4)、(A4, B8, X1, Y2, Z1)、(A4, B8, X1, Y2, Z2)、  
 (A4, B8, X1, Y2, Z3)、(A4, B8, X1, Y2, Z4)、(A4, B8, X1, Y3, Z1)、(A4, B8, X1, Y  
 3, Z2)、(A4, B8, X1, Y3, Z3)、(A4, B8, X1, Y3, Z4)、(A4, B8, X1, Y4, Z1)、(A4, B  
 8, X1, Y4, Z2)、(A4, B8, X1, Y4, Z3)、(A4, B8, X1, Y4, Z4)、(A4, B8, X2, Y1, Z1)  
 、(A4, B8, X2, Y1, Z2)、(A4, B8, X2, Y1, Z3)、(A4, B8, X2, Y1, Z4)、(A4, B8, X2,  
 Y2, Z1)、(A4, B8, X2, Y2, Z2)、(A4, B8, X2, Y2, Z3)、(A4, B8, X2, Y2, Z4)、(A4,  
 B8, X2, Y3, Z1)、(A4, B8, X2, Y3, Z2)、(A4, B8, X2, Y3, Z3)、(A4, B8, X2, Y3, Z  
 4)、(A4, B8, X2, Y4, Z1)、(A4, B8, X2, Y4, Z2)、(A4, B8, X2, Y4, Z3)、(A4, B8, X  
 2, Y4, Z4)、(A4, B9, X1, Y1, Z1)、(A4, B9, X1, Y1, Z2)、(A4, B9, X1, Y1, Z3)、(A  
 4, B9, X1, Y1, Z4)、(A4, B9, X1, Y2, Z1)、(A4, B9, X1, Y2, Z2)、(A4, B9, X1, Y2,  
 Z3)、(A4, B9, X1, Y2, Z4)、(A4, B9, X1, Y3, Z1)、(A4, B9, X1, Y3, Z2)、(A4, B9,  
 X1, Y3, Z3)、(A4, B9, X1, Y3, Z4)、(A4, B9, X1, Y4, Z1)、(A4, B9, X1, Y4, Z2)、  
 (A4, B9, X1, Y4, Z3)、(A4, B9, X1, Y4, Z4)、(A4, B9, X2, Y1, Z1)、(A4, B9, X2, Y  
 1, Z2)、(A4, B9, X2, Y1, Z3)、(A4, B9, X2, Y1, Z4)、(A4, B9, X2, Y2, Z1)、(A4, B  
 9, X  
 2, Y2, Z2)、(A4, B9, X2, Y2, Z3)、(A4, B9, X2, Y2, Z4)、(A4, B9, X2, Y3, Z1)、(A  
 4, B9, X2, Y3, Z2)、(A4, B9, X2, Y3, Z3)、(A4, B9, X2, Y3, Z4)、(A4, B9, X2, Y4,







, Y3, Z1)、(A4, B20, X2, Y3, Z2)、(A4, B20, X2, Y3, Z3)、(A4, B20, X2, Y3, Z4)、  
(A4, B20, X2, Y4, Z1)、(A4, B20, X2, Y4, Z2)、(A4, B20, X2, Y4, Z3)、(A4, B20, X  
2, Y4, Z4)、(A4, B21, X1, Y1, Z1)、(A4, B21, X1, Y1, Z2)、(A4, B21, X1, Y1, Z3)  
、(A4, B21, X1, Y1, Z4)、(A4, B21, X1, Y2, Z1)、(A4, B21, X1, Y2, Z2)、(A4, B21,  
X1, Y2, Z3)、(A4, B21, X1, Y2, Z4)、(A4, B21, X1, Y3, Z1)、(A4, B21, X1, Y3, Z2  
)、(A4, B21, X1, Y3, Z3)、(A4, B21, X1, Y3, Z4)、(A4, B21, X1, Y4, Z1)、(A4, B21  
, X1, Y4, Z2)、(A4, B21, X1, Y4, Z3)、(A4, B21, X1, Y4, Z4)、(A4, B21, X2, Y1, Z  
1)、(A4, B21, X2, Y1, Z2)、(A4, B21, X2, Y1, Z3)、(A4, B21, X2, Y1, Z4)、(A4, B2  
1, X2, Y2, Z1)、(A4, B21, X2, Y2, Z2)、(A4, B21, X2, Y2, Z3)、(A4, B21, X2, Y2,  
Z4)、(A4, B21, X2, Y3, Z1)、(A4, B21, X2, Y3, Z2)、(A4, B21, X2, Y3, Z3)、(A4, B  
21, X2, Y3, Z4)、(A4, B21, X2, Y4, Z1)、(A4, B21, X2, Y4, Z2)、(A4, B21, X2, Y4,  
Z3)、(A4, B21, X2, Y4, Z4)、(A4, B22, X1, Y1, Z1)、(A4, B22, X1, Y1, Z2)、(A4,  
B22, X1, Y1, Z3)、(A4, B22, X1, Y1, Z4)、(A4, B22, X1, Y2, Z1)、(A4, B22, X1, Y2  
, Z2)、(A4, B22, X1, Y2, Z3)、(A4, B22, X1, Y2, Z4)、(A4, B22, X1, Y3, Z1)、(A4,  
B22, X1, Y3, Z2)、(A4, B22, X1, Y3, Z3)、(A4, B22, X1, Y3, Z4)、(A4, B22, X1, Y  
4, Z1)、(A4, B22, X1, Y4, Z2)、(A4, B22, X1, Y4, Z3)、(A4, B22, X1, Y4, Z4)、(A4  
, B22, X2, Y1, Z1)、(A4, B22, X2, Y1, Z2)、(A4, B22, X2, Y1, Z3)、(A4, B22, X2,  
Y1, Z4)、(A4, B22, X2, Y2, Z1)、(A4, B22, X2, Y2, Z2)、(A4, B22, X2, Y2, Z3)、(A  
4, B22, X2, Y2, Z4)、(A4, B22, X2, Y3, Z1)、(A4, B22, X2, Y3, Z2)、(A4, B22, X2,  
Y3, Z3)、(A4, B22, X2, Y3, Z4)、(A4, B22, X2, Y4, Z1)、(A4, B22, X2, Y4, Z2)、(  
A4, B22, X2, Y4, Z3)、(A4, B22, X2, Y4, Z4)、(A4, B23, X1, Y1, Z1)、(A4, B23, X1  
, Y1, Z2)、(A4, B23, X1, Y1, Z3)、(A4, B23, X1, Y1, Z4)、(A4, B23, X1, Y2, Z1)、  
(A4, B23, X1, Y2, Z2)、(A4, B23, X1, Y2, Z3)、(A4, B23, X1, Y2, Z4)、(A4, B23, X  
1, Y3, Z1)、(A4, B23, X1, Y3, Z2)、(A4, B23, X1, Y3, Z3)、(A4, B23, X1, Y3, Z4)  
、(A4, B23, X1, Y4, Z1)、(A4, B23, X1, Y4, Z2)、(A4, B23, X1, Y4, Z3)、(A4, B23,  
X1, Y4, Z4)、(A4, B23, X2, Y1, Z1)、(A4, B23, X2, Y1, Z2)、(A4, B23, X2, Y1, Z3  
)、(A4,  
B23, X2, Y1, Z4)、(A4, B23, X2, Y2, Z1)、(A4, B23, X2, Y2, Z2)、(A4, B23, X2, Y  
2, Z3)、(A4, B23, X2, Y2, Z4)、(A4, B23, X2, Y3, Z1)、(A4, B23, X2, Y3, Z2)、(A4  
, B23, X2, Y3, Z3)、(A4, B23, X2, Y3, Z4)、(A4, B23, X2, Y4, Z1)、(A4, B23, X2,  
Y4, Z2)、(A4, B23, X2, Y4, Z3)、(A4, B23, X2, Y4, Z4)、(A4, B24, X1, Y1, Z1)、(A  
4, B24, X1, Y1, Z2)、(A4, B24, X1, Y1, Z3)、(A4, B24, X1, Y1, Z4)、(A4, B24, X1,  
Y2, Z1)、(A4, B24, X1, Y2, Z2)、(A4, B24, X1, Y2, Z3)、(A4, B24, X1, Y2, Z4)、(  
A4, B24, X1, Y3, Z1)、(A4, B24, X1, Y3, Z2)、(A4, B24, X1, Y3, Z3)、(A4, B24, X1  
, Y3, Z4)、(A4, B24, X1, Y4, Z1)、(A4, B24, X1, Y4, Z2)、(A4, B24, X1, Y4, Z3)、  
(A4, B24, X1, Y4, Z4)、(A4, B24, X2, Y1, Z1)、(A4, B24, X2, Y1, Z2)、(A4, B24, X  
2, Y1, Z3)、(A4, B24, X2, Y1, Z4)、(A4, B24, X2, Y2, Z1)、(A4, B24, X2, Y2, Z2)  
、(A4, B24, X2, Y2, Z3)、(A4, B24, X2, Y2, Z4)、(A4, B24, X2, Y3, Z1)、(A4, B24,  
X2, Y3, Z2)、(A4, B24, X2, Y3, Z3)、(A4, B24, X2, Y3, Z4)、(A4, B24, X2, Y4, Z1  
)、(A4, B24, X2, Y4, Z2)、(A4, B24, X2, Y4, Z3)、(A4, B24, X2, Y4, Z4)、(A4, B25  
, X1, Y1, Z1)、(A4, B25, X1, Y1, Z2)、(A4, B25, X1, Y1, Z3)、(A4, B25, X1, Y1, Z  
4)、(A4, B25, X1, Y2, Z1)、(A4, B25, X1, Y2, Z2)、(A4, B25, X1, Y2, Z3)、(A4, B2  
5, X1, Y2, Z4)、(A4, B25, X1, Y3, Z1)、(A4, B25, X1, Y3, Z2)、(A4, B25, X1, Y3,  
Z3)、(A4, B25, X1, Y3, Z4)、(A4, B25, X1, Y4, Z1)、(A4, B25, X1, Y4, Z2)、(A4, B  
25, X1, Y4, Z3)、(A4, B25, X1, Y4, Z4)、(A4, B25, X2, Y1, Z1)、(A4, B25, X2, Y1,  
Z2)、(A4, B25, X2, Y1, Z3)、(A4, B25, X2, Y1, Z4)、(A4, B25, X2, Y2, Z1)、(A4,  
B25, X2, Y2, Z2)、(A4, B25, X2, Y2, Z3)、(A4, B25, X2, Y2, Z4)、(A4, B25, X2, Y3  
, Z1)、(A4, B25, X2, Y3, Z2)、(A4, B25, X2, Y3, Z3)、(A4, B25, X2, Y3, Z4)、(A4,  
B25, X2, Y4, Z1)、(A4, B25, X2, Y4, Z2)、(A4, B25, X2, Y4, Z3)、(A4, B25, X2, Y  
4, Z4)、(A4, B26, X1, Y1, Z1)、(A4, B26, X1, Y1, Z2)、(A4, B26, X1, Y1, Z3)、(A4

10

20

30

40

50















B14, X2, Y4, Z1)、(A5, B14, X2, Y4, Z2)、(A5, B14, X2, Y4, Z3)、(A5, B14, X2, Y  
 4, Z4)、(A5, B15, X1, Y1, Z1)、(A5, B15, X1, Y1, Z2)、(A5, B15, X1, Y1, Z3)、(A5  
 , B15, X1, Y1, Z4)、(A5, B15, X1, Y2, Z1)、(A5, B15, X1, Y2, Z2)、(A5, B15, X1,  
 Y2, Z3)、(A5, B15, X1, Y2, Z4)、(A5, B15, X1, Y3, Z1)、(A5, B15, X1, Y3, Z2)、(A  
 5, B15, X1, Y3, Z3)、(A5, B15, X1, Y3, Z4)、(A5, B15, X1, Y4, Z1)、(A5, B15, X1,  
 Y4, Z2)、(A5, B15, X1, Y4, Z3)、(A5, B15, X1, Y4, Z4)、(A5, B15, X2, Y1, Z1)、(  
 A5, B15, X2, Y1, Z2)、(A5, B15, X2, Y1, Z3)、(A5, B15, X2, Y1, Z4)、(A5, B15, X2  
 , Y2, Z1)、(A5, B15, X2, Y2, Z2)、(A5, B15, X2, Y2, Z3)、(A5, B15, X2, Y2, Z4)、  
 (A5, B15, X2, Y3, Z1)、(A5, B15, X2, Y3, Z2)、(A5, B15, X2, Y3, Z3)、(A5, B15, X  
 2, Y3, Z4)、(A5, B15, X2, Y4, Z1)、(A5, B15, X2, Y4, Z2)、(A5, B15, X2, Y4, Z3) 10  
 、(A5, B15, X2, Y4, Z4)、(A5, B16, X1, Y1, Z1)、(A5, B16, X1, Y1, Z2)、(A5, B16,  
 X1, Y1, Z3)、(A5, B16, X1, Y1, Z4)、(A5, B16, X1, Y2, Z1)、(A5, B16, X1, Y2, Z2  
 )、(A5, B16, X1, Y2, Z3)、(A5, B16, X1, Y2, Z4)、(A5, B16, X1, Y3, Z1)、(A5, B16  
 , X1, Y3, Z2)、(A5, B16, X1, Y3, Z3)、(A5, B16, X1, Y3, Z4)、(A5, B16, X1, Y4, Z  
 1)、(A5, B16, X1, Y4, Z2)、(A5, B16, X1, Y4, Z3)、(A5, B16, X1, Y4, Z4)、(A5, B1  
 6, X2, Y1, Z1)、(A5, B16, X2, Y1, Z2)、(A5, B16, X2, Y1, Z3)、(A5, B16, X2, Y1,  
 Z4)、(A5, B16, X2, Y2, Z1)、(A5, B16, X2, Y2, Z2)、(A5, B16, X2, Y2, Z3)、(A5, B  
 16, X2, Y2, Z4)、(A5, B16, X2, Y3, Z1)、(A5, B16, X2, Y3, Z2)、(A5, B16, X2, Y3,  
 Z3)、(A5, B16, X2, Y3, Z4)、(A5, B16, X2, Y4, Z1)、(A5, B16, X2, Y4, Z2)、(A5,  
 B16, X2, Y4, Z3)、(A5, B16, X2, Y4, Z4)、(A5, B17, X1, Y1, Z1)、(A5, B17, X1, Y1 20  
 , Z2)、(A5, B17, X1, Y1, Z3)、(A5, B17, X1, Y1, Z4)、(A5, B17, X1, Y2, Z1)、(A5,  
 B17, X1, Y2, Z2)、(A5, B17, X1, Y2, Z3)、(A5, B17, X1, Y2, Z4)、(A5, B17, X1, Y  
 3, Z1)、(A5, B17, X1, Y3, Z2)、(A5, B17, X1, Y3, Z3)、(A5, B17, X1, Y3, Z4)、(A5  
 , B17, X1, Y4, Z1)、(A5, B17, X1, Y4, Z2)、(A5, B17, X1, Y4, Z3)、(A5, B17, X1,  
 Y4, Z4)、(A5, B17, X2, Y1, Z1)、(A5, B17, X2, Y1, Z2)、(A5, B17, X2, Y1, Z3)、(A  
 5, B17, X2, Y1, Z4)、(A5, B17, X2, Y2, Z1)、(A5, B17, X2, Y2, Z2)、(A5, B17, X2,  
 Y2, Z3)、(A5, B17, X2, Y2, Z4)、(A5, B17, X2, Y3, Z1)、(A5, B17, X2, Y3, Z2)、(  
 A5, B17, X2, Y3, Z3)、(A5, B17, X2, Y3, Z4)、(A5, B17, X2, Y4, Z1)、(A5, B17, X2  
 , Y4, Z2)、(A5, B17, X2, Y4, Z3)、(A5, B17, X2, Y4, Z4)、(A5, B18, X1, Y1, Z1)、  
 (A5, B18, X1, Y1, Z2)、(A5, B18, X1, Y1, Z3)、(A5, B18, X1, Y1, Z4)、(A5, B18, X 30  
 1, Y2, Z1)、(A5, B18, X1, Y2, Z2)、(A5, B18, X1, Y2, Z3)、(A5, B18, X1, Y2, Z4)  
 、(A5, B18, X1, Y3, Z1)、(A5, B18, X1, Y3, Z2)、(A5, B18, X1, Y3, Z3)、(A5, B18,  
 X1, Y3, Z4)、(A5, B18, X1, Y4, Z1)、(A5, B18, X1, Y4, Z2)、(A5, B18, X1, Y4, Z3  
 )、(A5, B18, X1, Y4, Z4)、(A5, B18, X2, Y1, Z1)、(A5, B18, X2, Y1, Z2)、(A5, B18  
 , X2, Y1, Z3)、(A5, B18, X2, Y1, Z4)、(A5, B18, X2, Y2, Z1)、(A5, B18, X2, Y2, Z  
 2)、(A5, B18, X2, Y2, Z3)、(A5, B18, X2, Y2, Z4)、(A5, B18, X2, Y3, Z1)、(A5, B1  
 8, X2, Y3, Z2)、(A5, B18, X2, Y3, Z3)、(A5, B18, X2, Y3, Z4)、(A5, B18, X2, Y4,  
 Z1)、(A5, B18, X2, Y4, Z2)、(A5, B18, X2, Y4, Z3)、(A5, B18, X2, Y4, Z4)、(A5, B  
 19, X1, Y1, Z1)、(A5, B19, X1, Y1, Z2)、(A5, B19, X1, Y1, Z3)、(A5, B19, X1, Y1,  
 Z4)、(A5, B19, X1, Y2, Z1)、(A5, B19, X1, Y2, Z2)、(A5, B19, X1, Y2, Z3)、(A5, 40  
 B19, X1, Y2, Z4)、(A5, B19, X1, Y3, Z1)、(A5, B19, X1, Y3, Z2)、(A5, B19, X1, Y3  
 , Z3)、(A5, B19, X1, Y3, Z4)、(A5, B19, X1, Y4, Z1)、(A5, B19, X1, Y4, Z2)、(A5,  
 B19, X1, Y4, Z3)、(A5, B19, X1, Y4, Z4)、(A5, B19, X2, Y1, Z1)、(A5, B19, X2, Y  
 1, Z2)、(A5, B19, X2, Y1, Z3)、(A5, B19, X2, Y1, Z4)、(A5, B19, X2, Y2, Z1)、(A5  
 , B19, X2, Y2, Z2)、(A5, B19, X2, Y2, Z3)、(A5, B19, X2, Y2, Z4)、(A5, B19, X2,  
 Y3, Z1)、(A5, B19, X2, Y3, Z2)、(A5, B19, X2, Y3, Z3)、(A5, B19, X2, Y3, Z4)、(A  
 5, B19, X2, Y4, Z1)、(A5, B19, X2, Y4, Z2)、(A5, B19, X2, Y4, Z3)、(A5, B19, X2,  
 Y4, Z4)、(A5, B20, X1, Y1, Z1)、(A5, B20, X1, Y1, Z2)、(A5, B20, X1, Y1, Z3)、(  
 A5, B20, X1, Y1, Z4)、(A5, B20, X1, Y2, Z1)、(A5, B20, X1, Y2, Z2)、(A5, B20, X1  
 , Y2, Z3)、(A5, B20, X1, Y2, Z4)、(A5, B20, X1, Y3, Z1)、(A5, B20, X1, Y3, Z2)、 50







5, B36, X1, Y4, Z2)、(A5, B36, X1, Y4, Z3)、(A5, B36, X1, Y4, Z4)、(A5, B36, X2,  
 Y1, Z1)、(A5, B36, X2, Y1, Z2)、(A5, B36, X2, Y1, Z3)、(A5, B36, X2, Y1, Z4)、(  
 A5, B36, X2, Y2, Z1)、(A5, B36, X2, Y2, Z2)、(A5, B36, X2, Y2, Z3)、(A5, B36, X2  
 , Y2, Z4)、(A5, B36, X2, Y3, Z1)、(A5, B36, X2, Y3, Z2)、(A5, B36, X2, Y3, Z3)、  
 (A5, B36, X2, Y3, Z4)、(A5, B36, X2, Y4, Z1)、(A5, B36, X2, Y4, Z2)、(A5, B36, X  
 2, Y4, Z3)、(A5, B36, X2, Y4, Z4)、(A5, B37, X1, Y1, Z1)、(A5, B37, X1, Y1, Z2)  
 、(A5, B37, X1, Y1, Z3)、(A5, B37, X1, Y1, Z4)、(A5, B37, X1, Y2, Z1)、(A5, B37,  
 X1, Y2, Z2)、(A5, B37, X1, Y2, Z3)、(A5, B37, X1, Y2, Z4)、(A5, B37, X1, Y3, Z1  
 )、(A5, B37, X1, Y3, Z2)、(A5, B37, X1, Y3, Z3)、(A5, B37, X1, Y3, Z4)、(A5, B37  
 , X1, Y4, Z1)、(A5, B37, X1, Y4, Z2)、(A5, B37, X1, Y4, Z3)、(A5, B37, X1, Y4, Z  
 4)、(A5, B37, X2, Y1, Z1)、(A5, B37, X2, Y1, Z2)、(A5, B37, X2, Y1, Z3)、(A5, B3  
 7, X2, Y1, Z4)、(A5, B37, X2, Y2, Z1)、(A5, B37, X2, Y2, Z2)、(A5, B37, X2, Y2,  
 Z3)、(A5, B37, X2, Y2, Z4)、(A5, B37, X2, Y3, Z1)、(A5, B37, X2, Y3, Z2)、(A5, B  
 37, X2, Y3, Z3)、(A5, B37, X2, Y3, Z4)、(A5, B37, X2, Y4, Z1)、(A5, B37, X2, Y4,  
 Z2)、(A5, B37, X2, Y4, Z3)、(A5, B37, X2, Y4, Z4)、(A5, B38, X1, Y1, Z1)、(A5,  
 B38, X1, Y1, Z2)、(A5, B38, X1, Y1, Z3)、(A5, B38, X1, Y1, Z4)、(A5, B38, X1, Y2  
 , Z1)、(A5, B38, X1, Y2, Z2)、(A5, B38, X1, Y2, Z3)、(A5, B38, X1, Y2, Z4)、(A5,  
 B38, X1, Y3, Z1)、(A5, B38, X1, Y3, Z2)、(A5, B38, X1, Y3, Z3)、(A5, B38, X1, Y  
 3, Z4)、(A5, B38, X1, Y4, Z1)、(A5, B38, X1, Y4, Z2)、(A5, B38, X1, Y4, Z3)、(A5  
 , B38, X1, Y4, Z4)、(A5, B38, X2, Y1, Z1)、(A5, B38, X2, Y1, Z2)、(A5, B38, X2,  
 Y1, Z3)、(A5, B38, X2, Y1, Z4)、(A5, B38, X2, Y2, Z1)、(A5, B38, X2, Y2, Z2)、(A  
 5, B38, X2, Y2, Z3)、(A5, B38, X2, Y2, Z4)、(A5, B38, X2, Y3, Z1)、(A5, B38, X2,  
 Y3, Z2)、(A5, B38, X2, Y3, Z3)、(A5, B38, X2, Y3, Z4)、(A5, B38, X2, Y4, Z1)、(  
 A5, B38, X2, Y4, Z2)、(A5, B38, X2, Y4, Z3)、(A5, B38, X2, Y4, Z4)、(A5, B39, X1  
 , Y1, Z1)、(A5, B39, X1, Y1, Z2)、(A5, B39, X1, Y1, Z3)、(A5, B39, X1, Y1, Z4)、  
 (A5, B39, X1, Y2, Z1)、(A5, B39, X1, Y2, Z2)、(A5, B39, X1, Y2, Z3)、(A5, B39, X  
 1, Y2, Z4)、(A5, B39, X1, Y3, Z1)、(A5, B39, X1, Y3, Z2)、(A5, B39, X1, Y3, Z3)  
 、(A5, B39, X1, Y3, Z4)、(A5, B39, X1, Y4, Z1)、(A5, B39, X1, Y4, Z2)、(A5, B39,  
 X1, Y4, Z3)、(A5, B39, X1, Y4, Z4)、(A5, B39, X2, Y1, Z1)、(A5, B39, X2, Y1, Z2  
 )、(A5, B39, X2, Y1, Z3)、(A5, B39, X2, Y1, Z4)、(A5, B39, X2, Y2, Z1)、(A5, B39  
 , X2, Y2, Z2)、(A5, B39, X2, Y2, Z3)、(A5, B39, X2, Y2, Z4)、(A5, B39, X2, Y3, Z  
 1)、(A5, B39, X2, Y3, Z2)、(A5, B39, X2, Y3, Z3)、(A5, B39, X2, Y3, Z4)、(A5, B3  
 9, X2, Y4, Z1)、(A5, B39, X2, Y4, Z2)、(A5, B39, X2, Y4, Z3)、(A5, B39, X2, Y4,  
 Z4)、(A5, B40, X1, Y1, Z1)、(A5, B40, X1, Y1, Z2)、(A5, B40, X1, Y1, Z3)、(A5, B  
 40, X1, Y1, Z4)、(A5, B40, X1, Y2, Z1)、(A5, B40, X1, Y2, Z2)、(A5, B40, X1, Y2,  
 Z3)、(A5, B40, X1, Y2, Z4)、(A5, B40, X1, Y3, Z1)、(A5, B40, X1, Y3, Z2)、(A5,  
 B40, X1, Y3, Z3)、(A5, B40, X1, Y3, Z4)、(A5, B40, X1, Y4, Z1)、(A5, B40, X1, Y4  
 , Z2)、(A5, B40, X1, Y4, Z3)、(A5, B40, X1, Y4, Z4)、(A5, B40, X2, Y1, Z1)、(A5,  
 B40, X2, Y1, Z2)、(A5, B40, X2, Y1, Z3)、(A5, B40, X2, Y1, Z4)、(A5, B40, X2, Y  
 2, Z1)、(A5, B40, X2, Y2, Z2)、(A5, B40, X2, Y2, Z3)、(A5, B40, X2, Y2, Z4)、(A5  
 , B40, X2, Y3, Z1)、(A5, B40, X2, Y3, Z2)、(A5, B40, X2, Y3, Z3)、(A5, B40, X2,  
 Y3, Z4)、(A5, B40, X2, Y4, Z1)、(A5, B40, X2, Y4, Z2)、(A5, B40, X2, Y4, Z3)、(A  
 5, B40, X2, Y4, Z4)、(A5, B41, X1, Y1, Z1)、(A5, B41, X1, Y1, Z2)、(A5, B41, X1,  
 Y1, Z3)、(A5, B41, X1, Y1, Z4)、(A5, B41, X1, Y2, Z1)、(A5, B41, X1, Y2, Z2)、(  
 A5, B41, X1, Y2, Z3)、(A5, B41, X1, Y2, Z4)、(A5, B41, X1, Y3, Z1)、(A5, B41, X1  
 , Y3, Z2)、(A5, B41, X1, Y3, Z3)、(A5, B41, X1, Y3, Z4)、(A5, B41, X1, Y4, Z1)、  
 (A5, B41, X1, Y4, Z2)、(A5, B41, X1, Y4, Z3)、(A5, B41, X1, Y4, Z4)、(A5, B41, X  
 2, Y1, Z1)、(A5, B41, X2, Y1, Z2)、(A5, B41, X2, Y1, Z3)、(A5, B41, X2, Y1, Z4)  
 、(A5, B41, X2, Y2, Z1)、(A5, B41, X2, Y2, Z2)、(A5, B41, X2, Y2, Z3)、(A5, B41,  
 X2, Y2, Z4)、(A5, B41, X2, Y3, Z1)、(A5, B41, X2, Y3, Z2)、(A5, B41, X2, Y3, Z3  
 40 50





2, Y4, Z3)、(A6, B8, X2, Y4, Z4)、(A6, B9, X1, Y1, Z1)、(A6, B9, X1, Y1, Z2)、(A  
 6, B9, X1, Y1, Z3)、(A6, B9, X1, Y1, Z4)、(A6, B9, X1, Y2, Z1)、(A6, B9, X1, Y2,  
 Z2)、(A6, B9, X1, Y2, Z3)、(A6, B9, X1, Y2, Z4)、(A6, B9, X1, Y3, Z1)、(A6, B9,  
 X1, Y3, Z2)、(A6, B9, X1, Y3, Z3)、(A6, B9, X1, Y3, Z4)、(A6, B9, X1, Y4, Z1)、  
 (A6, B9, X1, Y4, Z2)、(A6, B9, X1, Y4, Z3)、(A6, B9, X1, Y4, Z4)、(A6, B9, X2, Y  
 1, Z1)、(A6, B9, X2, Y1, Z2)、(A6, B9, X2, Y1, Z3)、(A6, B9, X2, Y1, Z4)、(A6, B  
 9, X2, Y2, Z1)、(A6, B9, X2, Y2, Z2)、(A6, B9, X2, Y2, Z3)、(A6, B9, X2, Y2, Z4)  
 、(A6, B9, X2, Y3, Z1)、(A6, B9, X2, Y3, Z2)、(A6, B9, X2, Y3, Z3)、(A6, B9, X2,  
 Y3, Z4)、(A6, B9, X2, Y4, Z1)、(A6, B9, X2, Y4, Z2)、(A6, B9, X2, Y4, Z3)、(A6,  
 B9, X2, Y4, Z4)、(A6, B10, X1, Y1, Z1)、(A6, B10, X1, Y1, Z2)、(A6, B10, X1, Y1  
 , Z3)、(A6, B10, X1, Y1, Z4)、(A6, B10, X1, Y2, Z1)、(A6, B10, X1, Y2, Z2)、(A6,  
 B10, X1, Y2, Z3)、(A6, B10, X1, Y2, Z4)、(A6, B10, X1, Y3, Z1)、(A6, B10, X1, Y  
 3, Z2)、(A6, B10, X1, Y3, Z3)、(A6, B10, X1, Y3, Z4)、(A6, B10, X1, Y4, Z1)、(A6  
 , B10, X1, Y4, Z2)、(A6, B10, X1, Y4, Z3)、(A6, B10, X1, Y4, Z4)、(A6, B10, X2,  
 Y1, Z1)、(A6, B10, X2, Y1, Z2)、(A6, B10, X2, Y1, Z3)、(A6, B10, X2, Y1, Z4)、(A  
 6, B10, X2, Y2, Z1)、(A6, B10, X2, Y2, Z2)、(A6, B10, X2, Y2, Z3)、(A6, B10, X2,  
 Y2, Z4)、(A6, B10, X2, Y3, Z1)、(A6, B10, X2, Y3, Z2)、(A6, B10, X2, Y3, Z3)、(  
 A6, B10, X2, Y3, Z4)、(A6, B10, X2, Y4, Z1)、(A6, B10, X2, Y4, Z2)、(A6, B10, X2  
 , Y4, Z3)、(A6, B10, X2, Y4, Z4)、(A6, B11, X1, Y1, Z1)、(A6, B11, X1, Y1, Z2)、  
 (A6, B11, X1, Y1, Z3)、(A6, B11, X1, Y1, Z4)、(A6, B11, X1, Y2, Z1)、(A6, B11, X  
 1, Y2, Z2)、(A6, B11, X1, Y2, Z3)、(A6, B11, X1, Y2, Z4)、(A6, B11, X1, Y3, Z1)  
 、(A6, B11, X1, Y3, Z2)、(A6, B11, X1, Y3, Z3)、(A6, B11, X1, Y3, Z4)、(A6, B11,  
 X1, Y4, Z1)、(A6, B11, X1, Y4, Z2)、(A6, B11, X1, Y4, Z3)、(A6, B11, X1, Y4, Z4  
 )、(A6, B11, X2, Y1, Z1)、(A6, B11, X2, Y1, Z2)、(A6, B11, X2, Y1, Z3)、(A6, B11  
 , X2, Y1, Z4)、(A6, B11, X2, Y2, Z1)、(A6, B11, X2, Y2, Z2)、(A6, B11, X2, Y2, Z  
 3)、(A6, B11, X2, Y2, Z4)、(A6, B11, X2, Y3, Z1)、(A6, B11, X2, Y3, Z2)、(A6, B1  
 1, X2, Y3, Z3)、(A6, B11, X2, Y3, Z4)、(A6, B11, X2, Y4, Z1)、(A6, B11, X2, Y4,  
 Z2)、(A6, B11, X2, Y4, Z3)、(A6, B11, X2, Y4, Z4)、(A6, B12, X1, Y1, Z1)、(A6, B  
 12, X1, Y1, Z2)、(A6, B12, X1, Y1, Z3)、(A6, B12, X1, Y1, Z4)、(A6, B12, X1, Y2,  
 Z1)、(A6, B12, X1, Y2, Z2)、(A6, B12, X1, Y2, Z3)、(A6, B12, X1, Y2, Z4)、(A6,  
 B12, X1, Y3, Z1)、(A6, B12, X1, Y3, Z2)、(A6, B12, X1, Y3, Z3)、(A6, B12, X1, Y3  
 , Z4)、(A6, B12, X1, Y4, Z1)、(A6, B12, X1, Y4, Z2)、(A6, B12, X1, Y4, Z3)、(A6,  
 B12, X1, Y4, Z4)、(A6, B12, X2, Y1, Z1)、(A6, B12, X2, Y1, Z2)、(A6, B12, X2, Y  
 1, Z3)、(A6, B12, X2, Y1, Z4)、(A6, B12, X2, Y2, Z1)、(A6, B12, X2, Y2, Z2)、(A6  
 , B12, X2, Y2, Z3)、(A6, B12, X2, Y2, Z4)、(A6, B12, X2, Y3, Z1)、(A6, B12, X2,  
 Y3, Z2)、(A6, B12, X2, Y3, Z3)、(A6, B12, X2, Y3, Z4)、(A6, B12, X2, Y4, Z1)、(A  
 6, B12, X2, Y4, Z2)、(A6, B12, X2, Y4, Z3)、(A6, B12, X2, Y4, Z4)、(A6, B13, X1,  
 Y1, Z1)、(A6, B13, X1, Y1, Z2)、(A6, B13, X1, Y1, Z3)、(A6, B13, X1, Y1, Z4)、(  
 A6, B13, X1, Y2, Z1)、(A6, B13, X1, Y2, Z2)、(A6, B13, X1, Y2, Z3)、(A6, B13, X1  
 , Y2, Z4)、(A6, B13, X1, Y3, Z1)、(A6, B13, X1, Y3, Z2)、(A6, B13, X1, Y3, Z3)、  
 (A6, B13, X1, Y3, Z4)、(A6, B13, X1, Y4, Z1)、(A6, B13, X1, Y4, Z2)、(A6, B13, X  
 1, Y4, Z3)、(A6, B13, X1, Y4, Z4)、(A6, B13, X2, Y1, Z1)、(A6, B13, X2, Y1, Z2)  
 、(A6, B13, X2, Y1, Z3)、(A6, B13, X2, Y1, Z4)、(A6, B13, X2, Y2, Z1)、(A6, B13,  
 X2, Y2, Z2)、(A6, B13, X2, Y2, Z3)、(A6, B13, X2, Y2, Z4)、(A6, B13, X2, Y3, Z1  
 )、(A6, B13, X2, Y3, Z2)、(A6, B13, X2, Y3, Z3)、(A6, B13, X2, Y3, Z4)、(A6, B13  
 , X2, Y4, Z1)、(A6, B13, X2, Y4, Z2)、(A6, B13, X2, Y4, Z3)、(A6, B13, X2, Y4, Z  
 4)、(A6, B14, X1, Y1, Z1)、(A6, B14, X1, Y1, Z2)、(A6, B14, X1, Y1, Z3)、(A6, B1  
 4, X1, Y1, Z4)、(A6, B14, X1, Y2, Z1)、(A6, B14, X1, Y2, Z2)、(A6, B14, X1, Y2,  
 Z3)、(A6, B14, X1, Y2, Z4)、(A6, B14, X1, Y3, Z1)、(A6, B14, X1, Y3, Z2)、(A6, B  
 14, X1, Y3, Z3)、(A6, B14, X1, Y3, Z4)、(A6, B14, X1, Y4, Z1)、(A6, B14, X1, Y4,  
 Z2)、(A6, B14, X1, Y4, Z3)、(A6, B14, X1, Y4, Z4)





Y3,  
 Z4)、(A6, B19, X2, Y4, Z1)、(A6, B19, X2, Y4, Z2)、(A6, B19, X2, Y4, Z3)、(A6, B  
 19, X2, Y4, Z4)、(A6, B20, X1, Y1, Z1)、(A6, B20, X1, Y1, Z2)、(A6, B20, X1, Y1,  
 Z3)、(A6, B20, X1, Y1, Z4)、(A6, B20, X1, Y2, Z1)、(A6, B20, X1, Y2, Z2)、(A6,  
 B20, X1, Y2, Z3)、(A6, B20, X1, Y2, Z4)、(A6, B20, X1, Y3, Z1)、(A6, B20, X1, Y3  
 , Z2)、(A6, B20, X1, Y3, Z3)、(A6, B20, X1, Y3, Z4)、(A6, B20, X1, Y4, Z1)、(A6,  
 B20, X1, Y4, Z2)、(A6, B20, X1, Y4, Z3)、(A6, B20, X1, Y4, Z4)、(A6, B20, X2, Y  
 1, Z1)、(A6, B20, X2, Y1, Z2)、(A6, B20, X2, Y1, Z3)、(A6, B20, X2, Y1, Z4)、(A6  
 , B20, X2, Y2, Z1)、(A6, B20, X2, Y2, Z2)、(A6, B20, X2, Y2, Z3)、(A6, B20, X2,  
 Y2, Z4)、(A6, B20, X2, Y3, Z1)、(A6, B20, X2, Y3, Z2)、(A6, B20, X2, Y3, Z3)、(A  
 6, B20, X2, Y3, Z4)、(A6, B20, X2, Y4, Z1)、(A6, B20, X2, Y4, Z2)、(A6, B20, X2,  
 Y4, Z3)、(A6, B20, X2, Y4, Z4)、(A6, B21, X1, Y1, Z1)、(A6, B21, X1, Y1, Z2)、(  
 A6, B21, X1, Y1, Z3)、(A6, B21, X1, Y1, Z4)、(A6, B21, X1, Y2, Z1)、(A6, B21, X1  
 , Y2, Z2)、(A6, B21, X1, Y2, Z3)、(A6, B21, X1, Y2, Z4)、(A6, B21, X1, Y3, Z1)、  
 (A6, B21, X1, Y3, Z2)、(A6, B21, X1, Y3, Z3)、(A6, B21, X1, Y3, Z4)、(A6, B21, X  
 1, Y4, Z1)、(A6, B21, X1, Y4, Z2)、(A6, B21, X1, Y4, Z3)、(A6, B21, X1, Y4, Z4)  
 、(A6, B21, X2, Y1, Z1)、(A6, B21, X2, Y1, Z2)、(A6, B21, X2, Y1, Z3)、(A6, B21,  
 X2, Y1, Z4)、(A6, B21, X2, Y2, Z1)、(A6, B21, X2, Y2, Z2)、(A6, B21, X2, Y2, Z3  
 )、(A6, B21, X2, Y2, Z4)、(A6, B21, X2, Y3, Z1)、(A6, B21, X2, Y3, Z2)、(A6, B21  
 , X2, Y3, Z3)、(A6, B21, X2, Y3, Z4)、(A6, B21, X2, Y4, Z1)、(A6, B21, X2, Y4, Z  
 2)、(A6, B21, X2, Y4, Z3)、(A6, B21, X2, Y4, Z4)、(A6, B22, X1, Y1, Z1)、(A6, B2  
 2, X1, Y1, Z2)、(A6, B22, X1, Y1, Z3)、(A6, B22, X1, Y1, Z4)、(A6, B22, X1, Y2,  
 Z1)、(A6, B22, X1, Y2, Z2)、(A6, B22, X1, Y2, Z3)、(A6, B22, X1, Y2, Z4)、(A6, B  
 22, X1, Y3, Z1)、(A6, B22, X1, Y3, Z2)、(A6, B22, X1, Y3, Z3)、(A6, B22, X1, Y3,  
 Z4)、(A6, B22, X1, Y4, Z1)、(A6, B22, X1, Y4, Z2)、(A6, B22, X1, Y4, Z3)、(A6,  
 B22, X1, Y4, Z4)、(A6, B22, X2, Y1, Z1)、(A6, B22, X2, Y1, Z2)、(A6, B22, X2, Y1  
 , Z3)、(A6, B22, X2, Y1, Z4)、(A6, B22, X2, Y2, Z1)、(A6, B22, X2, Y2, Z2)、(A6,  
 B22, X2, Y2, Z3)、(A6, B22, X2, Y2, Z4)、(A6, B22, X2, Y3, Z1)、(A6, B22, X2, Y  
 3, Z2)、(A6, B22, X2, Y3, Z3)、(A6, B22, X2, Y3, Z4)、(A6, B22, X2, Y4, Z1)、(A6  
 , B22, X2, Y4, Z2)、(A6, B22, X2, Y4, Z3)、(A6, B22, X2, Y4, Z4)、(A6, B23, X1,  
 Y1, Z1)、(A6, B23, X1, Y1, Z2)、(A6, B23, X1, Y1, Z3)、(A6, B23, X1, Y1, Z4)、(A  
 6, B23, X1, Y2, Z1)、(A6, B23, X1, Y2, Z2)、(A6, B23, X1, Y2, Z3)、(A6, B23, X1,  
 Y2, Z4)、(A6, B23, X1, Y3, Z1)、(A6, B23, X1, Y3, Z2)、(A6, B23, X1, Y3, Z3)、(  
 A6, B23, X1, Y3, Z4)、(A6, B23, X1, Y4, Z1)、(A6, B23, X1, Y4, Z2)、(A6, B23, X1  
 , Y4, Z3)、(A6, B23, X1, Y4, Z4)、(A6, B23, X2, Y1, Z1)、(A6, B23, X2, Y1, Z2)、  
 (A6, B23, X2, Y1, Z3)、(A6, B23, X2, Y1, Z4)、(A6, B23, X2, Y2, Z1)、(A6, B23, X  
 2, Y2, Z2)、(A6, B23, X2, Y2, Z3)、(A6, B23, X2, Y2, Z4)、(A6, B23, X2, Y3, Z1)  
 )、(A6, B23, X2, Y3, Z2)、(A6, B23, X2, Y3, Z3)、(A6, B23, X2, Y3, Z4)、(A6, B23,  
 X2, Y4, Z1)、(A6, B23, X2, Y4, Z2)、(A6, B23, X2, Y4, Z3)、(A6, B23, X2, Y4, Z4  
 )、(A6, B24, X1, Y1, Z1)、(A6, B24, X1, Y1, Z2)、(A6, B24, X1, Y1, Z3)、(A6, B24  
 , X1, Y1, Z4)、(A6, B24, X1, Y2, Z1)、(A6, B24, X1, Y2, Z2)、(A6, B24, X1, Y2, Z  
 3)、(A6, B24, X1, Y2, Z4)、(A6, B24, X1, Y3, Z1)、(A6, B24, X1, Y3, Z2)、(A6, B2  
 4, X1, Y3, Z3)、(A6, B24, X1, Y3, Z4)、(A6, B24, X1, Y4, Z1)、(A6, B24, X1, Y4,  
 Z2)、(A6, B24, X1, Y4, Z3)、(A6, B24, X1, Y4, Z4)、(A6, B24, X2, Y1, Z1)、(A6, B  
 24, X2, Y1, Z2)、(A6, B24, X2, Y1, Z3)、(A6, B24, X2, Y1, Z4)、(A6, B24, X2, Y2,  
 Z1)、(A6, B24, X2, Y2, Z2)、(A6, B24, X2, Y2, Z3)、(A6, B24, X2, Y2, Z4)、(A6,  
 B24, X2, Y3, Z1)、(A6, B24, X2, Y3, Z2)、(A6, B24, X2, Y3, Z3)、(A6, B24, X2, Y3  
 , Z4)、(A6, B24, X2, Y4, Z1)、(A6, B24, X2, Y4, Z2)、(A6, B24, X2, Y4, Z3)、(A6,  
 B24, X2, Y4, Z4)、(A6, B25, X1, Y1, Z1)、(A6, B25, X1, Y1, Z2)、(A6, B25, X1, Y  
 1, Z3)、(A6, B25, X1, Y1, Z4)、(A6, B25, X1, Y2, Z1)、(A6, B25, X1, Y2, Z2)、(A6











8, X1, Y4, Z4)、(A7, B8, X2, Y1, Z1)、(A7, B8, X2, Y1, Z2)、(A7, B8, X2, Y1, Z3)  
 、(A7, B8, X2, Y1, Z4)、(A7, B8, X2, Y2, Z1)、(A7, B8, X2, Y2, Z2)、(A7, B8, X2,  
 Y2, Z3)、(A7, B8, X2, Y2, Z4)、(A7, B8, X2, Y3, Z1)、(A7, B8, X2, Y3, Z2)、(A7,  
 B8, X2, Y3, Z3)、(A7, B8, X2, Y3, Z4)、(A7, B8, X2, Y4, Z1)、(A7, B8, X2, Y4, Z  
 2)、(A7, B8, X2, Y4, Z3)、(A7, B8, X2, Y4, Z4)、(A7, B9, X1, Y1, Z1)、(A7, B9, X  
 1, Y1, Z2)、(A7, B9, X1, Y1, Z3)、(A7, B9, X1, Y1, Z4)、(A7, B9, X1, Y2, Z1)、(A  
 7, B9, X1, Y2, Z2)、(A7, B9, X1, Y2, Z3)、(A7, B9, X1, Y2, Z4)、(A7, B9, X1, Y3,  
 Z1)、(A7, B9, X1, Y3, Z2)、(A7, B9, X1, Y3, Z3)、(A7, B9, X1, Y3, Z4)、(A7, B9,  
 X1, Y4, Z1)、(A7, B9, X1, Y4, Z2)、(A7, B9, X1, Y4, Z3)、(A7, B9, X1, Y4, Z4)、  
 (A7, B9, X2, Y1, Z1)、(A7, B9, X2, Y1, Z2)、(A7, B9, X2, Y1, Z3)、(A7, B9, X2, Y  
 1, Z4)、(A7, B9, X2, Y2, Z1)、(A7, B9, X2, Y2, Z2)、(A7, B9, X2, Y2, Z3)、(A7, B  
 9, X2, Y2, Z4)、(A7, B9, X2, Y3, Z1)、(A7, B9, X2, Y3, Z2)、(A7, B9, X2, Y3, Z3)  
 、(A7, B9, X2, Y3, Z4)、(A7, B9, X2, Y4, Z1)、(A7, B9, X2, Y4, Z2)、(A7, B9, X2,  
 Y4, Z3)、(A7, B9, X2, Y4, Z4)、(A7, B10, X1, Y1, Z1)、(A7, B10, X1, Y1, Z2)、(A  
 7, B10, X1, Y1, Z3)、(A7, B10, X1, Y1, Z4)、(A7, B10, X1, Y2, Z1)、(A7, B10, X1,  
 Y2, Z2)、(A7, B10, X1, Y2, Z3)、(A7, B10, X1, Y2, Z4)、(A7, B10, X1, Y3, Z1)、(  
 A7, B10, X1, Y3, Z2)、(A7, B10, X1, Y3, Z3)、(A7, B10, X1, Y3, Z4)、(A7, B10, X1  
 , Y4, Z1)、(A7, B10, X1, Y4, Z2)、(A7, B10, X1, Y4, Z3)、(A7, B10, X1, Y4, Z4)、  
 (A7, B10, X2, Y1, Z1)、(A7, B10, X2, Y1, Z2)、(A7, B10, X2, Y1, Z3)、(A7, B10, X  
 2, Y1, Z4)、(A7, B10, X2, Y2, Z1)、(A7, B10, X2, Y2, Z2)、(A7, B10, X2, Y2, Z3)  
 、(A7, B10, X2, Y2, Z4)、(A7, B10, X2, Y3, Z1)、(A7, B10, X2, Y3, Z2)、(A7, B10,  
 X2, Y3, Z3)、(A7, B10, X2, Y3, Z4)、(A7, B10, X2, Y4, Z1)、(A7, B10, X2, Y4, Z2  
 )、(A7, B10, X2, Y4, Z3)、(A7, B10, X2, Y4, Z4)、(A7, B11, X1, Y1, Z1)、(A7, B11  
 , X1, Y1, Z2)、(A7, B11, X1, Y1, Z3)、(A7, B11, X1, Y1, Z4)、(A7, B11, X1, Y2, Z  
 1)、(A7, B11, X1, Y2, Z2)、(A7, B11, X1, Y2, Z3)、(A7, B11, X1, Y2, Z4)、(A7, B1  
 1, X1, Y3, Z1)、(A7, B11, X1, Y3, Z2)、(A7, B11, X1, Y3, Z3)、(A7, B11, X1, Y3,  
 Z4)、(A7, B11, X1, Y4, Z1)、(A7, B11, X1, Y4, Z2)、(A7, B11, X1, Y4, Z3)、(A7, B  
 11, X1, Y4, Z4)、(A7, B11, X2, Y1, Z1)、(A7, B11, X2, Y1, Z2)、(A7, B11, X2, Y1,  
 Z3)、(A7, B11, X2, Y1, Z4)、(A7, B11, X2, Y2, Z1)、(A7, B11, X2, Y2, Z2)、(A7,  
 B11, X2, Y2, Z3)、(A7, B11, X2, Y2, Z4)、(A7, B11, X2, Y3, Z1)、(A7, B11, X2, Y3  
 , Z2)、(A7, B11, X2, Y3, Z3)、(A7, B11, X2, Y3, Z4)、(A7, B11, X2, Y4, Z1)、(A7,  
 B11, X2, Y4, Z2)、(A7, B11, X2, Y4, Z3)、(A7, B11, X2, Y4, Z4)、(A7, B12, X1, Y  
 1, Z1)、(A7, B12, X1, Y1, Z2)、(A7, B12, X1, Y1, Z3)、(A7, B12, X1, Y1, Z4)、(A7  
 , B12, X1, Y2, Z1)、(A7, B12, X1, Y2, Z2)、(A7, B12, X1, Y2, Z3)、(A7, B12, X1,  
 Y2, Z4)、(A7, B12, X1, Y3, Z1)、(A7, B12, X1, Y3, Z2)、(A7, B12, X1, Y3, Z3)、(A  
 7, B12, X1, Y3, Z4)、(A7, B12, X1, Y4, Z1)、(A7, B12, X1, Y4, Z2)、(A7, B12, X1,  
 Y4, Z3)、(A7, B12, X1, Y4, Z4)、(A7, B12, X2, Y1, Z1)、(A7, B12, X2, Y1, Z2)、(  
 A7, B12, X2, Y1, Z3)、(A7, B12, X2, Y1, Z4)、(A7, B12, X2, Y2, Z1)、(A7, B12, X2  
 , Y2, Z2)、(A7, B12, X2, Y2, Z3)、(A7, B12, X2, Y2, Z4)、(A7, B12, X2, Y3, Z1)、  
 (A7, B12, X2, Y3, Z2)、(A7, B12, X2, Y3, Z3)、(A7, B12, X2, Y3, Z4)、(A7, B12, X  
 2, Y4, Z1)、(A7, B12, X2, Y4, Z2)、(A7, B12, X2, Y4, Z3)、(A7, B12, X2, Y4, Z4)  
 、(A7, B13, X1, Y1, Z1)、(A7, B13, X1, Y1, Z2)、(A7, B13, X1, Y1, Z3)、(A7, B13,  
 X1, Y1, Z4)、(A7, B13, X1, Y2, Z1)、(A7, B13, X1, Y2, Z2)、(A7, B13, X1, Y2, Z3  
 )、(A7, B13, X1, Y2, Z4)、(A7, B13, X1, Y3, Z1)、(A7, B13, X1, Y3, Z2)、(A7, B13  
 , X1, Y3, Z3)、(A7, B13, X1, Y3, Z4)、(A7, B13, X1, Y4, Z1)、(A7, B13, X1, Y4, Z  
 2)、(A7, B13, X1, Y4, Z3)、(A7, B13, X1, Y4, Z4)、(A7, B13, X2, Y1, Z1)、(A7, B1  
 3, X2, Y1, Z2)、(A7, B13, X2, Y1, Z3)、(A7, B13, X2, Y1, Z4)、(A7, B13, X2, Y2,  
 Z1)、(A7, B13, X2, Y2, Z2)、(A7, B13, X2, Y2, Z3)、(A7, B13, X2, Y2, Z4)、(A7, B  
 13, X2, Y3, Z1)、(A7, B13, X2, Y3, Z2)、(A7, B13, X2, Y3, Z3)、(A7, B13, X2, Y3,  
 Z4)、(A7, B13, X2, Y4, Z1)、(A7, B13, X2, Y4, Z2)、(A7, B13, X2, Y4, Z3)、(A7,

















B8, X1, Y1, Z1)、(A8, B8, X1, Y1, Z2)、(A8, B8, X1, Y1, Z3)、(A8, B8, X1, Y1, Z  
 4)、(A8, B8, X1, Y2, Z1)、(A8, B8, X1, Y2, Z2)、(A8, B8, X1, Y2, Z3)、(A8, B8, X  
 1, Y2, Z4)、(A8, B8, X1, Y3, Z1)、(A8, B8, X1, Y3, Z2)、(A8, B8, X1, Y3, Z3)、(A  
 8, B8, X1, Y3, Z4)、(A8, B8, X1, Y4, Z1)、(A8, B8, X1, Y4, Z2)、(A8, B8, X1, Y4,  
 Z3)、(A8, B8, X1, Y4, Z4)、(A8, B8, X2, Y1, Z1)、(A8, B8, X2, Y1, Z2)、(A8, B8,  
 X2, Y1, Z3)、(A8, B8, X2, Y1, Z4)、(A8, B8, X2, Y2, Z1)、(A8, B8, X2, Y2, Z2)、  
 (A8, B8, X2, Y2, Z3)、(A8, B8, X2, Y2, Z4)、(A8, B8, X2, Y3, Z1)、(A8, B8, X2, Y  
 3, Z2)、(A8, B8, X2, Y3, Z3)、(A8, B8, X2, Y3, Z4)、(A8, B8, X2, Y4, Z1)、(A8, B  
 8, X2, Y4, Z2)、(A8, B8, X2, Y4, Z3)、(A8, B8, X2, Y4, Z4)、(A8, B9, X1, Y1, Z1)  
 、(A8, B9, X1, Y1, Z2)、(A8, B9, X1, Y1, Z3)、(A8, B9, X1, Y1, Z4)、(A8, B9, X1,  
 Y2, Z1)、(A8, B9, X1, Y2, Z2)、(A8, B9, X1, Y2, Z3)、(A8, B9, X1, Y2, Z4)、(A8,  
 B9, X1, Y3, Z1)、(A8, B9, X1, Y3, Z2)、(A8, B9, X1, Y3, Z3)、(A8, B9, X1, Y3, Z  
 4)、(A8, B9, X1, Y4, Z1)、(A8, B9, X1, Y4, Z2)、(A8, B9, X1, Y4, Z3)、(A8, B9, X  
 1, Y4, Z4)、(A8, B9, X2, Y1, Z1)、(A8, B9, X2, Y1, Z2)、(A8, B9, X2, Y1, Z3)、(A  
 8, B9, X2, Y1, Z4)、(A8, B9, X2, Y2, Z1)、(A8, B9, X2, Y2, Z2)、(A8, B9, X2, Y2,  
 Z3)、(A8, B9, X2, Y2, Z4)、(A8, B9, X2, Y3, Z1)、(A8, B9, X2, Y3, Z2)、(A8, B9,  
 X2, Y3, Z3)、(A8, B9, X2, Y3, Z4)、(A8, B9, X2, Y4, Z1)、(A8, B9, X2, Y4, Z2)、  
 (A8, B9, X2, Y4, Z3)、(A8, B9, X2, Y4, Z4)、(A8, B10, X1, Y1, Z1)、(A8, B10, X1,  
 Y1, Z2)、(A8, B10, X1, Y1, Z3)、(A8, B10, X1, Y1, Z4)、(A8, B10, X1, Y2, Z1)、(  
 A8, B10, X1, Y2, Z2)、(A8, B10, X1, Y2, Z3)、(A8, B10, X1, Y2, Z4)、(A8, B10, X1  
 , Y3, Z1)、(A8, B10, X1, Y3, Z2)、(A8, B10, X1, Y3, Z3)、(A8, B10, X1, Y3, Z4)、  
 (A8, B10, X1, Y4, Z1)、(A8, B10, X1, Y4, Z2)、(A8, B10, X1, Y4, Z3)、(A8, B10, X  
 1, Y4, Z4)、(A8, B10, X2, Y1, Z1)、(A8, B10, X2, Y1, Z2)、(A8, B10, X2, Y1, Z3)  
 、(A8, B10, X2, Y1, Z4)、(A8, B10, X2, Y2, Z1)、(A8, B10, X2, Y2, Z2)、(A8, B10,  
 X2, Y2, Z3)、(A8, B10, X2, Y2, Z4)、(A8, B10, X2, Y3, Z1)、(A8, B10, X2, Y3, Z2  
 )、(A8, B10, X2, Y3, Z3)、(A8, B10, X2, Y3, Z4)、(A8, B10, X2, Y4, Z1)、(A8, B10  
 , X2, Y4, Z2)、(A8, B10, X2, Y4, Z3)、(A8, B10, X2, Y4, Z4)、(A8, B11, X1, Y1, Z  
 1)、(A8, B11, X1, Y1, Z2)、(A8, B11, X1, Y1, Z3)、(A8, B11, X1, Y1, Z4)、(A8, B1  
 1, X1, Y2, Z1)、(A8, B11, X1, Y2, Z2)、(A8, B11, X1, Y2, Z3)、(A8, B11, X1, Y2,  
 Z4)、(A8, B11, X1, Y3, Z1)、(A8, B11, X1, Y3, Z2)、(A8, B11, X1, Y3, Z3)、(A8, B  
 11, X1, Y3, Z4)、(A8, B11, X1, Y4, Z1)、(A8, B11, X1, Y4, Z2)、(A8, B11, X1, Y4,  
 Z3)、(A8, B11, X1, Y4, Z4)、(A8, B11, X2, Y1, Z1)、(A8, B11, X2, Y1, Z2)、(A8,  
 B11, X2, Y1, Z3)、(A8, B11, X2, Y1, Z4)、(A8, B11, X2, Y2, Z1)、(A8, B11, X2, Y2  
 , Z2)、(A8, B11, X2, Y2, Z3)、(A8, B11, X2, Y2, Z4)、(A8, B11, X2, Y3, Z1)、(A8,  
 B11, X2, Y3, Z2)、(A8, B11, X2, Y3, Z3)、(A8, B11, X2, Y3, Z4)、(A8, B11, X2, Y  
 4, Z1)、(A8, B11, X2, Y4, Z2)、(A8, B11, X2, Y4, Z3)、(A8, B11, X2, Y4, Z4)、(A8  
 , B12, X1, Y1, Z1)、(A8, B12, X1, Y1, Z2)、(A8, B12, X1, Y1, Z3)、(A8, B12, X1,  
 Y1, Z4)、(A8, B12, X1, Y2, Z1)、(A8, B12, X1, Y2, Z2)、(A8, B12, X1, Y2, Z3)、(A  
 8, B12, X1, Y2, Z4)、(A8, B12, X1, Y3, Z1)、(A8, B12, X1, Y3, Z2)、(A8, B12, X1,  
 Y3, Z3)、(A8, B12, X1, Y3, Z4)、(A8, B12, X1, Y4, Z1)、(A8, B12, X1, Y4, Z2)、(  
 A8, B12, X1, Y4, Z3)、(A8, B12, X1, Y4, Z4)、(A8, B12, X2, Y1, Z1)、(A8, B12, X2  
 , Y1, Z2)、(A8, B12, X2, Y1, Z3)、(A8, B12, X2, Y1, Z4)、(A8, B12, X2, Y2, Z1)、  
 (A8, B12, X2, Y2, Z2)、(A8, B12, X2, Y2, Z3)、(A8, B12, X2, Y2, Z4)、(A8, B12, X  
 2, Y3, Z1)、(A8, B12, X2, Y3, Z2)、(A8, B12, X2, Y3, Z3)、(A8, B12, X2, Y3, Z4)  
 、(A8, B12, X2, Y4, Z1)、(A8, B12, X2, Y4, Z2)、(A8, B12, X2, Y4, Z3)、(A8, B12,  
 X2, Y4, Z4)、(A8, B13, X1, Y1, Z1)、(A8, B13, X1, Y1, Z2)、(A8, B13, X1, Y1, Z3  
 )、(A8, B13, X1, Y1, Z4)、(A8, B13, X1, Y2, Z1)、(A8, B13, X1, Y2, Z2)、(A8, B13  
 , X1, Y2, Z3)、(A8, B13, X1, Y2, Z4)、(A8, B13, X1, Y3, Z1)、(A8, B13, X1, Y3, Z  
 2)、(A8, B13, X1, Y3, Z3)、(A8, B13, X1, Y3, Z4)、(A8, B13, X1, Y4, Z1)、(A8, B1  
 3, X1, Y4, Z2)、(A8, B13, X1, Y4, Z3)、(A8, B13, X1, Y4, Z4)、(A8, B13, X2, Y1,



























29, X1, Y2, Z2)、(A9, B29, X1, Y2, Z3)、(A9, B29, X1, Y2, Z4)、(A9, B29, X1, Y3,  
 Z1)、(A9, B29, X1, Y3, Z2)、(A9, B29, X1, Y3, Z3)、(A9, B29, X1, Y3, Z4)、(A9,  
 B29, X1, Y4, Z1)、(A9, B29, X1, Y4, Z2)、(A9, B29, X1, Y4, Z3)、(A9, B29, X1, Y4,  
 Z4)、(A9, B29, X2, Y1, Z1)、(A9, B29, X2, Y1, Z2)、(A9, B29, X2, Y1, Z3)、(A9,  
 B29, X2, Y1, Z4)、(A9, B29, X2, Y2, Z1)、(A9, B29, X2, Y2, Z2)、(A9, B29, X2, Y  
 2, Z3)、(A9, B29, X2, Y2, Z4)、(A9, B29, X2, Y3, Z1)、(A9, B29, X2, Y3, Z2)、(A9  
 , B29, X2, Y3, Z3)、(A9, B29, X2, Y3, Z4)、(A9, B29, X2, Y4, Z1)、(A9, B29, X2,  
 Y4, Z2)、(A9, B29, X2, Y4, Z3)、(A9, B29, X2, Y4, Z4)、(A9, B30, X1, Y1, Z1)、(A  
 9, B30, X1, Y1, Z2)、(A9, B30, X1, Y1, Z3)、(A9, B30, X1, Y1, Z4)、(A9, B30, X1,  
 Y2, Z1)、(A9, B30, X1, Y2, Z2)、(A9, B30, X1, Y2, Z3)、(A9, B30, X1, Y2, Z4)、( 10  
 A9, B30, X1, Y3, Z1)、(A9, B30, X1, Y3, Z2)、(A9, B30, X1, Y3, Z3)、(A9, B30, X1  
 , Y3, Z4)、(A9, B30, X1, Y4, Z1)、(A9, B30, X1, Y4, Z2)、(A9, B30, X1, Y4, Z3)、  
 (A9, B30, X1, Y4, Z4)、(A9, B30, X2, Y1, Z1)、(A9, B30, X2, Y1, Z2)、(A9, B30, X  
 2, Y1, Z3)、(A9, B30, X2, Y1, Z4)、(A9, B30, X2, Y2, Z1)、(A9, B30, X2, Y2, Z2)  
 、(A9, B30, X2, Y2, Z3)、(A9, B30, X2, Y2, Z4)、(A9, B30, X2, Y3, Z1)、(A9, B30,  
 X2, Y3, Z2)、(A9, B30, X2, Y3, Z3)、(A9, B30, X2, Y3, Z4)、(A9, B30, X2, Y4, Z1  
 )、(A9, B30, X2, Y4, Z2)、(A9, B30, X2, Y4, Z3)、(A9, B30, X2, Y4, Z4)、(A9, B31  
 , X1, Y1, Z1)、(A9, B31, X1, Y1, Z2)、(A9, B31, X1, Y1, Z3)、(A9, B31, X1, Y1, Z  
 4)、(A9, B31, X1, Y2, Z1)、(A9, B31, X1, Y2, Z2)、(A9, B31, X1, Y2, Z3)、(A9, B3  
 1, X1, Y2, Z4)、(A9, B31, X1, Y3, Z1)、(A9, B31, X1, Y3, Z2)、(A9, B31, X1, Y3, 20  
 Z3)、(A9, B31, X1, Y3, Z4)、(A9, B31, X1, Y4, Z1)、(A9, B31, X1, Y4, Z2)、(A9, B  
 31, X1, Y4, Z3)、(A9, B31, X1, Y4, Z4)、(A9, B31, X2, Y1, Z1)、(A9, B31, X2, Y1,  
 Z2)、(A9, B31, X2, Y1, Z3)、(A9, B31, X2, Y1, Z4)、(A9, B31, X2, Y2, Z1)、(A9,  
 B31, X2, Y2, Z2)、(A9, B31, X2, Y2, Z3)、(A9, B31, X2, Y2, Z4)、(A9, B31, X2, Y3  
 , Z1)、(A9, B31, X2, Y3, Z2)、(A9, B31, X2, Y3, Z3)、(A9, B31, X2, Y3, Z4)、(A9,  
 B31, X2, Y4, Z1)、(A9, B31, X2, Y4, Z2)、(A9, B31, X2, Y4, Z3)、(A9, B31, X2, Y  
 4, Z4)、(A9, B32, X1, Y1, Z1)、(A9, B32, X1, Y1, Z2)、(A9, B32, X1, Y1, Z3)、(A9  
 , B32, X1, Y1, Z4)、(A9, B32, X1, Y2, Z1)、(A9, B32, X1, Y2, Z2)、(A9, B32, X1,  
 Y2, Z3)、(A9, B32, X1, Y2, Z4)、(A9, B32, X1, Y3, Z1)、(A9, B32, X1, Y3, Z2)、(A  
 9, B32, X1, Y3, Z3)、(A9, B32, X1, Y3, Z4)、(A9, B32, X1, Y4, Z1)、(A9, B32, X1, 30  
 Y4, Z2)、(A9, B32, X1, Y4, Z3)、(A9, B32, X1, Y4, Z4)、(A9, B32, X2, Y1, Z1)、(  
 A9, B32, X2, Y1, Z2)、(A9, B32, X2, Y1, Z3)、(A9, B32, X2, Y1, Z4)、(A9, B32, X2  
 , Y2, Z1)、(A9, B32, X2, Y2, Z2)、(A9, B32, X2, Y2, Z3)、(A9, B32, X2, Y2, Z4)、  
 (A9, B32, X2, Y3, Z1)、(A9, B32, X2, Y3, Z2)、(A9, B32, X2, Y3, Z3)、(A9, B32, X  
 2, Y3, Z4)、(A9, B32, X2, Y4, Z1)、(A9, B32, X2, Y4, Z2)、(A9, B32, X2, Y4, Z3)  
 、(A9, B32, X2, Y4, Z4)、(A9, B33, X1, Y1, Z1)、(A9, B33, X1, Y1, Z2)、(A9, B33,  
 X1, Y1, Z3)、(A9, B33, X1, Y1, Z4)、(A9, B33, X1, Y2, Z1)、(A9, B33, X1, Y2, Z2  
 )、(A9, B33, X1, Y2, Z3)、(A9, B33, X1, Y2, Z4)、(A9, B33, X1, Y3, Z1)、(A9, B33  
 , X1, Y3, Z2)、(A9, B33, X1, Y3, Z3)、(A9, B33, X1, Y3, Z4)、(A9, B33, X1, Y4, Z  
 1)、(A9, B33, X1, Y4, Z2)、(A9, B33, X1, Y4, Z3)、(A9, B33, X1, Y4, Z4)、(A9, B3  
 3, X2, Y1, Z1)、(A9, B33, X2, Y1, Z2)、(A9, B33, X2, Y1, Z3)、(A9, B33, X2, Y1,  
 Z4)、(A9, B33, X2, Y2, Z1)、(A9, B33, X2, Y2, Z2)、(A9, B33, X2, Y2, Z3)、(A9, B  
 33, X2, Y2, Z4)、(A9, B33, X2, Y3, Z1)、(A9, B33, X2, Y3, Z2)、(A9, B33, X2, Y3,  
 Z3)、(A9, B33, X2, Y3, Z4)、(A9, B33, X2, Y4, Z1)、(A9, B33, X2, Y4, Z2)、(A9,  
 B33, X2, Y4, Z3)、(A9, B33, X2, Y4, Z4)、(A9, B34, X1, Y1, Z1)、(A9, B34, X1, Y1  
 , Z2)、(A9, B34, X1, Y1, Z3)、(A9, B34, X1, Y1, Z4)、(A9, B34, X1, Y2, Z1)、(A9,  
 B34, X1, Y2, Z2)、(A9, B34, X1, Y2, Z3)、(A9, B34, X1, Y2, Z4)、(A9, B34, X1, Y  
 3, Z1)、(A9, B34, X1, Y3, Z2)、(A9, B34, X1, Y3, Z3)、(A9, B34, X1, Y3, Z4)、(A9  
 , B34, X1, Y4, Z1)、(A9, B34, X1, Y4, Z2)、(A9, B34, X1, Y4, Z3)、(A9, B34, X1,  
 Y4, Z4)、(A9, B34, X2, Y1, Z1)、(A9, B34, X2, Y1, Z2)、(A9, B34, X2, Y1, Z3)、(A 40  
 Y4, Z4)、(A9, B34, X2, Y1, Z2)、(A9, B34, X2, Y1, Z3)、(A 50















1, Y4, Z3)、(A10, B22, X1, Y4, Z4)、(A10, B22, X2, Y1, Z1)、(A10, B22, X2, Y1, Z 2)、(A10, B22, X2, Y1, Z3)、(A10, B22, X2, Y1, Z4)、(A10, B22, X2, Y2, Z1)、(A10 , B22, X2, Y2, Z2)、(A10, B22, X2, Y2, Z3)、(A10, B22, X2, Y2, Z4)、(A10, B22, X 2, Y3, Z1)、(A10, B22, X2, Y3, Z2)、(A10, B22, X2, Y3, Z3)、(A10, B22, X2, Y3, Z 4)、(A10, B22, X2, Y4, Z1)、(A10, B22, X2, Y4, Z2)、(A10, B22, X2, Y4, Z3)、(A10 , B22, X2, Y4, Z4)、(A10, B23, X1, Y1, Z1)、(A10, B23, X1, Y1, Z2)、(A10, B23, X 1, Y1, Z3)、(A10, B23, X1, Y1, Z4)、(A10, B23, X1, Y2, Z1)、(A10, B23, X1, Y2, Z 2)、(A10, B23, X1, Y2, Z3)、(A10, B23, X1, Y2, Z4)、(A10, B23, X1, Y3, Z1)、(A10 , B23, X1, Y3, Z2)、(A10, B23, X1, Y3, Z3)、(A10, B23, X1, Y3, Z4)、(A10, B23, X 1, Y4, Z1)、(A10, B23, X1, Y4, Z2)、(A10, B23, X1, Y4, Z3)、(A10, B23, X1, Y4, Z 4)、(A10, B23, X2, Y1, Z1)、(A10, B23, X2, Y1, Z2)、(A10, B23, X2, Y1, Z3)、(A10 , B23, X2, Y1, Z4)、(A10, B23, X2, Y2, Z1)、(A10, B23, X2, Y2, Z2)、(A10, B23, X 2, Y2, Z3)、(A10, B23, X2, Y2, Z4)、(A10, B23, X2, Y3, Z1)、(A10, B23, X2, Y3, Z 2)、(A10, B23, X2, Y3, Z3)、(A10, B23, X2, Y3, Z4)、(A10, B23, X2, Y4, Z1)、(A10 , B23, X2, Y4, Z2)、(A10, B23, X2, Y4, Z3)、(A10, B23, X2, Y4, Z4)、(A10, B24, X 1, Y1, Z1)、(A10, B24, X1, Y1, Z2)、(A10, B24, X1, Y1, Z3)、(A10, B24, X1, Y1, Z 4)、(A10, B24, X1, Y2, Z1)、(A10, B24, X1, Y2, Z2)、(A10, B24, X1, Y2, Z3)、(A10 , B24, X1, Y2, Z4)、(A10, B24, X1, Y3, Z1)、(A10, B24, X1, Y3, Z2)、(A10, B24, X 1, Y3, Z3)、(A10, B24, X1, Y3, Z4)、(A10, B24, X1, Y4, Z1)、(A10, B24, X1, Y4, Z 2)、(A10, B24, X1, Y4, Z3)、(A10, B24, X1, Y4, Z4)、(A10, B24, X2, Y1, Z1)、(A10 , B24, X2, Y1, Z2)、(A10, B24, X2, Y1, Z3)、(A10, B24, X2, Y1, Z4)、(A10, B24, X 2, Y2, Z1)、(A10, B24, X2, Y2, Z2)、(A10, B24, X2, Y2, Z3)、(A10, B24, X2, Y2, Z 4)、(A10, B24, X2, Y3, Z1)、(A10, B24, X2, Y3, Z2)、(A10, B24, X2, Y3, Z3)、(A10 , B24, X2, Y3, Z4)、(A10, B24, X2, Y4, Z1)、(A10, B24, X2, Y4, Z2)、(A10, B24, X 2, Y4, Z3)、(A10, B24, X2, Y4, Z4)、(A10, B25, X1, Y1, Z1)、(A10, B25, X1, Y1, Z 2)、(A10, B25, X1, Y1, Z3)、(A10, B25, X1, Y1, Z4)、(A10, B25, X1, Y2, Z1)、(A10 , B25, X1, Y2, Z2)、(A10, B25, X1, Y2, Z3)、(A10, B25, X1, Y2, Z4)、(A10, B25, X 1

, Y3, Z1)、(A10, B25, X1, Y3, Z2)、(A10, B25, X1, Y3, Z3)、(A10, B25, X1, Y3, Z4 )、(A10, B25, X1, Y4, Z1)、(A10, B25, X1, Y4, Z2)、(A10, B25, X1, Y4, Z3)、(A10, B25, X1, Y4, Z4)、(A10, B25, X2, Y1, Z1)、(A10, B25, X2, Y1, Z2)、(A10, B25, X2 , Y1, Z3)、(A10, B25, X2, Y1, Z4)、(A10, B25, X2, Y2, Z1)、(A10, B25, X2, Y2, Z2 )、(A10, B25, X2, Y2, Z3)、(A10, B25, X2, Y2, Z4)、(A10, B25, X2, Y3, Z1)、(A10, B25, X2, Y3, Z2)、(A10, B25, X2, Y3, Z3)、(A10, B25, X2, Y3, Z4)、(A10, B25, X2 , Y4, Z1)、(A10, B25, X2, Y4, Z2)、(A10, B25, X2, Y4, Z3)、(A10, B25, X2, Y4, Z4 )、(A10, B26, X1, Y1, Z1)、(A10, B26, X1, Y1, Z2)、(A10, B26, X1, Y1, Z3)、(A10, B26, X1, Y1, Z4)、(A10, B26, X1, Y2, Z1)、(A10, B26, X1, Y2, Z2)、(A10, B26, X1 , Y2, Z3)、(A10, B26, X1, Y2, Z4)、(A10, B26, X1, Y3, Z1)、(A10, B26, X1, Y3, Z2 )、(A10, B26, X1, Y3, Z3)、(A10, B26, X1, Y3, Z4)、(A10, B26, X1, Y4, Z1)、(A10, B26, X1, Y4, Z2)、(A10, B26, X1, Y4, Z3)、(A10, B26, X1, Y4, Z4)、(A10, B26, X2 , Y1, Z1)、(A10, B26, X2, Y1, Z2)、(A10, B26, X2, Y1, Z3)、(A10, B26, X2, Y1, Z4 )、(A10, B26, X2, Y2, Z1)、(A10, B26, X2, Y2, Z2)、(A10, B26, X2, Y2, Z3)、(A10, B26, X2, Y2, Z4)、(A10, B26, X2, Y3, Z1)、(A10, B26, X2, Y3, Z2)、(A10, B26, X2 , Y3, Z3)、(A10, B26, X2, Y3, Z4)、(A10, B26, X2, Y4, Z1)、(A10, B26, X2, Y4, Z2 )、(A10, B26, X2, Y4, Z3)、(A10, B26, X2, Y4, Z4)、(A10, B27, X1, Y1, Z1)、(A10, B27, X1, Y1, Z2)、(A10, B27, X1, Y1, Z3)、(A10, B27, X1, Y1, Z4)、(A10, B27, X1 , Y2, Z1)、(A10, B27, X1, Y2, Z2)、(A10, B27, X1, Y2, Z3)、(A10, B27, X1, Y2, Z4 )、(A10, B27, X1, Y3, Z1)、(A10, B27, X1, Y3, Z2)、(A10, B27, X1, Y3, Z3)、(A10, B27, X1, Y3, Z4)、(A10, B27, X1, Y4, Z1)、(A10, B27, X1, Y4, Z2)、(A10, B27, X1 , Y4, Z3)、(A10, B27, X1, Y4, Z4)、(A10, B27, X2, Y1, Z1)、(A10, B27, X2, Y1, Z2

10

20

30

40

50







Y1, Z3)、(A10, B43, X1, Y1, Z4)、(A10, B43, X1, Y2, Z1)、(A10, B43, X1, Y2, Z2)  
 、(A10, B43, X1, Y2, Z3)、(A10, B43, X1, Y2, Z4)、(A10, B43, X1, Y3, Z1)、(A10,  
 B43, X1, Y3, Z2)、(A10, B43, X1, Y3, Z3)、(A10, B43, X1, Y3, Z4)、(A10, B43, X1,  
 Y4, Z1)、(A10, B43, X1, Y4, Z2)、(A10, B43, X1, Y4, Z3)、(A10, B43, X1, Y4, Z4)  
 、(A10, B43, X2, Y1, Z1)、(A10, B43, X2, Y1, Z2)、(A10, B43, X2, Y1, Z3)、(A10,  
 B43, X2, Y1, Z4)、(A10, B43, X2, Y2, Z1)、(A10, B43, X2, Y2, Z2)、(A10, B43, X2,  
 Y2, Z3)、(A10, B43, X2, Y2, Z4)、(A10, B43, X2, Y3, Z1)、(A10, B43, X2, Y3, Z2)  
 、(A10, B43, X2, Y3, Z3)、(A10, B43, X2, Y3, Z4)、(A10, B43, X2, Y4, Z1)、(A10,  
 B43, X2, Y4, Z2)、(A10, B43, X2, Y4, Z3)、(A10, B43, X2, Y4, Z4)、(A10, B44, X1,  
 Y1, Z1)、(A10, B44, X1, Y1, Z2)、(A10, B44, X1, Y1, Z3)、(A10, B44, X1, Y1, Z4) 10  
 、(A10, B44, X1, Y2, Z1)、(A10, B44, X1, Y2, Z2)、(A10, B44, X1, Y2, Z3)、(A10,  
 B44, X1, Y2, Z4)、(A10, B44, X1, Y3, Z1)、(A10, B44, X1, Y3, Z2)、(A10, B44, X1,  
 Y3, Z3)、(A10, B44, X1, Y3, Z4)、(A10, B44, X1, Y4, Z1)、(A10, B44, X1, Y4, Z2)  
 、(A10, B44, X1, Y4, Z3)、(A10, B44, X1, Y4, Z4)、(A10, B44, X2, Y1, Z1)、(A10,  
 B44, X2, Y1, Z2)、(A10, B44, X2, Y1, Z3)、(A10, B44, X2, Y1, Z4)、(A10, B44, X2,  
 Y2, Z1)、(A10, B44, X2, Y2, Z2)、(A10, B44, X2, Y2, Z3)、(A10, B44, X2, Y2, Z4)  
 、(A10, B44, X2, Y3, Z1)、(A10, B44, X2, Y3, Z2)、(A10, B44, X2, Y3, Z3)、(A10,  
 B44, X2, Y3, Z4)、(A10, B44, X2, Y4, Z1)、(A10, B44, X2, Y4, Z2)、(A10, B44, X2,  
 Y4, Z3)、(A10, B44, X2, Y4, Z4)、(A11, B1, X1, Y1, Z1)、(A11, B1, X1, Y1, Z2)、  
 (A11, B1, X1, Y1, Z3)、(A11, B1, X1, Y1, Z4)、(A11, B1, X1, Y2, Z1)、(A11, B1, X 20  
 1, Y2, Z2)、(A11, B1, X1, Y2, Z3)、(A11, B1, X1, Y2, Z4)、(A11, B1, X1, Y3, Z1)  
 、(A11, B1, X1, Y3, Z2)、(A11, B1, X1, Y3, Z3)、(A11, B1, X1, Y3, Z4)、(A11, B1,  
 X1, Y4, Z1)、(A11, B1, X1, Y4, Z2)、(A11, B1, X1, Y4, Z3)、(A11, B1, X1, Y4, Z4)  
 )、(A11, B1, X2, Y1, Z1)、(A11, B1, X2, Y1, Z2)、(A11, B1, X2, Y1, Z3)、(A11, B1  
 , X2, Y1, Z4)、(A11, B1, X2, Y2, Z1)、(A11, B1, X2, Y2, Z2)、(A11, B1, X2, Y2, Z  
 3)、(A11, B1, X2, Y2, Z4)、(A11, B1, X2, Y3, Z1)、(A11, B1, X2, Y3, Z2)、(A11, B  
 1, X2, Y3, Z3)、(A11, B1, X2, Y3, Z4)、(A11, B1, X2, Y4, Z1)、(A11, B1, X2, Y4,  
 Z2)、(A11, B1, X2, Y4, Z3)、(A11, B1, X2, Y4, Z4)、(A11, B2, X1, Y1, Z1)、(A11,  
 B2, X1, Y1, Z2)、(A11, B2, X1, Y1, Z3)、(A11, B2, X1, Y1, Z4)、(A11, B2, X1, Y2,  
 Z1)、(A11, B2, X1, Y2, Z2)、(A11, B2, X1, Y2, Z3)、(A11, B2, X1, Y2, Z4)、(A11, 30  
 B2, X1, Y3, Z1)、(A11, B2, X1, Y3, Z2)、(A11, B2, X1, Y3, Z3)、(A11, B2, X1, Y3  
 , Z4)、(A11, B2, X1, Y4, Z1)、(A11, B2, X1, Y4, Z2)、(A11, B2, X1, Y4, Z3)、(A11  
 , B2, X1, Y4, Z4)、(A11, B2, X2, Y1, Z1)、(A11, B2, X2, Y1, Z2)、(A11, B2, X2, Y  
 1, Z3)、(A11, B2, X2, Y1, Z4)、(A11, B2, X2, Y2, Z1)、(A11, B2, X2, Y2, Z2)、(A1  
 1, B2, X2, Y2, Z3)、(A11, B2, X2, Y2, Z4)、(A11, B2, X2, Y3, Z1)、(A11, B2, X2,  
 Y3, Z2)、(A11, B2, X2, Y3, Z3)、(A11, B2, X2, Y3, Z4)、(A11, B2, X2, Y4, Z1)、(A  
 11, B2, X2, Y4, Z2)、(A11, B2, X2, Y4, Z3)、(A11, B2, X2, Y4, Z4)、(A11, B3, X1,  
 Y1, Z1)、(A11, B3, X1, Y1, Z2)、(A11, B3, X1, Y1, Z3)、(A11, B3, X1, Y1, Z4)、(  
 A11, B3, X1, Y2, Z1)、(A11, B3, X1, Y2, Z2)、(A11, B3, X1, Y2, Z3)、(A11, B3, X1  
 , Y2, Z4)、(A11, B3, X1, Y3, Z1)、(A11, B3, X1, Y3, Z2)、(A11, B3, X1, Y3, Z3)、 40  
 (A11, B3, X1, Y3, Z4)、(A11, B3, X1, Y4, Z1)、(A11, B3, X1, Y4, Z2)、(A11, B3, X  
 1, Y4, Z3)、(A11, B3, X1, Y4, Z4)、(A11, B3, X2, Y1, Z1)、(A11, B3, X2, Y1, Z2)  
 、(A11, B3, X2, Y1, Z3)、(A11, B3, X2, Y1, Z4)、(A11, B3, X2, Y2, Z1)、(A11, B3,  
 X2, Y2, Z2)、(A11, B3, X2, Y2, Z3)、(A11, B3, X2, Y2, Z4)、(A11, B3, X2, Y3, Z1  
 )、(A11, B3, X2, Y3, Z2)、(A11, B3, X2, Y3, Z3)、(A11, B3, X2, Y3, Z4)、(A11, B3  
 , X2, Y4, Z1)、(A11, B3, X2, Y4, Z2)、(A11, B3, X2, Y4, Z3)、(A11, B3, X2, Y4, Z  
 4)、(A11, B4, X1, Y1, Z1)、(A11, B4, X1, Y1, Z2)、(A11, B4, X1, Y1, Z3)、(A11, B  
 4, X1, Y1, Z4)、(A11, B4, X1, Y2, Z1)、(A11, B4, X1, Y2, Z2)、(A11, B4, X1, Y2,  
 Z3)、(A11, B4, X1, Y2, Z4)、(A11, B4, X1, Y3, Z1)、(A11, B4, X1, Y3, Z2)、(A11,  
 B4, X1, Y3, Z3)、(A11, B4, X1, Y3, Z4)、(A11, B4, X1, Y4, Z1)、(A11, B4, X1, Y4, 50

























2, Z3)、(A12, B12, X2, Y2, Z4)、(A12, B12, X2, Y3, Z1)、(A12, B12, X2, Y3, Z2)、  
 (A12, B12, X2, Y3, Z3)、(A12, B12, X2, Y3, Z4)、(A12, B12, X2, Y4, Z1)、(A12, B1  
 2, X2, Y4, Z2)、(A12, B12, X2, Y4, Z3)、(A12, B12, X2, Y4, Z4)、(A12, B13, X1, Y  
 1, Z1)、(A12, B13, X1, Y1, Z2)、(A12, B13, X1, Y1, Z3)、(A12, B13, X1, Y1, Z4)、  
 (A12, B13, X1, Y2, Z1)、(A12, B13, X1, Y2, Z2)、(A12, B13, X1, Y2, Z3)、(A12, B1  
 3, X1, Y2, Z4)、(A12, B13, X1, Y3, Z1)、(A12, B13, X1, Y3, Z2)、(A12, B13, X1, Y  
 3, Z3)、(A12, B13, X1, Y3, Z4)、(A12, B13, X1, Y4, Z1)、(A12, B13, X1, Y4, Z2)、  
 (A12, B13, X1, Y4, Z3)、(A12, B13, X1, Y4, Z4)、(A12, B13, X2, Y1, Z1)、(A12, B1  
 3, X2, Y1, Z2)、(A12, B13, X2, Y1, Z3)、(A12, B13, X2, Y1, Z4)、(A12, B13, X2, Y  
 2, Z1)、(A12, B13, X2, Y2, Z2)、(A12, B13, X2, Y2, Z3)、(A12, B13, X2, Y2, Z4)、  
 (A12, B13, X2, Y3, Z1)、(A12, B13, X2, Y3, Z2)、(A12, B13, X2, Y3, Z3)、(A12, B1  
 3, X2, Y3, Z4)、(A12, B13, X2, Y4, Z1)、(A12, B13, X2, Y4, Z2)、(A12, B13, X2, Y  
 4, Z3)、(A12, B13, X2, Y4, Z4)、(A12, B14, X1, Y1, Z1)、(A12, B14, X1, Y1, Z2)、  
 (A12, B14, X1, Y1, Z3)、(A12, B14, X1, Y1, Z4)、(A12, B14, X1, Y2, Z1)、(A12, B1  
 4, X1, Y2, Z2)、(A12, B14, X1, Y2, Z3)、(A12, B14, X1, Y2, Z4)、(A12, B14, X1, Y  
 3, Z1)、(A12, B14, X1, Y3, Z2)、(A12, B14, X1, Y3, Z3)、(A12, B14, X1, Y3, Z4)、  
 (A12, B14, X1, Y4, Z1)、(A12, B14, X1, Y4, Z2)、(A12, B14, X1, Y4, Z3)、(A12, B1  
 4, X1, Y4, Z4)、(A12, B14, X2, Y1, Z1)、(A12, B14, X2, Y1, Z2)、(A12, B14, X2, Y  
 1, Z3)、(A12, B14, X2, Y1, Z4)、(A12, B14, X2, Y2, Z1)、(A12, B14, X2, Y2, Z2)、  
 (A12, B14, X2, Y2, Z3)、(A12, B14, X2, Y2, Z4)、(A12, B14, X2, Y3, Z1)、(A12, B1  
 4, X2, Y3, Z2)、(A12, B14, X2, Y3, Z3)、(A12, B14, X2, Y3, Z4)、(A12, B14, X2, Y  
 4, Z1)、(A12, B14, X2, Y4, Z2)、(A12, B14, X2, Y4, Z3)、(A12, B14, X2, Y4, Z4)、  
 (A12, B15, X1, Y1, Z1)、(A12, B15, X1, Y1, Z2)、(A12, B15, X1, Y1, Z3)、(A12, B1  
 5, X1, Y1, Z4)、(A12, B15, X1, Y2, Z1)、(A12, B15, X1, Y2, Z2)、(A12, B15, X1, Y  
 2, Z3)、(A12, B15, X1, Y2, Z4)、(A12, B15, X1, Y3, Z1)、(A12, B15, X1, Y3, Z2)、  
 (A12, B15, X1, Y3, Z3)、(A12, B15, X1, Y3, Z4)、(A12, B15, X1, Y4, Z1)、(A12, B1  
 5, X1, Y4, Z2)、(A12, B15, X1, Y4, Z3)、(A12, B15, X1, Y4, Z4)、(A12, B15, X2, Y  
 1, Z1)、(A12, B15, X2, Y1, Z2)、(A12, B15, X2, Y1, Z3)、(A12, B15, X2, Y1, Z4)、  
 (A12, B15, X2, Y2, Z1)、(A12, B15, X2, Y2, Z2)、(A12, B15, X2, Y2, Z3)、(A12, B1  
 5, X2, Y2, Z4)、(A12, B15, X2, Y3, Z1)、(A12, B15, X2, Y3, Z2)、(A12, B15, X2, Y  
 3, Z3)、(A12, B15, X2, Y3, Z4)、(A12, B15, X2, Y4, Z1)、(A12, B15, X2, Y4, Z2)、  
 (A12, B15, X2, Y4, Z3)、(A12, B15, X2, Y4, Z4)、(A12, B16, X1, Y1, Z1)、(A12, B1  
 6, X1, Y1, Z2)、(A12, B16, X1, Y1, Z3)、(A12, B16, X1, Y1, Z4)、(A12, B16, X1, Y  
 2, Z1)、(A12, B16, X1, Y2, Z2)、(A12, B16, X1, Y2, Z3)、(A12, B16, X1, Y2, Z4)、  
 (A12, B16, X1, Y3, Z1)、(A12, B16, X1, Y3, Z2)、(A12, B16, X1, Y3, Z3)、(A12, B1  
 6, X1, Y3, Z4)、(A12, B16, X1, Y4, Z1)、(A12, B16, X1, Y4, Z2)、(A12, B16, X1, Y  
 4, Z3)、(A12, B16, X1, Y4, Z4)、(A12, B16, X2, Y1, Z1)、(A12, B16, X2, Y1, Z2)、  
 (A12, B16, X2, Y1, Z3)、(A12, B16, X2, Y1, Z4)、(A12, B16, X2, Y2, Z1)、(A12, B1  
 6, X2, Y2, Z2)、(A12, B16, X2, Y2, Z3)、(A12, B16, X2, Y2, Z4)、(A12, B16, X2, Y  
 3, Z1)、(A12, B16, X2, Y3, Z2)、(A12, B16, X2, Y3, Z3)、(A12, B16, X2, Y3, Z4)、  
 (A12, B16, X2, Y4, Z1)、(A12, B16, X2, Y4, Z2)、(A12, B16, X2, Y4, Z3)、(A12, B1  
 6, X2, Y4, Z4)、(A12, B17, X1, Y1, Z1)、(A12, B17, X1, Y1, Z2)、(A12, B17, X1, Y  
 1, Z3)、(A12, B17, X1, Y1, Z4)、(A12, B17, X1, Y2, Z1)、(A12, B17, X1, Y2, Z2)、  
 (A12, B17, X1, Y2, Z3)、(A12, B17, X1, Y2, Z4)、(A12, B17, X1, Y3, Z1)、(A12, B1  
 7, X1, Y3, Z2)、(A12, B17, X1, Y3, Z3)、(A12, B17, X1, Y3, Z4)、(A12, B17, X1, Y  
 4, Z1)、(A12, B17, X1, Y4, Z2)、(A12, B17, X1, Y4, Z3)、(A12, B17, X1, Y4, Z4)、  
 (A12, B17, X2, Y1, Z1)、(A12, B17, X2, Y1, Z2)、(A12, B17, X2, Y1, Z3)、(A12, B1  
 7, X2, Y1, Z4)、(A12, B17, X2, Y2, Z1)、(A12, B17, X2, Y2, Z2)、(A12, B17, X2, Y  
 2, Z3)、(A12, B17, X2, Y2, Z4)、(A12, B17, X2, Y3, Z1)、(A12, B17, X2, Y3, Z2)、  
 (A12, B17, X2, Y3, Z3)、(A12, B17, X2, Y3, Z4)、(A12, B17, X2, Y4, Z1)、(A12, B1









2, Y1, Z2)、(A12, B38, X2, Y1, Z3)、(A12, B38, X2, Y1, Z4)、(A12, B38, X2, Y2, Z  
 1)、(A12, B38, X2, Y2, Z2)、(A12, B38, X2, Y2, Z3)、(A12, B38, X2, Y2, Z4)、(A12  
 , B38, X2, Y3, Z1)、(A12, B38, X2, Y3, Z2)、(A12, B38, X2, Y3, Z3)、(A12, B38, X  
 2, Y3, Z4)、(A12, B38, X2, Y4, Z1)、(A12, B38, X2, Y4, Z2)、(A12, B38, X2, Y4, Z  
 3)、(A12, B38, X2, Y4, Z4)、(A12, B39, X1, Y1, Z1)、(A12, B39, X1, Y1, Z2)、(A12  
 , B39, X1, Y1, Z3)、(A12, B39, X1, Y1, Z4)、(A12, B39, X1, Y2, Z1)、(A12, B39, X  
 1, Y2, Z2)、(A12, B39, X1, Y2, Z3)、(A12, B39, X1, Y2, Z4)、(A12, B39, X1, Y3, Z  
 1)、(A12, B39, X1, Y3, Z2)、(A12, B39, X1, Y3, Z3)、(A12, B39, X1, Y3, Z4)、(A12  
 , B39, X1, Y4, Z1)、(A12, B39, X1, Y4, Z2)、(A12, B39, X1, Y4, Z3)、(A12, B39, X  
 1, Y4, Z4)、(A12, B39, X2, Y1, Z1)、(A12, B39, X2, Y1, Z2)、(A12, B39, X2, Y1, Z  
 3)、(A12, B39, X2, Y1, Z4)、(A12, B39, X2, Y2, Z1)、(A12, B39, X2, Y2, Z2)、(A12  
 , B39, X2, Y2, Z3)、(A12, B39, X2, Y2, Z4)、(A12, B39, X2, Y3, Z1)、(A12, B39, X  
 2, Y3, Z2)、(A12, B39, X2, Y3, Z3)、(A12, B39, X2, Y3, Z4)、(A12, B39, X2, Y4, Z  
 1)、(A12, B39, X2, Y4, Z2)、(A12, B39, X2, Y4, Z3)、(A12, B39, X2, Y4, Z4)、(A12  
 , B40, X1, Y1, Z1)、(A12, B40, X1, Y1, Z2)、(A12, B40, X1, Y1, Z3)、(A12, B40, X  
 1, Y1, Z4)、(A12, B40, X1, Y2, Z1)、(A12, B40, X1, Y2, Z2)、(A12, B40, X1, Y2, Z  
 3)、(A12, B40, X1, Y2, Z4)、(A12, B40, X1, Y3, Z1)、(A12, B40, X1, Y3, Z2)、(A12  
 , B40, X1, Y3, Z3)、(A12, B40, X1, Y3, Z4)、(A12, B40, X1, Y4, Z1)、(A12, B40, X  
 1, Y4, Z2)、(A12, B40, X1, Y4, Z3)、(A12, B40, X1, Y4, Z4)、(A12, B40, X2, Y1, Z  
 1)、(A12, B40, X2, Y1, Z2)、(A12, B40, X2, Y1, Z3)、(A12, B40, X2, Y1, Z4)、(A12  
 , B40, X2, Y2, Z1)、(A12, B40, X2, Y2, Z2)、(A12, B40, X2, Y2, Z3)、(A12, B40, X  
 2, Y2, Z4)、(A12, B40, X2, Y3, Z1)、(A12, B40, X2, Y3, Z2)、(A12, B40, X2, Y3, Z  
 3)、(A12, B40, X2, Y3, Z4)、(A12, B40, X2, Y4, Z1)、(A12, B40, X2, Y4, Z2)、(A12  
 , B40, X2, Y4, Z3)、(A12, B40, X2, Y4, Z4)、(A12, B41, X1, Y1, Z1)、(A12, B41, X  
 1, Y1, Z2)、(A12, B41, X1, Y1, Z3)、(A12, B41, X1, Y1, Z4)、(A12, B41, X1, Y2, Z  
 1)、(A12, B41, X1, Y2, Z2)、(A12, B41, X1, Y2, Z3)、(A12, B41, X1, Y2, Z4)、(A12  
 , B41, X1, Y3, Z1)、(A12, B41, X1, Y3, Z2)、(A12, B41, X1, Y3, Z3)、(A12, B41, X  
 1, Y3, Z4)、(A12, B41, X1, Y4, Z1)、(A12, B41, X1, Y4, Z2)、(A12, B41, X1, Y4, Z  
 3)、(A12, B41, X1, Y4, Z4)、(A12, B41, X2, Y1, Z1)、(A12, B41, X2, Y1, Z2)、(A12  
 , B41, X2, Y1, Z3)、(A12, B41, X2, Y1, Z4)、(A12, B41, X2, Y2, Z1)、(A12, B41, X  
 2, Y2, Z2)、(A12, B41, X2, Y2, Z3)、(A12, B41, X2, Y2, Z4)、(A12, B41, X2, Y3, Z  
 1)、(A12, B41, X2, Y3, Z2)、(A12, B41, X2, Y3, Z3)、(A12, B41, X2, Y3, Z4)、(A12  
 , B41, X2, Y4, Z1)、(A12, B41, X2, Y4, Z2)、(A12, B41, X2, Y4, Z3)、(A12, B41, X  
 2, Y4, Z4)、(A12, B42, X1, Y1, Z1)、(A12, B42, X1, Y1, Z2)、(A12, B42, X1, Y1, Z  
 3)、(A12, B42, X1, Y1, Z4)、(A12, B42, X1, Y2, Z1)、(A12, B42, X1, Y2, Z2)、(A12  
 , B42, X1, Y2, Z3)、(A12, B42, X1, Y2, Z4)、(A12, B42, X1, Y3, Z1)、(A12, B42, X  
 1, Y3, Z2)、(A12, B42, X1, Y3, Z3)、(A12, B42, X1, Y3, Z4)、(A12, B42, X1, Y4, Z  
 1)、(A12, B42, X1, Y4, Z2)、(A12, B42, X1, Y4, Z3)、(A12, B42, X1, Y4, Z4)、(A12  
 , B42, X2, Y1, Z1)、(A12, B42, X2, Y1, Z2)、(A12, B42, X2, Y1, Z3)、(A12, B42, X  
 2, Y1, Z4)、(A12, B42, X2, Y2, Z1)、(A12, B42, X2, Y2, Z2)、(A12, B42, X2, Y2, Z  
 3)、(A12, B42, X2, Y2, Z4)、(A12, B42, X2, Y3, Z1)、(A12, B42, X2, Y3, Z2)、(A12  
 , B42, X2, Y3, Z3)、(A12, B42, X2, Y3, Z4)、(A12, B42, X2, Y4, Z1)、(A12, B42, X  
 2, Y4, Z2)、(A12, B42, X2, Y4, Z3)、(A12, B42, X2, Y4, Z4)、(A12, B43, X1, Y1, Z  
 1)、(A12, B43, X1, Y1, Z2)、(A12, B43, X1, Y1, Z3)、(A12, B43, X1, Y1, Z4)、(A12  
 , B43, X1, Y2, Z1)、(A12, B43, X1, Y2, Z2)、(A12, B43, X1, Y2, Z3)、(A12, B43, X  
 1, Y2, Z4)、(A12, B43, X1, Y3, Z1)、(A12, B43, X1, Y3, Z2)、(A12, B43, X1, Y3, Z  
 3)、(A12, B43, X1, Y3, Z4)、(A12, B43, X1, Y4, Z1)、(A12, B43, X1, Y4, Z2)、(A12  
 , B43, X1, Y4, Z3)、(A12, B43, X1, Y4, Z4)、(A12, B43, X2, Y1, Z1)、(A12, B43, X  
 2, Y1, Z2)、(A12, B43, X2, Y1, Z3)、(A12, B43, X2, Y1, Z4)、(A12, B43, X2, Y2, Z  
 1)、(A12, B43, X2, Y2, Z2)、(A12, B43, X2, Y2, Z3)、(A12, B43, X2, Y2, Z4)、(A12

, B43, X2, Y3, Z1)、(A12, B43, X2, Y3, Z2)、(A12, B43, X2, Y3, Z3)、(A12, B43, X2, Y3, Z4)、(A12, B43, X2, Y4, Z1)、(A12, B43, X2, Y4, Z2)、(A12, B43, X2, Y4, Z3)、(A12, B43, X2, Y4, Z4)、(A12, B44, X1, Y1, Z1)、(A12, B44, X1, Y1, Z2)、(A12, B44, X1, Y1, Z3)、(A12, B44, X1, Y1, Z4)、(A12, B44, X1, Y2, Z1)、(A12, B44, X1, Y2, Z2)、(A12, B44, X1, Y2, Z3)、(A12, B44, X1, Y2, Z4)、(A12, B44, X1, Y3, Z1)、(A12, B44, X1, Y3, Z2)、(A12, B44, X1, Y3, Z3)、(A12, B44, X1, Y3, Z4)、(A12, B44, X1, Y4, Z1)、(A12, B44, X1, Y4, Z2)、(A12, B44, X1, Y4, Z3)、(A12, B44, X1, Y4, Z4)、(A12, B44, X2, Y1, Z1)、(A12, B44, X2, Y1, Z2)、(A12, B44, X2, Y1, Z3)、(A12, B44, X2, Y1, Z4)、(A12, B44, X2, Y2, Z1)、(A12, B44, X2, Y2, Z2)、(A12, B44, X2, Y2, Z3)、(A12, B44, X2, Y2, Z4)、(A12, B44, X2, Y3, Z1)、(A12, B44, X2, Y3, Z2)、(A12, B44, X2, Y3, Z3)、(A12, B44, X2, Y3, Z4)、(A12, B44, X2, Y4, Z1)、(A12, B44, X2, Y4, Z2)、(A12, B44, X2, Y4, Z3)、(A12, B44, X2, Y4, Z4)。

10

## 【0068】

本発明化合物は、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害作用を有する。したがって、本発明化合物は、インフルエンザの治療剤および/または予防剤として有用である。

## 【0069】

本発明化合物は、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害作用のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記いずれか、あるいは全ての優れた特徴を有している。

- a) CYP酵素(例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等)に対する阻害作用が弱い。
- b) 高いバイオアベイラビリティ、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。
- c) 代謝安定性が高い。
- d) CYP酵素(例えば、CYP3A4)に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。
- e) 変異原性を有さない。
- f) 心血管系のリスクが低い。
- g) 高い溶解性を示す。
- h) 光毒性を有さない。

20

## 【0070】

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

30

本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、注射剤等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

40

## 【0071】

本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。

## 【0072】

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1~100mg/kg/日であり、好ましくは1~20mg/kg/日である。

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05~10

50



0 mg / kg / 日であり、好ましくは 0.1 ~ 10 mg / kg / 日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常 0.005 ~ 10 mg / kg / 日であり、好ましくは 0.01 ~ 1 mg / kg / 日の範囲内である。これを 1 日 1 回 ~ 数回に分けて投与すれば良い。

**【0073】**

本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、他の薬剤等（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。例えば、インフルエンザの疾患においては、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビルおよびイナビル等）、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤（例えば、ファビピラビル）、M2 タンパク阻害剤（例えばアマンダジン）、PB2 C a p 結合阻害剤（例えば、VX - 787）、抗 HA 抗体（例えば、MHA A 4549 A）、または免疫作用薬（例えば、ニタゾキサニド）と組み合わせて使用されうる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む 2 種類以上の製剤として投与されてもよいし、全ての活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

10

**【0074】**

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ~ 100 重量部用いればよい。

20

**【0075】**

以下に本発明の実施例、参考例および中間体合成例、ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

**【0076】**

参考例で得られた NMR 分析は、300 MHz で行い、DMSO - d<sub>6</sub>、CDCl<sub>3</sub> を用いて測定した。

RT とあるのは、LC / MS : 液体クロマトグラフィー / 質量分析でのリテンションタイムを表し以下の条件で測定した。

30

（測定条件）

（1）カラム：ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7 μm i.d. 2.1 x 50 mm）（Waters）

流速：0.8 mL / 分；UV 検出波長：254 nm；

移動相：[A] 0.1% ギ酸含有水溶液、[B] 0.1% ギ酸含有アセトニトリル溶液  
3.5 分間で 5% - 100% 溶媒 [B] のリニアグラジエントを行った後、0.5 分間、100% 溶媒 [B] を維持した。

（2）カラム：Shim-pack XR-ODS（2.2 μm、i.d. 5.0 x 3.0 mm）（Shimadzu）

流速：1.6 mL / 分；UV 検出波長：254 nm；

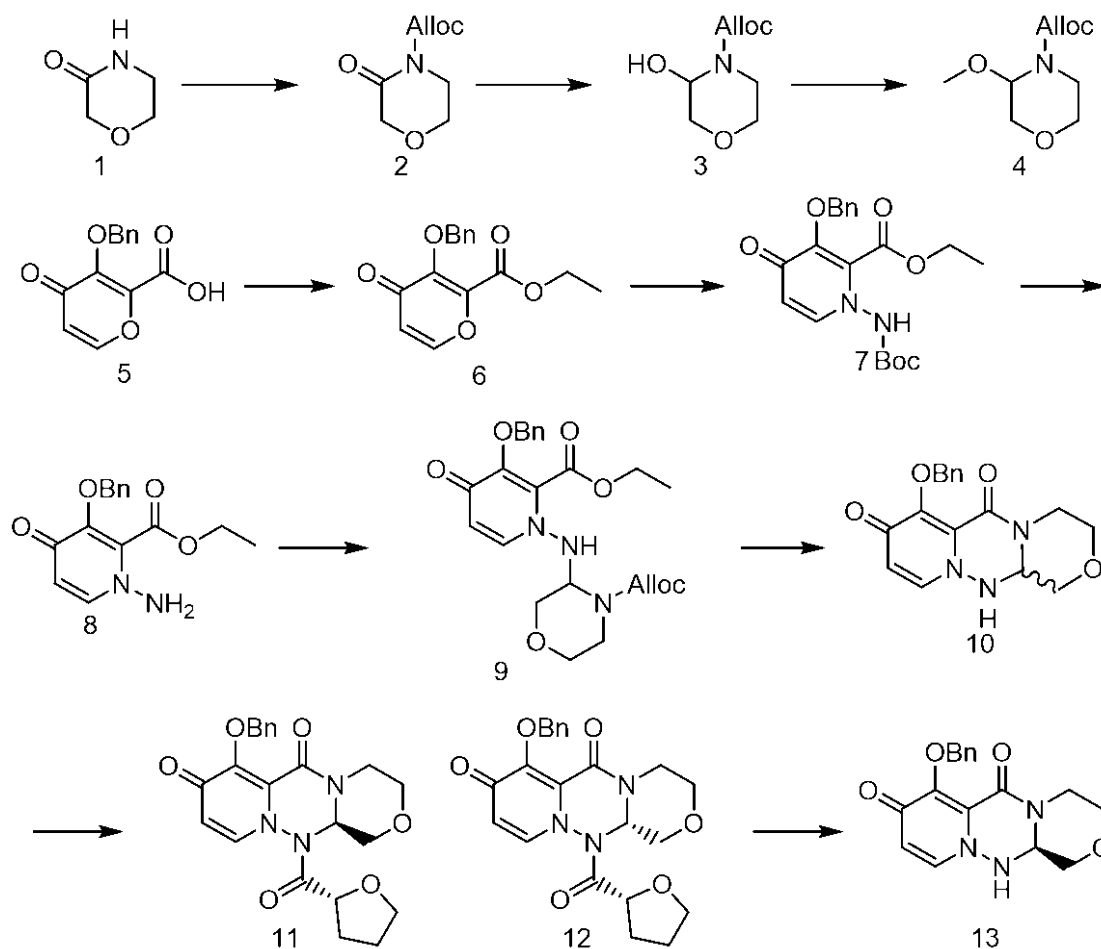
移動相：[A] 0.1% ギ酸含有水溶液、[B] 0.1% ギ酸含有アセトニトリル溶液  
グラジエント：3 分間で 10% - 100% 溶媒 [B] のリニアグラジエントを行い、0.5 分間、100% 溶媒 [B] を維持した。

40

**【0077】**

参考例 1

## 【化 4 4】



10

20

## 第 1 工程

化合物 1 (5.0 g、49.5 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、ドライアイス アセトンで -78 に冷却下、1.62 mol/L n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (30.5 mL、49.5 mmol) を滴下し、-78 で 2 時間攪拌した。反応液にクロロギ酸アリル (5.96 g、49.5 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴下し、-78 で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、室温へ昇温後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物 2 (5.66 g、収率 62%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 3.83 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.92 (t, J = 8.0Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.78 (d, J = 8.0Hz, 2H), 5.30 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.44 (d, J = 16.0Hz, 1H), 5.93-6.03 (m, 1H),

## 第 2 工程

化合物 2 (6.6 g、35.6 mmol) の THF (66 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、ドライアイス アセトンで -78 に冷却下、1.03 mol/L DIABAL-H ヘキサン溶液 (45.0 mL、46.3 mmol) を滴下し、-78 で 1 時間攪拌した。反応液をアセトンでクエンチ後、ロッシェル塩水溶液を加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物 3 (6.21 g、収率 93%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 3.44 (br, 1H), 3.50-3.64 (m, 2H), 3.71 (br, 1H), 3.95 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.64 (d, J = 8.0Hz, 2H), 5.24 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.40 (d, J = 16.0Hz, 1H), 5.47 (d, J = 4Hz, 1H), 5.87-6.00 (m, 1H)

## 第 3 工程

50

化合物 3 ( 6 . 2 g、33 . 1 mmol ) のメタノール ( 65 mL ) 溶液に、パラトル  
エンシルホン酸 1 水和物 ( 0 . 63 g、3 . 31 mmol ) を加えて室温で終夜撹拌した  
。反応液を、炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチ後、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。  
有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合  
物 4 ( 5 . 77 g、収率 87% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC13) : 3.34 (s, 3H), 3.55 (br, 2H), 3.73-3.99 (m, 3H), 4.64 (d, J =  
8.0Hz, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16Hz, 1H),  
5.88-6.05 (m, 1H)

#### 第 4 工程

化合物 5 ( 20 . 0 g、81 mmol ) の DMF ( 100 mL ) 溶液に、ヨウ化エチル  
( 22 . 8 g、146 mmol ) とジアザピシクロウンデセン ( 18 . 4 mL、122 m  
mol ) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を 10% 塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込  
み、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
後、溶媒を減圧留去し、化合物 6 ( 22 . 3 g、収率 100% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC13) : 1.23 (t, J = 8.0Hz, 3H), 4.28 (q, J = 8.0Hz, 2H), 5.16 (s, 2H  
) , 6.57 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.28-7.48 (m, 5H), 8.21 (d, J = 4.0Hz, 1H).

#### 第 5 工程

化合物 6 ( 500 mg、1 . 82 mmol ) の DMA ( 5 . 0 mL ) 溶液に、p - トル  
エンシルホン酸ピリジニウム ( 1 . 37 g、5 . 47 mmol ) と Boc ヒドラジン ( 3  
61 mg、2 . 74 mmol ) を加えて、60 で 14 時間撹拌した。反応液を水に加え  
、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィ ( クロロホルム - メタノール ) により精製して化合物 7 ( 519 mg  
、収率 73% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC13) : 1.24 (t, J = 8.0Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 4.26 (q, J = 8.0Hz, 2H  
) , 5.28 (s, 2H), 6.40 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 4H), 7.40-7.45 (m, 2H).

#### 第 6 工程

化合物 7 ( 500 mg、1 . 29 mmol ) を 4 mol / L 塩酸酢酸エチル溶液 ( 5 mL  
 ) に溶解し、室温で 1 時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣に飽和  
炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗  
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物 8 ( 369 mg、収率  
99% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC13) : 1.26 (t, J = 8.0Hz, 3H), 4.31 (q, J = 8.0Hz, 2H), 5.24 (s, 2H  
) , 6.47 (d, J = 8.0, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.64 (d, J = 8.0, 1H).

#### 第 7 工程

化合物 8 ( 365 mg、1 . 27 mmol ) と化合物 4 ( 306 mg、1 . 52 mmol  
 ) のアセトニトリル ( 8 mL ) 溶液に、窒素雰囲気下、ドライアイス 四塩化炭素で -  
25 に冷却下、四塩化スズ ( 0 . 223 mL、1 . 90 mmol ) を滴下し、 - 25  
で 45 分間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチ後、ジクロロメ  
タンを加え、室温で撹拌し、セライト濾過をし、ろ液をジクロロメタンで抽出した。得ら  
れた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、化合  
物 9 の粗生成物を得た。得られた化合物 9 を THF ( 8 mL ) に溶解し、モルホリン ( 1  
 . 10 mL、12 . 7 mmol ) 、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム ( 1  
 46 mg、0 . 127 mmol ) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液にジエチルエー  
テル ( 16 mL ) を加え、析出した固体をろ取し、得られた固体を乾燥させ化合物 10 ( 418 mg、  
収率 100% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDC13) : 2.90-2.99 (m, 1H), 3.13 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H  
) , 4.00-4.08 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.22 (d, J = 8.0Hz  
, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0Hz, 1H)

#### 第 8 工程

10

20

30

40

50



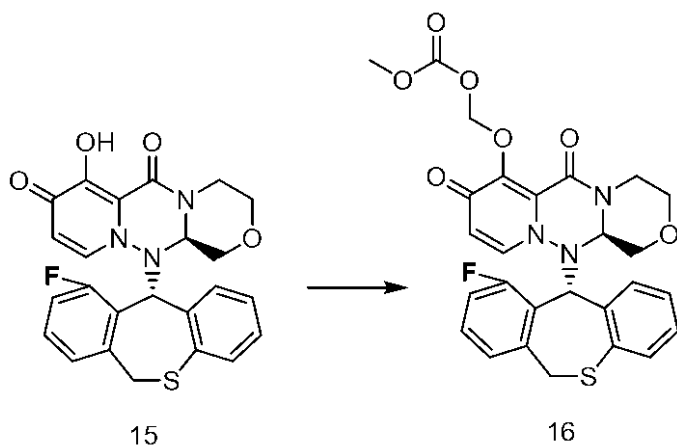
拌した。氷冷下、反応液に 1 mol / L 塩酸水溶液 ( 300 mL ) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン - ジエチルエーテルで再結晶し、化合物 15 ( 2.75 g、5.91 mmol、収率 74% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 3.00-3.10 (1H, m), 3.48 (1H, t,  $J = 11.1$  Hz), 3.55-3.63 (2H, m), 3.82 (1H, dd,  $J = 11.9, 3.00$  Hz), 3.95 (1H, dd,  $J = 11.0, 2.40$  Hz), 4.59 (1H, dd,  $J = 9.90, 2.50$  Hz), 4.70 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz), 5.58 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz), 5.75 (1H, d,  $J = 7.80$  Hz), 5.90 (1H, s), 6.78 (1H, d,  $J = 7.60$  Hz), 6.84 (1H, t,  $J = 7.60$  Hz), 7.03-7.20 (4H, m), 7.33-7.42 (1H, m).

参考例 3

10

【化 4 6】



20

### 第 1 工程

化合物 15 ( 150 mg、0.322 mmol )、炭酸カリウム ( 89 mg、0.644 mmol )、ヨウ化カリウム ( 53.5 mg、0.322 mmol ) と化合物 31 ( 60.2 mg、0.483 mmol ) を DMA ( 1.5 mL ) に溶解し、80 で 3 時間攪拌した。反応液に、1 mol / L 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム - メタノール ) により精製し、化合物 16 ( 131 mg、収率 73% ) を得た。

30

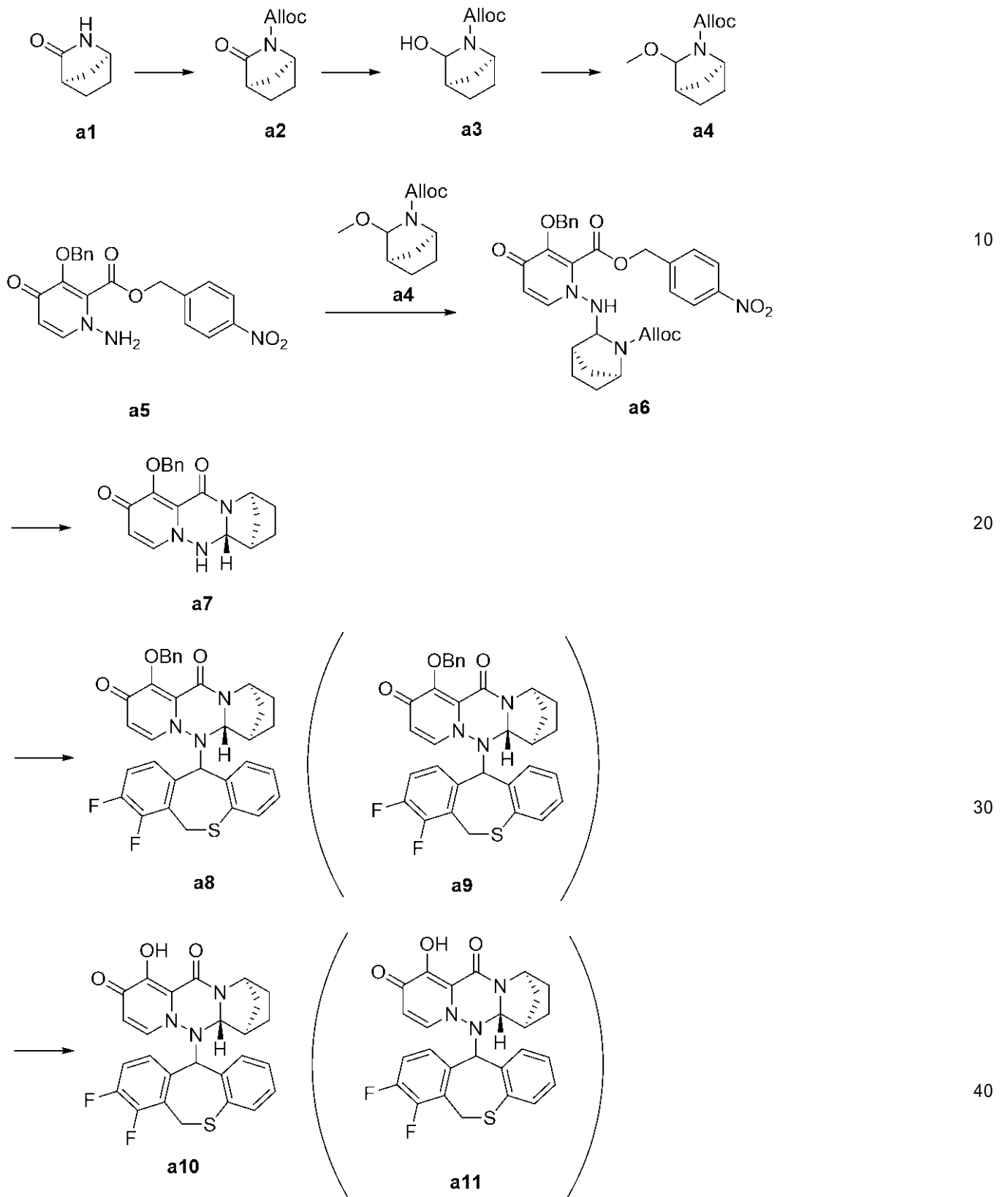
$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 2.85-3.05 (m, 1H), 3.44 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.55 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 11.6, 3.00$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (dd,  $J = 11.0, 2.70$  Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J = 9.70, 2.40$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 5.55 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 5.87 (d,  $J = 7.80$  Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.88 (t,  $J = 7.20$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.60$  Hz, 1H), 7.03-7.19 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 1H).

【 0 0 7 9 】

40

実施例 1 化合物 a 10 ( 化合物 I - 0 0 1 ) の製造方法

## 【化 4 7】



## 第一工程

窒素雰囲気下、化合物 a 1 (200 mg、1.80 mmol) を THF (4 mL) に溶解させ、ドライアイス アセトンで  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。そこに、2.65 mol/L n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (680  $\mu\text{L}$ 、1.80 mmol) を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌した後、クロロギ酸アリル (221 mg、1.80 mmol) の THF 溶

液 ( 1 m L ) を滴下した。 - 7 8 で 2 時間 攪拌後、飽和 塩化アンモニウム 水溶液 でクエンチした。室温 へ 昇温 後、酢酸 エチル で抽出し、飽和 食塩水 で洗浄した。無水 硫酸 マグネシウム で乾燥 後、溶媒 を減圧 留去し、化合物 a 2 ( 3 6 4 m g、収率 1 0 0 % ) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.48 ( dt,  $J = 10.0$ , 1.4Hz, 1H ), 1.74-2.00 ( m, 5H ), 2.90-2.92 ( m, 1H ), 4.63 ( s, 1H ), 4.70-4.73 ( m, 2H ), 5.28 ( dd,  $J = 10.4$ , 1.6Hz, 1H ), 5.41 ( dd,  $J = 17.2$ , 1.6Hz, 1H ), 5.92-6.02 ( m, 1H )

## 第二工程

窒素 雰囲気 下、化合物 a 2 ( 3 6 4 m g、1 . 8 0 m m o l ) を T H F ( 3 . 5 m L ) に溶解 させ、ドライアイス アセトン で - 7 8 へ冷却 した。そこに 1 . 0 3 m o l / L D I B A L - H ヘキサン 溶液 ( 2 . 3 0 m L、2 . 3 3 m m o l ) を滴下 し、 - 7 8 で 2 時間 攪拌 した。アセトン でクエンチ 後、ロッシェル 塩水 溶液 を加えて 攪拌 し、酢酸 エチル で抽出 した。有機層 を飽和 食塩水 で洗浄 し、無水 硫酸 マグネシウム で乾燥 後、溶媒 を減圧 留去 し、化合物 a 3 ( 3 4 4 m g、収率 9 7 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.43-1.52 ( m, 1H ), 1.78-2.06 ( m, 4H ), 2.12-2.20 ( m, 1H ), 2.89-2.96 ( m, 1H ), 4.05-4.13 ( m, 1H ), 4.55 ( d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 2H ), 4.82 ( s, 1H ), 5.21 ( d,  $J = 10.4$ , 1.2Hz, 1H ), 5.30 ( dd,  $J = 17.4$ , 1.2Hz, 1H ), 5.87-5.98 ( m, 1H ), 9.71 ( d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H )

## 第三工程

化合物 a 3 ( 3 4 4 m g、1 . 7 5 m m o l ) をメタノール ( 3 . 5 m L ) に溶解 させ、パラトルエン スルホン酸 1 水和物 ( 3 3 . 2 m g、0 . 1 8 m m o l ) を加えて 室温 で終夜 攪拌 した。反応液 を濃縮 し、炭酸 水素 ナトリウム 水溶液 でクエンチ 後、酢酸 エチル で抽出 した。有機層 を飽和 食塩水 で洗浄 し、無水 硫酸 マグネシウム で乾燥 後、溶媒 を減圧 留去 した。得られた 残渣 をシリカゲル カラム クロマト グラフィー ( ヘキサン - 酢酸 エチル ) により 精製 して、化合物 a 4 ( 1 5 1 m g、収率 4 1 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.30-1.37 ( m, 1H ), 1.49-1.61 ( m, 2H ), 1.67-1.90 ( m, 2H ), 2.04-2.12 ( m, 1H ), 2.28-2.37 ( m, 1H ), 3.37 ( s, 3H ), 3.96-4.05 ( m, 1H ), 4.17 ( d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H ), 4.55 ( d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 2H ), 5.20 ( dd,  $J = 10.4$ , 1.2Hz, 1H ), 5.30 ( dd,  $J = 17.2$ , 1.6Hz, 1H ), 5.87-5.97 ( m, 1H )

## 第四工程

窒素 雰囲気 下、化合物 a 4 ( 1 5 1 m g、7 1 3  $\mu\text{m o l}$  ) と化合物 a 5 ( 2 3 5 m g、5 9 4  $\mu\text{m o l}$  ) をアセトニトリル ( 4 . 7 m L ) に溶解 させ、ドライアイス アセトニトリル で - 2 5 に冷却 した。この溶液 へ四塩化 スズ ( 1 0 5  $\mu\text{L}$ 、8 9 2  $\mu\text{m o l}$  ) を滴下 し、 - 1 5 で 3 時間 攪拌 した。飽和 炭酸 水素 ナトリウム 水溶液 でクエンチ 後、クロロホルム を加え、室温 で攪拌 後セライト 濾過 をした。クロロホルム で抽出 後、飽和 食塩水 で洗浄 した。無水 硫酸 マグネシウム で乾燥 後、溶媒 を減圧 留去 し、粗生成物 である 化合物 a 6 を得た。

得られた 化合物 a 6 を T H F ( 2 . 7 m L ) に溶解 させ、モルホリン ( 5 1 9  $\mu\text{L}$ 、5 . 9 5 m m o l )、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム ( 6 8 . 8 m g、6 0 . 0  $\mu\text{m o l}$  ) を加えて 室温 で 4 時間 攪拌 した。反応液 を濃縮 し、得られた 残渣 をアミノシリカゲル カラム クロマト グラフィー ( クロロホルム - アセトン ) により 精製 して、化合物 a 7 ( 1 0 3 m g、収率 5 1 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.45-1.52 ( m, 2H ), 1.58-1.67 ( m, 1H ), 1.71-1.88 ( m, 2H ), 2.00 ( d,  $J = 10.4\text{Hz}$ , 1H ), 2.63 ( s, 1H ), 4.20 ( d,  $J = 13.6\text{Hz}$ , 1H ), 4.83 ( s, 1H ), 5.23 ( d,  $J = 10.4\text{Hz}$ , 1H ), 5.26 ( d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 1H ), 5.34 ( d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H ), 6.26 ( d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H ), 7.24-7.32 ( m, 3H ), 7.49 ( d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H )

## 第五工程

化合物 a 7 ( 1 1 9 m g、3 5 3  $\mu\text{m o l}$  ) 及び 7 , 8 ジフロロ 6 , 1 1 ジヒド

ロジベンゾチエピン 11 オール (103 mg、388  $\mu\text{mol}$ ) を 50 wt% T3P の酢酸エチル溶液 (337 mg、530  $\mu\text{mol}$ ) に懸濁させ、100 にて終夜攪拌した。室温へ冷却した後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - アセトン) により精製して、化合物 a 8 (16.3 mg, 収率 8%) および化合物 a 9 を得た。

化合物 a 8 と化合物 a 9 は絶対立体構造を特定していないが、互いに単一なジアステレオマーである。

#### 化合物 a 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.15 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.61-1.87 (m, 4H), 2.02 (s, 1H), 4.14 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.01-5.03 (m, 2H), 5.34 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.40 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.66 (dd,  $J = 13.2, 2.0$  Hz, 1H), 5.80 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.72 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 3H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H).

LC/MSメソッド ; (2)、RT: 2.41 min

#### 化合物 a 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.46-1.55 (m, 2H), 1.63-1.86 (m, 4H), 2.63 (s, 1H), 3.74 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 5.30 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 5.38 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.00-7.17 (m, 5H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.40 (s, 2H).

LC/MSメソッド ; (2)、RT: 2.56 min

#### 第六工程

化合物 a 8 (30.1 mg, 52.0  $\mu\text{mol}$ ) を N, N - ジメチルアセトアミド (200  $\mu\text{L}$ ) に溶解させた。室温にてリチウムクロライド (10.9 mg, 258  $\mu\text{mol}$ ) を加え、90 にて 1.5 時間攪拌した。氷冷下、0.5 mol/L 塩酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチルで懸濁精製し、固体を濾取することにより、化合物 a 10 (10.1 mg, 収率 40%) を得た。

同様の方法により、化合物 a 9 から化合物 a 11 を得た。

化合物 a 10 と化合物 a 11 は絶対立体構造を特定していないが、互いに単一なジアステレオマーである。

#### 化合物 a 10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 1.48-1.91 (m, 5H), 2.09 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J = 13.6, 2.8$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.82 (dt,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.98-7.07 (m, 3H), 7.49 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H).

LC/MSメソッド ; (2)、RT: 2.11 min

#### 化合物 a 11

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.53-1.62 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.71 (s, 1H), 3.75 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 14.6, 2.4$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 5.18 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.08-7.19 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 3H).

LC/MSメソッド ; (2)、RT: 2.25 min

10

20

30

40

50



## 【0080】

本発明に係る化合物及び/又は本発明に係る化合物の親化合物は、インフルエンザウイルスにより誘発される症状及び/又は疾患に有用である。例えば、発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感などを伴う風邪様症状や、咽頭痛、鼻汁、鼻閉、咳、痰などの気道炎症状、腹痛、嘔吐、下痢といった胃腸症状、さらに、急性脳症、肺炎などの二次感染を伴う合併症の治療及び/又は予防、症状改善に有効である。

本発明に係る化合物はプロドラッグであるため、経口吸収性が高い、良好なバイオアベイラビリティを示す、良好なクリアランスを示す、肺移行性が高いなどの利点を有するため、優れた医薬品となりうる。

本発明に係る化合物の親化合物は、キャップ構造依存的エンドヌクレアーゼに対する阻害活性が高い、ウイルス特異的な酵素であるため選択性が高いなどの効果を有するため、副作用が軽減された医薬品となりうる。

さらに、本発明に係る化合物及び/又は本発明に係る化合物の親化合物は、代謝安定性が高い、溶解度が高い、経口吸収性が高い、良好なバイオアベイラビリティを示す、良好なクリアランスを示す、肺移行性が高い、半減期が長い、非タンパク結合率が高い、HERGチャネル阻害が低い、CYP阻害が低い、CPE (Cytotoxic Effect、細胞変性効果)抑制効果が認められ、及び/又は光毒性試験、Ames試験、遺伝毒性試験で陰性を示す、もしくは肝障害などの毒性を有さない等の利点も有する。したがって、本発明に係る化合物は、優れた医薬品となりうる。

## 【0081】

本発明に係る化合物及び/又は本発明に係る化合物の親化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明に係る化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。本発明の医薬組成物は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。

本発明に係る化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg~3000mg、好ましくは、約0.1mg~1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg~1000mg、好ましくは、約0.05mg~500mgを投与する。

## 【0082】

以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

## 【0083】

試験例1：キャップ依存的エンドヌクレアーゼ (CEN) 阻害活性の測定

## 1) 基質の調製

5'末端のGを2リン酸化修飾、且つ2'位の水酸基をメトキシル化修飾し、5'末端から6番目のUをCy3標識、3'末端をBHQ2標識した30merRNA (5'-pp-[m2'-O]GAA UAU (-Cy3) GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA-BHQ2-3'；日本バイオサービス社製)を購入し、EPIC ENTRE社製のスク립トキャップ (ScriptCap) システムを使ってcap構造を付加した (産物はm7G [5']-ppp-[5'] [m2'-O]GAA UAU (-Cy3) GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA (-BHQ2)-3')。これを変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動法にて分離・精製し、基質として使用した。

## 2) 酵素の調製

RNPは定法に従いウイルス粒子から調製した (参考文献：VIROLOGY(1976) 73, p327-338 OLGA M. ROCHOVANSKY)。具体的にはA/WSN/33ウイルス $1 \times 10^3$  PFU/mL、200  $\mu$ Lを10日齢発育鶏卵に接種し、37℃で2日間培養後、鶏卵のしょう尿液を回収した。20%スクロースを用

10

20

30

40

50

いた超遠心分離によりウイルス粒子を精製し、TritonX-100とリソレシチンを用いてウイルス粒子を可溶化後、30-70%グリセロール密度勾配を用いた超遠心分離によりRNP画分(50~70%グリセロール画分)を採取し、酵素液(約1nMのPB1・PB2・PA複合体を含む)として使用した。

### 3) 酵素反応

ポリプロピレン製の384穴プレートに酵素反応液(組成: 53 mM Tris-塩酸塩 (pH7.8)、1mM MgCl<sub>2</sub>、1.25 mM ジチオスレイトール、80mM NaCl、12.5%グリセロール、酵素液0.15 μL)を2.5 μL分注した。次にジメチルスルホキシド(DMSO)で段階的に希釈した被検化合物溶液0.5 μL、ポジティブコントロール(PC)及びネガティブコントロール(NC)には、DMSO 0.5 μLを加え、よく混合した。次に基質溶液(1.4nM基質RNA、0.05%Tween20)2 μLを加えて反応を開始し、室温で60分間インキュベートした後、反応液1 μLを10 μLのHi-Di Formamide溶液(サイジングマーカーとしてGeneScan 120 Liz Size Standardを含む: アプライドバイオシステム(ABI)社製。)に加え、反応を停止した。NCは反応開始前にEDTA(4.5mM)を加えることで予め反応を停止させた(表記濃度は全て終濃度である)。

10

### 3) 阻害率(IC<sub>50</sub>値)の測定

反応停止させた溶液を85℃で5分間加熱し、氷上で2分間急冷後、ABI PRIZM 3730ジェネティックアナライザで分析した。解析ソフトABI Genemapperによりキャップ依存のエンドヌクレアーゼ産物のピークを定量し、PC、NCの蛍光強度をそれぞれ0%阻害、100%阻害として被検化合物のCEN反応阻害率(%)を求めた後、カーブフィッティングソフトウェア(XLfit2.0: Model 205 (IDBS社製)など)を使ってIC<sub>50</sub>値を求めた。

20

参考例の化合物15についての測定結果を以下に示す。

参考例化合物15: IC<sub>50</sub> = 4.05 nM

【0084】

試験例2: CPE抑制効果確認試験

<材料>

・2% FCS E-MEM (MEM(Minimum Essential Medium) (Invitrogen) にカナマイシン及びFCSを添加して調整)

・0.5% BSA E-MEM (MEM(Minimum Essential Medium) (Invitrogen) にカナマイシン及びBSAを添加して調整)

30

・HBSS(hanks' Balanced Salt Solution)

・MDBK細胞

2% FCS E-MEMにて適当細胞数(3 × 10<sup>5</sup> /mL)に調整した。

・MDCK細胞

HBSSにて2回洗った後、0.5% BSA E-MEMにて適当細胞数(5 × 10<sup>5</sup> /mL)に調整した。

・Trypsin溶液

Trypsin from porcine pancreas (SIGMA) をPBS(-)にて溶解し、0.45umのフィルターにてフィルトレーションした。

・EnVision (PerkinElmer)

・WST-8 Kit (キシダ化学)

40

・10% SDS溶液

【0085】

<操作手順>

・被験試料の希釈、分注

培養液として、MDBK細胞使用時には2% FCS E-MEMを使用し、MDCK細胞使用時には0.5% BSA E-MEMを用いた。以下、ウイルス・細胞・被験試料の希釈に対し、同様の培養液を使用した。

予め被験試料を培養液で適度な濃度に希釈し、96 wellプレートに2~5倍段階希釈系列を作製した(50 μL/well)。抗Flu活性測定用、細胞毒性測定用の2枚作製した。各薬剤について3重測定を実施した。

50

MDCK細胞使用時には、抗Flu活性測定用のみ、細胞にTrypsinを最終濃度3ug/mLとなるように添加した。

・インフルエンザウイルスの希釈、分注

予め、インフルエンザウイルスを培養液で適当な濃度に希釈し、被験試料が入った96 wellプレートに50  $\mu$ L/wellずつ分注した。細胞毒性測定用のプレートには、培養液を50  $\mu$ L/wellずつ分注した。

・細胞の希釈、分注

適当細胞数に調整した細胞を、被験試料が入った96 wellプレートに100  $\mu$ L/wellずつ分注した。

プレートミキサーで混和し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで培養する。抗Flu活性測定用、細胞毒性測定用共に、3日間培養した。

・WST-8の分注

3日間培養した96 wellプレートを肉眼、顕微鏡下で観察し、細胞の形態・結晶の有無等を確認した。プレートから細胞を吸わないように上清を除いた。

WST-8 Kitを、培養液にて10倍希釈し、このWST-8溶液を各wellに100  $\mu$ Lずつ分注した。プレートミキサーにて混和の後、CO<sub>2</sub>インキュベーターで1~3時間培養した。

抗Flu活性測定用プレートについては、培養後、各wellに10% SDS溶液を10uLずつ分注し、ウイルスを不活化した。

・吸光度の測定

混和した96wellプレートを、EnVisionで450 nm/620 nmの2波長で吸光度を測定した。

【0086】

<各測定項目値の算出>

次の様な計算式に基づきMicrosoft Excelまたは同等の計算処理能力を有するプログラムを使用し算出した。

・50% インフルエンザ感染細胞死阻害濃度 (EC<sub>50</sub>)算出

$$EC_{50} = 10^Z$$

$$Z = (50\% - \text{High } \%) / (\text{High } \% - \text{Low } \%) \times \{ \log(\text{High conc.}) - \log(\text{Low conc.}) \} + \log(\text{High conc.})$$

参考例の化合物15および実施例化合物I-001についての測定結果を以下に示す。

参考例化合物15 : EC50 = 3.76 nM

実施例化合物I-001 : EC50 = 5.14 nM

【0087】

試験例3 : CYP阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化(CYP1A2)、トルブタミドのメチル-水酸化(CYP2C9)、メフェニトインの4'-水酸化(CYP2C19)、デキストロメトルファン(O脱メチル化(CYP2D6)、テルフェナジンの水酸化(CYP3A4)を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価する。

【0088】

反応条件は以下のとおり：基質、0.5  $\mu$ mol/L エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、100  $\mu$ mol/L トルブタミド(CYP2C9)、50  $\mu$ mol/L S-メフェニトイン(CYP2C19)、5  $\mu$ mol/L デキストロメトルファン(CYP2D6)、1  $\mu$ mol/L テルフェナジン(CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、37；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム0.2 mg タンパク質/mL；本発明化合物濃度、1、5、10、20  $\mu$ mol/L(4点)。

【0089】

96穴プレートに反応溶液として、50 mmol/L HEPES緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成に加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始する。37、15分間反応した後、メタノール/

10

20

30

40

50

アセトニトリル = 1 / 1 ( V / V ) 溶液を添加することで反応を停止する。3000 rpm、15分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン ( CYP1A2代謝物 ) を蛍光マルチラベルカウンタで定量し、トルブタミド水酸化体 ( CYP2C9代謝物 )、メフェニトイン4'水酸化体 ( CYP2C19代謝物 )、デキストロルファン ( CYP2D6代謝物 )、テルフェナジンアルコール体 ( CYP3A4代謝物 ) を LC / MS / MS で定量する。

#### 【0090】

本発明化合物を溶解した溶媒である DMSO のみを反応系に添加したものをコントロール ( 100% ) とし、溶媒に加えた本発明化合物の各濃度における残存活性 ( % ) を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により  $IC_{50}$  を算出する。

10

#### 【0091】

##### 試験例4：BA試験

##### 経口吸収性の検討実験材料と方法

- (1) 使用動物：マウスあるいはSDラットを使用する。
- (2) 飼育条件：マウスあるいはSDラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。
- (3) 投与量、群分けの設定：経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与する。以下のように群を設定する。(化合物ごとで投与量は変更有)
- 経口投与 1 ~ 30 mg / kg ( n = 2 ~ 3 )
- 静脈内投与 0.5 ~ 10 mg / kg ( n = 2 ~ 3 )
- (4) 投与液の調製：経口投与は溶液または懸濁液として投与する。静脈内投与は可溶化して投与する。
- (5) 投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与する。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与する。
- (6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC / MS / MS を用いて測定する。
- (7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラム WinNonlin (登録商標) を用いて血漿中濃度 時間曲線下面積 ( AUC ) を算出し、経口投与群と静脈内投与群の AUC から本発明化合物のバイオアベイラビリティ ( BA ) を算出する。

20

30

#### 【0092】

##### 試験例5：代謝安定性試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価する。

#### 【0093】

ヒト肝ミクロソーム 0.5 mg タンパク質 / mL を含む 0.2 mL の緩衝液 ( 50 mmol / L Tris - HCl pH 7.4、150 mmol / L 塩化カリウム、10 mmol / L 塩化マグネシウム ) 中で、1 mmol / L NADPH 存在下で 37、0分あるいは30分間反応させる ( 酸化反応 )。反応後、メタノール / アセトニトリル = 1 / 1 ( v / v ) 溶液の 100  $\mu$  L に反応液 50  $\mu$  L を添加、混合し、3000 rpm で15分間遠心する。その遠心上清中の本発明化合物を LC / MS / MS にて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算する。なお、加水分解反応は NADPH 非存在下で、グルクロン酸抱合反応は NADPH に換えて 5 mmol / L UDP - グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施する。

40

#### 【0094】

##### 試験例6：CYP3A4 蛍光 MBI 試験

CYP3A4 蛍光 MBI 試験は、代謝反応による本発明化合物の CYP3A4 阻害の増強を調べる試験である。CYP3A4 酵素 ( 大腸菌発現酵素 ) により 7 - ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン ( 7 - BFC ) が脱ベンジル化されて、蛍光を発する代謝物

50

7 - ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン (7 - HFC) が生じる。7 - HFC 生成反応を指標として CYP3A4 阻害を評価する。

【0095】

反応条件は以下のとおり：基質、5.6  $\mu\text{mol/L}$  7 - BFC；プレ反応時間、0 または 30 分；反応時間、15 分；反応温度、25 (室温)；CYP3A4 含量 (大腸菌発現酵素)、プレ反応時 62.5  $\text{pmol/mL}$ 、反応時 6.25  $\text{pmol/mL}$  (10 倍希釈時)；本発明化合物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  (6 点)。

【0096】

96 穴プレートにプレ反応液として K - Pi 緩衝液 (pH 7.4) 中に酵素、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の 96 穴プレートに基質と K - Pi 緩衝液で 1/10 希釈されるようにその一部を移行し、補酵素である NADPH を添加して指標とする反応を開始し (プレ反応無)、所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5  $\text{mol/L}$  Tris (トリスヒドロキシアミノメタン) = 4/1 (V/V) を加えることによって反応を停止する。また残りのプレ反応液にも NADPH を添加しプレ反応を開始し (プレ反应有)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質と K - Pi 緩衝液で 1/10 希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始する。所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5  $\text{mol/L}$  Tris (トリスヒドロキシアミノメタン) = 4/1 (V/V) を加えることによって反応を停止する。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である 7 - HFC の蛍光値を測定する。(Ex = 420 nm、Em = 535 nm)

10

20

【0097】

本発明化合物を溶解した溶媒である DMSO のみを反応系に添加したものをコントロール (100%) とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性 (%) を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC<sub>50</sub> を算出する。IC<sub>50</sub> 値の差が 5  $\mu\text{mol/L}$  以上の場合を (+) とし、3  $\mu\text{mol/L}$  以下の場合を (-) とする。

【0098】

試験例 7: Fluctuation Ames Test

本発明化合物の変異原性を評価した。

30

凍結保存しているネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98 株、TA100 株) 20  $\mu\text{L}$  を 10 mL 液体栄養培地 (2.5% Oxoid nutrient broth No. 2) に接種し 37 にて 10 時間、振盪前培養する。TA98 株は 9 mL の菌液を遠心 (2000  $\times$  g、10 分間) して培養液を除去する。9 mL の Micro F 緩衝液 (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: 3.5 g/L、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1 g/L、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 1 g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物: 0.25 g/L、MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O: 0.1 g/L) に菌を懸濁し、110 mL の Exposure 培地 (ビオチン: 8  $\mu\text{g/mL}$ 、ヒスチジン: 0.2  $\mu\text{g/mL}$ 、グルコース: 8 mg/mL を含む Micro F 緩衝液) に添加する。TA100 株は 3.16 mL 菌液に対し Exposure 培地 120 mL に添加し試験菌液を調製する。本発明化合物 DMSO 溶液 (最高用量 50 mg/mL から 2~3 倍公比で数段階希釈)、陰性対照として DMSO、陽性対照として非代謝活性化条件では TA98 株に対しては 50  $\mu\text{g/mL}$  の 4 - ニトロキノリン - 1 - オキシド DMSO 溶液、TA100 株に対しては 0.25  $\mu\text{g/mL}$  の 2 - (2 - フリル) - 3 - (5 - ニトロ - 2 - フリル) アクリルアミド DMSO 溶液、代謝活性化条件では TA98 株に対して 40  $\mu\text{g/mL}$  の 2 - アミノアントラセン DMSO 溶液、TA100 株に対しては 20  $\mu\text{g/mL}$  の 2 - アミノアントラセン DMSO 溶液それぞれ 12  $\mu\text{L}$  と試験菌液 588  $\mu\text{L}$  (代謝活性化条件では試験菌液 498  $\mu\text{L}$  と S9 mix 90  $\mu\text{L}$  の混合液) を混和し、37 にて 90 分間、振盪培養する。本発明化合物を暴露した菌液 460  $\mu\text{L}$  を、Indicator 培地 (ビオチン: 8  $\mu\text{g/mL}$ 、ヒスチジン: 0.2  $\mu\text{g/mL}$ 、グルコース: 8 mg/mL、プロモクレゾールパープル: 37

40

50

5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を含むMicroF緩衝液) 2300  $\mu\text{L}$ に混和し50  $\mu\text{L}$ ずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37にて3日間、静置培養する。アミノ酸(ヒスチジン)合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを(-)、陽性のものを(+ )として示す。

#### 【0099】

##### 試験例8：hERG試験

本発明化合物の心電図QT間隔延長リスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG)チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流 $\text{K}^+$ 電流( $\text{I}_{\text{Kr}}$ )への本発明化合物の作用を検討する。

全自動パッチクランプシステム(PatchXpress 7000A、Axon Instruments Inc.)を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80mVの膜電位に保持した後、+40mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発される $\text{I}_{\text{Kr}}$ を記録する。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液( $\text{NaCl}$ :135 mmol/L、 $\text{KCl}$ :5.4 mmol/L、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ :0.3 mmol/L、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ :1.8 mmol/L、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ :1 mmol/L、グルコース:10 mmol/L、HEPES(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンサルホン酸):10 mmol/L、 $\text{pH}=7.4$ )を室温で、10分間細胞に適用させる。得られた $\text{I}_{\text{Kr}}$ から、解析ソフト(DataXpress ver.1、Molecular Devices Corporation)を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測する。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群(0.1%ジメチルスルホキシド溶液)と比較して、本発明化合物の $\text{I}_{\text{Kr}}$ への影響を評価する。

#### 【0100】

##### 試験例9：溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、1% DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10 mmol/L化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液2  $\mu\text{L}$ をそれぞれJP-1液(塩化ナトリウム2.0 g、塩酸7.0 mLに水を加えて1000 mLとする)、JP-2液(リン酸二水素カリウム3.40 gおよび無水リン酸水素二ナトリウム3.55 gを水に溶かし1000 mLとしたもの1容量に水1容量を加える)198  $\mu\text{L}$ に添加する。室温で1時間振盪させた後、混液を濾過する。各濾液をメタノール/水=1/1(V/V)にて10倍希釈し、絶対検量線法によりLC/MSを用いて濾液中濃度を測定する。

#### 【0101】

##### 試験例10：粉末溶解度試験

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器にJP-1液(塩化ナトリウム2.0 g、塩酸7.0 mLに水を加えて1000 mLとした)、JP-2液(pH6.8のリン酸塩緩衝液500 mLに水500 mLを加えた)、20 mmol/L タウロコール酸ナトリウム(TCA)/JP-2液(TCA1.08 gにJP-2液を加え100 mLとする)を200  $\mu\text{L}$ ずつ添加する。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加する。密閉して37で1時間振とう後に濾過し、各濾液100  $\mu\text{L}$ にメタノール100  $\mu\text{L}$ を添加して2倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないことを確認し、密閉して振とうする。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明化合物を定量する。

#### 【0102】

##### 試験例11 Ames試験

サルモネラ菌(Salmonella typhimurium)TA98、TA100、TA1535、TA1537および大腸菌(Escherichia coli)W

P 2 u v r A を試験菌株として用い、プレインキュベーション法による非代謝活性化条件下および代謝活性化条件下において A m e s 試験を実施し、本発明に係る化合物の遺伝子突然変異誘発性の有無を調べる。

【 0 1 0 3 】

試験例 1 2 光溶血試験

本発明化合物を目的の濃度で溶解させ、マイクロプレート上において、ヒツジ脱繊維血から調製した 0 . 1 ~ 0 . 0 0 0 8 % 濃度の赤血球浮遊液 ( 2 . 5 v / v % ) と混合し、紫外線蛍光ランプ ( G L 2 0 S E ランプ、三共電気および F L 2 0 S B L B ランプ、パナソニック ) を用いて U V A および U V B 領域での光照射 ( 1 0 J / c m <sup>2</sup> 、 2 9 0 ~ 4 0 0 n m ) を行う。光照射終了後の混合液を採取し、遠心を行う。遠心後の上清を採取しマイクロプレートに移した後、上清の吸光度 ( 5 4 0 または 6 3 0 n m ) を測定、吸光度を基にした判定を行う。5 4 0 および 6 3 0 n m での吸光度は、それぞれ生体膜損傷 ( 光溶血率 % ) および脂質膜過酸化 ( メトヘモグロビン産生 ) の指標とする。光溶血率が 1 0 % 未満であり、6 3 0 n m での吸光度の変化量が 0 . 0 5 未満の場合を ( - ) とし、光溶血率が 1 0 % 以上であり、6 3 0 n m での吸光度の変化量が 0 . 0 5 以上の場合を ( + ) とする。

10

【 0 1 0 4 】

製剤例

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

20

製剤例 1 : 錠剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

【 0 1 0 5 】

製剤例 2 : カプセル剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを均一に混合して粉末または細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

【 0 1 0 6 】

製剤例 3 : 顆粒剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

30

【 0 1 0 7 】

製剤例 4 : 口腔内崩壊錠

本発明化合物および結晶セルロースを混合し、造粒後打錠して口腔内崩壊錠とする。

【 0 1 0 8 】

製剤例 5 : ドライシロップ

本発明化合物および乳糖を混合し、粉碎、整粒、篩別して適当な大きさのドライシロップとする。

40

【 0 1 0 9 】

製剤例 6 : 注射剤

本発明化合物およびリン酸緩衝液を混合し、注射剤とする。

【 0 1 1 0 】

製剤例 7 : 点滴剤

本発明化合物およびリン酸緩衝液を混合し、点滴剤とする。

【 0 1 1 1 】

製剤例 8 : 吸入剤

本発明化合物および乳糖を混合し細かく粉碎することにより、吸入剤とする。

【 0 1 1 2 】

製剤例 9 : 軟膏剤

50

本発明化合物およびワセリンを混合し、軟膏剤とする。

【0113】

製剤例10：貼付剤

本発明化合物および粘着プasterなどの基剤を混合し、貼付剤とする。

【産業上の利用可能性】

【0114】

本発明に係る化合物は、体内への吸収後にキャップ依存的エンドヌクレアーゼ（CEN）阻害活性を有する。本発明に係る化合物は、インフルエンザウイルスに感染することにより誘発される症状及び／又は疾患の治療及び／又は予防剤として有用な医薬となり得る。



---

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 MA13 MA17 MA23 MA28  
MA32 MA35 MA37 MA41 MA44 MA52 NA14 NA15 ZB33